



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3445773 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/075 (2006.01)

C12N 15/861 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12Q 1/70 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.05.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.12.28
(86)	European Application Nr.	17797002.7
(86)	European Filing Date	2017.05.12
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.27
(30)	Priority	2016.05.13, US, 201662336441 P 2016.08.22, US, 201662378106 P 2016.09.07, US, 201662384590 P 2017.02.03, US, 201762454612 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	4D Molecular Therapeutics Inc., 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, CA 94608, USA
(72)	Inventor	KIRN, David, H., 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, CA 94608, USA KOTTERMAN, Melissa, 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, CA 94608, USA SCHAFFER, David, 5980 Horton Street Suite 460, Emeryville, CA 94608, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **ADENO-ASSOCIATED VIRUS VARIANT CAPSIDS AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/164757, US-A1- 2015 232 953, WO-A1-2017/218842
WO-A2-2009/012176, ASURI, P ET AL.: 'Directed Evolution of Adeno-associated Virus for
Enhanced Gene Delivery and Gene Targeting in Human Pluripotent Stem Cells' MOLECULAR
THERAPY vol. 20, no. 2, 22 November 2011, pages 329 - 338, XP002730957
JANG, JH ET AL.: 'An Evolved Adeno-Associated Viral Variant Enhances Gene Delivery and
Gene Targeting in Neural Stem Cells' MOLECULAR THERAPEUTICS vol. 19, no. 4, 11 January
2011, pages 667 - 675, XP055132115
MONDEGO, JM ET AL.: 'A Genome Survey of Moniliophthora pemiciosa gives New Insights into
Witches' Broom Disease of Cacao' BMC GENOMICS . vol. 18, no. 9, 18 November 2008, pages
1 - 25, XP021048039, XIAO, W ET AL.: 'Gene Therapy Vectors Based on Adeno-Associated
Virus Type 1' JOURNAL OF VIROLOGY vol. 73, no. 5, May 1999, pages 3994 - 4003,
XP002229851

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. Variant av AAV-(Adenoassosiert Virus)-kapsidprotein omfattende et heterologt peptid med en lengde på 7, 8, 9, 10 eller 11 aminosyrer kovalent
5 inserert i kapsidproteinets GH-sløyfe relativt til et motsvarende parentalt AAV-kapsidprotein, hvor peptidinsersjonen omfatter aminosyresekvensen ISDQTKH (SEKV. ID NR.:14).

2. Variant av AAV-kapsidprotein ifølge krav 1, hvor insersjonspeptidet har
10 fra 1 til 3 spacer-aminosyrer (Y_1 - Y_3) ved amino- og/eller karboksylterminusen til aminosyresekvens ISDQTKH (SEKV. ID NR.: 14), fortrinnsvis hvor insersjonspeptidet er LAISDQTKHA (SEKV. ID NR.:28).

3. Variant av AAV-kapsidprotein ifølge krav 1 eller 2, hvor insersjonsstedet
15 er beliggende mellom aminosyrer svarende til aminosyrer 587 og 588 til VP1 til AAV2 (SEKV. ID NR.:2) eller den motsvarende posisjonen i kapsidproteinet til en annen AAV-serotype.

4. Variant av AAV-kapsidprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til
20 3, hvor kapsidproteinet omfatter én eller flere aminosyresubstitusjoner relativt til VP1 til AAV2 (SEKV. ID NR.:2) eller én eller flere motsvarende substitusjoner i kapsidproteinet til en annen AAV-serotype, fortrinnsvis én eller flere av følgende aminosyresubstitusjoner: MIL, L15P, P34A, N57D, N66K, R81Q, Q101R, S109T, R144K, R144M, Q164K, T176P, L188I, S196Y, G226E, G236V, I240T, P250S,
25 N312K, P363L, D368H, N449D, T456K, S463Y, D472N, R484C, A524T, P535S, N551S, A593E, 1698V, V708I, V719M, S721L og L735Q, mer foretrukket en P34A-aminosyresubstitusjon.

5. Variant av AAV-kapsidprotein ifølge krav 4, hvor kapsidproteinet omfatter
30 en P34A-aminosyresubstitusjon relativt til VP1 til AAV2 og omfatter en aminosyresekvens som er minst 90% identisk, minst 95% identisk, minst 98% identisk eller 100% identisk med hele lengden til aminosyresekvensen vist som SEKV. ID NR.:42, fortrinnsvis hvor kapsidproteinet består av aminosyresekvensen vist som SEKV. ID NR.:42.

3445773

2

- 5 6. Variant av AAV-kapsidprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor kapsidproteinet gir et infeksiøst rAAV-(rekombinant AAV)-virion økt infektivitet, fortrinnsvis minst dobbelt så høy infektivitet, av en retinacelle sammenliknet med infektiviteten av retinacellen ved et AAV-virion omfattende det motsvarende parentale AAV-kapsidproteinet.
7. Isolert nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som koder for en variant av AAV-kapsidprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.
- 10 8. rAAV-virion omfattende en variant av AAV-kapsidprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, fortrinnsvis videre omfattende en heterolog nukleinsyre, fortrinnsvis en heterolog nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som koder for et genprodukt, fortrinnsvis hvor genproduktet er et protein eller interfererende RNA.
- 15 9. Farmasøytisk sammensetning omfattende et rAAV-virion ifølge krav 8 og en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel, et hjelpestoff eller en buffer.
- 20 10. rAAV-virion ifølge krav 8 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9 for bruk som et medikament.
- 25 11. rAAV-virion eller farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 10, for bruk i en fremgangsmåte ved levering av en heterolog nukleinsyre til en retinacelle, fortrinnsvis til en retinacelle valgt fra gruppen bestående av retinale ganglionceller, amakrinceller, horisontalceller, bipolarceller, fotoreseptorceller, Muller-gliaceller, mikrogliaceller og retinal pigmentepitel, fortrinnsvis gjennom intravitreal injeksjon.