



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2717922 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/867 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2019.02.11

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2018.09.12

(86) European Application Nr. 12796252.0

(86) European Filing Date 2012.06.08

(87) The European Application's Publication Date 2014.04.16

(30) Priority 2011.06.10, US, 201161495857 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 Bluebird Bio, Inc., 60 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA

(72) Inventor DENARO, Maria, Joann, 39 Pickwick Road, Marblehead, Massachusetts 01945, USA
FINER, Mitchell, Howard, 150 Whitman Street, Stow, Massachusetts 01775, USA
VERES, Gabor, 44 Mystic River Road, Medford, Massachusetts 02155, USA

(74) Agent or Attorney KIPA AB, Box 1065, 25110 HELSINGBORG, Sverige

(54) Title **GENE THERAPY VECTORS FOR ADRENOLEUKODYSTROPHY AND ADRENOMYELONEUROPATHY**

(56) References Cited: WO-A1-2007/104633, Jean-Yves Nau: "Une thérapie génique contre l'adrénoleucodystrophie", Rev Med Suisse , 2009, XP002732866, Retrieved from the Internet: URL:http://rms.medhyg.ch/numero-226-page-2_363.htm [retrieved on 2014-11-21], BIFFI, A. ET AL.: 'Gene therapy for leukodystrophies' HUMNA MOLECULAR GENETICS vol. 20, no. ISSUE, 31 March 2011, pages R42 - R53, XP055139495, WO-A1-02/087341, A. BIFFI ET AL.: "Gene therapy for leukodystrophies", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 20, no. R1, 15 April 2011 (2011-04-15), pages R42-R53, XP055139495, ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/ddr142, ROTHE MICHAEL ET AL.: "Biosafety Challenges for Use of Lentiviral Vectors in Gene Therapy", CURRENT GENE THERAPY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NL, vol. 13, no. 6, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 453-468, XP009181396, ISSN: 1566-5232, CARTIER, N. ET AL.: 'Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy' SCIENCE vol. 326, 2009, pages 818 - 823, XP055018846, EP-A1- 2 020 444, US-A1- 2011 027 310, KUMAR PANKAJ ET AL.: "Optimization of Lentiviral Vectors Generation for Biomedical and Clinical Research Purposes: Contemporary Trends in Technology

Development and Applications", CURRENT GENE THERAPY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, NL, vol. 11, no. 2, 1 April 2011 (2011-04-01), pages 144-153, XP009181403, ISSN: 1566-5232, KLEIN R ET AL: "WPRE-mediated enhancement of gene expression is promoter and cell line specific", GENE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 372, 10 May 2006 (2006-05-10), pages 153-161, XP024934435, ISSN: 0378-1119, DOI: 10.1016/J.GENE.2005.12.018 [retrieved on 2006-05-10], WO-A2-2010/105251, CARTIER NATHALIE ET AL: "Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in X-Linked Adrenoleukodystrophy", BRAIN PATHOLOGY, vol. 20, no. 4, July 2010 (2010-07), pages 857-862, XP002732867, ISSN: 1015-6305, SCHAMBACH A ET AL: "Improving transcriptional termination of self-inactivating gamma-retroviral and lentiviral vectors", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 15, no. 6, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 1167-1173, XP008085116, ISSN: 1525-0016

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.** Lentiviral vektor som omfatter:

- 5 (a) en venstre (5') HIV-1 LTR;
(b) et Psi (Ψ) pakkesignal;
(c) en midtre polypurinkanal/DNA-klaff (cPPT/FLAP);
d) et RRE-retroviralt eksportelement; og
(e) en myeloproliferativ sarkomvirusforsterker, en slettet negativ kontrollregion, dl587rev primerbindingsstedssubstituert (MND) promotor operativt forbundet til et
10 cDNA som koder for en human ATP-bindingskassett, sub-familie D, polypeptid av medlem 1 (ABCD1);
(f) en høyre (3') selvinaktiverende (SIN) HIV-1 LTR; og
(g) en syntetisk kanin- β -globinpolyadenyleringssekvens;

15 hvori den lentivirale vektoren ikke omfatter et post-transkripsjonelt regulatorisk element fra hakkespett (WPRE).

2. Pattedyrcelle som omfatter en lentiviral vektor ifølge krav 1.

20 **3.** Pakkecelle som omfatter: et første polynukleotid som koder for gag, et andre polynukleotid som koder for pol, et tredje polynukleotid som koder for env og en lentiviral vektor ifølge krav 1.

4. Produsentcelle som omfatter en lentiviral vektor ifølge krav 1.

25 **5.** Vektorpartikkel fremstilt av produsentcellen ifølge krav 4.

6. Vertselle transdusert med den lentivirale vektoren ifølge krav 1, hvori cellen er en somatisk stamcelle, en progenitorcelle eller en hematopoietisk stamcelle, og hvori cellen ikke er en human embryonal stamcelle.

30

7. Hematopoietisk stam- eller progenitorcelle transdusert med en vektor ifølge krav 1, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av adrenoleukodystrofi eller adrenomyeloneuropati.

35 **8.** Den hematopoietiske stam- eller progenitorcellen ifølge anvendelsen ifølge krav 7, hvori kilden til de hematopoietiske stam- eller progenitorcellene er benmarg, navlestrengsblod eller perifer sirkulasjon.

- 9.** Den hematopoietiske stem- eller progenitorcellen ifølge anvendelsen ifølge krav 9, hvori den hematopoietiske stem- eller progenitorcellen er en autolog CD34+ hematopoietisk stamcelle.
- 5 **10.** Lentiviral vektor ifølge krav 1, for anvendelse i genterapi, hvori genterapien behandler eller forhindrer adrenoleukodystrofi eller adrenomyeloneuropati.