



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2967078 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 63/00 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
C12N 9/12 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.17
(86)	European Application Nr.	14769552.2
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.14, US, 201361784901 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	GenVivo, Inc., 475 Huntington Drive, San Marino, CA 91108, USA
(72)	Inventor	LEVY, John, P., 19 Plaza Valenza, Lake Elsinore, CA 92532, USA REED, Rebecca, A., 4751 Ventura Canyon Avenue, Sherman Oaks, CA 91423, USA MCNULTY, Joseph, 36 E. Montana Street, Pasadena, CA 91103, USA JOHNSON, Robert, G., Jr., 3656 Happy Valley Road, Lafayette, CA 94549, USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, 5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	THYMIDINE KINASE DIAGNOSTIC ASSAY FOR GENE THERAPY APPLICATIONS
(56)	References Cited:	VLADIMIR PONOMAREV ET AL: "Cytoplasmically Retargeted HSV1-tk/GFP Reporter Gene Mutants for Optimization of Noninvasive Molecular-Genetic Imaging", NEOPLASIA, vol. 5, no. 3, May 2003 (2003-05), pages 245-254, XP055300944, US ISSN: 1476-5586, DOI: 10.1016/S1476-5586(03)80056-8, SERGANOVA ET AL: "Human reporter genes: potential use in clinical studies", NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 34, no. 7, 5 October 2007 (2007-10-05), pages 791-807, XP022285969, ISSN: 0969-8051, DOI: 10.1016/J.NUCMEDBIO.2007.05.009, YAGHOUBI ET AL.: 'Noninvasive detection of therapeutic cytolytic T cells with 18F-FHBG PET in a patient with glioma.' NAT CLIN PRACT ONCOL vol. 6,

no. 1, January 2009, pages 53 - 58, XP055282715, WO-A2-2007/109335, KR-A- 20110 005 336, Candice L Willmon ET AL: "The Role of Herpes Simplex Virus-1 Thymidine Kinase Alanine 168 in Substrate Specificity", The Open Biochemistry Journal, vol. 2, 9 May 2008 (2008-05-09), pages 60-66, XP055324855, ISSN: 1874-091X, DOI: 10.2174/1874091X00802010060, US-A1-2010 135 902, LUKER ET AL.: 'Noninvasive imaging of protein-protein interactions in living animals.' PROC NAT ACAD SCI vol. 99, no. 10, 14 May 2002, pages 6961 - 6966, XP055282718, PONOMAREV ET AL.: 'A novel triple-modality reporter gene for whole-body fluorescent, bioluminescent, and nuclear noninvasive imaging.' EUR J NUCL MED MOL IMAGING. vol. 31, no. 5, May 2004, pages 740 - 751, XP002557951, NAJJAR ET AL.: 'Molecular-genetic PET imaging using an HSV1-tk mutant reporter gene with enhanced specificity to acycloguanosine nucleoside analogs.' J NUCL MED vol. 50, no. 3, March 2009, pages 409 - 416, XP055214976, US-A1- 2009 123 428

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. Retroviruspartikkel omfattende HSV-TK-polynukleotid omfattende nukleær eksportsekvens (NES) og substrat av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for anvendelse i fremgangsmåte for identifisering i pasient med lesjoner med kapasitet til å dra fordel av genterapibehandling, fremgangsmåten omfattende:

- a) administrering av retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende nukleær eksportsekvens (NES), til pasienten;
- b) administrering til pasienten av substratet av HSV-TK festet til radioaktiv markør;
- c) måling av den relative mengden og plasseringen av det radioaktive signalet forekommende i pasienten; og
- d) fastsetting av stedet for lesjonene i pasienten, hvori pasienten har (i) radioaktiv signallokalisering korrelerende med lesjoner målt i trinn (d), og (ii) radioaktive signaler over en bestemt terskel; identifiseres som å ha kapasitet til å dra fordel av genterapibehandling.

2. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens (NES) og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for anvendelse ifølge krav 1, hvori substratet av HSV-TK velges fra gruppen bestående av FHBG (9-[4-fluoro-3-(hydroksymetyl)butyl]guanin), FHPG (9-([3-fluoro-1-hydroksy-2-propoksy]metyl)guanin), FGCV (fluoroganciklovir), FPCV (fluoropenciklovir), FIAU (1-(2'-deoksy-2'-fluoro-1-β-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil), FEAU (fluoro-5-etyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil), FMAU (fluoro-5-metyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil), FHOMP (6-((1-fluoro-3-hydroksypropan-2-yloksy)metyl)-5-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion), ganciklovir, valganciklovir, acyklovir, valaciclovir, penciklovir, radioaktivt merket pyrimidin med 4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)butyl-sidekjede ved N-1 (HHG-5-FEP) eller 5-(2-)hydroksyetyl- og 5-(3-hydroksypropyl)-substituterte pyrimidinderivater som bærer 2,3-dihydroksypropyl, acyklovir-, ganciklovir og penciklovir-lignende sidekjedder.

3. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens (NES) og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for anvendelse ifølge krav 1, hvori terskelnivået er minst over 2,0 SUV (standardisert opptaksverdi) eller minst 20 % over bakgrunnen på en positronemisjonstomografi (PET)-skanning.

4. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens (NES) og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for anvendelse ifølge krav 1, hvori terskelnivået er mellom 1,0 SUV og 3,0 SUV eller mellom 20 % til 40 % over bakgrunnen på en PET-skanning.

5. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens (NES) og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for anvendelse ifølge krav 1, a) hvori viruslokaliseringssekvensen (NLS) for den kodede HSV-TK-polynukleotiden muteres relativt til en villtype HSV-TK-polynukleotid og/eller b) hvori tymidinkinasepolynukleotiden muteres relativt til en villtype HSV-TK-polynukleotiden for å øke substratbindingen av det uttrykte tymidinkinaseproteinet.

6. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens (NES) og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for anvendelse ifølge krav 1, hvori HSV-TK-polynukleotiden omfatter en A168H-mutasjon.

7. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens (NES) og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for anvendelse ifølge krav 1, hvori retroviruspartikkelen omfatter polynukleotiden til SEKV ID NR: 18.

8. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens (NES) og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for anvendelse ifølge krav 7, hvori retroviruspartikkelen videre omfatter en polynukleotid som koder for et målprotein uttrykt på virusoverflaten til retroviruspartikkelen.

9. Retroviruspartikkel omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens og substrat av HSV-TK festet til radioaktiv markør; for anvendelse ifølge krav 1:

videre omfattende behandling av pasienten med retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid, hvis: (i) det målte radioaktive signalet i pasienten er over terskelen og (ii) lokaliseringen av det målte radioaktive signalet korrelerer med lokaliseringen av lesjonene målt i trinn (d).

10. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for en hvilken som helst av anvendelsene ifølge krav 9, hvori substratet av HSV-TK velges fra gruppen bestående av FHBG (9-[4-fluoro-3-(hydroksymetyl)butyl]guanin), FHPG (9-([3-fluoro-1-hydroksy-2-propoksy]metyl)guanin), FGCV (fluoroganciklovir), FPCV (fluoropenciklovir), FIAU (1-(2'-deoksy-2'-fluoro-1- β -D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil), FEAU (fluoro-5-etyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil), FMAU (fluoro-5-metyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil), FHOMP (6-((1-fluoro-3-hydroksypropan-2-yloksy)metyl)-5-metylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion), ganciklovir, valganciklovir, acyklovir, val-aciclovir, penciklovir, radioaktivt merket pyrimidin med 4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)butyl-sidekjede ved N-1 (HHG-5-FEP) eller 5-(2-)hydroksyetyl- og 5-(3-hydroksypropyl)-substituterte pyrimidinderivater som bærer 2,3-dihydroksypropyl, acyklovir-ganciklovir og penciklovir-lignende sidekjedder.

11. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for en hvilken som helst av anvendelsene ifølge krav 9, hvori terskelnivået er minst over 2,0 SUV (standardisert opptaksverdi) eller minst 20 % over bakgrunnen på en PET-skanning.

12. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for en hvilken som helst av anvendelsene ifølge krav 9, hvori terskelnivået er mellom 1,0 SUV og 3,0 SUV.

13. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for en hvilken som helst av anvendelsene ifølge krav 9, a) hvori viruslokaliseringssekvensen (NLS) for den kodede HSV-TK-polynukleotiden muteres relativt til en villtype HSV-TK-polynukleotid og/eller b) hvori tymidinkinasepolynukleotiden muteres relativt til en villtype HSV-TK-polynukleotiden for å øke substratbindingen av det uttrykte tymidinkinaseproteinet.

14. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for en hvilken som helst av anvendelsene ifølge krav 9, hvori retroviruspartikkelen omfatter polynukleotiden til SEKV ID NR: 18.

15. Retroviruspartikkelen omfattende en HSV-TK-polynukleotid omfattende en nukleær eksportsekvens og substratet av HSV-TK festet til en radioaktiv markør; for en hvilken som helst av anvendelsene ifølge krav 14, videre omfattende et målrettende protein uttrykt på virusoverflaten til retroviruspartikkelen.