



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3472183 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C07K 14/015 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

C12N 7/01 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.11.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.09
(86)	European Application Nr.	17734575.8
(86)	European Filing Date	2017.06.15
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.24
(30)	Priority	2016.06.15, US, 201662350361 P 2016.10.05, US, 201662404585 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	Howard Hughes Medical Institute, 4000 Jones Bridge Road, Chevy Chase, Maryland 20815-6789, USA The Regents of the University of California, 1111 Franklin Street, 5th Floor, Oakland, CA 94607-5200, USA
(72)	Inventor	DUDMAN, Joshua, 19700 Helix Drive, Ashburn, Virginia 20147, USA HANTMAN, Adam, 19700 Helix Drive, Ashburn, Virginia 20147, USA LOOGER, Loren, 19700 Helix Drive, Ashburn, Virginia 20147, USA RITOLA, Kimberly, 19700 Helix Drive, Ashburn, Virginia 20147, USA SCHAFFER, David, 19700 Helix Drive, Ashburn, Virginia 20147, USA TERVO, Dougal Gowanlock Robinson, 19700 Helix Drive, Ashburn, Virginia 20147, USA VISWANATHAN, Sarada, 19700 Helix Drive, Ashburn, Virginia 20147, USA HWANG, Bum-Yeol, 303 Deerfield Dr., Moraga, California 94556, USA KARPOVA, Alla, 19700 Helix Drive, Ashburn, Virginia 20147, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **VARIANT ADENO-ASSOCIATED VIRUSES AND METHODS OF USING**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/038958, WO-A2-2006/119150, WO-A1-2016/054554, WO-A1-2015/121501, TERVO D GOWANLOCK R ET AL: "A Designer AAV Variant Permits Efficient Retrograde Access to Projection Neurons", NEURON, vol. 92, no. 2, 19 October 2016 (2016-10-19), pages 372-382, XP029778113, ISSN: 0896-6273, DOI: 10.1016/J.NEURON.2016.09.021
DOMINIK F. ASCHAUER ET AL: "Analysis of Transduction Efficiency, Tropism and Axonal Transport of AAV Serotypes 1, 2, 5, 6, 8 and 9 in the Mouse Brain", PLOS ONE, vol. 8, no. 9, 27 September 2013 (2013-09-27), page e76310, XP055408666, DOI: 10.1371/journal.pone.0076310
E A SALEGIO ET AL: "Axonal transport of adeno-associated viral vectors is serotype-dependent", GENE THERAPY, vol. 20, no. 3, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 348-352, XP055304195, GB ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/gt.2012.27
ALEXANDER BELLO ET AL: "Novel Adeno-associated Viruses Derived From Pig Tissues Transduce Most Major Organs in Mice", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 4, 22 October 2014 (2014-10-22), page 6644, XP055349487, DOI: 10.1038/srep06644

TERVO D GOWANLOCK R ET AL: "96: A Designer AAV Variant Permits Efficient Retrograde Access to Projection Neurons", MOLECULAR THERAPY; ASGCT ANNUAL MEETING: COMPLETE LISTING OF ACCEPTED ABSTRACTS FOR PRESENTATION AT ASGCT'S 20TH ANNUAL MEETING, ACADEMIC PRESS, US; WASHINGTON, DC, USA, vol. 25, no. 5, Suppl.1, 1 May 2017 (2017-05-01), page 46, XP009500358, ISSN: 1525-0016

LOCHRIE M A ET AL: "Adeno-associated virus (AAV) capsid genes isolated from rat and mouse liver genomic DNA define two new AAV species distantly related to AAV-5", VIROLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 353, no. 1, 15 September 2006 (2006-09-15), pages 68-82, XP024896378, ISSN: 0042-6822, DOI: 10.1016/J.VIROL.2006.05.023 [retrieved on 2006-09-15]

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. Viruskapsidprotein omfattende en sekvens valgt fra gruppen som består av xDxTKx (SEQ ID NO:1) og xDxTKxx (SEQ ID NO:2), hvori viruskapsidproteinet har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 18, 22, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 56, 60, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76 og 78.
2. Viruspartikkel omfattende viruskapsidproteinet ifølge krav 1.
3. Viruspartikkelen ifølge krav 2, videre omfattende en nukleinsyre som koder for en nyttelast; fortrinnsvis hvori nukleinsyren som koder for en nyttelast omfatter en promotorsekvens operativt koblet til en kodende sekvens som koder for nyttelasten.
4. Viruspartikkelen ifølge krav 3, hvori promotoren velges fra gruppen som består av synapsin-1, CMV, GFAP, CAG, CaMKII, MBP, EF1-alfa, TRE og mDlx.
5. Viruspartikkelen ifølge krav 4, hvori den kodende sekvensen som koder for nyttelasten velges fra gruppen som består av et proteinkodende gen og en inhiberende RNA-nukleinsyre; fortrinnsvis hvori den inhiberende RNA-nukleinsyren er et antisenseoligonukleotid, et siRNA eller et RNAi.
6. Viruspartikkelen ifølge krav 3, hvori nyttelasten er:
 - i) et effektorprotein; fortrinnsvis hvori effektorproteinet velges fra gruppen som består av en rekombinase (f.eks. Cre eller Flp), et genredigeringsystem (f.eks. CRISPR/Cas9, TALEN, sinkfingernuklease), optogenetiske reagenser (aktivatorer (f.eks. kanalrodopsin eller varianter derav) eller inhibitorer (f.eks. halorodopsin eller Arch)), kjemogenetiske reagenser (f.eks. aktivator-/inhibitorversjoner av DREADD- eller PSAM/PSEM-systemene), aktivatorer og/eller inhibitorer av celledystemreaksjonsveier, og enzymer for kontroll av epigenetikk;
 - ii) en optisk rapportørkonstruksjon; fortrinnsvis hvori den optiske rapportørkonstruksjonen velges fra gruppen som består av GCaMP6 (s, m eller f), en fluorofores (f.eks. grønt fluorescerende protein (GFP), forsterket GFP (EGFP), rødt fluorescerende protein (RFP), gult fluorescerende protein (YFP), tdTomato), en fargeflippende konstruksjon (f.eks. en nyttelast som uttrykker en rapportør i en cellepopulasjon og en annen rapportør i en annen

populasjon), glukosesensorer, jRCaMP, jRGECO og CaMPARI, spenningsindikatorer, sekundære budbringere, reseptorsignalgivere, transkripsjonsrapportører, epigenetiske rapportører og nevromodulatorrapportører; eller

iii) et virusprotein; fortrinnsvis hvori virusproteinet er enten rabies G-protein eller et protein som komplementerer funksjonen til et annet virus annet enn AAV eller et protein som er relatert til cellulær og transcellulær transport.

7. Viruspartikkelen ifølge krav 3, hvori den kodende sekvensen som koder for nyttelasten er et terapeutisk gen; fortrinnsvis hvori det terapeutiske genet er for behandling av en nevrodegenerativ lidelse; for eksempel hvori det terapeutiske genet er:

- i) HSP104 for behandling av Alzheimers sykdom eller andre sykdommer med toksiske proteinaggregater;
- ii) frataksin for behandling av Friedreichs ataksi;
- iii) lysosomal glukocerebrosidase (GBA) for behandling av Parkinsons sykdom;
- iv) polyQ-bindingsprotein for behandling av Huntingtons sykdom; eller
- v) overlevelseshvordan for behandling av spinal muskeltrofisk amyotrofisk lateral sklerose (ALS), autisme, demens, perifer nevropati, schizofreni eller netthinne degenerasjon.

8. Viruspartikkelen ifølge krav 3, hvori nyttelasten er en terapeutisk del; fortrinnsvis hvori den terapeutiske delen er:

- i) et antistoff eller fragment derav;
- ii) et immunmodulerende protein; eller
- iii) et RNA-interferensmolekyl.

9. Viruspartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 8, hvori retrogradtilgangen til cortico-pontine-projeksjonsnevroner eller afferenter til det dorsomediale striatumet (DMS) er sammenlignbar med den syntetiske sporeren, Fluoro-Gold-fluorescerende kuler.

10. Variant av adenoassosiert virus (AAV) omfattende en nyttelast pakket deri, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en nevrodegenerativ lidelse, fremgangsmåten omfattende å bringe ett eller flere nevroner i inngrep med varianten

AAV, hvori varianten AAV omfatter et kapsidprotein omfattende et sekvens valgt fra gruppen som består av xDxTKx (SEQ ID NO:1) og xDxTKxx (SEQ ID NO:2), hvori varianten AAV har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 18, 22, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 56, 60, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76 og 78.

11. Variant av det adenoassosierte viruset (AAV) for anvendelse ifølge krav 10, hvori nevronene er projeksjonsnevroner.

12. Variant av det adenoassosierte viruset (AAV) for anvendelse ifølge krav 10 eller krav 11, hvori nevronene er i et individ; fortrinnsvis hvori nevronene er i sentralnervesystemet (CNS) i et individ.

13. Variant av det adenoassosierte viruset (AAV) for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 12, hvori individet er et menneske.

14. Variant av det adenoassosierte viruset (AAV) for anvendelse ifølge kravene 10 til 12, hvori individet er et ikke-menneske; fortrinnsvis hvori det ikke-menneskelige individet velges fra en primat, en gnager, et reptil og en fugl.

15. Variant av det adenoassosierte viruset (AAV) for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 14, hvori kontakttrinnet er in vivo via intrakraniell, intraspinal eller intramuskulær injeksjon.

16. Viruskapsidproteinet ifølge krav 1, hvori viruskapsidproteinet har en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 44.

17. Variant av det adenoassosierte viruset (AAV) for anvendelse ifølge krav 10, hvori viruskapsidproteinet har en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 44.