



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3461895 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.01
(86)	European Application Nr.	18188705.0
(86)	European Filing Date	2013.06.25
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.03
(30)	Priority	2012.06.25, US, 201261664083 P 2012.12.18, US, 201261738959 P 2013.01.10, US, 201361750939 P 2013.01.23, US, 201361755617 P 2013.03.05, US, 201361772925 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
(62)	Divided application	EP2864479, 2013.06.25
(73)	Proprietor	Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA Baylor College Of Medicine, Mail Stop BM210 One Baylor Plaza, Houston, Texas 77030-3411, USA
(72)	Inventor	RIGO, Frank, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA WARD, Amanda, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA BEAUDET, Arthur L., 3731 Barbara Lane, Houston, TX 77005, USA MENG, Linyan, 7575 Cambridge Street, Houston, TX 77054, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	MODULATION OF UBE3A-ATS EXPRESSION
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/064806, WO-A2-2012/012467 HSIEN-SUNG HUANG ET AL: "Topoisomerase inhibitors unsilence the dormant allele of Ube3a in neurons", NATURE, vol. 481, no. 7380, 21 December 2011 (2011-12-21), pages 185-189, XP55266025, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature10726 LINYAN MENG ET AL: "Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non- coding RNA", NATURE, vol. 518, no. 7539, 1 December 2014 (2014-12-01), pages 409-412,

XP055556384, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature13975

L. MENG ET AL: "Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 21, no. 13, 5 April 2012 (2012-04-05) , pages 3001 -3012, XP55266008, gb ISSN: 0964 -6906, DOI: 10.1093/hmg/dds130

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/>

Krav

1. Modifisert oligonukleotid bestående av 15 til 20 koblede nukleosider, hvor nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er 100 % komplementært over hele sin lengde til et like langt område i en UBE3A-ATS nukleinsyresekvens som har nukleobasesekvensen til SEKV ID NR: 1 eller SEKV ID NR: 2; hvor det modifiserte oligonukleotid er 100 % komplementært innenfor nukleobaser 997469 til 1032966 av SEKV ID NR: 1 eller innenfor nucleobases 446213 til 513602 i SEKV ID NR: 2; hvor det modifiserte oligonukleotid er enkeltstrenget; og hvor det modifiserte oligonukleotid er i stand til å indusere uttrykk av faderlig UBE3A i en celle.
2. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 16 til 20, 17 til 20 eller 18 til 20 koblede nukleosider.
3. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det modifiserte oligonukleotidet består av 15, 16, 17, 18, 19 eller 20 nukleobaser.
4. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor det modifiserte oligonukleotidet er i stand til å indusere uttrykk av faderlig UBE3A med minst 20 %, minst 30 %, minst 40 %, minst 50 %, minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 90 %, minst 100 %, minst 110 %, minst 120 %, minst 130 %, minst 140 %, minst 150 %, minst 160 %, minst 170 %, minst 180 %, minst 190 %, minst 200 %, minst 210 %, minst 220 %, minst 230 %, minst 240 %, eller minst 250 %.
5. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor faderlig UBE3A- uttrykk induseres uten å redusere nivåene av Snrpn, MBII-85/HBII-85 og/eller MBII-52/HBII-52.
6. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst en modifisert internukleosidbinding.
7. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 6, hvor den minst ene modifiserte internukleosidbindingen er en fosforotioat internukleosidbinding, eventuelt hvor hver internukleosidbinding er en fosforotioat internukleosidbinding.
8. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotid er valgt fra en fosfodiester internukleosidbinding og en fosforotioat internukleosidbinding og minst en internukleosidbinding er en fosforotioat internukleosidbinding.
9. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor minst ett nukleosid av det modifiserte oligonukleotid omfatter et modifisert sukker.
10. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 9, hvor det modifiserte sukkeret er et bicyklisk sukker som omfatter en bro mellom 4 ' og 2' posisjonene til sukkeret.

11. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 10, hvor broen er valgt fra 4'-CH(CH₃)-O-2', 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-ON(R₁)-2' og 4'-CH₂-N(R₁)-O-2'- hvor hver R₁ er uavhengig, H, en beskyttelsesgruppe eller C₁-C₁₂-alkyl.
- 5 12. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 11, hvor broen er 4'-CH(CH₃)-O-2'.
13. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 9, hvor det modifiserte sukkeret omfatter en 2'-O-metoksyetylgruppe eller en 2'-O-metylgruppe.
- 10 14. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvor minst ett nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, hvor den modifiserte nukleobase eventuelt er et 5-metylcytosin.
- 15 15. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor det modifiserte oligonukleotidet er en gapmer.
16. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 15, hvor gapet består av 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 eller 16-koblede nukleosider.
- 20 17. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, hvor det modifiserte oligonukleotid fungerer gjennom en RNase H-mediert antisens mekanisme.
18. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 eller krav 14, hvor det modifiserte oligonukleotidet har et sukkermotiv beskrevet av formel A som følger: (J)_m-
 25 (B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z, hvor:
- hver A er uavhengig et 2'-substituert nukleosid;
 hver B er uavhengig et bicyklisk nukleosid;
 hver J er uavhengig av enten et 2'-substituert nukleosid eller et 2'-deoksynukleosid;
 30 hver D er et 2'-deoksynukleosid;
 m er 0-4; n er 0-2; p er 0-2; r er 0-2; t er 0-2; v er 0-2; w er 0-4; x er 0-2; y er 0-2; z er 0-4; g er 6-14;
- forutsatt at:
- minst en av m, n og r er annet enn 0;
 35 minst en av w og y er annet enn 0;
 summen av m, n, p, r og t er fra 2 til 5; og
 summen av v, w, x, y og z er fra 2 til 5.
- 40 19. Modifisert oligonukleotid ifølge krav 18, hvor det bicykliske nukleosidet omfatter et bicyklisk sukker som omfatter en bro mellom 4' og 2' stillingene til sukkeret, hvor broen eventuelt er valgt fra 4'-CH(CH₃)-O-2', 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-ON(R₁)-2' og 4'-CH₂-N(R₁)-O-2'- hvor hver R₁ uavhengig er H, en beskyttelsesgruppe eller C₁-C₁₂-alkyl.
- 45 20. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-19, for anvendelse i terapi.

21. Modifisert oligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-19, for anvendelse i behandling av Angelman syndrom.
22. Modifisert oligonukleotid for anvendelse ifølge krav 21, hvor behandlingen gir en
5 forbedring i angst, læring, balanse, motorisk funksjon og/eller anfall.