



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3269802 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/071 (2010.01)
A61K 35/12 (2015.01)
A61K 38/46 (2006.01)
C12N 5/02 (2006.01)
C12N 5/0789 (2010.01)
C12N 7/01 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.23
(86)	European Application Nr.	17173567.3
(86)	European Filing Date	2012.09.28
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.17
(30)	Priority	2011.09.30, US, 201161541736 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	EP2760994, 2012.09.28
(73)	Proprietor	Bluebird Bio, Inc., 60 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	HEFFNER, Garrett, Collins, 3711, 22nd St, San Francisco, CA 94114, USA BASSAN, Abraham, Isaac, 3720 Feather Lane, Palo Alto, CA 94303, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOUNDS FOR IMPROVED VIRAL TRANSDUCTION
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/098531 MOSTOSLAVSKY ET AL: "Efficiency of transduction of highly purified murine hematopoietic stem cells by lentiviral and oncoretroviral vectors under conditions of minimal in vitro manipulation", MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 11, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 932-940, XP005002713, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1016/J.YMTHE.2005.01.005

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. Fremgangsmåte for å øke transduksjonseffektiviteten til hematopoietiske
stam- eller stamopphavsceller dyrket med et lentivirus omfattende: å dyrke de
hematopoietiske stam- eller stamopphavsceller og lentivirus i et kulturmedium som
5 omfatter prostaglandin-E2(PGE₂) eller 16,16-dimetyl-PGE₂; hvor de
hematopoietiske stam- eller stamopphavsceller dyrkes i nærvær av PGE₂ eller
16,16-dimetyl PGE₂ under transduksjon.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor de hematopoietiske stam- eller
10 stamopphavsceller før eller under transduksjon dyrkes i nærvær av en eller flere
vekstfaktorer som fremmer ekspansjonen av cellene.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:
 - a. minst 50% av de hematopoietiske stam- eller stamopphavscellene blir
15 transdusert;
 - b. minst 75% av de hematopoietiske stam- eller stamopphavscellene blir
transdusert; eller
 - c. minst 90% av de hematopoietiske stam- eller stamopphavscellene blir
transdusert.
- 20 4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, videre
omfattende dyrking av de hematopoietiske stam- eller stamopphavscellene og
lentivirus i nærvær av en histon-deacetylase(HDAC)-hemmer, eventuelt hvor
HDAC-hemmeren er valgt fra gruppen bestående av: Trichostatin A (TSA),
25 valproinsyre (VPA), natriumbutytrat, suberoylanilidhydroksamsyre (SAHA),
natriumfenylbutyrat, depsipeptid, trapoksin (TPX), cyklisk hydroksamsyreholdig
peptid 1 (CHAP1), MS-275, LBH589 og PXD-101.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor:
 - a. lentivirus er et humant immunsviktivirus (HIV) virus; og/eller
30 b. lentivirus er pseudotypet med et vesikulært stomatittvirus-G-protein
(VSV-G) kappeprotein.
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor de
35 hematopoietiske stam- eller stamopphavscellene dyrkes i nærvær av PGE₂ eller
16,16-dimetyl-PGE₂ under transduksjon i minst omtrent 24 timer.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor de hematopoietiske stam- eller stamopphavscellene dyrkes i nærvær av PGE₂ eller 16, 16-dimetyl-PGE₂ i:
- de første tjuefire timene av transduksjon; eller
 - de første førtiåtte timene av transduksjon.
- 5
8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor lentivirus omfatter en vektor omfattende:
- en venstre (5') lentiviral LTR;
 - en ekspresjonskontrollsekvens operabelt koblet til et gen av interesse;
 - og
 - en høyre (3') lentiviral LTR.
- 10
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 8, hvor:
- (I) lentiviruset omfatter en vektor som omfatter:
- en venstre (5') HIV-1 LTR;
 - en Psi pakkesekvens (Ψ^+);
 - en HIV-1 sentral polypurin kanal/DNA-klaff (cPPT/FLAP);
 - et rev respons-element (RRE);
 - en β -globin-promotor og en β -globin lokuskontrollregion (LCR)
 - operabelt bundet til et gen av interesse; og
 - en høyre (3') retroviral LTR omfattende:
 - ett eller flere isolatorelementer, eller
 - en kanin β -globin polyA-sekvens (r β gpA).
- 15
- 20
- 25
10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 8, hvor lentivirus omfatter en vektor omfattende:
- en venstre (5') HIV-1 LTR;
 - en Psi (Ψ^+) pakkesekvens;
 - en cPPT/FLAP;
 - en RRE;
 - en MND-promotor, operativt bundet til et polynukleotid som koder for et humant ABCD1-polyprotein;
 - en høyre (3') HIV-1 LTR; og
 - en kanin β -globin polyadenyleringssekvens.
- 30
- 35
11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor lentiviruset er replikasjonsdefekt.