

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43347 B1** (51) Cl. internationale : **C12N 15/113**
- (43) Date de publication : **30.11.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **43347**
- (22) Date de Dépôt : **30.09.2016**
- (30) Données de Priorité : **01.10.2015 US 201562235816P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/054729 06.04.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., 225 South Lake Avenue Suite 1050 Pasadena, CA 91101 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KANNER, Steven ; ROZEMA, David, B. ; LEWIS, David, L. ; ALMEIDA, Lauren, J. ; WAKEFIELD, Darren, H ; TRUBETSKOY, Vladimir, S. ; PEI, Tao ; LI, Zhen ; ALMEIDA, Aaron**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16852695.2**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS ET MÉTHODES PERMETTANT D'INHIBER L'EXPRESSION DU GÈNE DE LPA**
- (57) Abrégé : Des agents d'interférence d'ARN (ARNi) et des conjugués d'agents d'ARNi pour inhiber l'expression du gène de la LPA (apo (a)) sont décrits. Des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs agents ARNi LPA, éventuellement avec un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires, sont également décrites. La délivrance des agents ARNi LPA décrits aux cellules hépatiques in vivo permet d'inhiber l'expression du gène LPA et le traitement des maladies cardiovasculaires et cardiovasculaires.

Revendications

- 1.** Agent d'interférence par ARN (ARNi) de LPA (lipoprotéine(a)) comprenant un brin sens et un brin antisens, dans lequel le brin antisens comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO :1280, SEQ ID NO :1282, SEQ ID NO :1246, SEQ ID NO :1242, SEQ ID NO :1244, ou SEQ ID NO :1254, et dans lequel le brin sens comprend une séquence qui est complémentaire de la séquence du brin antisens.
- 2.** Agent ARNi de LPA selon la revendication 1, dans lequel le brin sens et le brin antisens ont chacun une longueur de 19 à 26 nucléotides.
- 3.** Agent ARNi de LPA selon la revendication 2, dans lequel le brin sens et le brin antisens ont chacun une longueur de 21 nucléotides.
- 4.** Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'agent ARNi de LPA comprend un ou deux surplombs.
- 5.** Agent ARNi de LPA selon la revendication 4, dans lequel l'agent ARNi de LPA comprend un surplomb à l'extrémité 3' du brin antisens et un surplomb à l'extrémité 3' du brin sens.
- 6.** Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'agent ARNi de LPA comprend une ou deux extrémités franches.
- 7.** Agent ARNi de LPA selon la revendication 6, dans lequel l'agent ARNi de LPA comprend deux extrémités franches.
- 8.** Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le brin sens, le brin antisens, ou à la fois le brin sens et le brin antisens comprennent un ou plusieurs nucléotides modifiés.
- 9.** Agent ARNi de LPA selon la revendication 8, dans lequel les un ou plusieurs nucléotides modifiés sont choisis indépendamment parmi un nucléotide modifié en 2', un nucléotide verrouillé, un nucléotide abasique, un désoxynucléotide inversé, un nucléotide morpholino, un mimétisme de nucléotide 2',3'-seco, ou un nucléotide contenant une base non-naturelle.
- 10.** Agent ARNi de LPA selon la revendication 9, dans lequel le nucléotide modifié en 2' est un nucléotide 2'-O-méthyle, un nucléotide 2'-désoxy-2'-fluoro, un 2'-désoxynucléotide, un nucléotide 2'-méthoxyéthyle, un nucléotide 2'-amino, ou un nucléotide 2'-alkyle.
- 11.** Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel l'agent ARNi de LPA comprend une ou plusieurs liaisons internucléoside phosphorothioate.
- 12.** Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel l'agent ARNi de LPA comprend en outre un groupe de ciblage, dans lequel le groupe de ciblage comprend un ligand de récepteur d'asialoglycoprotéine.

13. Agent ARNi de LPA selon la revendication 12, dans lequel le ligand de récepteur d'asialoglycoprotéine comprend un cluster de galactose choisi parmi (C11-PEG3-NAG3), (C6-PEG4-NAG3), (NAG3), (NAG4), (NAG3-AA2), (NAG3-Palm), (NAG13), (NAG18), (NAG24), (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG27), (NAG28), (NAG29), (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31s), (NAG32), (NAG33), (NAG34), (NAG35), (NAG36), et (NAG37).

14. Agent ARNi de LPA selon la revendication 12 ou 13, dans lequel le groupe de ciblage est conjugué à l'extrémité 5' du brin sens ou à l'extrémité 3' du brin sens.

15. Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, dans lequel :

- a) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :1280 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :1284 ;
- b) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :1246 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :1247 ;
- c) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :1242 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :1243 ;
- d) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :1244 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :1245 ;
- e) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :1254 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :1255 ;
- f) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :1280 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :1260 ; ou
- g), le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :1282 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :1259.

16. Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans lequel :

- a) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :188 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :384 ;
- b) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :156 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :310 ;
- c) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :164 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :357 ;
- d) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :164 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :376 ; ou
- e) le brin antisens comprend la séquence de SEQ ID NO :164 et le brin sens comprend la séquence de SEQ ID NO :384.

17. Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, dans lequel :

- a) le brin antisens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :790 et le brin sens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :1189 ;
- b) le brin antisens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :637 et le brin sens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :1132 ;

- c) le brin antisens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :709 et le brin sens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO°:1135 ;
- d) le brin antisens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :787 et le brin sens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :1191 ; ou
- e) le brin antisens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :788 et le brin sens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :1189.

18. Agent ARNi de LPA selon la revendication 17, dans lequel le brin antisens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :790 et le brin sens comprend la séquence de nucléotides modifiés selon SEQ ID NO :1189.

19. Composition pharmaceutique comprenant l'agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20. Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie cardiovasculaire chez un sujet en ayant besoin.

21. Agent ARNi de LPA selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour une utilisation dans le traitement de la maladie de Berger, maladie artérielle périphérique, maladie coronarienne, syndrome métabolique, syndrome coronarien aigu, sténose de la valve aortique, régurgitation de la valve aortique, dissection aortique, occlusion de l'artère rétinienne, maladie cérébrovasculaire, ischémie mésentérique, occlusion de l'artère mésentérique supérieure, sténose de l'artère rénale, angor stable/instable, syndrome coronarien aigu, hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote, hyperapobétalipoprotéïnémie, athérosclérose cérébrovasculaire, maladie cérébrovasculaire, ou thrombose veineuse chez un sujet en ayant besoin.