



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2510091 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/16 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 15/861 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.10.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.06.28
(86)	European Application Nr.	10801023.2
(86)	European Filing Date	2010.12.07
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.17
(30)	Priority	2009.12.08, US, 283696 P
(84)	Designated Contracting States:	AL 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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, US-USA Vascular Biogenics Ltd., 6 Jonathan Netanyahu Street, 60376 Or Yehuda, IL-Israel
(72)	Inventor	KOLESNICK, Richard, N., 444 East 57th StreetApt. 1b, New York, NY 10022, US-USA STANCEVIC, Branka, 536 East 79th StreetApt. 5c, New York, NY 10075, US-USA SADELAIN, Michel, 444 Central Park WestApt. 8h, New York, NY 10025, US-USA FUKS, Zvi, 500 East 83rd Street, New YorkNY 10028, US-USA VARDA-BLOOM, Nira, Mazal Akrav 6, 45309 Hod-hasharon, IL-Israel HARATS, Dror, 10 Sigalit Street, 52648 Ramat Gan, IL-Israel
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD AND COMPOSITION TO INCREASE RADIATION-INDUCED TUMOR THERAPEUTIC EFFECTS
(56)	References Cited:	WO-A1-96/14061 VARDA-BLOOM NITA ET AL: "Genetic manipulation of bone marrow-derived endothelial progenitors to modulate sphingomyelinase-mediated endothelial cell apoptosis within tumors." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 46, April 2005 (2005-04), XP002626077 & 96TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH; ANAHEIM, CA, USA; APRIL 16 -20, 2005 ISSN: 0197-016X GARCIA-BARROS MONICA ET AL: "Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis." SCIENCE (NEW YORK, N.Y.), vol. 300, no. 5622, 16 May 2003 (2003-05-16), pages 1155-1159, XP002626078 ISSN: 1095-9203 cited in the application SMITH ERIC L ET AL: "Acid sphingomyelinase overexpression enhances the antineoplastic effects of irradiation in vitro and in vivo." MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY, vol. 16, no. 9, September 2008 (2008-09), pages 1565-1571, XP002626079 ISSN: 1525-0024 Stancevic, Branka: "Ceramide-rich platforms regulate ionizing radiation sensitivity in endothelium"[Online] 3407232, 1 November 2010 (2010-11-01), XP002626080 Dissertation for

the Degree of Doctor of Philosophy, Cornell University Retrieved from the Internet:

URL:<http://gradworks.umi.com/34/07/3407232.html>> [retrieved on 2011-03-02]

WAEHLER REINHARD ET AL: "Engineering targeted viral vectors for gene therapy", NATURE REVIEWS GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 8, no. 8, 1 August 2007 (2007-08-01), pages 573-587, XP002663591, ISSN: 1471-0056, DOI: 10.1038/NGR2141 [retrieved on 2007-07-03]

EL-ANEED ANAS: "An overview of current delivery systems in cancer gene therapy.", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 94, no. 1, 8 January 2004 (2004-01-08), pages 1-14, ISSN: 0168-3659

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 ekspresjonsvektor som omfatter en rekombinant DNA-konstruksjon som omfatter et område som koder for en funksjonell sekretorisk ASMase koblet til transkripsjonelle regulatoriske sekvenser som gir vevsspesifik ekspresjon av den sekretoriske ASMase, *karakterisert ved at* nevnte ekspresjonsvektor er en adenovirusvektor hvor de transkripsjonelle regulatoriske sekvenser er spesifikke for tumorendotelet eller det angiogene endotelet i tumorer.
2. Ekspresjonsvektor ifølge krav 1, der de transkripsjonelle regulatoriske sekvenser er spesifikke for det angiogene endotelet i tumorer.
3. Ekspresjonsvektor ifølge krav 2, der de angiogene endotelcellespesifikke transkripsjonsregulerende sekvenser er valgt fra gruppen bestående av promotorer og forsterkere.
4. Ekspresjonsvektor ifølge krav 3, der promotoren er pre-proendotelin-1-promotor eller modifikasjoner derav, slik som PPE-1 (x3)-promotoren.
5. Ekspresjonsvektor ifølge krav 3, der forsterkeren er HIF2a-Ets-1-forsterker.
6. Ekspresjonsvektoren ifølge krav 1 til anvendelse ved behandling av kreft hvori nevnte konstruksjon økte ASMase-nivåer i tumorendotelet og derved øker strålingsindusert skade på en tumor uten å øke strålingsinduserte bivirkninger.
7. Ekspresjonsvektoren for anvendelse ifølge krav 6, der kreften er en ekte svulst.
8. Ekspresjonsvektoren for anvendelse ifølge krav 6, hvor økningen i strålingsindusert skade på kreft uten økning i strålingsinduserte bivirkninger oppnås ved å sensibilisere svulsten for stråling.
9. Ekspresjonsvektoren for anvendelse ifølge krav 6, hvor økningen i strålingsindusert skade på kreft uten økning i strålingsinduserte bivirkninger oppnås ved å sensibilisere det angiogene epitelet til svulsten for stråling.

10. Ekspresjonsvektoren for anvendelse ifølge krav 6, hvor sekretoriske ASMase-nivåer økes spesifikt i tumorendotelet ved administrering av nevnte konstruksjon.
- 5 11. Ekspresjonsvektor for anvendelse ifølge krav 6, der ceramidnivåer økes spesifikt i tumorendotelet ved administrering av nevnte genterapi-konstruksjon.