



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2699270 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/86 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/115 (2010.01)
C12Q 1/70 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.06.21
(86)	European Application Nr.	12774323.5
(86)	European Filing Date	2012.04.20
(87)	The European Application's Publication Date	2014.02.26
(30)	Priority	2011.04.22, US, 201161478355 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	The Regents of the University of California, 1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607, US-USA
(72)	Inventor	SCHAFFER, David V., 19 Rima Court, Danville, California 94526, US-USA KLIMCZAK, Ryan R., 53 Clarendon Avenue, San Francisco, California 94114, US-USA KOERBER, James T., 325 Lenox Avenue 402, Oakland, California 94610, US-USA FLANNERY, John G., 1054 Cragmont Avenue, Berkeley, California 94708-1434, US-USA DALKARA MOURROT, Deniz, 30 rue Maurice BarresDombasle sur Meurthe, F-54110 Paris, FR-Frankrike VISEL, Meike, 6532 Knott Avenue, El Cerrito, California 94530, US-USA BYRNE, Leah C.T., 112 Barker HallUniversity of California, Berkeley, California 94720, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	ADENO-ASSOCIATED VIRUS VIRIONS WITH VARIANT CAPSID AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2010/093784 US-A1- 2007 020 624 US-A1- 2009 202 490 HILDA PETRS-SILVA ET AL: "High-efficiency Transduction of the Mouse Retina by Tyrosine-mutant AAV Serotype Vectors", MOLECULAR THERAPY, vol. 17, no. 3, March 2009 (2009-03), pages 463-471, XP55076954, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2008.269 T K PARK ET AL: "Intravitreal delivery of AAV8 retinoschisin results in cell type-specific gene

expression and retinal rescue in the Rs1-KO mouse", GENE THERAPY, vol. 16, no. 7, July 2009 (2009-07), pages 916-926, XP55113217, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2009.61

ARAVIND ASOKAN ET AL: "Reengineering a receptor footprint of adeno-associated virus enables selective and systemic gene transfer to muscle", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 28, no. 1, January 2010 (2010-01), pages 79-82, XP055062283, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.1599

JANG ET AL.: 'An Evolved Adeno-associated Viral Variant Enhances Gene Delivery and Gene Targeting in Neural Stem Cells.' MOL THER. vol. 19, no. 4, April 2011, pages 667 - 675, XP055132115

KLIMCZAK ET AL.: 'A Novel Adeno-Associated Viral Variant for Efficient and Selective Intravitreal Transduction of Rat Muller Cells.' PLOS ONE. vol. 4, no. 10, 2009, pages 1 - 10, XP002714131

BICHSEL ET AL.: 'Bacterial Delivery of Nuclear Proteins into Pluripotent and Differentiated Cells.' PLOS ONE vol. 6, no. 1, 27 January 2011, pages 1 - 9, XP055132116

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. Et rekombinant adeno-assosiert virus-(rAAV)-virion, eller farmasøytisk sammensetning som omfatter nevnte virion, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en okulær sykdom i et individ med behov for det, hvor sammensetningen omfatter en farmasøytisk akseptabel eksipiens, og hvor det rekombinante adeno-assosierte virus-(rAAV)-virionet omfatter:

- a) et variant-AAV-kapsidprotein, hvor variant-AAV-kapsidproteinet omfatter en insersjon av et peptid i kapsidproteinets GH-løkke i forhold til et korresponderende foreldre-AAV-kapsidprotein, hvor insersjonen omfatter en aminosyresekvens valgt fra LGETTRP (SEKV. ID Nr.: 13), NETITRP (SEKV. ID Nr.: 14), KAGQANN (SEKV. ID Nr.: 15), KDPKTTN (SEKV. ID Nr.: 16), KDTDTTR (SEKV. ID Nr.: 57), RAGGSVG (SEKV. ID Nr.: 58), AVDTTKF (SEKV. ID Nr.: 59), og STGKVPN (SEKV. ID Nr.: 60); og
- b) en heterolog nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder for et genprodukt;

hvor variant-kapsidproteinet infiserer en retinalcelle.

2. rAAV-virionet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i henhold til krav 1, hvor insersjonssetet er innenfor aminosyrer 570-611 av AAV2-kapsidproteinet som angitt i SEKV. ID Nr.: 1, eller den korresponderende posisjonen i kapsidproteinet til en annen AAV-serotype.

3. rAAV-virionet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor retinalcellen er en fotoreseptor, en retinal ganglioncelle, en Muller-celle, en bipolar celle, en amakrin celle, en horisontal celle, eller en retinal pigmentert epitelcelle.

4. rAAV-virionet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor nevnte behandling er ved intraokulær injeksjon.

5. rAAV-virionet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 to 4, hvor nevnte behandling er ved intravitreal injeksjon.

6. rAAV-virionet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor den okulære sykdommen er glaukom,

retinitis pigmentosa, makulær degenerasjon, retinoschisis, Lebers kongenitale amaurose, diabetisk retinopati, akromotopsi eller fargeblindhet.

7. Et rekombinant adenoassosiert virus-(rAAV)-virion som omfatter:

- a) et variant-AAV-kapsidprotein, hvor variant-AAV-kapsidproteinet omfatter en
 5 insersjon av et peptid i kapsidproteinets GH-løkke i forhold til et korresponderende
 foreldre-AAV-kapsidprotein, hvor insersjonen omfatter en aminosyresekvens valgt
 fra LGETTRP (SEKV. ID Nr.: 13), NETITRP (SEKV. ID Nr.: 14), KAGQANN (SEKV.
 ID Nr.: 15), KDPKTTN (SEKV. ID Nr.: 16), KDTDTR (SEKV. ID Nr.: 57), RAGGSVG
 10 (SEKV. ID Nr.: 58), AVDTTKF (SEKV. ID Nr.: 59), og STGKVPN (SEKV. ID Nr.: 60),
 og hvor variant kapsidproteinet gir infektivitet i en retinalcelle; og
 b) en heterolog nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder for et
 genprodukt.

8. rAAV-virionet ifølge krav 7, hvor insersjonssetet er innenfor aminosyrer 570-611 av
 15 AAV2-kapsidproteinet som angitt i SEKV. ID Nr.: 1, eller den korresponderende
 posisjonen i kapsidproteinet til en annen AAV-serotype.

9. rAAV-virionet ifølge krav 7, hvor retinalcellen er en fotoreseptor, en retinal ganglioncelle,
 20 en Muller-celle, en bipolar celle, en amakrin celle, en horisontal celle, eller en retinal
 pigmentert epitelcelle.

10. rAAV-virionet ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvor genprodukt er et
 25 interfererende RNA, en aptamer eller et polypeptid.

11. RAAV-virionet ifølge krav 10, hvor polypeptidet er valgt fra gruppen bestående av:
 30 glial-avledet nevrotrofisk faktor, fibroblast vekstfaktor 2, neurturin, ciliær nevrotrofisk
 faktor, nerve-vekstfaktor, hjerne-avledet nevrotrofisk faktor, epidermal vekstfaktor,
 rhodopsin, X-koblet inhibitor av apoptose, retinoschisin, RPE65, retinitis pigmentosa
 GTPase-interagerende protein-1, periferin, periferin-2, et rhodopsin, og Sonic hedgehog.

12. En farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- a) et rekombinant adeno-assosiert virus-virion ifølge et hvilket som helst av
 kravene 7 til 11; og
 35 b) en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

13. En isolert nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder for et variant-
 adeno-assosiert virus-(AAV)-kapsidprotein, hvor variant AAV-kapsidproteinet er som
 definert i et hvilket som helst av kravene 7 til 11.

- 14.** En isolert, genetisk modifisert vertscelle som omfatter nukleinsyren ifølge krav 13.