

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 44328 B1** (51) Cl. internationale : **C12N 15/113**

(43) Date de publication :  
**26.02.2021**

---

(21) N° Dépôt :  
**44328**

(22) Date de Dépôt :  
**11.11.2016**

(30) Données de Priorité :  
**12.11.2015 EP 20150194367**

(71) Demandeur(s) :  
**F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**HEDTJÄRN, Maj ; HOENER, Marius ; JAGASIA, Ravi ; JENSEN, Mads Aaboe ; PATSCH, Christoph ; PEDERSEN, Lykke ; RASMUSSEN, Søren Vestergaard**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO.,TMP**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16798440.0**

---

(54) Titre : **OLIGONUCLÉOTIDES POUR INDUIRE L'EXPRESSION PATERNELLE D'UBE3A**

(57) Abrégé : Cette demande de brevet concerne un procédé de détermination du profil d'efficacité in vitro d'un candidat médicament à l'aide de cultures cellulaires standardisées de cellules neurales différenciées (NC) uniformément réparties d'au moins deux espèces de primates, les cultures de NC différenciées étant qualifiées pour le criblage à haut débit. sur une étape de dissociation et de réensemencement effectuée sur les NC différenciés. Le procédé comprend la différenciation des cellules précurseurs neuronales (NPC) de neurones de primates humains et / ou non-humains en cellules neuronales (NC), suivie de la dissociation des NC différenciées de son support et du réensemencement des NC différenciées dans un format de culture cellulaire à haut débit permettant d'obtenir des cultures robustes convient aux tests de criblage de médicaments à haut débit, en particulier au criblage d'oligonucléotides antisens.

## Revendications

1. Oligonucléotide antisens, l'oligonucléotide étant le composé oligonucléotidique TTAcActtaattataactTCC (CMP ID n° : 626\_7) dans lequel les lettres majuscules représentent des nucléosides de bêta-D-oxy LNA, les lettres minuscules représentent des nucléosides d'ADN, tous les C de LNA sont des 5-méthyl cytosines et toutes les liaisons inter-nucléosidiques sont des liaisons inter-nucléosidiques de phosphorothioate.  
5  
10
2. Composition pharmaceutique comprenant l'oligonucléotide de la revendication 1 et un diluant, un solvant, un véhicule, un sel et/ou un adjuvant acceptable(s) d'un point de vue pharmaceutique.  
15
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, dans laquelle le diluant acceptable d'un point de vue pharmaceutique inclut une solution saline tamponnée au phosphate (PBS).  
20
4. Composition pharmaceutique selon les revendications 2 ou 3, dans laquelle le sel acceptable d'un point de vue pharmaceutique est un sel de sodium.  
25
5. Composition pharmaceutique selon les revendications 2 ou 3, dans laquelle le sel acceptable d'un point de vue pharmaceutique est un sel de potassium.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 2 à 5 destinée à être utilisée comme médicament.

5

7. Procédé *in vitro* destiné à induire une expression d'UBE3A dans une cellule cible où l'expression d'un UBE3A paternel est supprimée, ledit procédé comprenant une administration d'un oligonucléotide de la revendication 1 ou de la composition pharmaceutique de l'une quelconque des revendications 2 à 5 en une quantité efficace pour ladite cellule.

10

8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel l'expression d'UBE3A est accrue d'au moins 40% en comparaison avec un témoin.

15

9. Procédé selon les revendications 7 ou 8, dans lequel le taux du transcrit SNHG14 en aval de SNORD109B est réduit d'au moins 30% en comparaison avec un témoin.

20

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, dans lequel la cellule cible est une cellule neuronale.

25

11. Procédé de l'une quelconque des revendications 7 à 10, dans lequel l'expression de SNORD115 n'est pas significativement affectée en comparaison avec un témoin.

30

12. Oligonucléotide de la revendication 1 ou composition pharmaceutique de l'une quelconque des revendications 2 à 5 destiné(e) à être utilisé(e) dans le traitement ou la prévention du syndrome d'Angelman.