



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2425000 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/864 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.20
(86)	European Application Nr.	10716723.1
(86)	European Filing Date	2010.04.29
(87)	The European Application's Publication Date	2012.03.07
(30)	Priority	2009.04.30, US, 174149 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	The Trustees of The University of Pennsylvania, 3160 Chestnut Street Suite 200, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	BELL, Christie, L., 2400 Chestnut Street Apt. 212, Philadelphia PA 19103, USA WILSON, James, M., 1831 Delancey Street, Philadelphia, PA 19103, USA
(74)	Agent or Attorney	APACE IP AS, Parkveien 53B, 0256 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS FOR TARGETING CONDUCTING AIRWAY CELLS COMPRISING ADENO- ASSOCIATED VIRUS CONSTRUCTS
(56)	References Cited:	WO-A2-2006/110689 HALBERT C L ET AL: "Adeno-associated virus type 6 (AAV6) vectors mediate efficient transduction of airway epithelial cells in mouse lungs compared to that of AAV2 vectors." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 75, no. 14, July 2001 (2001-07), pages 6615-6624, XP002595613 ISSN: 0022-538X cited in the application SHEN XUAN ET AL: "Characterization of the relationship of AAV capsid domain swapping to liver transduction efficiency." MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY, vol. 15, no. 11, November 2007 (2007-11), pages 1955-1962, XP002595612 ISSN: 1525-0016 HALBERT CHRISTINE L ET AL: "AAV-mediated gene transfer to mouse lungs." METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY (CLIFTON, N.J.) 2004 LNKD- PUBMED:14970594, vol. 246, 2004, pages 201-212, XP009137222 ISSN: 1064-3745 LIMBERIS MARIA P ET AL: "Transduction efficiencies of novel AAV vectors in mouse airway epithelium in vivo and human ciliated airway epithelium in vitro." MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY FEB 2009 LNKD- PUBMED:19066597, vol. 17, no. 2, February 2009 (2009-02), pages 294-301, XP002595611

ISSN: 1525-0024 cited in the application

YANG GRACE S ET AL: "Virus-mediated transduction of murine retina with adeno-associated virus: Effects of viral capsid and genome size" JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US LNKD- DOI:10.1128/JVI.76.15.7651-7660.2002, vol. 76, no. 15, 1 August 2002 (2002-08-01), pages 7651-7660, XP002295353 ISSN: 0022-538X

HAUCK B ET AL: "Characterization of tissue tropism determinants of Adeno-associated virus type 1", JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 77, no. 4, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 2768-2774, XP002400210, ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.77.4.2768-2774.2003

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/>

Krav

1. Kunstig AAV-kapsid omfattende et luftveisledende cellemålingspeptid fra aminosyrefragmentet som spenner over variabel sløyfeområde IV og variabel sløyfeområde V av et AAV-Klade A- kapsid, peptidet har sekvensen av aminosyre 447 til 521 av SEQ ID NO: 1, flankert av AAV-kapsid- 5 sekvenser fra foreldre-AAV som er fra en annen Klade enn Klade A, hvor luftveisledende cellemålingspeptid er heterologt til foreldre-AAV-kapsid, hvor plasseringen av de variable sløyfeområdene er som vist i figur 2, hvor luftveisledende cellemålingspeptidet er plassert i den opprinnelige plasseringen av tilsvarende variabel sløyfeområder i kapsid-sekvensen, hvilke 10 tilsvarende variable sløyfeområder er blitt slettet.
2. Kunstig AAV-kapsid i henhold til krav 1, hvor kunstig AAV-kapsiden videre omfatter et avstandsstykke som flankerer karboksy og/eller aminoterminalen til aminosyresekvensene til det luftveisledende cellemålingspeptidet, avstandsstykket omfattende en til fem aminosyrer. 15
3. Kunstig AAV-kapsid i henhold til krav 1, hvor luftveisledende cellemålingspeptid videre omfatter:
- (a) en til fem aminosyrer på aminoterminalen av variabel sløyfe IV fra funksjonelle Klade A AAV-er, men eksklusive variabel sløyfeområdet III; og/eller 20
- (b) en til fem aminosyrer av karboksyterminalen av peptidet fra de funksjonelle Klade A AAV-er, men eksklusive noen aminosyrer av variabel sløyfeområdet VI.
4. Kunstig AAV-kapsid i henhold til krav 1, hvor AAV-kapsid-sekvensene som flankerer luftveisledende cellemålingspeptidet, er tilveiebrakt av en enkelt foreldre-AAV valgt blant 25 gruppen bestående av AAV9, AAV5, AAV2, AAV8 og AAVrh32.33.
5. Kunstig AAV-kapsid i henhold til krav 1, hvor kunstig AAV-kapsid har ingen funksjonelle AAV-gensekvenser pakket deri.
6. Kunstig AAV-kapsid i henhold til krav 1, hvor luftveisledende cellemålingspeptidet har 30 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4:

NRTQNNQSGSAQNKDLLFSRGSPAGMSVQPKNW-
LPGPCYRQQRVSKTKTDNNSNFTWTGASKYNLNGRESIINPG.

7. AAV-vektor omfattende en kunstig AAV-kapsid i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6 og en ekspresjonskassetten pakket i kapsidet, hvor ekspresjonskassetten omfatter minst en AAV-invertert terminal repeteringssekvens og et heterologt gen driftsmessig koblet til regulatoriske sekvenser som tillater ekspresjon av det heterologe genet i ledende luftveisceller.
- 5
8. AAV-vektor i henhold til krav 7, hvor heterologe genet koder for et genprodukt som er nyttig for behandling eller forbedring av symptomene på cystisk fibrose.
9. AAV-vektor i henhold til krav 8, hvor det heterologe genet koder et produkt valgt fra gruppen
- 10 bestående av en funksjonell cystisk fibrose transmembranregulator (CFTR) sekvens, alfa-1 antitrypsin (A1AT), overflateaktivt protein C (SPC) og overflateaktivt protein D (SPD).
10. Farmasøytisk sammensetning omfattende AAV-vektoren i henhold til et hvilket som helst av kravene 7 til 9 og en fysiologisk kompatibel bærer.
- 15
11. Fremgangsmåte for å endre spesifisiteten til en valgt AAV-vektor slik at den målrettet mot ledende luftveisceller, fremgangsmåten omfattende trinnet å tilveiebringe AAV med et luftveisledende cellemålingspeptid fra variabel sløyfeområde IV og V av et AAV-Klade A-kapsid, peptidet som har sekvensen av aminosyre 447 til 521 av SEQ ID NO: 1, hvor luftveisledende
- 20 cellemålingspeptid er heterologt til foreldre-AAV-kapsidet, hvor opprinnelige AAV-kapsidområdet omfattende variabel sløyfeområde IV og V av den valgte AAV er ablatert.