

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 46431 B1** (51) Cl. internationale : **C12N 15/113**

(43) Date de publication : **29.12.2023**

(21) N° Dépôt : **46431**

(22) Date de Dépôt : **29.09.2017**

(30) Données de Priorité : **29.09.2016 US 201662401723P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/054540 29.09.2017**

(71) Demandeur(s) : **Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010 (US)**

(72) Inventeur(s) : **KORDASIEWICZ, Holly**

(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

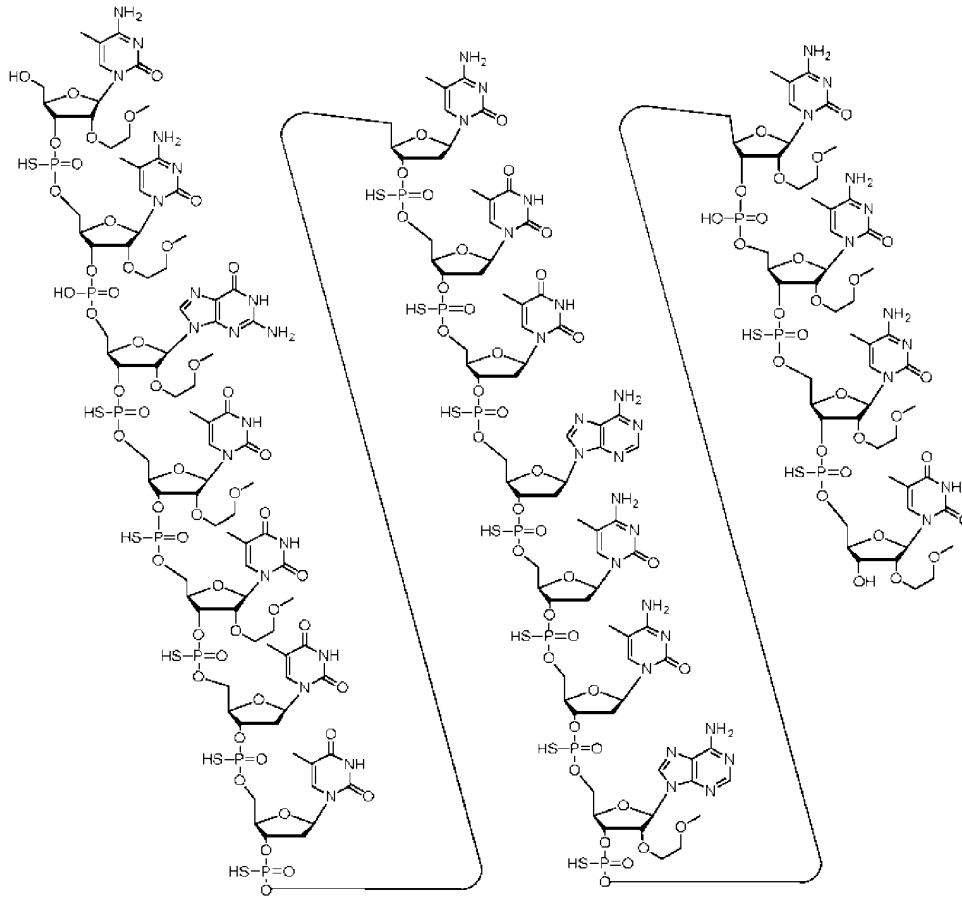
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP17857565.0

(54) Titre : **COMPOSÉS ET PROCÉDÉS POUR RÉDUIRE L'EXPRESSION DE TAU**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés, des procédés et des compositions pharmaceutiques permettant de réduire la quantité ou l'activité de l'ARNm de Tau dans une cellule ou chez un animal et, dans certains cas, de réduire la quantité de protéine Tau dans une cellule ou chez un animal. Ces composés, procédés et compositions pharmaceutiques sont utiles pour améliorer au moins un symptôme d'une maladie neurodégénérative. Ces symptômes comprennent une perte de mémoire, une perte de fonction motrice et une augmentation du nombre et/ou du volume d'inclusions neurofibrillaires. Ces maladies neurodégénératives comprennent les tauopathies, la maladie d'Alzheimer, la démence frontotemporale (FTD), la FTDP-17, l'ophtalmoplégie supranucléaire progressive (PSP), l'encéphalopathie traumatique chronique (CTE), la dégénérescence ganglionnaire corticobasale (CBD), l'épilepsie et le syndrome de Dravet.

REVENDICATIONS

1. Oligonucléotide modifié selon la formule suivante :



(SEQ ID NO : 8)

ou un sel de celui-ci.

2. Sel de l'oligonucléotide modifié selon la revendication 1, dans lequel le sel comporte un sel de sodium et/ou un sel de potassium.

3. Composé comprenant un oligonucléotide modifié, dans lequel l'oligonucléotide modifié est un gapmère constitué d'un segment d'aile en 5', d'un segment de brèche central et d'un segment d'aile en 3', dans lequel :

le segment d'aile en 5' est constitué de cinq nucléosides 2'-MOE,

le segment de brèche central est constitué de huit 2'-

désoxynucléosides, et

le segment d'aile en 3' est constitué de cinq nucléosides 2'-MOE ;

dans lequel l'oligonucléotide modifié a la séquence de bases nucléiques 5'-CCGTTTTCTTACCACCCT-3' (SEQ ID NO : 8), dans lequel chaque cytosine est une 5-méthylcytosine ; et dans lequel les liaisons internucléosidiques de l'oligonucléotide modifié sont, de 5' à 3', sosssooooooooooss, dans lequel chaque s est une liaison phosphorothioate et chaque o est une liaison phosphodiester.

4. Oligonucléotide modifié, dans lequel l'oligonucléotide modifié est un gapmère constitué d'un segment d'aile en 5', d'un segment de brèche central et d'un segment d'aile en 3', dans lequel :

le segment d'aile en 5' est constitué de cinq nucléosides 2'-MOE,

le segment de brèche central est constitué de huit 2'-désoxynucléosides, et

le segment d'aile en 3' est constitué de cinq nucléosides 2'-MOE ;

dans lequel l'oligonucléotide modifié a la séquence de bases nucléiques 5'-CCGTTTTCTTACCACCCT-3' (SEQ ID NO : 8), dans lequel chaque cytosine est une 5-méthylcytosine ; et dans lequel les liaisons internucléosidiques de l'oligonucléotide modifié sont, de 5' à 3', sosssooooooooooss, dans lequel chaque s est une liaison phosphorothioate et chaque o est une liaison phosphodiester.

5. Population d'oligonucléotides modifiés ou de sels de ceux-ci selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 4, dans laquelle toutes les liaisons internucléosidiques phosphorothioate de l'oligonucléotide modifié sont stéréo-aléatoires.

6. Composé selon la revendication 3 ou oligonucléotide modifié selon la revendication 4, dans lequel l'oligonucléotide modifié est lié à un groupe conjugué.

7. Duplex oligomère comprenant l'oligonucléotide modifié ou un sel de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, le composé selon la revendication 3 ou l'oligonucléotide modifié selon la revendication 4.

8. Composition pharmaceutique comprenant l'oligonucléotide modifié ou un sel de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, le composé selon la revendication 3 ou l'oligonucléotide modifié selon la revendication 4, et un diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, comprenant un diluant pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle le diluant pharmaceutiquement acceptable est une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) ou du CSF artificiel (aCSF).

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le diluant pharmaceutiquement acceptable est du CSF artificiel (aCSF).

11. Oligonucléotide modifié ou sel de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, composé selon la revendication 3, oligonucléotide modifié selon la revendication 4, ou composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, destiné à être utilisé en thérapie.

12. Oligonucléotide modifié ou sel de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, composé selon la revendication 3,

oligonucléotide modifié selon la revendication 4, ou composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, destiné à être utilisé dans le traitement d'une maladie associée à la protéine tau.

13. Oligonucléotide modifié, sel, composé ou composition pharmaceutique destiné à être utilisé selon la revendication 12, dans lequel la maladie associée à la protéine tau est une maladie neurodégénérative.

14. Oligonucléotide modifié, sel, composé ou composition pharmaceutique destiné à être utilisé selon la revendication 13, dans lequel la maladie neurodégénérative est une tauopathie.

15. Oligonucléotide modifié, sel, composé ou composition pharmaceutique destiné à être utilisé selon la revendication 13, dans lequel la maladie neurodégénérative est la maladie d'Alzheimer, la démence frontotemporale (FTD), la FTDP-17, la paralysie supranucléaire progressive (PSP), l'encéphalopathie traumatique chronique (CTE), la dégénérescence ganglionnaire corticobasale (CBD), l'épilepsie ou le syndrome de Dravet.

16. Oligonucléotide modifié, sel, composé ou composition pharmaceutique destiné à être utilisé selon la revendication 15, dans lequel la maladie neurodégénérative est la maladie d'Alzheimer.

17. Oligonucléotide modifié, sel, composé ou composition pharmaceutique destiné à être utilisé selon la revendication 16, dans lequel la maladie d'Alzheimer est une maladie d'Alzheimer bénigne.

18. Oligonucléotide modifié, sel, composé ou composition pharmaceutique destiné à être utilisé selon la revendication 15,

dans lequel la maladie neurodégénérative est la démence frontotemporale (FTD).

19. Oligonucléotide modifié, sel, composé ou composition pharmaceutique destiné à être utilisé selon la revendication 15, dans lequel la maladie neurodégénérative est la paralysie supranucléaire progressive (PSP).

20. Oligonucléotide modifié, sel, composé ou composition pharmaceutique destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications 11 à 19, dans lequel l'oligonucléotide modifié, le sel, le composé ou la composition pharmaceutique est administré par administration intrathécale.