



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2906698 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.31
(86)	European Application Nr.	13777458.4
(86)	European Filing Date	2013.10.08
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.19
(30)	Priority	2012.10.09, US, 201261711514 P 2013.03.13, US, 201361779137 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Sanofi, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	DUFFIELD, Jeremy, 3545 John Hopkins CourtSuite 210, San Diego, California 92121, USA BHAT, Balkrishen, 3545 John Hopkins CourtSuite 210, San Diego, California 92121, USA MACKENNA, Deidre, 3545 John Hopkins CourtSuite 210, San Diego, California 92121, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR TREATMENT OF ALPORT SYNDROME
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/163258 DOMINIC COSGROVE: "Glomerular pathology in Alport syndrome: a molecular perspective", PEDIATRIC NEPHROLOGY, vol. 27, no. 6, 1 April 2011 (2011-04-01), pages 885-890, XP55094836, ISSN: 0931-041X, DOI: 10.1007/s00467-011-1868-z OLIVER GROSS ET AL: "Treatment of Alport syndrome: beyond animal models", KIDNEY INTERNATIONAL, vol. 76, no. 6, 17 June 2009 (2009-06-17), pages 599-603, XP55094837, ISSN: 0085-2538, DOI: 10.1038/ki.2009.223 SAAL SAMUEL ET AL: "MicroRNAs and the kidney: coming of age", CURRENT OPINION IN NEPHROLOGY AND HYPERTENSION, RAPID SCIENCE, LONDON, GB, vol. 18, no. 4, 3 July

2009 (2009-07-03), pages 317-323, XP008146126, ISSN: 1062-4813, DOI: 10.1097/MNH.0B013E32832C9DA2

JIN CHEN ET AL: "Relation between MicroRNA Expression in Peritoneal Dialysis Effluent and Peritoneal Transport Characteristics", DISEASE MARKERS, vol. 33, no. 1, April 2012 (2012-04), pages 35-42, XP055094926, ISSN: 0278-0240, DOI: 10.3233/DMA-2012-0901

DAMIEN NOONE ET AL: "An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome", PEDIATRIC NEPHROLOGY, vol. 28, no. 7, 18 August 2012 (2012-08-18), pages 1025-1036, XP55094834, ISSN: 0931-041X, DOI: 10.1007/s00467-012-2272-z

CHEUK-CHUN SZETO ET AL: "Micro-RNA Expression in the Urinary Sediment of Patients with Chronic Kidney Diseases", DISEASE MARKERS, vol. 33, no. 3, 28 September 2012 (2012-09-28), pages 137-144, XP055094930, ISSN: 0278-0240, DOI: 10.3233/DMA-2012-0914

X. ZHONG ET AL: "Smad3-Mediated Upregulation of miR-21 Promotes Renal Fibrosis", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 22, no. 9, 18 August 2011 (2011-08-18), pages 1668-1681, XP55094890, ISSN: 1046-6673, DOI: 10.1681/ASN.2010111168

SANJEEV AKKINA ET AL: "MicroRNAs in kidney function and disease", TRANSLATIONAL RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 157, no. 4, 3 February 2011 (2011-02-03), pages 236-240, XP028368085, ISSN: 1931-5244, DOI: 10.1016/J.TRSL.2011.01.011 [retrieved on 2011-01-25]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Modifisert oligonukleotid bestående av 12 til 25 bundne nukleosider, for
anvendelse i en metode for å behandle Alport-syndrom, omfattende administrasjon
til et individ som har eller har mistanke om å ha Alport-syndrom, av det modifiserte
5 oligonukleotidet, hvor nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er
komplementært til miR-21.
2. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge krav 1, hvor (i) individet har
blitt diagnostisert med Alport-syndrom før administrasjon av det modifiserte
10 oligonukleotidet, eller (ii) individet, før administrasjon av det modifiserte
oligonukleotidet, ble bestemt å ha et økt nivå av miR-21 i individets nyre, urin eller
blod.
3. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de
15 foregående krav, hvor administrasjon:
 - a. forbedrer nyrefunksjonen;
 - b. forsinker inntreden av sluttstadiet i nyresykdom;
 - c. forsinker tiden til dialyse;
 - d. forsinker tid til nyretransplantasjon; og / eller
 - 20 e. forbedrer levealder.
4. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de
foregående krav, hvor administrasjon:
 - a. reduserer hematuri;
 - 25 b. forsinker inntreden av hematuri;
 - c. reduserer proteinuri;
 - d. forsinker inntreden av proteinuri;
 - e. reduserer nyrefibrose;
 - f. bremser videre progresjon av fibrose; og / eller
 - 30 g. stopper videre progresjon av fibrose.
5. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de
foregående krav, hvor individet:
 - (i) har en mutasjon valgt fra en mutasjon i genet som koder for alfa-3-
35 kjeden av type IV kollagen, en mutasjon i genet som koder for alfa-4-
kjeden av type IV kollagen, eller en mutasjon i genet som koder for alfa-
5-kjeden av type IV kollagen ;

- (ii) er mannlig;
- (iii) er kvinnelig;
- (iv) er identifisert som å ha hematuri og/eller proteinuri;
- (v) har redusert nyrefunksjon; og/eller
- 5 (vi) har behov for forbedret nyrefunksjon.

6. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, omfattende:

- a. måling av urea nitrogen i individets blod;
- 10 b. måling av kreatinin i individets blod;
- c. måling av kreatinin klarering i individet;
- d. måling av proteinuri i individet;
- e. måling av albumin:kreatinin-forhold i individet;
- f. måling av glomerulær filtreringshastighet i individet;
- 15 g. måling av cystatin C i individet;
- h. måling av β -spor-protein i individets blod;
- i. måling av 2-mikroglobulin i individets blod;
- j. måling av N-acetyl- β -D-glukosaminidaseprotein i individets urin;
- k. måling av neutrofil gelatinase-assosiert lipocalinprotein i individets urin;
- 20 l. måling av nyreskade molekul-1-protein i individets urin;
- m. måling av interleukin-18-protein i individets urin;
- n. måling av monocytt kjemotiltrekkende proteinnivåer i individets urin;
- o. måling av bindevevsvekstfaktornivåer i individets urin;
- p. måling av kollagen IV-fragmenter i individets urin;
- 25 q. måling av kollagen III fragmenter i individets urin; og / eller
- r. måling av podocytteproteinnivåer i individets urin, hvor podocytteproteinet er valgt fra nefrin og podocin.

7. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor administrasjon forbedrer en eller flere markører av nyrefunksjon i individet, valgt fra:

- a. redusert blodureanitrogen i individet;
- b. redusert kreatinin i individets blod;
- c. forbedret kreatinin klarering i individet;
- 35 d. redusert proteinuri i individet;
- e. redusert albumin:kreatinin-forhold i individet;
- f. forbedret glomerulær filtreringshastighet i individet;
- g. redusert cystatin-C i individets blod;

- h. redusert β -spør-protein i individets blod;
 - i. redusert 2-mikroglobulin i individets blod;
 - j. redusert N-acetyl- β -D-glukosaminidaseprotein i individets urin;
 - k. redusert neutrofil gelatinase-assosiert lipocalinprotein i individets urin;
 - 5 l. redusert nyreskade molekul-1-protein i individets urin;
 - m. redusert interleukin-18-protein i individets urin;
 - n. redusert monocytt kjemotiltrekkende proteinnivåer i individets urin;
 - o. redusert bindevevsvekstfaktornivåer i individets urin;
 - p. redusert kollagen IV-framenter i individets urin;
 - 10 q. redusert kollagen III framenter i individets urin; og / eller
 - r. redusert podocytproteinivåer i individets urin, hvor podocytproteinet er valgt fra nefrin og podocin.
8. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
- 15 kravene 4, 6 eller 7, hvor proteinuri er albuminuri, for eksempel høy normal albuminuri, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.
9. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de
- foregående krav, hvor Alport syndrom er den X-koblede formen av Alport syndrom
- 20 eller den autosomale formen av Alport syndrom.
10. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 9, hvor:
- a. individet er mannlig og Alport-syndromet er den X-koblede formen av Alport-syndrom;
 - 25 b. individet er mannlig og Alport-syndromet er den autosomale formen av Alport-syndrom;
 - c. individet er kvinnelig og Alport-syndromet er den X-koblede formen av Alport-syndrom; eller
 - d. individet er kvinnelig og Alport-syndromet er den autosomale formen av
 - 30 Alport-syndrom.
11. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 10(ii) eller krav 10(iv), hvor individet har:
- a. en mutasjon i genet som koder for alfa-3-kjeden av type IV kollagen;
 - 35 eller
 - b. en mutasjon i genet som koder for alfa-4-kjeden av type IV kollagen.

12. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 9, hvor Alport-syndrom er den autosomale recessive formen av Alport-syndrom.
13. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 9, hvor Alport-syndrom er den autosomale dominerende formen av Alport-syndrom.
14. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, omfattende administrasjon av minst en ytterligere terapi valgt fra en angiotensin II-omdannende enzyminhibitor, eventuelt valgt fra kaptopril, enalapril, lisinopril, benazepril, kinapril, fosinopril og ramipril, en angiotensin II-reseptorblokker som eventuelt er valgt fra kandesartan, irbesartan, olmesartan, losartan, valsartan, telmisartan og eprosartan, et anti-hypertensivt middel, en vitamin D-analog, et oralt fosfatbindemiddel, dialyse og nyretransplantasjon.
15. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte krav, hvor nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er minst 90% komplementær, er minst 95% komplementær, eller er 100% komplementær til nukleobasesekvensen til miR-21 som definert i SEQ ID NO: 1.
16. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte krav, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 15 til 25 koblede nukleosider, for eksempel hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 eller 22 koblede nukleosider.
17. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte krav, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst ett modifisert nukleosid, eventuelt valgt fra et S-cEt-nukleosid, et 2'-O-metoksyetyl nukleosid og et LNA-nukleosid.
18. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte krav, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst en modifisert internukleosidbinding, eller hvor hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er en modifisert internukleosidbinding; eventuelt hvor den modifiserte internukleosidbindingen er en fosforotioat internukleosidkobling.
19. Modifisert oligonukleotid av strukturen 5'-A_EC_SATC_SAGTC_STGAU_SAAGC_STA_E-3', hvor nukleosider som ikke blir fulgt av en senket bokstav er β-D-deoksyribonukleosider; nukleosider fulgt av et senket "E" er 2'-MOE nukleosider;

nukleosider fulgt av et senket "S" er S-cEt nukleosider, og hver internukleosidkobling er en fosforotioat internukleosidkobling, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle Alport syndrom.