



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970945 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A01N 63/00 (2020.01)

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

(45)	Translation Published	2024.08.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.01
(86)	European Application Nr.	14769346.9
(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., 3656 Happy Valley Road, Lafayette, CA 94549, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **IMPROVED THYMIDINE KINASE GENE**

(56) References

Cited:

US-A1- 2011 189 159, EP-A1- 1 914 304, US-A1- 2006 216 299, US-A1- 2010 322 861,
US-A1- 2003 008 398, WO-A2-2008/054826, WO-A1-2010/071587, US-A1- 2001 046 491,
DEGRÈVE B ET AL: "Selective abolishment of pyrimidine nucleoside kinase activity of herpes
simplex virus type 1 thymidine kinase by mutation of alanine-167 to tyrosine.", MOLECULAR
PHARMACOLOGY DEC 2000, vol. 58, no. 6, December 2000 (2000-12), pages 1326-1332,
XP002764863, ISSN: 0026-895X
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
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
DATABASE Geneseq [Online] 15 June 2007 (2007-06-15), "Herpes simplex virus 2 thymidine
kinase.", retrieved from EBI accession no. GSP:AEG29090 Database accession no. AEG29090

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. Polynukleotidsekvens som omfatter et kjerneeksportsignal og som koder for en mutert form av tymidinkinase fra et humant herpes simplex-virus 1 (HSV1-TK), hvor det kodede HSV1-TK'et er mutert ved aminosyrerester 32 og 33 og eventuelt i kombinasjon med minst én av aminosyrerester 25 eller
5 26, hvor aminosyrerestene 32, 33, 25 og 26 svarer henholdsvis til restene 32, 33, 25 og 26 av polypeptidsekvensen med SEKV. ID NR.: 2, og hvor aminosyrerestene 32 og 33 er uavhengig mutert til en aminosyre valgt fra gruppen bestående av glycin, serin og glutaminsyre; og hvor aminosyrerestene 25 og 26 er uavhengig mutert til en aminosyre valgt fra gruppen bestående av: glycin, serin og glutaminsyre, og hvor den muterte formen til tymidinkinasen øker nukleosidanalog-
10 mediert celledrepingsaktivitet i forhold til villtypen HSV1-tymidinkinase angitt i SEKV. ID NR.: 2.
2. Polynukleotidsekvens ifølge krav 1, hvor kjerneeksportsignalet omfatter en sekvens LQKKLEEELELDG (SEKV. ID NR.: 24).
- 15 3. Polynukleotidsekvens ifølge krav 1, hvor HSV1-TK'et ytterligere er mutert ved aminosyrerest 167, 168 eller en kombinasjon derav.
4. Polynukleotidsekvens ifølge krav 3, hvor aminosyrerest 167 av det kodede HSV1-TK'et er mutert til serin eller fenylalanin.
20
5. Polynukleotidsekvens ifølge krav 3, hvor aminosyrerest 168 av det kodede HSV1-TK'et er mutert til en aminosyre valgt fra gruppen bestående av: histidin, lysin, cystein, serin og fenylalanin.
6. Modifisert polynukleotidsekvens ifølge krav 1, hvor den modifiserte polynukleotidsekvensen
25 omfatter en nukleinsyresekvens angitt som en hvilken som helst av SEKV. ID NR: 16-22.
7. Polynukleotidsekvens ifølge krav 6, hvor sekvensen omfatter HSV1-TK168dmNES angitt i SEKV. ID NR.: 18.
- 30 8. Retroviral vektor omfattende polynukleotidet ifølge ethvert av kravene 1-7 som koder for et modifisert HSV1-TK-polypeptid.

9. Retroviral vektor ifølge krav 8, videre omfattende en polynukleotidsekvens som koder for et andre polypeptid, hvor det andre polypeptidet er et terapeutisk polypeptid.
10. Retroviral vektor ifølge krav 9, hvor det andre terapeutiske polypeptidet er et andre
5 selvmordsgen eller en vekstfaktor.
11. Retroviral vektor ifølge krav 8, videre omfattende et polynukleotid som koder for et PiT-2- eller PiT-1-polypeptid.
- 10 12. Retroviral vektor ifølge krav 8, videre omfattende et polynukleotid som koder for et målrettet polypeptid som binder til et ekstracellulært protein.
13. Retroviral partikkel omfattende den retrovirale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12 og et nukleosid-prodrug, for bruk i en fremgangsmåte ved dreping av neoplastiske celler hos et
15 dyr eller et menneske eller i en fremgangsmåte ved behandling kreft hos et dyr eller et menneske, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av en terapeutisk virksom mengde av den retrovirale vektorpartikkelen omfattende den retrovirale vektoren ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12, etterfulgt av administrering av et nukleosid-prodrug til dyret eller mennesket.
- 20 14. Polynukleotidsekvens ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, og et middel som er omdannet gjennom tymidinkinase til et cytotoxisk middel, for bruk i en fremgangsmåte ved dreping av neoplastiske celler hos et dyr eller et menneske, hvor fremgangsmåten omfatter å:
- a) innføre polynukleotidsekvensen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 inn i en neoplastisk celle;
- 25 b) la eller initiere cellen til å uttrykke den uttrykte tymidinkinasen; og
- c) bringe cellen i kontakt med middelet som er omdannet gjennom tymidinkinase til et cytotoxisk middel.
15. Polynukleotidsekvens ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, og middel som er omdannet
30 gjennom tymidinkinase til et cytotoxisk middel, for bruk ifølge krav 14, hvor HSV1-TK'et er kodet av polynukleotidsekvensen ifølge en hvilken som helst av SEKV. ID NR: 16-22.