



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3155124 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6883 (2018.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.24
(86)	European Application Nr.	15729929.8
(86)	European Filing Date	2015.06.16
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.19
(30)	Priority	2014.06.16, GB, 201410693
(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	University Of Southampton, Highfield, Southampton SO17 1BJ, Storbritannia
(72)	Inventor	VORECHOVSKY, Igor, c/o University of Southampton Highfield, Southampton Hampshire SO17 1BJ, Storbritannia KRALOVICOVA, Jana, c/o University of Southampton Highfield, Southampton Hampshire SO17 1BJ, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **REDUCING INTRON RETENTION**

(56) References
Cited:

US-A1- 2004 219 515
US-A1- 2010 166 784
US-A1- 2007 249 538
US-A1- 2009 264 353
US-A1- 2007 009 899
WO-A1-94/26887
JANA KRALOVICOVA ET AL: "Optimal antisense target reducing INS intron 1 retention is adjacent to a parallel G quadruplex", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 42, no. 12, 8 July 2014 (2014-07-08), pages 8161-8173, XP055211568, ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gku507
ROBERTS ET AL: "Efficient and Persistent Splice Switching by Systemically Delivered LNA Oligonucleotides in Mice", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 14, no. 4, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 471-475, XP005644830, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/J.YMTHE.2006.05.017
RYSZARD KOLE ET AL: "RNA therapeutics: beyond RNA interference and antisense

oligonucleotides", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 11, no. 2, 1 February 2012 (2012-02-01), pages 125-40, XP055138361, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd3625

Jana Královicova ET AL: "Variants in the Human Insulin Gene That Affect Pre-mRNA Splicing Is -23HphI a Functional Single Nucleotide Polymorphism at IDDM2?", Diabetes, vol. 55, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 260-264, XP055654449,

JANA KRALOVICOVA ET AL: "Allele-specific recognition of the 3' splice site of INS intron 1", HUMAN GENETICS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 128, no. 4, 14 July 2010 (2010-07-14), pages 383-400, XP019849406, ISSN: 1432-1203

Juehu Wang ET AL: "Regulation of insulin preRNA splicing by glucose Communicated by", Biochemistry, 1 April 1997 (1997-04-01), pages 4360-4365, XP055211881, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20727/pdf/pq004360.pdf> [retrieved on 2015-09-08]

SUE FLETCHER ET AL: "Antisense suppression of donor splice site mutations in the dystrophin gene transcript", MOLECULAR GENETICS & GENOMIC MEDICINE, vol. 1, no. 3, 13 June 2013 (2013-06-13), pages 162-173, XP055211880, ISSN: 2324-9269, DOI: 10.1002/mgg3.19

MINN A H ET AL: "Insulinomas and expression of an insulin splice variant", LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 363, no. 9406, 31 January 2004 (2004-01-31), pages 363-367, XP004746793, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15438-X

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. Polynukleinsyrepolymer for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av en sykdom eller tilstand, hvori:
 - (i) polynukleinsyrepolymeren hybridiseres til en målsekvens inni et bevart helt intron fra et delvis behandlet mRNA-transkript, hvori målsekvensen for det delvis behandlede mRNA-transkriptet ikke omfatter et spleisested, og hvori det delvis behandlede mRNA-transkriptet omfattende målsekvensen, koder en funksjonell form av et protein i full lengde som kodet av det fullt behandlede mRNA-transkriptet; og
 - (ii) polynukleinsyrepolymeren induserer spleising ut av det bevarte hele intronet fra det delvis behandlede mRNA-transkriptet for å produsere det fullt behandlede mRNA-transkriptet som koder den funksjonelle formen av proteinet i full lengde; som derved
 - (iii) korrigerer intronretensjon i mRNA-transkriptet, som derved øker den funksjonelle formen av proteinet i full lengde kodet av mRNA-transkriptet.
2. Polynukleinsyrepolymeren for anvendelse ifølge krav 1, hvori målsekvensen:
 - er et bindingsmotiv som danner en hårnålstruktur;
 - er imellom to G-kvadruplekser fra et delvis behandlet mRNA-transkript; eller
 - ikke danner et G-kvadrupleks.
3. Polynukleinsyrepolymeren for anvendelse ifølge krav 1, hvori målsekvensen er et intronisk spleisende reguleringsselement av det delvis behandlede mRNA-transkriptet.
4. Polynukleinsyrepolymeren for anvendelse ifølge krav 3, hvori det intronisk spleisende reguleringsselementet omfatter et første CCC-motiv eller et andre CCC-

motiv, og hvori det første CCC-motivet er omtrent 3 eller flere nukleotidbaser fra det andre CCC-motivet.

5. Polynukleinsyrepolymeren for anvendelse ifølge krav 4, hvori det intronisk spleisende regulerings-elementet omfatter et CCCAG- eller AGGCC-motiv.
6. Polynukleinsyrepolymeren for anvendelse ifølge krav 1, hvori polynukleinsyrepolymeren omfatter en sekvens som er komplementær med minst 5 etterfølgende nukleotider eller minst 10 etterfølgende nukleotider i målsekvensen.
7. Polynukleinsyrepolymeren for anvendelse ifølge krav 1, hvori polynukleinsyrepolymeren modifiseres ved nukleosidhalvdelen, ved fosfathalvdelen, ved 5'-terminus, ved 3'-terminus eller en kombinasjon derav.
8. Polynukleinsyrepolymeren for anvendelse ifølge krav 7, hvori polynukleinsyrepolymeren omfatter én eller flere kunstige nukleotidbaser.
9. Polynukleinsyrepolymeren for anvendelse ifølge krav 8, hvori den ene eller de flere kunstige nukleotidbasene omfatter, 2'-O-metyl-, 2'-O-metoksyetyl (2'-O-MOE)-, 2'-O-aminopropyl-, 2-deoksy-, T-deoksy-2-fluor-, 2'-O-aminopropyl (2'-O-AP)-, 2'-O-dimetylaminoetyl (2'-O-DMAOE)-, 2'-O-dimetylaminopropyl (2'-O-DMAP)-, T-O-dimetylaminoetyloksyetyl (2'-O-DMAEOE)- eller 2'-O-N-metylacetamid (2'-O-NMA)-modifisert, låst nukleinsyre (LNA), etylen-nukleinsyre (ENA), peptid-nukleinsyre (PNA), 1', 5'-anhydroheksitol-nukleinsyrer (HNA), morfolin, metylfosfonat-nukleotider, tiolfosfonat-nukleotider eller 2'-fluor-N3-P5'-fosforamiditer.
10. Polynukleinsyrepolymer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori sykdommen er en arvelig sykdom.

- 11.** Polynukleinsyrepolymer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori sykdommen er diabetes.
- 12.** Polynukleinsyrepolymer for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori sykdommen er kreft.
- 13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en polynukleinsyrepolymer ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff og/eller bæremiddel derfor, for anvendelse som et medikament.