



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2946022 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/70 (2006.01)
C12Q 1/6876 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.09
(86)	European Application Nr.	14703438.3
(86)	European Filing Date	2014.01.17
(87)	The European Application's Publication Date	2015.11.25
(30)	Priority	2013.01.17, EP, 13305053
(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
(73)	Proprietor	ABIVAX, 5 rue de la Baume, 75008 Paris, Frankrike Centre National de la Recherche Scientifique, 3, rue Michel Ange, 75794 Paris Cedex 16, Frankrike UNIVERSITE DE MONTPELLIER, 163 rue Auguste Broussonnet, 34090 Montpellier, Frankrike Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, Frankrike
(72)	Inventor	TAZI, Jamal, 4 rue Condorcet, F-34830 Clapiers, Frankrike SCHERRER, Didier, 26 avenue des Sabines, F-34170 Castelnau Le Lez, Frankrike GARCEL, Aude, 5 avenue Monteroni d'ArbiaLe Palais Vinci DO2, F-34920 Le Cres, Frankrike CAMPOS, Noëlie, 20 rue des Droits de l'HommeRésidence Villa Borghese A32, F- 34920 Le Cres, Frankrike NAJMAN, Romain, 29b rue du 11 novembre 1918, F-94240 L'hay Les Roses, Frankrike MAHUTEAU-BETZER, Florence, 36 avenue Hoche, F-78470 Saint Remy Les Chevreuse, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **MIRNA-124 AS A BIOMARKER**

(56) References
Cited: WO-A2-2007/042899
WO-A2-2009/085234
WO-A2-2009/132273
WO-A2-2010/143169

BING ZENG ET AL: "Epigenetic regulation of miR-124 by Hepatitis C Virus core protein promotes migration and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by targeting SMYD3", FEBS LETTERS, vol. 586, no. 19, 1 September 2012 (2012-09-01), pages 3271-3278, XP055064924, ISSN: 0014-5793, DOI: 10.1016/j.febslet.2012.06.049

KENNETH W WITWER ET AL: "Relationships of PBMC microRNA expression, plasma viral load, and CD4+ T-cell count in HIV-1-infected elite suppressors and viremic patients", RETROVIROLOGY, vol. 9, no. 1, 1 January 2012 (2012-01-01) , page 5, XP055034302, ISSN: 1742-4690, DOI: 10.1186/1742-4690-9-5

MARCO PACIFICI ET AL: "Cerebrospinal fluid miRNA profile in HIV-encephalitis", JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY, vol. 228, no. 5, 28 January 2013 (2013-01-28), pages 1070-1075, XP055064929, ISSN: 0021-9541, DOI: 10.1002/jcp.24254

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. *In vitro* eller *ex vivo*-anvendelse av minst ett miRNA, idet det minst ene miRNA-et er miR-124, som en biomarkør av en virusinfeksjon, eller av en effekt av en terapeutisk
5 behandling av virusinfeksjonen.

2. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori et målt uttrykksnivå for miR-124 i en isolert biologisk prøve sammenlignes med en kontrollreferanseverdi, og hvori en modulasjon av det målte nivået i forhold til kontrollreferanseverdien er en indikasjon på en virusinfeksjon eller av
10 en effekt av en terapeutisk behandling av virusinfeksjonen.

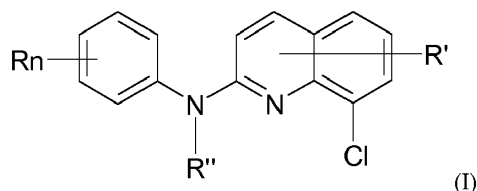
3. Anvendelsen ifølge krav 1, hvori effekten av en terapeutisk behandling av virusinfeksjonen bestemmes ved å vurdere den biologiske effekten av en kandidatforbindelse, for å endre den fysiologiske aktiviteten til et protein eller en celle.
15

4. *In vitro*- eller *ex vivo*-anvendelse av minst ett miRNA, idet det minst ene miRNA-et er miR-124, som en biomarkør for screening av en legemiddelkandidat eller vaksinekandidat, særlig et kinolinderivat, antatt å være effektivt for å forhindre og/eller
20 behandle en virusinfeksjon.

5. Anvendelsen ifølge de foregående kravene 3 eller 4, hvori et målt uttrykksnivå for miR-124 i en isolert biologisk prøve i nærvær av kandidaten sammenlignet med en kontrollreferanseverdi, og hvori en modulasjon av det målte nivået i forhold til kontrollreferanseverdien er en indikasjon på den biologiske effekten av kandidaten, og
25 særlig av effekten av legemiddelkandidaten eller vaksinekandidaten for å forhindre og/eller behandle en virusinfeksjon.

6. Anvendelsen ifølge krav 2 eller 5, hvori den biologiske prøven er valgt i en gruppe som består av en biologisk vevsprøve, en helblodsprøve, en vattpinneprøve, en plasmaprøve, en serumprøve, en spyttprøve, en prøve av vaginal væske, en sædprøve, en prøve av faryngeal væske, en prøve av bronkial væske, en prøve av fekal væske, en prøve av cerebrospinal væske, en prøve av lakrymal væske og en prøve av vevskultursupernatant.
30

7. Anvendelsen ifølge krav 3 til 6, hvori legemiddelkandidaten eller vaksinekandidaten er et kinolinderivat med formel (I):
35



hvor

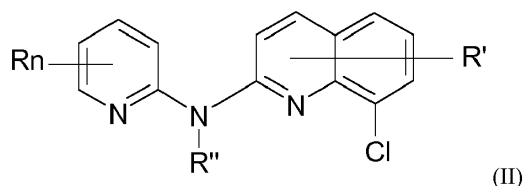
- n er 1 eller 2 og R representerer uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom eller en gruppe valgt blant en (C₁-C₃)-alkylgruppe; en -NR₁R₂-gruppe der R₁ og R₂ er uavhengig et hydrogenatom eller en (C₁-C₃)-alkylgruppe; en (C₁-C₃)-fluoralkoksygruppe; en -NO₂-gruppe; en fenoksygruppe; og en (C₁-C₄)-alkoksygruppe,

- R' er et hydrogenatom, et halogenatom eller en gruppe valgt blant en (C₁-C₄)-alkylgruppe og en (C₁-C₄)-alkoksygruppe,

- R'' er et hydrogenatom eller en (C₁-C₄)-alkylgruppe,

eller ett av dets farmasøytisk akseptable salt.

8. Anvendelsen ifølge kravene 3 til 6, hvor legemiddelkandidaten eller vaksinekandidaten er et kinolinderivat med formel (II):



hvor

- n er 1 eller 2 og R representerer uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom eller en gruppe valgt blant en (C₁-C₃)-alkylgruppe; en -CN-gruppe; en hydroksylgruppe; en -COOR₁-gruppe; en (C₁-C₃)-fluoralkylgruppe; en -NO₂-gruppe; en -NR₁R₂-gruppe der R₁ og R₂ er et hydrogenatom eller en (C₁-C₃)-alkylgruppe; og en (C₁-C₄)-alkoksygruppe,

- R' er et hydrogenatom, et halogenatom eller en gruppe valgt blant en (C₁-C₄)-alkylgruppe og en (C₁-C₄)-alkoksygruppe,

- R'' er et hydrogenatom eller en (C₁-C₄)-alkylgruppe,

eller ett av dets farmasøytisk akseptable salt.

9. *In vitro*- eller *ex vivo*-anvendelse av minst ett miRNA, idet det minst ene miRNA-et er miR-124, som en biomarkør av en aktivitet av et kinolinderivat eller ett av dets farmasøytisk akseptable salt, på en virusinfeksjon.

10. Anvendelsen ifølge krav 9, hvor kinolinderivatet er av formel (I) som definert i krav 7, eller med formel (II) som definert i krav 8, eller ett av dets farmasøytisk akseptable salt, for eksempel 8-klor-N-[4-(trifluorometoksy)fenyl]kinolin-2-amin eller 8-klor-N-[4-

(trifluormetyl)pyridin-2-yl]kinolin-2-amin.

11. Anvendelsen ifølge ett av kravene 9 eller 10, hvori et målt uttrykksnivå i en isolert biologisk prøve sammenlignes med en kontrollreferanseverdi, og hvori en økning av det målte nivået i forhold til kontrollreferanseverdien er en indikasjon på en aktivitet av kinolinderivatet.

12. *In vitro*- eller *ex vivo*-fremgangsmåte for å vurdere en virusinfeksjon hos en pasient som antas å være infisert med et virus, som omfatter minst trinnene:

a- å måle et nærvær- eller ekspresjonsnivå til minst ett miRNA, idet det minst ene miRNA-et er miR-124, i en biologisk prøve som tidligere er oppnådd fra pasienten; og
b- å sammenligne nærvær- eller ekspresjonsnivået med en kontrollreferanseverdi, hvori et modulert nærvær- eller ekspresjonsnivå for miRNA-et i forhold til kontrollreferanseverdien er en indikasjon på en virusinfeksjon.

13. *In vitro*- eller *ex vivo*-fremgangsmåte for å vurdere en aktivitet av et kinolinderivat ifølge ett av kravene 9 eller 10 for å forhindre og/eller behandle en virusinfeksjon hos en pasient behandlet med kinolinderivatet, som omfatter minst trinnene:

a- å måle et nærvær- eller ekspresjonsnivå til minst ett miRNA, idet det minst ene miRNA-et er miR-124, i en første biologisk prøve som tidligere er oppnådd fra pasienten før administrering av kinolinderivatet og i en andre biologisk prøve som tidligere er oppnådd fra pasienten etter administrering av kinolinderivatet; og
b- å bestemme om nærvær- eller ekspresjonsnivået moduleres i den andre biologiske prøven oppnådd etter behandlingen som sammenlignet med den andre biologiske prøven oppnådd før behandlingen;
hvori et modulert nærvær- eller ekspresjonsnivå for miRNA-et er en indikasjon på en aktivitet av kinolinderivatet.

14. *In vitro*- eller *ex vivo*-fremgangsmåte for screening av en legemiddelkandidat eller vaksinekandidat, antatt å være effektivt for å forhindre og/eller behandle en virusinfeksjon, som omfatter minst trinnene:

a- å behandle minst én isolert celle som er i stand til å uttrykke minst ett miRNA, idet det minst ene miRNA-et er miR-124, med kandidaten, idet cellen er under forhold som er egnet for å uttrykke det minst ene miRNA-et,
b- å måle et nærvær- eller ekspresjonsnivå til det minst ene miRNA-et,
c- å sammenligne det målte nærvær- eller ekspresjonsnivået med et mål- eller ekspresjonsnivå for det minste ene miRNA-et i en ubehandlet isolert celle,

hvor et modulert nærvær- eller ekspresjonsnivå for miRNA-et er en indikasjon på effekten av legemiddelkandidaten eller vaksinekandidaten på en virusinfeksjon.

- 5 **15.** *In vitro*- eller *ex vivo*-anvendelse av en isolert nukleinsyresonde som er i stand til spesifikt å hybridisere til miR-124 som et diagnostisk middel for å måle et nærvær- eller ekspresjonsnivå av miR-124, for å diagnostisere en virusinfeksjon eller for å vurdere en aktivitet av en legemiddelkandidat eller vaksinekandidat for å forhindre og/eller behandle en virusinfeksjon.
- 10 **16.** Anvendelsen ifølge krav 15, hvor nukleinsyresonden består av en nukleinsyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 6 til SEQ ID NO: 87.