



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3411478 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.09.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.08
(86)	European Application Nr.	17705236.2
(86)	European Filing Date	2017.01.31
(87)	The European Application's Publication Date	2018.12.12
(30)	Priority	2016.02.01, US, 201662289696 P 2016.10.18, US, 201662409739 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	Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451, USA
(72)	Inventor	TAN, Siyuan, 53 Buckman Drive, Lexington, Massachusetts 02421, USA LIU, Tongyao, 53 Buckman Drive, Lexington, Massachusetts 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **OPTIMIZED FACTOR VIII GENES**

(56) References
Cited: WO-A1-2016/004113
 WO-A1-2011/005968
 WO-A1-2014/127215

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. Isolert nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder et polypeptid med FVIII-aktivitet, der nukleotidsekvensen omfatter minst 95 % sekvensidentitet med nukleotidene 58–2277 og 2320–4374 av SEKV ID NR: 71.
2. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 1, der nukleotidsekvensen omfatter minst 99 % sekvensidentitet med nukleotidene 58–2277 og 2320–4374 av SEKV ID NR: 71.
3. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 1, der nukleotidsekvensen omfatter nukleotidene 58–2277 og 2320–4374 av SEKV ID NR: 71.
4. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge et av kravene 1 til 3, der nukleotidsekvensen ytterligere omfatter en nukleinsyresekvens som koder et signalpeptid, der nukleinsyresekvensen som koder signalpeptidet, har minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 96 %, minst 97 %, minst 98 %, minst 99 %, eller 100 % sekvensidentitet med:
 - (i) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 1;
 - (ii) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 2;
 - (iii) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 3;
 - (iv) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 4;
 - (v) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 5;
 - (vi) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 6;
 - (vii) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 70;
 - (viii) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 71; eller
 - (ix) nukleotidene 1 til 57 av SEKV ID NR: 68.
5. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge et av kravene 1 til 4, der nukleinsyremolekylet omfatter én eller flere egenskaper valgt fra gruppen som består av:
 - (a) adaptasjonsindeksen for humant kodon hos nukleinsyremolekylet eller en del av dette er forhøyd i forhold til SEKV ID NR: 16;
 - (b) frekvensen av optimale kodoner hos nukleotidsekvensen eller en del av denne er forhøyd i forhold til SEKV ID NR: 16;
 - (c) nukleotidsekvensen eller en del av denne inneholder en høyere prosentdel med G/C-nukleotider sammenliknet med prosentdelen med G/C-nukleotider i SEKV ID NR: 16;
 - (d) den relative synonyme kodonbruken hos nukleotidsekvensen eller en del av denne er forhøyd i forhold til SEKV ID NR: 16;

(e) det effektive antallet kodoner hos nukleotidsekvensen eller en del av denne er redusert i forhold til SEKV ID NR: 16;

(f) nukleotidsekvensen inneholder færre MARS/ARS-sekvenser (SEKV ID NR: 21 og 22) i forhold til SEKV ID NR: 16;

5 (g) nukleotidsekvensen inneholder færre destabiliserende elementer (SEKV ID NR: 23 og 24) i forhold til SEKV ID NR: 16; og

(h) en hvilken som helst kombinasjon av dette.

10 6. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge et av kravene 1 til 5 som ytterligere omfatter en heterolog nukleotidsekvens som koder en heterolog aminosyresekvens.

7. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 6, der den heterologe aminosyresekvensen er en konstant immunglobulinregion eller en del av denne, XTEN, transferrin, albumin, eller en PAS-sekvens.

15 8. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 7, der nukleotidsekvensen omfatter SEKV ID NR: 72.

20 9. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge krav 6 eller 7, der den heterologe aminosyresekvensen er forbundet med N-terminus eller C-terminus på aminosyresekvensen som er kodet av nukleotidsekvensen, eller er inserert mellom to aminosyrer i aminosyresekvensen som er kodet av nukleotidsekvensen, ved ett eller flere insersjonssteder valgt fra tabell 3.

25 10. Isolert nukleinsyremolekyl ifølge et av kravene 1 til 9, der FVIII-polypeptidet er en FVIII med full lengde eller en B-domenedeletert FVIII.

11. Vektor som omfatter nukleinsyremolekyl ifølge et av kravene 1 til 10.

30 12. Vektor ifølge krav 11, der vektoren er en lentivirusvektor.

13. Vertcelle som omfatter nukleinsyremolekyl ifølge et av kravene 1 til 10 eller vektor ifølge krav 11 eller 12.

35 14. Framgangsmåte for å framstille et polypeptid med FVIII-aktivitet, som omfatter: å dyrke fram vertcelle ifølge krav 13 under forhold der et polypeptid med FVIII-aktivitet blir framstilt, og å hente ut polypeptidet med FVIII-aktivitet.

15. Nukleinsyremolekyl ifølge et av kravene 1 til 10, eller vektor ifølge krav 11 eller 12 til bruk i framgangsmåte for å behandle en blødningslidelse.