



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2900687 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/18 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
A61K 39/295 (2006.01)
C12N 7/04 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.02
(86)	European Application Nr.	13771106.5
(86)	European Filing Date	2013.09.26
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.05
(30)	Priority	2012.09.27, EP, 12306176
(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	INSTITUT PASTEUR, 25-28, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex15, FR-Frankrike Themis Bioscience GmbH, Muthgasse 11/2, 1190 Vienna, AT-Østerrike Centre National de la Recherche Scientifique (C.N.R.S.), 3 rue Michel-Ange, 75794 Paris Cedex 16, FR-Frankrike
(72)	Inventor	TANGY, Frédéric, 60, rue du Garde Chasse, 93260 Les Lilas, FR-Frankrike BRANDLER, Samantha, 3/23 Shoobra Road, Elsternwick, Vic 3185, AU-Australia DESPRES, Philippe, 37 chemin de la Météo, 97417 Saint-Denis (La Montagne)La Réunion, FR-Frankrike HABEL, André, Kroosweg 23, 21073 Hamburg, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge
(54)	Title	RECOMBINANT MEASLES VIRUS EXPRESSING CHIKUNGUNYA VIRUS POLYPEPTIDES AND THEIR APPLICATIONS
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/000876, KARTHIK MALLILANKARAMAN ET AL: "A DNA Vaccine against Chikungunya Virus Is Protective in Mice and Induces Neutralizing Antibodies in Mice and Nonhuman Primates", PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES, vol. 5, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages e928-e928, XP055005402, ISSN: 1935-2727, DOI: 10.1371/journal.pntd.0000928, BRANDLER SAMANTHA ET AL: "A recombinant measles

vaccine expressing chikungunya virus-like particles is strongly immunogenic and protects mice from lethal challenge with chikungunya virus", VACCINE, vol. 31, no. 36, 4 June 2013 (2013-06-04), pages 3718-3725, XP028684509, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/J.VACCINE.2013.05.086, CN-A- 102 321 639, AKAHATA WATARU ET AL: "A specific domain of the chikungunya virus e2 protein regulates particle formation in human cells: implications for alphavirus vaccine design", JOURNAL OF VIROLOGY (ONLINE), AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 86, no. 16, 1 August 2012 (2012-08-01), pages 8879-8883, XP009161988, ISSN: 1098-5514, DOI: 10.1128/JVI.00370-12 [retrieved on 2012-05-30], WATARU AKAHATA ET AL: "A virus-like particle vaccine for epidemic Chikungunya virus protects nonhuman primates against infection", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 16, no. 3 1 March 2010 (2010-03-01), pages 334-338, XP002676205, ISSN: 1546-170X, DOI: 10.1038/NM.2105 Retrieved from the Internet: URL: <http://www.nature.com/nm/journal/v16/n3/pdf/nm.2105.pdf> [retrieved on 2010-01-28], COMBREDET C ET AL: "A MOLECULARLY CLONES SCHWARZ STRAIN OF MEASLES VIRUS VACCINE INDUCES STRONG IMMUNE RESPONSES IN MACAQUES AND TRANSGENIC MICE", JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 77, no. 21, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 11546-11554, XP009020048, ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.77.21.11546-11554.2003, WO-A2-2007/105111, MUTHUMANI K ET AL: "Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against Chikungunya virus", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB, vol. 26, no. 40, 19 September 2008 (2008-09-19), pages 5128-5134, XP025349960, ISSN: 0264-410X [retrieved on 2008-04-14], WANG E ET AL: "Chimeric alphavirus vaccine candidates for chikungunya", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB, vol. 26, no. 39, 15 September 2008 (2008-09-15), pages 5030-5039, XP024529232, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/J.VACCINE.2008.07.054 [retrieved on 2008-08-08]

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

- 5 **1.** Nukleinsyrekonstrukt som omfatter et polynukleotid som koder for C-E3-E2-6K-E1-strukturproteinene til et Chikungunya-virus (CHIKV), idet polynukleotidet er operativt forbundet, særlig klonet i et cDNA-molekyl som koder for nukleotidsekvensen av den infeksjøs antigenomiske (+) RNA-fullengdestrengen i et meslingvirus (MV).
- 10 **2.** Nukleinsyrekonstruktet ifølge krav 1, **karakterisert ved at** nukleinsyrekonstruktet samsvarer med regelen til 6 meslinggenom.
- 3.** Nukleinsyrekonstruktet ifølge krav 1 eller 2, som omfatter gentranskripsjonsenheter som omfatter fra 5' til 3':
- 15 (a) et polynukleotid som koder for N-proteinet til et MV,
 (b) et polynukleotid som koder for P-proteinet til et MV,
 (c) polynukleotidet som koder for C-E3-E2-6K-E1-strukturproteinene til CHIKV,
 (d) et polynukleotid som koder for M-proteinet til et MV,
 (e) et polynukleotid som koder for F-proteinet til et MV,
20 (f) et polynukleotid som koder for H-proteinet til et MV, og
 (g) et polynukleotid som koder for L-proteinet til et MV,
 idet polynukleotidene er operativt forbundet i nukleinsyrekonstruktet og under kontroll av virale replikasjons- og transkripsjonsregulerende sekvenser som MV-leder- og tilhengersekvenser.
- 25 **4.** Nukleinsyrekonstruktet ifølge ett av kravene 1 til 3, **karakterisert ved at** meslingviruset er en dempet virusstamme, idet stammen særlig er valgt fra gruppen av Schwarz-stammen, Zagreb-stammen, AIK-C-stammen og Moraten-stammen.
- 30 **5.** Nukleinsyrekonstruktet ifølge ett av kravene 1 til 4, **karakterisert ved at** polynukleotidet som koder for C-E3-E2-6K-E1-strukturproteinene til CHIKV er blitt optimalisert for Macacca-kodonbruken eller er blitt optimalisert for den humane kodonbruken.
- 35 **6.** Nukleinsyrekonstruktet ifølge ett av kravene 1 til 5, **karakterisert ved at** *meslingredigerende lignende sekvenser* er blitt slettet fra polynukleotidet som koder for C-E3-E2-6K-E1-strukturproteinene til CHIKV.

7. Nukleinsyrekonstruktet ifølge ett av kravene 1 til 6, **karakterisert ved at** Chikungunya-viruset er fra stammen betegnet 06-49-stamme.

8. Nukleinsyrekonstruktet ifølge ett av kravene 1 til 6, **karakterisert ved at** ektodomenet til konvoluttproteinet E2 har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 11, 13, 15.

9. Nukleinsyrekonstruktet ifølge ett av kravene 1 til 6, **karakterisert ved at** C-E3-E2-6K-E1-strukturproteinene er som definert i SEQ ID NO: 21, 22, 23, 24, 25, 26 og 28.

10. Nukleinsyrekonstruktet ifølge ett av kravene 1 til 6, **karakterisert ved at** nukleinsyrekonstruktet omfatter en sekvens som definert i SEQ ID NO: 20, 27 og 31.

11. Overføringsvektorplasmid som omfatter et nukleinsyrekonstrukt ifølge ett av kravene 1 til 10.

12. Celler **karakterisert ved at** cellene transformeres med et nukleinsyrekonstrukt ifølge ett av kravene 1 til 10 eller et overføringsvektorplasmid ifølge krav 11, særlig eukaryotiske celler, så som aviare celler, særlig CEF-celler, pattedyrceller eller gjærceller.

13. Rekombinante infeksjose replikerende MV-CHIK-viruspartikler, som omfatter som deres genom et nukleinsyrekonstrukt ifølge ett av kravene 1 til 10.

14. De rekombinante, infeksjose, replikerende MV-CHIK-viruspartiklene ifølge krav 13, **karakterisert ved at** viruspartiklene omfatter i deres genom en polynukleotidsekvens som omfatter en sekvens som definert i SEQ ID NO: 27 eller 31.

15. Sammensetning eller montasje av aktive bestanddeler som omfatter de rekombinante, infeksjose, replikerende MV-CHIK-viruspartiklene ifølge krav 13 eller 14, i forbindelse med CHIKV-C-E3-E2-6K-E1 VLP-er og en farmasøytisk akseptabel vehikkel.

16. Sammensetningen eller montasjen av aktive bestanddeler ifølge krav 15 for anvendelse ved fremkalling av en beskyttende immunrespons mot CHIK-virus ved fremkalling av antistoffer rettet mot CHIKV-proteinet/CHIKV-proteinene og/eller av en cellulær immunrespons, i en vert, særlig en human vert med behov derav.

17. De rekombinante, infeksjose, replikerende MV-CHIK-viruspartiklene ifølge krav 13 eller 14 i forbindelse med CHIKV-C-E3-E2-6K-E1 VLP-er, eller sammensetningen eller

montasjen av aktive bestanddeler ifølge krav 15, for anvendelse i forebyggingen av en infeksjon av Chikungunya-virus hos et individ, særlig hos et menneske.

18. Prosess for å redde rekombinant meslingvirus (MV) som uttrykker C-E3-E2-6K-E1-strukturproteinene fra et Chikungunya-virus (CHIKV), særlig CHIKV-C-E3-E2-6K-E1-viruslignende partikler (VLP-er) som omfatter trinnene:

1) ko-transfeksjonshjelpeceller, særlig HEK293-hjelpeceller, som stabilt uttrykker T7-RNA-polymerase og N- og P-proteiner fra meslinger med (i) et overføringsvektorplasmid ifølge krav 11 og med (ii) en vektor, særlig et plasmid, som koder for MV L-polymerasen;

2) dyrking av de ko-transfekterte hjelpercellene under forhold som muliggjør produksjonen av MV-CHIKV-rekombinant virus;

3) forplantning av det dermed fremstilte rekombinante viruset ved å ko-dyrke hjelpercellene fra trinn 2) med celler som muliggjør forplantningen så som Vero-celler;

4) utvinning av replikerende MV-CHIKV rekombinante virus- og C-E3-E2-6K-E1-strukturproteinene til CHIKV, særlig CHIKV-C-E3-E2-6K-E1 VLP-er.

19. Fremgangsmåten ifølge krav 18, hvori overføringsvektorplasmidet omfatter en sekvens som definert i SEQ ID NO: 27 eller 31.