



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3445849 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 35/30 (2015.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.06.05
(86)	European Application Nr.	17786683.7
(86)	European Filing Date	2017.04.21
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.27
(30)	Priority	2016.04.22, US, 201662326082 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	Xalud Therapeutics, Inc., 200 Garrett Street Suite S, Charlottesville, VA 22902, USA The Regents of the University of Colorado, a body corporate, 1800 Grant Street, 8th Floor, Denver, CO 80203, USA
(72)	Inventor	FORSAYETH, John, 2120 University Avenue Suite 532, Berkeley, CA 94704, USA CHAVEZ, Raymond, 2120 University Avenue Suite 532, Berkeley, CA 94704, USA WATKINS, Linda, 1800 Grant Street 8th Floor, Denver, CO 80203, USA GRACE, Peter, 1800 Grant Street 8th Floor, Denver, CO 80203, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS TO ENHANCE THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF INTERLEUKIN 10
(56)	References Cited:	US-A1- 2009 035 256 US-A- 5 716 804 WO-A1-2015/009955 US-A1- 2012 058 102 LOGAN BROCK J: "Sex Differences in the Efficacy of Combined IL-10 and IL-10R1 Gene Therapy for Neuropathic Pain in Mice", THESIS, UNIVERSITY OF COLORADO, BOULDER, COLORADO, USA, [Online] 12 May 2016 (2016-05-12), pages 1-55, XP009515091, Retrieved from the Internet: URL: https://scholar.colorado.edu/honr_theses/1131/ >

Mark R. Walter: "The Molecular Basis of IL-10 Function: from Receptor Structure to the Onset of Signaling" In: "Current topics in microbiology and immunology", 1 January 2014 (2014-01-01), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, XP055529329, ISSN: 0070-217X ISBN: 978-3-540-92165-3 vol. 380, pages 191-212, DOI: 10.1007/978-3-662-43492-5_9, * paragraph [03.1] - paragraph [03.3] *

SUNG IL YOON ET AL: "Epstein-Barr Virus IL-10 Engages IL-10R1 by a Two-step Mechanism Leading to Altered Signaling Properties", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 287, no. 32, 3 August 2012 (2012-08-03), pages 26586-26595, XP055611410, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M112.376707

N. TAMASSIA ET AL: "Circulating neutrophils of septic patients constitutively express IL-10R1 and are promptly responsive to IL-10", INTERNATIONAL IMMUNOLOGY, vol. 20, no. 4, 27 February 2008 (2008-02-27), pages 535-541, XP055611408, ISSN: 0953-8178, DOI: 10.1093/intimm/dxn015

CREPALDI ET AL.: 'Up-Regulation of IL-10R1 Expression Is Required to Render Human Neutrophils Fully Responsive to IL-10' THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY vol. 167, 2001, pages 2312 - 2322, XP055431545

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. Et middel for anvendelse ved behandling av inflammasjon i et individ, hvor midlet er én eller flere bakterielle, virus-, fag-, kosmid-, eller kunstige
5 kromosomvektorer som uttrykker interleukin 10 (IL-10) og interleukin 10 type 1 reseptor (IL-10R1) i antigen-presenterende celler i individet, og hvor minst én konstitutiv promotor driver transkripsjonen av de IL-10 og IL-10R1 kodende sekvensene.
- 10 2. Et middel for anvendelsen ifølge krav 1, hvorved anvendelsen overvinner nedreguleringen av IL-10 signalering.
3. Et middel for anvendelsen ifølge krav 1 eller 2, hvorved anvendelsen oppnår konstitutiv autokrin signalering på antigen-presenterende (IL-10R2-positive)
15 celler.
4. Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-3, hvor IL-10 og IL-10R1 blir uttrykt fra en enkel vektor.
- 20 5. Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-4, hvor vektoren er en virus vektor, eventuelt hvor virusvektoren er en adeno-assosiert virusvektor eller en lentivirus-vektor.
6. Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-5, hvor de
25 IL-10 og IL-10R1 kodende sekvensene blir transkribert som et enkelt mRNA.
7. Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-6, hvor vektoren videre omfatter:
 - (i) en kodende sekvens for et internt ribosom-inngangssete mellom de IL-
30 10 og IL-10R1 kodende sekvensene; eller
 - (ii) en kodende sekvens for et selvspaltende 2a-peptid mellom de IL-10 og IL-10R1 kodende sekvensene.

- 8.** Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-7, hvor inflammasjonen er forårsaket av:
- (i) nevropatisk eller kronisk smerte, og den ene eller de flere vektorene blir levert ved intratekal injeksjon;
 - 5 (ii) multippel sklerose (MS), og den ene eller de flere vektorene blir levert ved intratekal injeksjon;
 - (iii) en autoimmun sykdom, og den ene eller de flere vektorene blir levert ved intratekal injeksjon; eller
 - 10 (iv) multippel sklerose (MS), kronisk smerte, leddinflammasjon, nevroinflammasjon eller en autoimmun sykdom.
- 9.** Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-8, hvor inflammasjonen er lokalisert til et ledd, eventuelt hvor inflammasjonen er nevroinflammasjon, og den ene eller de flere vektorene blir levert ved intraartikulær
- 15 injeksjon.
- 10.** Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-9, hvor de antigenpresenterende cellene er valgt fra gruppen som består av monoblaster, monocytter, astrocytter, oligodendrocytter, microglia, makrofager, B-celler,
- 20 dendritiske celler, skumceller, lymfoblaster, og B-lymfocytter.
- 11.** Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-10, hvor de antigenpresenterende cellene:
- 25 (i) blir fjernet fra et individ som skal bli behandlet, transdusert med den ene eller de flere vektorene *in vitro*, og administrert tilbake til individet; eller
 - (ii) blir stabilt transformert med den ene eller de flere vektorene og blir opprettholdt i kultur.
- 30 **12.** En enkel virus eller bakteriell ekspresjonsvektor som omfatter de kodende sekvensene for interleukin 10 (IL-10) og interleukin 10 type 1 reseptor (IL-10R1) og minst én konstitutiv promotor som driver transkripsjonen av de IL-10 og IL-10R1 kodende sekvensene.

13. Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-11 eller den enkle ekspresjonsvektoren ifølge krav 12, hvor vektoren videre omfatter en plasmid-rygggrad, et kanamycin-resistens-gen, CMV-promotor, β -globin-intron, veksthormon polyA, og 2 AAV2 ITR-er, og et selvspaltende 2a-peptid plassert mellom de kodende sekvensene til IL-10-peptidet og de kodende sekvensene til IL-10R1-peptidet.

14. Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-11 og 13 eller den enkle ekspresjonsvektoren ifølge krav 12 eller 13, hvor IL-10 omfatter en mutasjon i en hengselregion av IL-10, eventuelt hvor IL-10 omfatter en mutasjon hvor en fenylalanin i posisjon 129 av en IL-10 villtypesekvens har blitt erstattet med serin, treonin, alanin, eller cystein, eventuelt hvor fenylalaninet i posisjon 129 av en villtypesekvens har blitt erstattet med serin.

15. Et middel for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-11, 13 og 14 eller den enkle ekspresjonsvektoren ifølge et hvilket som helst av krav 12-14, hvor den konstitutive promotoren er valgt fra gruppen som består av ubiquitin-promotorer, CMV-promotorer, β -aktin-promotorer, histon H4-promotorer, EF-1 α -promotorer, PGK-gener kontrollert av RNA polymerase II, promotorelementer kontrollert av RNA polymerase I, promotorelementer kontrollert av RNA polymerase III, U6-promotorer (f.eks. U6-1, U6-8, U6-9), H1-promotor, 7SL-promotor, humane Y-promotorer (f.eks. hY1, hY3, hY4 og hY5), human MRP-7-2-promotor, Adenovirus VA1-promotor, humane tRNA-promotorer, og 5s ribosomale RNA-promotorer, eventuelt hvor den konstitutive promotoren er en CMV-promotor.

16. Midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-11 og 13-15 eller den enkle ekspresjonsvektoren ifølge et hvilket som helst av krav 12-15, hvor vektoren videre omfatter et markør gen.

17. Midlet for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-11 og 13-16 eller den enkle ekspresjonsvektoren ifølge et hvilket som helst av krav 12-16, hvor vektoren er et plasmid.