



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2424571 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.08
(86)	European Application Nr.	10723305.8
(86)	European Filing Date	2010.04.30
(87)	The European Application's Publication Date	2012.03.07
(30)	Priority	2009.04.30, US, 174124 P
(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 ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Ospedale San Raffaele S.r.l., Via Olgettina 60, 20132 Milano, Italia Fondazione Telethon, Via Varese 16B, 00185 Rome, Italia
(72)	Inventor	BIFFI, Alessandra, c/o San Raffaele TelethonInstitute for Gene Therapy (HSR- Tiget)Via Olgettina 58, I-20132 Milan, Italia GENTNER, Bernhard, Rudolf, c/o San Raffaele TelethonInstitute for Gene Therapy (HSR-Tiget)Via Olgettina 58, I-20132 Milan, Italia NALDINI, Luigi, c/o San Raffaele TelethonInstitute for Gene Therapy (HSR- Tiget)Via Olgettina 58, I-20132 Milan, Italia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	GENE VECTOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/128245 PAPAPETROU EIRINI P ET AL: "microRNA-mediated gene regulation effectively restricts in vivo transgene expression in hematopoietic stem cell progeny" BLOOD, vol. 110, no. 11, Part 1, November 2007 (2007-11), pages 64A-65A, XP008127620 ISSN: 0006-4971 & 49TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2007 LECHMAN ERIC R ET AL: "High Levels of MicroRNA-126 Bioactivity Specify the LSC Compartment in AML" BLOOD, vol. 112, no. 11, November 2008 (2008-11), page 193,

XP008127737 ISSN: 0006-4971 & 50TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN- SOCIETY- OF-HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2008

JORDAN ET AL: "The leukemic stem cell", BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL HAEMATO, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 1, 28 February 2007 (2007-02-28), pages 13-18, XP005906162, ISSN: 1521-6926, DOI: 10.1016/J.BEHA.2006.10.005

CARTIER NATHALIE ET AL: "Hematopoietic stem cell gene therapy in Hurler syndrome, globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and X-adrenoleukodystrophy." CURRENT OPINION IN MOLECULAR THERAPEUTICS, vol. 10, no. 5, October 2008 (2008-10), pages 471-478, XP008127749 ISSN: 1464-8431

M. CATARINELLA ET AL: "IFN gene/cell therapy curbs colorectal cancer colonization of the liver by acting on the hepatic microenvironment", EMBO MOLECULAR MEDICINE, vol. 8, no. 2, 1 February 2016 (2016-02-01), pages 155-170, XP055492868, Weinheim ISSN: 1757-4676, DOI: 10.15252/emmm.201505395

GENTNER BERNHARD ET AL: "Characterization of Hematopoietic Stem Cell Specific microRNA: From Physiologic Function to Gene Therapy Applications" MOLECULAR THERAPY, vol. 17, no. Suppl. 1, May 2009 (2009-05), page S20, XP008127618 ISSN: 1525-0016 & 12TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY; SAN DIEGO, CA, USA; MAY 27 -30, 2009

BROWN BRIAN D ET AL: "Endogenous microRNA can be broadly exploited to regulate transgene expression according to tissue, lineage and differentiation state" NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 25, no. 12, 16 November 2007 (2007-11-16), pages 1457-1467, XP002471752 ISSN: 1087-0156 cited in the application

G. ESCOBAR ET AL: "Genetic Engineering of Hematopoiesis for Targeted IFN- Delivery Inhibits Breast Cancer Progression", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 6, no. 217, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 217ra3-217ra3, XP055492866, US ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.3006353

RYSER MARTIN F ET AL: "Gene therapy for chronic granulomatous disease." EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 7, no. 12, December 2007 (2007-12), pages 1799-1809, XP008127764 ISSN: 1744-7682

GARZON RAMIRO ET AL: "MicroRNA fingerprints during human megakaryocytopoiesis" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, vol. 103, no. 13, 28 March 2006 (2006-03-28), pages 5078-5083, XP002465978 ISSN: 0027-8424

MARIA CHIRIACO ET AL: "Dual-regulated Lentiviral Vector for Gene Therapy of X-linked Chronic Granulomatosis", MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY, vol. 22, no. 8, 1 August 2014 (2014-08-01) , pages 1472-1483, XP055492876, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2014.87

GENTNER ET AL: "Exploiting microRNA expression profiles for lineage- and differentiation state-specific transgene expression in hematopoietic, neural and embryonic stem cells" BLOOD CELLS, MOLECULES AND DISEASES, vol. 40, no. 2, 12 February 2008 (2008-02-12), page 267, XP022477840 ISSN: 1079-9796

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 genvektor for bruk i genterapi som omfatter i det minste en miRNA målsekvens som
5 tilsvarer mir-130a eller mir-126, som er operabelt koplet til et transgen som koder for
interferon-alfa, lysosomalt enzym galaktocerebrosidase eller gp91-phox, hvor
genvektoren brukes til å forhindre eller redusere ekspresjonen av transgenet i en
hematopoetisk stamcelle eller en hematopoetisk progenitorcelle.
- 10 2. Genvektor for bruk ifølge krav 1, som omfatter i det minste en miRNA målsekvens som
tilsvarer mir-130a og i det minste en miRNA målsekvens som tilsvarer mir-126.
3. Genvektor for bruk ifølge krav 2, hvor antallet av kopier av den miRNA målsekvensen
som tilsvarer mir-130a er to ganger antallet av kopier av den miRNA målsekvensen som
15 tilsvarer mir-126.
4. Genvektor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor vektoren
er en viral vektor.
- 20 5. Genvektor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor vektoren
kan avledes fra et lentivirus.
6. Genvektor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor vektoren
omfatter en vevsspesifikk promoter.
25
7. Genvektor for bruk ifølge krav 6, hvor den vevsspesifikke promotoren er en CD11b, c-
Fes, CYBB eller TEK promoter.
8. Genvektor for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor
30 transgenet koder for interferon-alfa.
9. Farmasøytisk sammensetning for bruk i genterapi som omfatter genvektoren som
definert i et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor den farmasøytiske sammensetningen
brukes for å forhindre eller redusere ekspresjon av transgenet i en hematopoetisk
35 stamcelle eller en hematopoetisk progenitorcelle.
10. Isolert celle for bruk i genterapi, hvor cellen er infisert eller transdusert med
genvektoren som definert i et hvilket som helst av kravene 1-8, og hvor cellen er en
hematopoetisk stamcelle eller en hematopoetisk progenitorcelle.

11. Genvektor som definert i et hvilket som helst av kravene 1-8, den farmasøytiske sammensetningen som definert i krav 9 eller cellen som definert i krav 10 for bruk i behandling av en sykdom som er valgt fra Globoid Cell Leukodystrophy, kronisk
5 granulomatose, svert kombinert immunitetsmangel (SCID) og solide tumorer.

12. Genvektor som definert i et hvilket som helst av kravene 1-8, den farmasøytiske sammensetningen som definert i krav 9 eller cellen som definert i krav 10 for bruk i å øke sjansene for overlevelse av en hematopoetisk stamcelle eller en hematopoetisk
10 progenitorcelle i forhold til genterapi.

13. Bruk av genvektoren som definert i et hvilket som helst av kravene 1-8 eller den farmasøytiske sammensetningen som definert i krav 9 for fremstilling av et medikament for genterapi, hvor genvektoren brukes til å forhindre eller redusere ekspresjon av
15 transgenet i en hematopoetisk stamcelle eller en hematopoetisk progenitorcelle.

14. Bruk av den isolerte cellen som definert i krav 10 for fremstilling av et medikament for genterapi.