



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3254703 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/115 (2010.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
C12Q 1/70 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.19
(86)	European Application Nr.	17168534.0
(86)	European Filing Date	2012.04.20
(87)	The European Application's Publication Date	2017.12.13
(30)	Priority	2011.04.22, US, 201161478355 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
(62)	Divided application	EP2699270, 2012.04.20
(73)	Proprietor	The Regents of the University of California, 1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607, USA
(72)	Inventor	SCHAFFER, David V., 19 Rima Court, Danville, CA 94526, USA KLIMCZAK, Ryan R., 53 Clarendon Avenue, San Francisco, CA 94114, USA KOERBER, James T., 325 Lenox Avenue 402, Oakland, CA 94610, USA FLANNERY, John G., 1054 Cragmont Avenue, Berkeley, CA 94708-1434, USA DALARA MOUROT, Deniz, 30 rue Maurice BarresDombasle sur Meurthe, 54110 Paris, Frankrike VISEL, Meike, 6532 Knott Avenue, El Cerrito, CA 94530, USA BYRNE, Leah C.T., 112 Barker HallUniversity of California, Berkeley, CA 94720, USA

(74) Agent or Attorney

ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

-
- (54) Title **ADENO-ASSOCIATED VIRUS VIRIONS WITH VARIANT CAPSID AND METHODS OF USE THEREOF**
- (56) References Cited:
- WO-A2-2010/093784
- NAOMI CHADDERTON ET AL: "Improved Retinal Function in a Mouse Model of Dominant Retinitis Pigmentosa Following AAV-delivered Gene Therapy", MOLECULAR THERAPY, vol. 17, no. 4, April 2009 (2009-04), pages 593-599, XP055413149, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2008.301
- Ryan Raymond Klimczak: "Molecular evolution of adeno-associated virus for improved retinal gene therapies", , 2010, XP055413082, ISBN: 978-1-124-14105-3 Retrieved from the Internet: URL:http://digitalassets.lib.berkeley.edu/etd/ucb/text/Klimczak_berkeley_0028E_10444.pdf [retrieved on 2017-10-05]
- HILDA PETRS-SILVA ET AL: "High-efficiency Transduction of the Mouse Retina by Tyrosine-mutant AAV Serotype Vectors", MOLECULAR THERAPY, vol. 17, no. 3, March 2009 (2009-03), pages 463-471, XP055076954, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2008.269
- L. YANG ET AL: "A myocardium tropic adeno-associated virus (AAV) evolved by DNA shuffling and in vivo selection", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 106, no. 10, 10 March 2009 (2009-03-10), pages 3946-3951, XP055165570, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0813207106
- ALI R R ET AL: "Restoration of photoreceptor ultrastructure and function in retinal degeneration slow mice by gene therapy", NATURE GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, US, vol. 25, July 2000 (2000-07), pages 306-310, XP002954668, ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/77068
- PERABO L ET AL: "In Vitro Selection of Viral Vectors with Modified Tropism: The Adeno-associated Virus Display", MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 8, no. 1, July 2003 (2003-07), pages 151-157, XP003000206, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/S1525-0016(03)00123-0
- YANG LIN ET AL: "Directed Evolution of Adeno-Associated Virus (AAV) as Vector for Muscle Gene Therapy", 1 January 2011 (2011-01-01), MUSCLE GENE THERAPY: METHODS AND PROTOCOLS IN: METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY; ISSN 1064-3745; VOL, SPRINGER, US, PAGE(S) 127 - 139, XP008183486, ISBN: 978-1-61737-981-9 [retrieved on 2010-12-08] * page 134 - page 137 *
- ARAVIND ASOKAN ET AL: "Reengineering a receptor footprint of adeno-associated virus enables selective and systemic gene transfer to muscle", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 28, no. 1, January 2010 (2010-01), pages 79-82, XP055062283, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.1599
- SHAHROKH C. KHANI ET AL: "AAV-Mediated Expression Targeting of Rod and Cone Photoreceptors with a Human Rhodopsin Kinase Promoter", INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE, vol. 48, no. 9, September 2007 (2007-09), pages 3954-3961, XP055312990, US ISSN: 1552-5783, DOI: 10.1167/iops.07-0257
- T K PARK ET AL: "Intravitreal delivery of AAV8 retinoschisin results in cell type-specific gene expression and retinal rescue in the Rs1-KO mouse", GENE THERAPY, vol. 16, no. 7, July 2009 (2009-07), pages 916-926, XP055113217, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2009.61

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. Rekombinant adeno-assosiert virus-virion (rAAV-virion) eller farmasøytisk sammensetning som omfatter nevnte virion, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en øyesykdom hos et individ med behov for dette, der
5 sammensetningen omfatter en farmasøytisk akseptabel eksipiens, og der det rekombinante adeno-assosierte virus-virionet (rAAV-virionet) omfatter:
 - a) et variant-AAV-kapsidprotein, der variant-AAV-kapsidproteinet omfatter et innskudd av et peptid i kapsidprotein-GH-løkken relativt et tilsvarende opphavs-AAV-kapsidprotein, der innskuddet omfatter en aminosyresekvens som er valgt fra
10 LALGETTRPA (SEQ ID nr. 45), LANETITRPA (SEQ ID nr. 46), LAKAGQANNA (SEQ ID nr. 47), LAKDPKTTNA (SEQ ID nr. 48), KDTDTTTR (SEQ ID nr. 57), RAGGSVG (SEQ ID nr. 58), AVDTTKF (SEQ ID nr. 59), STGKVPN (SEQ ID nr. 60), LAKDTDTTRA (SEQ ID nr. 61), LARAGGSVGA (SEQ ID nr. 62), LAAVDTTKFA (SEQ ID nr. 63) og LASTGKVPNA (SEQ ID nr. 64), og
 - 15 b) en heterolog nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder for et genprodukt, der variant-kapsidproteinet infiserer en netthinneccelle.
2. rAAV-virionet eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, der innskuddssetet er innenfor aminosyrene 570-611 i AAV2-kapsidproteinet
20 ifølge SEQ ID nr. 1, eller den tilsvarende posisjonen i kapsidproteinet til en annen AAV-serotype.
3. rAAV-virionet eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der netthinneccellen er en fotoreseptor, en netthinne-ganglioncelle, en
25 Müller-celle, en bipolar celle, en amakrincelle, en horisontal celle eller en netthinnepigmentert epitelcelle.
4. rAAV-virionet eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3, der nevnte behandling er ved intraokular injeksjon.

5. rAAV-virionet eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 4, der nevnte behandling er ved intravitreal injeksjon.
6. rAAV-virionet eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 5, der øyesykdomme er glaukom, retinitis pigmentosa, makular degenerering, retinschisis, Lebers kongenitale aumarose, diabetesretinopati, akromotopsi, eller fargeblindhet.
7. Rekombinant adeno-assosiert virus-virion (rAAD-virion), som omfatter:
- 10 a) et variant-AAV-kapsidprotein, der variant-AAV-kapsidproteinet omfatter et innskudd av et peptid i kapsidprotein-GH-løkken relativt et tilsvarende opphavs-AAV-kapsidprotein, der innskuddet omfatter en aminosyresekvens som er valgt fra LALGETTRPA (SEQ ID nr. 45), LANETITRPA (SEQ ID nr. 46), LAKAGQANNA (SEQ ID nr. 47), LAKDPKTTNA (SEQ ID nr. 48), LAKDTDTTTRA (SEQ ID nr. 61), LARAGGSVGA (SEQ ID nr. 62), LAAVDTTKFA (SEQ ID nr. 63) og LASTGKVPNA (SEQ ID nr. 64), og der variant-kapsidproteinet infiserer en netthinneceelle, og
- 15 b) en heterolog nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder for et genprodukt.
- 20
8. rAAV-virionet ifølge krav 7, der innskuddssetet er innenfor aminosyrene 570-611 til AAV2-kapsidproteinet eller den tilsvarende posisjonen i kapsidproteinet av en annen AAV-serotype.
- 25
9. rAAV-virionet ifølge krav 7 eller 8, der netthinneceellen er en fotoreseptor, en netthinne-ganglionceelle, en Müller-celle, en bipolar celle, en amakrincelle, en horisontal celle eller en netthinnepigmentert epitelcelle.
- 30
10. rAAV-virionet ifølge krav 7, der innskuddssetet er innenfor aminosyrene 587-588 til AAV2-kapsidproteinet ifølge SEQ ID nr. 1, eller den tilsvarende posisjonen i kapsidproteinet av en annen AAV-serotype.

11. rAAV-virionet ifølge ett av kravene 7 til 10, der genproduktet er et interfererende RNA, en aptamer eller et polypeptid.
- 5 12. rAAV-virionet ifølge krav 11, der polypeptidet er valgt fra gruppen som består av: glia-avledet neurotrofisk faktor, fibroblastvekstfaktor 2, neurturin, ciliær neurotrofisk faktor, nervevekstfaktor, hjerneavledet neurotrofisk faktor, epidermalvekstfaktor, rhodopsin, X-bundet inhibitor av apoptose, retinoschisin, RPE65, retinitis pigmentosa GTPase-interagerende protein-1, perpherin, perpherin-2, et rhodopsin og Sonic hedgehog.
- 10 13. Farmasøytisk sammensetning, som omfatter:
- a) et rekombinant adeno-assosiert virus-virion ifølge ethvert av kravene 7 til 12, og
- b) en farmasøytisk akseptabel eksipiens.
- 15 14. Isolert nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder for et variant-adeno-assosiert viruskapsidprotein (AAV-kapsidprotein), der variant-AAV-kapsidproteinet er som definert i ethvert av kravene 7 til 12.
- 20 15. Isolert, genetisk modifisert vertscelle som omfatter nukleinsyren ifølge krav 14.