



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2139515 B2

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 39/13 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2018.10.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.06.13
(45)	Decision of the opposition in EPO	2023.12.20
	Decision of the opposition in NIPO	2024.04.08
(86)	European Application Nr.	08799746.6
(86)	European Filing Date	2008.03.31
(87)	The European Application's Publication Date	2010.01.06
(30)	Priority	2007.03.30, US, 909389 P 2008.03.07, US, 68666
(84)	Designated Contracting States:	AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MT; NL; NO; PL; PT; RO; SE; SI; SK; TR
	Designated Extension States:	AL; BA; MK; RS
(73)	Proprietor	The Research Foundation of the State University of New York, 35 State Street, Albany, NY 12207, USA
(72)	Inventor	WIMMER, Eckard, 17 Childs Lane, East Setauket, NY 11733, USA SKIENA, Steve, 6 Storyland Lane, Setauket, NY 11733, USA MUELLER, Steffen, 7 Gay Drive, Kings Point, NY 11024, USA FUTCHER, Bruce, 47 William Penn Deive, Stony Brook, NY 11790, USA PAPAMICHAIL, Dimitris, 10 Scranton Avenue, Port Jefferson Station, NY 17776, USA COLEMAN, John, Robert, 242 Windward Court, Port Jefferson, NY 11777, USA CELLO, Jeronimo, 106 Birch Drive, Port Jefferson, NY 11777, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **ATTENUATED VIRUSES USEFUL FOR VACCINES**

(56) References
Cited: WO-A1-98/41619, WO-A1-00/07622, US-B1- 6 696 289, US-A1- 2004 209 241,
WO-A2-02/095363, US-A9- 2004 097 439,
WIMMER ECKARD ET AL: "Synthetic viruses: a new opportunity to understand and prevent viral
disease", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 27, no. 12, December 2009 (2009-12), pages 1163-
1172, XP002633531, ISSN: 1087-0156

DATABASE EMBL [Online] 10 September 2007 (2007-09-10), "Synthetic construct capsid protein P1-Min gene, partial cds.", XP002633527, retrieved from EBI accession no. EM_SY:EU095953 Database accession no. EU095953

Li et al. J Virol. 2018 Aug 16;92(17)

Martus et al, Retrovirology 2013 Jul 25; 10:78

DE JESUS et al.: "Mutation of a Single Conserved Nucleotide between the Cloverleaf and Internal Ribosome Entry Site Attenuates Poliovirus Neurovirulence", J. Virol., vol. 79, no. 22, November 2005 (2005-11), pages 14235-14243,

MUELLER STEFFEN ET AL: "Reduction of the rate of poliovirus protein synthesis through large-scale codon deoptimization causes attenuation of viral virulence by lowering specific infectivity.", JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 80, no. 19, October 2006 (2006-10), pages 9687-9696, XP002633526, ISSN: 0022-538X

ZHOU T ET AL: "Analysis of synonymous codon usage in H5N1 virus and other influenza A viruses", BIOSYSTEMS, vol. 81, no. 1, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 77-86, XP004905562, NORTH-HOLLAND, AMSTERDAM, NL ISSN: 0303-2647, DOI: 10.1016/J.BIOSYSTEMS.2005.03.002

COLEMAN J ROBERT ET AL: "Virus attenuation by genome-scale changes in codon pair bias.", SCIENCE, vol. 320, no. 5884, 27 June 2008 (2008-06-27), pages 1784-1787, XP002633528, ISSN: 1095-9203

BURNS CARA CARTEL ET AL: "Modulation of poliovirus replicative fitness in HeLa cells by deoptimization of synonymous codon usage in the capsid region", JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 80, no. 7, April 2006 (2006-04), pages 3259-3272, XP002633525, -& WO 2006/042156 A2 (US GOV HEALTH & HUMAN SERV [US]; KEW OLEN M [US]; BURNS CARA C [US]; S) 20 April 2006 (2006-04-20)

GU WANJUN ET AL: "Analysis of synonymous codon usage in SARS Coronavirus and other viruses in the Nidovirales.", VIRUS RESEARCH, vol. 101, no. 2, May 2004 (2004-05), pages 155-161, XP002633530, ISSN: 0168-1702

Gao et al, Virology 2015 Nov;485:135-44

TOYODA HIDEKI ET AL: "Oncolytic treatment and cure of neuroblastoma by a novel attenuated poliovirus in a novel poliovirus-susceptible animal model.", CANCER RESEARCH, vol. 67, no. 6, 15 March 2007 (2007-03-15) , pages 2857-2864, XP002633529, ISSN: 0008-5472

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/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et dempet virusgenom omfattende:

- a) oppnåelse av nukleotidsekvensen til en proteinkodende region til et modervirus;
- b) omorganisering av kodonene til hele eller en del av nukleotidsekvensen for oppnåelse av en mutert nukleotidsekvens som
 - i) koder for den samme aminosyresekvensen som den kodende regionen til moderviruset, og
 - ii) ha redusert kodonparforspenning sammenlignet med den kodende regionen til moderviruset; hvori kodonparforspenningen (CPB) beregnes med den følgende formelen

$$CPB = \sum_{i=1}^k \frac{CPS_i}{k-1}$$

for en sekvens k aminosyrer i lengde, med CPS som representerer kodonparpoengsummen; hvori de omorganiserte kodonene i den modifiserte proteinkodende sekvensen tilveiebringer en kodonparforspenning som reduseres med minst 0,1 sammenlignet med kodonparforspenningen til den moderproteinkodende sekvensen;

hvori trinnene (a) og (b) implementeres på en datamaskin,

og

- c) erstatning av hele eller deler av den muterte nukleotidsekvensen i nukleotidsekvensen til moderviruset.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der omorganisering av kodonene omfatter trinnet med tilfeldig valg av og utveksling av par av kodoner som koder for samme aminosyre og bestemmelse av hvorvidt kodonparforspenning reduseres ved utvekslingen.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori

- a) trinnet gjentas inntil kodonparforspenningen reduseres med en ønsket mengde.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori

- a) moderviruset er et naturlig isolat, eller

b) moderviruset er en mutant av et naturlig isolat.

5. Fremgangsmåte for fremstilling av et dempet virus omfattende innsetting av et dempet virusgenom fremstilt ved fremgangsmåten ifølge krav 1 i en vertsorganisme, hvorved det fremstilles dempet virus.