



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2244722 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/16 (2006.01)
C07K 14/31 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.12.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.07.27
(86)	European Application Nr.	09705327.6
(86)	European Filing Date	2009.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2010.11.03
(30)	Priority	2008.01.31, GB, 0801768 2008.01.31, IE, 20080070
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	The Provost, Fellows, Foundation Scholars, & the other members of Board, of the College of the Holy & Undiv. Trinity of Queen Elizabeth near Dublin, College Green, Dublin 2, IE-Ireland
(72)	Inventor	FOSTER, Timothy, 70 Coolamber ParkTempleogue, Dublin 16, IE-Ireland HIGGINS, Judy, 20A Walkinstown AvenueWalkinstown, Dublin 12, IE-Ireland JOSEFSSON, Elisabet, Dr Hjorts gata 4B, S-413 23 Goteborg, SE-Sverige GEOGHEGAN, Joan, 1 Ashington AvenueNavan Road, Dublin 7, IE-Ireland Tarkowski, Andrej, ", deceased, SE-Sverige
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	TREATMENT OF MICROBIAL INFECTIONS
(56)	References Cited:	LIU ET AL: "A segment of Staphylococcus aureus clumping factor A with fibrinogen-binding activity (ClfA221-550) inhibits platelet-plug formation in mice" THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 121, no. 2, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 183-191, XP022360853 ISSN: 0049-3848 JOSEFSSON E ET AL: "PROTECTION AGAINST EXPERIMENTAL STAPHYLOCOCCUS AUREUS ARTHRITIS BY VACCINATION WITH CLUMPING FACTOR A, A NOVEL VIRULENCE DETERMINANT" JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS, CHICAGO, IL, vol. 184, no. 12, 15 December 2001 (2001-12-15), pages 1572-1580, XP009028976 ISSN: 0022-1899 MIAJLOVIC HELEN ET AL: "Both complement- and fibrinogen-dependent mechanisms contribute to platelet aggregation mediated by Staphylococcus aureus clumping factor B." INFECTION AND IMMUNITY JUL 2007, vol. 75, no. 7, July 2007 (2007-07), pages 3335-3343, XP002523688 ISSN: 0019-9567 DEIVANAYAGAM C C S ET AL: "A novel variant of the immunoglobulin fold in surface adhesins of Staphylococcus aureus: Crystal structure of the fibrinogen-binding MSCRAMM, clumping factor A" EMBO JOURNAL 20021216 GB, vol. 21, no. 24, 16 December 2002 (2002-12-16), pages 6660-6672, XP002523689 ISSN: 0261-4189 LOUGHMAN ANTHONY ET AL: "Roles for fibrinogen, immunoglobulin and complement in platelet activation promoted by Staphylococcus aureus clumping factor A." MOLECULAR MICROBIOLOGY AUG 2005, vol. 57, no. 3, August 2005 (2005-08), pages 804-818,

XP002523690 ISSN: 0950-382X

KEANE FIONA M ET AL: "Fibrinogen and elastin bind to the same region within the A domain of fibronectin binding protein A, an MSCRAMM of Staphylococcus aureus." MOLECULAR MICROBIOLOGY FEB 2007, vol. 63, no. 3, February 2007 (2007-02), pages 711-723,

XP002523691 ISSN: 0950-382X

KEANE FIONA M ET AL: "The N-terminal a domain of Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein a binds to tropoelastin" BIOCHEMISTRY, vol. 46, no. 24, June 2007 (2007-06), pages 7226-7232, XP002523692 ISSN: 0006-2960

JOSEFSSON ELISABET ET AL: "Fibrinogen binding sites P336 and Y338 of clumping factor A are crucial for Staphylococcus aureus virulence." PLOS ONE 2008, vol. 3, no. 5, 2008, page e2206, XP002523693 ISSN: 1932-6203

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. En rekombinant stafylokokk-sammenklumpingsfaktor A (ClfA) iht. SEKV.-ID-nr.1 eller en sekvens med minst 85 %, helst minst 95 %, sekvensidentitet med sekvensen til SEKV.-ID-nr.1 eller fragment derav omfattende minste aminosyrerestene 221 til 531 av det fibrinogenbindende området (område A) som karakteriseres av minst én erstattet aminosyrerest eller sletting ved aminosyrerestene Ala254, Tyr256, Pro336, Tyr338, Ile387, Lys389, Glu526 og/eller Val527 for å oppnå et resultat i et rekombinant fibrinogenbindende protein med redusert evne eller mangel på evne til ikke-kovalent binding av fibrinogen som stimulerer en større immunrespons enn den ville typen ClfA-protein til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner.
2. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) eller fragment derav til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. krav 1 der infeksjonen er en *staphylococcus aureus*-infeksjon.
3. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) eller fragment derav til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. krav 1 der infeksjonen er en sepsis, septisk artritt og/eller endokarditt.
4. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) eller fragment derav til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. krav 1 til 3 der den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) eller fragment derav omfatter aminosyresekvensen iht. et hvilket som helst av SEKV.-ID-nr. 3, 6, 9, 10 og 13 eller sekvenser med minst 85 %, helst minst 95 %, sekvensidentitet med en sekvens av SEKV.-ID-nr- 3, 6, 9, 10 og 13 og minst én erstattet aminosyrerest eller sletting ved aminosyrerestene Ala254, Tyr256, Pro336, Tyr338, Ile387, Lys389, Glu526 og/eller Val527.
5. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) eller fragment derav til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. krav 1 til 4 der ClfA eller fragment derav omfatter minst én erstattet aminosyrerest eller sletting ved aminosyrerestene Ala254, Tyr256, Pro336, Tyr338, Ile387, Lys389, Glu526 og/eller Val527.
6. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) eller fragment derav til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. krav 1 til 5 der ClfA eller fragment derav omfatter minst én erstattet aminosyrerest eller sletting ved aminosyrerestene , Tyr256, Pro336, Tyr338, Lys389, Glu526 og/eller Val527.
7. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) eller fragment derav til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. krav 1 til 6 der den ikke-kovalente bindingen skjer som under docking, låsing og latching av proteinet til fibrinogen reduseres eller forhindres.
8. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. et hvilket som helst foregående krav der aminosyreerstatning eller sletting reduserer den ikke-kovalente samhandlingen med fibrinogen ved å hindre eller redusere ligandbinding til hydrofoblommen som skiller område A underområde N2 og N3 til det fibrinogenbindende proteinet.
9. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. et hvilket som helst foregående krav der ClfA eller fragment derav omfatter fibrinogenbindeingsområdet uten latching peptidaminosyrerester.
10. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. et hvilket som helst foregående krav der ClfA eller fragment derav omfatter aminosyrerestene Ala254, Tyr256, Pro336, Tyr338, Ile387, Lys389, Glu526 og/eller Val527 som erstattes enten med Ala eller Ser.
11. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. et hvilket som helst foregående krav der det rekombinante stafylokokk-

fibrongenbindende protein har aminosyresekvens iht. et hvilket som helst SEKV.-ID-nr. 1 og 3 til 14 der resten P₃₃₆ og/eller Y₃₃₈ til SEKV.-ID-nr. 1, 3, 6, 9, 10 og 13 erstattes enten med serin og/eller alanin for å gi resultatet rClfAP₃₃₆S Y₃₃₈A eller rClfAP₃₃₆A Y₃₃₈S.

12. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. et hvilket som helst foregående krav der ClfA eller fragment derav som omfatter det fibrinogenbindende proteinet, det fibrinogenbindende området, det minimale fibrinogenbindende området og/eller fragment derav.
13. Den rekombinante stafylokokk-sammenklumpingsfaktoren A (ClfA) til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner iht. et hvilket som helst foregående krav der ClfA eller fragment derav som omfatter underområdene N1 til N3 og som spenner over aminosyrerestene 40 til 559 til det fibrinogenbindende området (område A), eller underområdene N2 og N3 og som spenner iver aminosyrerestene 221 til 559 til det fibrinogenbindende området til ClfA (område A).
14. Bruken av en rekombinant stafylokokk-sammenklumpingsfaktor A (ClfA) iht. SEKV.-ID-nr.1 eller en sekvens med minst 85 %, helst minst 95 %, sekvensidentitet med sekvensen til SEKV.-ID-nr.1 eller fragment derav omfattende minste aminosyrerestene 221 til 531 av det fibrinogenbindende området (område A) med minst én erstattet aminosyrerest eller sletting ved aminosyrerestene Ala254, Tyr256, Pro336, Tyr338, Ile387, Lys389, Glu526 og/eller Val527 for å oppnå et resultat i et rekombinant fibrinogenbindende protein med redusert evne eller mangel på evne til ikke-kovalent binding av fibrinogen som stimulerer en større immunrespons enn den ville typen ClfA-protein til produksjon av et medikament til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner.
15. En nukleinsyrestruktur, uttrykksvektor eller vertsvektor som uttrykker en rekombinant stafylokokk-sammenklumpingsfaktor A (ClfA) iht. SEKV.-ID-nr.1 eller en sekvens med minst 85 %, helst minst 95 % sekvensidentitet med sekvensen til SEKV.-ID-nr.1 eller fragment derav omfattende minste aminosyrerester 221 til 531 av det fibrinogenbindende området (område A) med av minst én erstattet aminosyrerest eller sletting ved aminosyrerest Ala254, Tyr256, Pro336, Tyr338, Ile387, Lys389, Glu526 og/eller Val527 for å oppnå et resultat i et rekombinant fibrinogenbindende protein med redusert evne eller mangel på evne til ikke-kovalent binding av fibrinogen som stimulerer en større immunrespons enn den ville typen ClfA-protein til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner.
16. En vaksine som omfatter en rekombinant stafylokokk-sammenklumpingsfaktor A (ClfA) iht. SEKV.-ID-nr.1 eller en sekvens med minst 85 %, helst minst 95 %, sekvensidentitet med sekvensen til SEKV.-ID-nr.1 eller fragment derav omfattende minste aminosyrerestene 221 til 531 av det fibrinogenbindende området (område A) med minst én erstattet aminosyrerest eller sletting ved aminosyrerest Ala254, Tyr256, Pro336, Tyr338, Ile387, Lys389, Glu526 og/eller Val527 for å oppnå et resultat i et rekombinant fibrinogenbindende protein med redusert evne eller mangel på evne til ikke-kovalent binding av fibrinogen som stimulerer en større immunrespons enn den ville typen ClfA-protein til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner.
17. En immunogenfarmasøytisk sammensetning som omfatter en rekombinant stafylokokk-sammenklumpingsfaktor A (ClfA) iht. SEKV.-ID-nr.1 eller en sekvens med minst 85 %, helst minst 95 %, sekvensidentitet med sekvensen til SEKV.-ID-nr.1 eller fragment derav omfattende minste aminosyrerestene 221 til 531 av det fibrinogenbindende området (område A) med minst én erstattet aminosyrerest eller sletting ved aminosyrerest Ala254, Tyr256, Pro336, Tyr338, Ile387, Lys389, Glu526 og/eller Val527 for å oppnå et resultat i et rekombinant fibrinogenbindende protein med redusert evne eller mangel på evne til ikke-kovalent binding av fibrinogen som stimulerer en større immunrespons enn den ville typen ClfA-protein og et farmasøytisk akseptabel hjelpemiddel til bruk ved behandling eller profylakse av stafylokokkinfeksjoner.