



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3237618 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2019.09.02

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.05.22

(86) European Application Nr. 15817385.6

(86) European Filing Date 2015.12.23

(87) The European Application's Publication Date 2017.11.01

(30) Priority 2014.12.24, EP, 14200308

(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 uniQure IP B.V., Paasheувelweg 25a, 1105 BP Amsterdam, Nederland

(72) Inventor KONSTANTINOVA, Pavlina Stefanova, c/o UNIQUIRE IP B.V.Paasheувelweg 25a, 1105 BP Amsterdam, Nederland
MINIARIKOVA, Jana, c/o UNIQUIRE IP B.V.Paasheувelweg 25a, 1105 BP Amsterdam, Nederland

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **RNAI INDUCED HUNTINGTIN GENE SUPPRESSION**

(56) References Cited:
WO-A2-2005/105995
WO-A2-2008/134646
WO-A2-2008/150897
US-A1- 2008 015 158
WO-A2-2011/133889
JODI L MCBRIDE ET AL: "Preclinical Safety of RNAi-Mediated HTT Suppression in the Rhesus Macaque as a Potential Therapy for Huntington's Disease", MOLECULAR THERAPY, vol. 19, no. 12, 25 December 2011 (2011-12-25), pages 2152-2162, XP055192172, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2011.219 cited in the application
RYAN L BOUDREAU ET AL: "Nonallele-specific Silencing of Mutant and Wild-type Huntingtin Demonstrates Therapeutic Efficacy in Huntington's Disease Mice", MOLECULAR THERAPY, vol. 17, no. 6, 24 February 2009 (2009-02-24), pages 1053-1063, XP055192169, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2009.17
RODRIGUEZ-LEBRON ET AL: "Intrastriatal rAAV-mediated delivery of anti-huntingtin shRNAs

induces partial reversal of disease progression in R6/1 Huntington's disease transgenic mice", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 12, no. 4, 12 July 2005 (2005-07-12), pages 618-633, XP005078441, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/J.YMTHE.2005.05.006

NICHOLAS R FRANICH ET AL: "AAV Vector-mediated RNAi of Mutant Huntingtin Expression Is Neuroprotective in a Novel Genetic Rat Model of Huntington's Disease", MOLECULAR THERAPY, vol. 16, no. 5, 25 March 2008 (2008-03-25) , pages 947-956, XP055192031, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2008.50

MCBRIDE JODI L ET AL: "Artificial miRNAs mitigate shRNA-mediated toxicity in the brain: Implications for the therapeutic development of RNAi", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 105, no. 15, 15 April 2008 (2008-04-15), pages 5868-5873, XP002513712, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0801775105

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. Dobbelttrådet RNA som omfatter en første RNA-sekvens og en andre RNA-sekvens hvori den første og andre RNA-sekvensen er vesentlig komplementære, hvori den første RNA-sekvensen har en sekvenslengde på minst 19 nukleotider og er komplementær til SEKV ID NR: 1, hvori den første RNA-sekvensen er valgt fra gruppen bestående av SEKV ID NR: 3, SEKV ID NR: 4, SEKV ID NR: 5, SEKV ID NR: 6 og SEKV ID NR: 7, og hvori nevnte dobbelttrådede RNA er i stand til å redusere huntingtin-genekspresjon.
2. Dobbelttrådet RNA ifølge krav 1, hvori den dobbelttrådede RNA består av en pre-miRNA skaffold, en pri-miRNA skaffold, en shRNA eller en siRNA, fortrinnsvis en pre-miRNA skaffold.
3. Dobbelttrådet RNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori den første RNA-sekvensen og den andre RNA-sekvensen er valgt fra gruppen bestående av kombinasjonene av SEKV ID NR. 3 og 8; SEKV ID NR. 4 og 9; SEKV ID NR. 5 og 10; SEKV ID NR. 5 og 13; SEKV ID NR. 5 og 14; SEKV ID NR. 6 og 11; og SEKV ID NR. 7 og 12.
4. Dobbelttrådet RNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori det dobbelttrådede RNA består av en pre-miRNA skaffold fra miR-451a eller miR-155.
5. Dobbelttrådet RNA ifølge krav 4, hvori den dobbelttrådede RNA er inneholdt i en RNA omfattende SEKV ID NR. 15, SEKV ID NR. 16, SEKV ID NR. 20, SEKV ID NR. 21 eller SEKV ID NR. 22.
6. DNA som koder for dobbelttrådet RNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5.
7. Ekspresjonskassetten som koder for en dobbelttrådet RNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5.
8. Ekspresjonskassetten ifølge krav 7, hvori ekspresjonskassetten omfatter PGK-promoter, en CMV-promoter, en nevrosesifikk promoter eller en CBA-promoter.

9. Ekspresjonskassetten ifølge krav 8, hvori ekspresjonskassetten omfatter SEKV ID NR. 17, 18 eller 19.
10. Genterapi-vektor omfattende ekspresjonskassetten ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9.
11. Genterapi-vektor ifølge krav 10, hvori genterapi-vektoren er en AAV-vektor, fortrinnsvis en AAV-vektor av serotype 5.
12. Vertselle omfattende DNA ifølge krav 6 eller ekspresjonskassetten ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9.
13. Dobbeltrådet RNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, en DNA ifølge krav 6, en ekspresjonskassetten ifølge et hvilket som helst av kravene 7 - 9, en genterapi-vektor ifølge krav 10 eller 11, for anvendelse i en medisinsk behandling.
14. Dobbeltrådet RNA ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, en DNA ifølge krav 6, en ekspresjonskassetten ifølge et hvilket som helst av kravene 7 - 9, en genterapi-vektor ifølge krav 10 eller 11, for anvendelse i behandling av Huntingtons sykdom.