



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2922554 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C12N 15/67 (2006.01)**  
**A61P 37/06 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2022.06.07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.02.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 13779667.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2013.10.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2015.09.30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (30) | Priority                                                                   | 2012.11.26, US, 201261729933 P      2013.05.31, US, 201361829359 P<br>2012.12.14, US, 201261737224 P      2013.05.31, US, 201361829372 P<br>2013.01.31, US, 201361758921 P      2013.06.27, US, 201361839903 P<br>2013.03.09, US, 201361775509 P      2013.07.03, US, 201361842709 P<br>2013.03.14, US, 201361781139 P      2013.07.23, US, 201361857436 P                                                                                                      |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (73) | Proprietor                                                                 | ModernaTX, Inc., 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (72) | Inventor                                                                   | CHAKRABORTY, Tirtha, 153 Woburn Street, Medford, Massachusetts 02155, USA<br>BANCEL, Stephane, 200 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139,<br>USA<br>HOGE, Stephen G., 66 Summit Avenue, Brookline, MA 02446, USA<br>ROY, Atanu, 115 Hill Street 9, Stoneham, Massachusetts 02180, USA<br>DE FOUGEROLLES, Antonin, Avenue Neptune 15, 1410 Waterloo, Belgia<br>AFEYAN, Noubar B., 1 Memorial Drive 7th Floor, Cambridge, Massachusetts 02142,<br>USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

---

(54) Title      **TERMINALLY MODIFIED RNA**

(56) References  
Cited: WO-A2-2011/012316, WO-A2-2012/009644, WO-A1-2012/045075, WO-A1-2012/019630,  
WO-A2-2012/019168, WO-A1-2013/090648, US-A1- 2012 251 618  
B. R. ANDERSON ET AL: "Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by  
diminishing PKR activation", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 38, no. 17, 1 September 2010  
(2010-09-01), pages 5884-5892, XP055041208, ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gkq347  
KATALIN KARIKÓ ET AL: "Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification  
eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding  
mRNA", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 39, no. 21, 1  
November 2011 (2011-11-01), pages e142-1, XP002696190, ISSN: 1362-4962, DOI:  
10.1093/NAR/GKR695 [retrieved on 2011-09-02]

KARIKÓ KATALIN ET AL: "Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 16, no. 11, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 1833-1840, XP002614742, ISSN: 1525-0024, DOI: 10.1038/MT.2008.200

LILI YANG ET AL: "miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 209, no. 9, 27 August 2012 (2012-08-27), pages 1655-1670, XP055594915, US ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/jem.20112218

A. ANNONI ET AL: "In vivo delivery of a microRNA-regulated transgene induces antigen-specific regulatory T cells and promotes immunologic tolerance", BLOOD, vol. 114, no. 25, 10 December 2009 (2009-12-10), pages 5152-5161, XP055085822, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2009-04-214569

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.** Lipidnanopartikkelformulering av et mRNA for målrettet ekspresjon av et polypeptid av interesse i spesifikke celletyper, mRNA omfattende

- (a) 5' utranslatert region
- (b) region av koblede nukleosider som koder for polypeptidet av interesse;
- (c) 3' utranslatert region som omfatter minst ett mikroRNA-bindingssted for et mikroRNA uttrykt i en spesifikk celletype slik at mRNA-ekspresjon kan reduseres, hvori mRNA er målrettet for nedbrytning eller redusert translasjon i nærvær av mikroRNA'et; og
- (d) 3'-haleregion av koblede nukleosider,

hvor uracil eller uridin i mRNA erstattes til 100 % med henholdsvis en modifisert uracil eller modifisert uridin.

**2.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori hvilken som helst av regionene (a) - (d) i krav 1 omfatter minst én pseudouridinanalog,

hvor valgfritt pseudouridinanalogen er 1-metylpseudouridin, i hvilket tilfelle mRNA'et eventuelt ytterligere omfatter det modifiserte nukleosid 5-metylcytidin.

**3.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori minst én region av mRNA er kodonoptimalisert, eventuelt hvori regionen av koblede nukleosider som koder for polypeptidet av interesse, er kodonoptimalisert.

**4.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori 5' UTR er den native 5'UTR av det kodede polypeptidet.

**5.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori 5'UTR omfatter en translasjonsinitieringssekvens valgt fra gruppen bestående av Kozak-sekvens og et internt ribosominngangssted (IRES).

**6.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori 5'UTR er en strukturert UTR.

- 7.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, som omfatter minst én 5'-kapselstruktur, hvori eventuelt den minst ene 5'-kapselstrukturen velges fra gruppen bestående av Cap0, Cap1, ARCA, inosin, N1-metyl-guanosin, 2'fluor-guanosin, 7-deaza-guanosin, 8-okso-guanosin, 2-amino-guanosin, LNA-guanosin, 2-azido-guanosin, Cap2, Cap4 og CAP-003 - CAP-225.
- 8.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori det minst ene mikroRNA-bindingsstedet er for et immuncelle-spesifikt mikroRNA, hvori eventuelt det immuncellespesifikke mikroRNA velges fra gruppen bestående av miR-122, miR-142- 3p, miR-142-5p, miR-146a og miR-146b.
- 9.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori 3'-haleregionen til koblede nukleosider videre omfatter et kjedeterminerende nukleosid, hvori det kjedeterminerende nukleosidet eventuelt velges fra gruppen bestående av 3'-deoksyadenosin (cordycepin), 3'-deoksyuridin, 3'-deoksyctosin, 3'-deoksyguanosin, 3'-deoksytymin, 2',3'-dideoksynukleosider, 2',3'-dideoksyadenosin, 2',3'-dideoksyuridin, 2',3'-dideoksyctosin, 2',3'-dideoksyguanosin, 2',3'-dideoksytymin, et 2'-deoksynukleosid og -O-metylnukleosid.
- 10.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori 3'-haleregionen omfatter en stammeløkkesevens.
- 11.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 1, hvori 5'UTR omfatter minst én translasjonsforsterkerelement (TEE)-sekvens.
- 12.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det minst ene mikroRNA-bindingsstedet er for miR-142-3p.
- 13.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori mRNA omfatter minst to mikroRNA-bindingssteder.
- 14.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 13, hvori mikroRNA-bindingsstedene er de samme.

**15.** Lipidnanopartikkelformuleringen ifølge krav 13, hvori mikroRNA-bindingsstedene er forskjellige.

**16.** Lipidnanopartikkelformulering av et mRNA som definert i hvilket som helst av kravene 1-15, for bruk i en terapeutisk metode hvori ekspresjon av mRNA er målrettet mot spesifikke celletyper.