



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2999791 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/864 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.05
(86)	European Application Nr.	14733803.2
(86)	European Filing Date	2014.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.30
(30)	Priority	2013.05.21, US, 201313899481
(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	University of Florida Research Foundation, Inc., 223 Grinter Hall, Gainesville, FL 32611, USA
(72)	Inventor	SRIVASTAVA, Arun, 3823 SW 92nd Drive, Gainesville, Florida 32608, USA ZHONG, Li, 404 Sargent Road, Boxborough, Massachusetts 01719, USA ZOLOTUKHIN, Sergei, 1122 Sw 96, Gainesville, Florida 32607, USA ASLANIDI, George V., 2411 NW 69th Terrace, Gainesville, Florida 32626, USA AGBANDJE-MCKENNA, Mavis, 10202 SW 17th Place, Gainesville, Florida 32607, USA VAN VLIET, Kim M., 8124 SW 57th Place, Gainesville, Florida 32608, USA LING, Chen, 3702 NE 1st Way, Gainesville, Florida 32609, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CAPSID-MODIFIED, RAAV3 VECTOR COMPOSITIONS AND METHODS OF USE IN GENE THERAPY OF HUMAN LIVER CANCER
(56)	References Cited:	B CHENG ET AL: "Development of optimized AAV3 serotype vectors: mechanism of high-efficiency transduction of human liver cancer cells", GENE THERAPY, vol. 19, no. 4, 21 July 2011 (2011-07-21), pages 375-384, XP055085860, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2011.105

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. rAAV-partikkel omfattende et modifisert kapsidprotein som omfatter en kombinasjon av to eller flere aminosyresubstitusjoner som inkluderer en ikke-nativ aminosyresubstitusjon, hvori kapsidproteinet omfatter én eller flere av følgende kombinasjoner av aminosyresubstitusjoner:

(a) Y701F og Y705F;

(b) Y705F, Y731F og S663V;

(c) Y705F, Y731F, K533R;

(d) Y705F, Y731F, S663V og T492 V; eller

(e) Y705F, Y731F, S663V, T492V og K533R av villtype-AAV3-kapsidprotein som angitt i SEQ ID NO:3 eller hvori mutasjonene er på de ekvivalente overflateeksponerte aminosyrerestene i et hvilket som helst av de tilsvarende villtype-AAV1-, AAV2-, AAV4-, AAV5-, AAV6-, AAV7-, AAV8-, AAV9- eller AAV10-kapsidproteinene som angitt i SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 eller SEQ ID NO: 10, og som resulterer i de samme aminosyrerestene i ekvivalente aminosyreposisjonene som de som resulterer av de oppgitte mutasjonene i AAV3-kapsidproteinet.

2. rAAV-partikkelen ifølge krav 1, hvori transduksjonseffektiviteten til et virion omfattende partikkelen er ca. 2 til ca. 50 ganger høyere i en valgt pattedyrvertscelle sammenlignet med et virion som omfatter en tilsvarende umodifisert rAAV-partikkel, eventuelt ca. 6 til ca. 40 ganger høyere, mer eventuelt ca. 8 til ca. 30 ganger høyere.

3. rAAV-partikkelen ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori partikkelen er mindre utsatt for ubiquitinerings når den føres inn i en pattedyrvertscelle enn for et virion som omfatter en tilsvarende umodifisert rAAV-partikkel.

4. rAAV-partikkelen ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori partikkelen ytterligere omfatter et nukleinsyresegment som koder for et diagnostisk, terapeutisk eller kjemoterapeutisk middel som er operativt bundet til en promotor som er i stand til å uttrykke nukleinsyresegmentet i en egnet vertscelle omfattende partikkelen; eventuelt hvori nukleinsyresegmentet ytterligere omfatter en enhancer, en regulatorisk posttranskripsjonell regulatorisk sekvens, et

polydenyleringssignal eller en hvilken som helst kombinasjon derav, operativt bundet til nukleinsyresegmentet.

5 **5.** rAAV-partikkelen ifølge hvilket som helst foregående krav, ytterligere omfattende en pattedyrintronsekvens som er operativt bundet til nukleinsyresegmentet.

10 **6.** rAAV-partikkelen ifølge krav 4, hvori promotoren er en heterolog promotor, en vevsspesifikk promotor, en cellespesifikk promotor, en konstitutiv promotor, en indusibel promotor eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

7. rAAV-partikkelen ifølge krav 5, hvori promotoren er en leverspesifikk promotor, en tumorspesifikk promotor eller en kombinasjon derav.

15 **8.** rAAV-partikkelen ifølge krav 4, hvori nukleinsyresegmentet uttrykker eller koder for et polypeptid, et peptid, et ribozym, en peptidnukleinsyre, en siRNA, et RNAi, et antisensoligonukleotid, et antisenspolynukleotid, et antistoff, et antigenbindende fragment eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

20 **9.** rAAV-partikkelen ifølge hvilket som helst av foregående krav, hvori nukleinsyresegmentet koder for et kjemoterapeutisk middel.

25 **10.** rAAV-partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 9, hvori det diagnostiske, terapeutiske eller kjemoterapeutiske middelet er en agonist, en antagonist, en antiapoptosefaktor, en inhibitor, en reseptor, et cytokin, et cytotoxin, et erytropoetisk middel, et glykoprotein, en vekstfaktor, en vekstfaktorreseptor, et hormon, en hormonreseptor, et interferon, et interleukin, en interleukinreseptor, en nervevekstfaktor, et nevroaktivt peptid, en nevroaktiv peptidreseptor, en protease, en proteaseinhibitor, et proteindekarboksylase, en
30 proteinkinase, en proteinkinaseinhibitor, et enzym, et reseptorbindende protein, et transportprotein eller en inhibitor derav, en serotoninreseptor eller en opptaksinhibitor derav, et serpin, en serpinreseptor, en tumorsuppressor, et cytotoxisk middel, et cytostatisk middel, et antiinflammatorisk middel eller en hvilken om helst kombinasjon derav.

35 **11.** rAAV-partikkelen ifølge hvilket som helst av foregående krav, hvori rAAV-partikkelen er en rAAV3-partikkel.

5 **12.** Isolert pattedyrvertscelle omfattende rAAV-partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eventuelt hvori vertscellen er en stamcelle, ene hematopoietisk celle, en blodcelle, en nervecelle, en retinal celle, en epitelial celle, en endotelial celle, en pankreascelle, en kreftcelle, en muskelcelle, en vaskulær celle, en diafragmacelle, en magecelle, en levercelle, en tumorcelle eller en CD34+-celle.

13. Sammensetning omfattende:

10 (I) rAAV-partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11;
 (II) en farmasøytisk akseptabel buffer, tynner eller eksipient; eventuelt hvori sammensetningen er omfattet i et kit for å diagnostisere, forebygge, behandle eller forbedre ett eller flere symptomer på en pattedyrsykdom, en skade, en lidelse, et traume eller en dysfunksjon, inkludert, men ikke begrenset til leverkreft, slik som HCC.

20 **14.** Sammensetningen ifølge krav 13, ytterligere omfattende et lipid, et liposom, et lipidkompleks, et etosom, et niosom, en nanopartikkel, en mikropartikkel, en liposfære, en nanokapsel eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

15. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 13 eller 14 til anvendelse i terapi eller profylakse, eventuelt av en kreft hos menneske.

16. Kit omfattende:

25 rAAV-partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11;
 og instruksjoner for å anvende bestanddelen i diagnostisering, forebygging, behandling eller forbedring av ett eller flere symptomer på leverkreft hos et menneske.

30 **17.** Anvendelse av en sammensetning ifølge krav 13, i fremstilling av et medikament for å diagnostisere, forebygge, behandle eller forbedre ett eller flere symptomer på kreft hos et pattedyr; eventuelt for å behandle eller forbedre ett eller flere symptomer på leverkreft hos et menneske.

35 **18.** rAAV-partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i medisin; eventuelt hvori rAAV-partikkelen er tilveiebrakt til et pattedyr i en diagnostisk eller terapeutisk effektiv mengde og over et tidsrom som er effektivt

til å tilveiebringe pattedyret med en diagnostisk eller terapeutisk effektiv mengde av rAAV-partikkelen.

5 **19.** rAAV-partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse
i diagnostisering, forebygging, behandling eller for å forbedre minst ett eller flere
symptomer på leverkreft, inkludert HCC, hos et pattedyr; eventuelt hvori rAAV-
partikkelen administreres til et pattedyr med behov for dette i en mengde og over
et tidsrom som er tilstrekkelig til å diagnostisere, forebygge, behandle eller
forbedre det ene eller de flere symptomene på leverkreften hos pattedyret,
10 eventuelt hvori pattedyret er et menneske.

15 **20.** rAAV-partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse
i en fremgangsmåte for å transduere en populasjon av leverceller eller
levertumorceller hos et menneske som er diagnostisert med, som har eller
mistenkes for å ha HCC; der fremgangsmåten omfatter å administrere til
mennesket en sammensetning som omfatter en effektiv mengde av rAAV-
partikkelen over et tidsrom som er effektivt til å transduere populasjonen av
leverceller eller leverkreftceller.