

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44426 B1** (51) Cl. internationale : **C12N 15/113**  
(43) Date de publication : **31.05.2024**

- 
- (21) N° Dépôt : **44426**  
(22) Date de Dépôt : **19.12.2016**  
(30) Données de Priorité : **21.12.2015 US 201562270165P**  
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2016/057794 19.12.2016**  
(71) Demandeur(s) : **Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**  
(72) Inventeur(s) : **POLYDORO OFENGEIM, Manuela ; WEILER, Jan**  
(74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**  
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 16823350.0

---

(54) Titre : **COMPOSITIONS ET MÉTHODES POUR DIMINIER L'EXPRESSION DE TAU**

(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions et des méthodes pour diminuer l'expression d'ARNm tau et l'expression de protéines. Ces compositions et méthodes sont utiles dans le traitement de maladies et de troubles liés à tau.

## Revendications

1. Oligonucléotide comprenant une séquence de  
nucléobases qui a une identité de séquence d'au moins  
5 90 % avec  
GGTTGACATC GTCTGCCTGT (SEQ ID NO: 208 ou SEQ ID NO:  
285)  
où C, dans l'une quelconque des séquences de  
nucléobases, représente soit la cytosine, soit la 5-  
10 méthylcytosine, et dans lequel au moins un nucléotide  
de l'oligonucléotide a une modification en 2'.
2. Oligonucléotide selon la revendication 1,  
l'oligonucléotide comprenant une séquence de  
15 nucléobases qui a une identité de séquence d'au moins  
95 % avec  
GGTTGACATC GTCTGCCTGT (SEQ ID NO: 208 ou SEQ ID NO:  
285)
- 20 3. Oligonucléotide selon la revendication 2,  
l'oligonucléotide comprenant une séquence de  
nucléobases parmi :  
GGTTGACATC GTCTGCCTGT (SEQ ID NO: 208 ou SEQ ID NO:  
285).
- 25 4. Oligonucléotide selon l'une quelconque des  
revendications 1 à 3, dans lequel la liaison  
internucléosidique de l'oligonucléotide est une liaison  
phosphodiester ou phosphorothioate.

5. Oligonucléotide selon la revendication 4, dans lequel la liaison internucléosidique de l'oligonucléotide est une liaison phosphorothioate.
- 5 6. Oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 4-5, l'oligonucléotide comprenant au moins cinq 2'-désoxynucléosides contigus, de préférence au moins sept 2'-désoxynucléosides contigus, plus préférentiellement dix 2'-désoxynucléosides contigus.
- 10 7. Oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 5-6, l'oligonucléotide diminuant l'expression de l'ARNm de tau ou de protéines par activation de l'ARNase H.
- 15 8. Oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel chaque C, dans l'une quelconque des séquences de nucléobases, est la 5-méthylcytosine.
- 20 9. Oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel la modification en 2' est choisie dans le groupe constitué par 2'-fluoro, 2'-désoxy-2'-fluoro, 2'-O-méthyle, 2'-O-méthoxyéthyle (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropyle (2'-O-AP), 2'-O-diméthylaminoéthyle (2'-O-DMAOE), 2'-O-diméthylaminopropyle (2'-O-DMAP), 2'-O-diméthylaminoéthoxyéthyle (2'-O-DMAEOE) et 2'-O-N-méthylacétamido (2'-O-NMA).
- 25 30 10. Oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel la modification en 2' est 2'-O-méthoxyéthyle (2'-O-MOE).
- 35 11. Oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, l'oligonucléotide étant capable de diminuer d'au moins 30 % *in vitro*, ou d'au moins 30 % *in vivo*, le niveau d'expression de l'ARNm de tau ou de protéines.

12. Oligonucléotide comprenant une séquence de nucléobases choisie dans le groupe constitué par G\*G\*T\*T\*G\*ACATCGTCTGC\*C\*T\*G\*T\* (SEQ ID NO: 208) et  
5 G\*G\*T\*T\*G\*A<sup>m</sup>CAT<sup>m</sup>CGT<sup>m</sup>CTG<sup>m</sup>C\*<sup>m</sup>C\*T\*G\*T\* (SEQ ID NO: 285).  
dans lequel les nucléotides portant \* ont une modification 2'-O-MOE, les nucléotides sans '\* sont des 2'-désoxynucléosides, <sup>m</sup>C représente la 5'-méthylcytosine et les liaisons internucléosidiques sont des liaisons  
10 phosphorothioate.

13. Composition comprenant l'oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.  
15

14. Oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou composition selon la revendication 13 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie associée à tau chez un sujet  
20 en ayant besoin.

15. Oligonucléotide pour une utilisation selon la revendication 14, la maladie associée à tau étant choisie dans le groupe de la maladie d'Alzheimer (MA),  
25 complexe sclérose latérale amyotrophique/parkinsonisme-démence (SLA-PD), maladie des grains argyrophiles (MGA), angiopathie amyloïde de type britannique, angiopathie amyloïde cérébrale, encéphalopathie traumatique chronique (ETC), dégénérescence  
30 corticobasale (DCB), maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), démence pugilistique, enchevêtrements neurofibrillaire diffus avec calcification, syndrome de Down, syndrome de Dravet, épilepsie, démence frontotemporale (DFT), démence frontotemporale avec  
35 parkinsonisme lié au chromosome 17 (DFTP-17), dégénérescence lobaire frontotemporale, gangliogliome, gangliocytome, maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker, syndrome d'Hallervorden-Spatz, maladie de Huntington, myosite à corps d'inclusion,

encéphalopathie par le plomb, maladie de Lytico-Bodig, méningioangiomatose, atrophie multi-systématisée, dystrophie myotonique, maladie de Niemann-Pick de type C (NP-C), maladie non guamanienne des neurones moteurs, 5 maladie de Pick (MPi), parkinsonisme postencéphalitique, angiopathie amyloïde cérébrale à protéines prion, gliose sous-corticale progressive, paralysie supranucléaire progressive (PSP), panencéphalite sclérosante subaiguë, démence à 10 enchevêtrements neurofibrillaire, démence sénile avec prédominance des enchevêtrements, démence multi-infarctus, accident vasculaire cérébral ischémique ou sclérose tubéreuse.