



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3510049 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/44 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.03.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.08
(86)	European Application Nr.	17768082.4
(86)	European Filing Date	2017.09.12
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.17
(30)	Priority	2016.09.12, EP, 16306149
(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	Genethon, 1 bis rue de l'Internationale, 91000 Evry, Frankrike Sorbonne Université, 21, rue de L'École de Médecine, 75006 Paris, Frankrike INSERM - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, Frankrike Centre National de la Recherche Scientifique, 3 rue Michel Ange, 75016 Paris, Frankrike Association Institut de Myologie, Bâtiment Babinski 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	MINGOZZI, Federico, 104 Rue Oberkampf, 75011 Paris, Frankrike RONZITTI, Giuseppe, 4, rue du Canada, 77300 Fontainebleau, Frankrike COLELLA, Pasqualina, Via Mario de Rosa 132, 80048 S. Anastasia NA, Italia PUZZO, Francesco, 1103B Laurel street, Menlo Park 94025, California, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **ACID-ALPHA GLUCOSIDASE VARIANTS AND USES THEREOF**

(56) References
Cited: WO-A1-2012/085622
 WO-A1-2015/192092
 WO-A1-2016/065319
 WO-A2-2013/013017
 US-A1- 2005 281 805
 US-A1- 2013 316 366
 JEFF ZHIQIANG LU ET AL: "Genetic Engineering of a Bifunctional IgG Fusion Protein with
 Iduronate-2-Sulfatase", BIOCONJUGATE CHEMISTRY,, vol. 21, no. 1, 20 January 2010 (2010-
 01-20), pages 151-156, XP002692096, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC900382Q [retrieved
 on 2009-12-14]

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. Nukleinsyremolekyl som koder for et funksjonelt kimært syre alfa-glukosidase (GAA)-protein, omfattende en signalpeptiddel og en funksjonell human GAA-del,
5 hvori signalpeptiddelen har en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:2 til 4,
eller hvori signalpeptiddelen er en funksjonell signalpeptiddel som har en aminosyresekvens omfattende fra 1 til 5 aminosyresletting(er), innsetting(er) eller substitusjon(er) sammenlignet med sekvensen ifølge SEQ ID NO:2 til 4.
10
2. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 1, hvori signalpeptiddelen har en aminosyresekvens som består av SEQ ID NO: 2.
3. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 1 eller 2, hvori den funksjonelle humane GAA-
15 delen har 1 til 75 påfølgende aminosyrer avkortet ved sin N-terminale ende sammenlignet med et funksjonelt overordnet humant GAA-polypeptid.
4. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den funksjonelle humane GAA-delen har 6, 7, 8, 9, 10, 40, 41, 42, 43, 44, 45 eller 46
20 påfølgende aminosyrer avkortet ved sin N-terminale ende sammenlignet med et funksjonelt overordnet humant GAA-polypeptid.
5. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den funksjonelle humane GAA-delen har 8, 42 eller 43 påfølgende aminosyrer avkortet ved sin
25 N-terminale ende sammenlignet med et funksjonelt overordnet humant GAA-polypeptid.
6. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den funksjonelle humane GAA-delen har 8 påfølgende aminosyrer avkortet ved sin N-terminale
30 ende sammenlignet med et funksjonelt overordnet humant GAA.
7. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 6, hvori den funksjonelle overordnede humane GAA er det humane GAA-polypeptidet vist i SEQ ID
NO:5 eller SEQ ID NO:36.
- 35 8. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 7, hvori det funksjonelle overordnede humane GAA er det humane GAA-polypeptidet vist i SEQ ID NO:5.

9. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som er en nukleotidsekvens optimalisert for å forbedre ekspresjonen av og/eller forbedre immuntoleransen mot det funksjonelle kimære GAA-proteinet in vivo.

5 10. Nukleinsyremolekylet ifølge krav 9, som er nukleotidsekvensen vist i SEQ ID NO:13 eller 14.

11. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, omfattende en nukleotidsekvens som er et resultat av kombinasjonen av de følgende sekvensene:

Kodende sekvens for signalpeptiddel	Kodende sekvens for GAA-del
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:31
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:13
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:14
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:32
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:33
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:34
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:35
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	

Kodende sekvens for signalpeptiddel	Kodende sekvens for GAA-del
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:44
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:45
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:46
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:47
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:48
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:49
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:50
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:51
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:52
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:53

Kodende sekvens for signalpeptiddel	Kodende sekvens for GAA-del
SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:54
SEQ ID NO:28	
SEQ ID NO:26	
SEQ ID NO:27	
SEQ ID NO:28	

12. Nukleinsyrekonstruksjon, omfattende nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, som er en ekspresjonskassett omfattende nukleinsyremolekylet operativt koblet til en leverspesifikk promotor valgt fra gruppen som består av alfa-1-antitrypsinpromotoren (hAAT), transtyretinpromotoren, albuminpromotoren og den tyroksinbindende globulin-(TBG)-promotoren, hvori nukleinsyrekonstruksjonen eventuelt videre omfatter et intron valgt fra gruppen som består av et humant beta-globin b2 (HBB2)-intron, et faktor IX (FIX)-intron, et kylling-beta-globinintron og et SV40-intron, hvori intronet eventuelt er et modifisert HBB2-intron ifølge SEQ ID NO:7, et modifisert FIX-intron ifølge SEQ ID NO:9, eller et modifisert kyllingbetaglobinintron ifølge SEQ ID NO:11.

13. Nukleinsyrekonstruksjonen ifølge krav 12, omfattende i denne rekkefølgen: en forsterker; et intron; en leverspesifikk promotor; nukleinsyremolekylet som koder for det funksjonelle kimære GAA-proteinet; og et polyadenyleringssignal, konstruksjonen omfattende i denne rekkefølgen: en ApoE-kontrollregion; et modifisert HBB2-intron; en hAAT-promotor; nukleinsyremolekylet som koder for det funksjonelle kimære GAA-proteinet; og et polyadenyleringssignal av et bovin veksthormon.

14. Nukleinsyrekonstruksjonen ifølge krav 13, nukleinsyrekonstruksjonen omfattende nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO:20, 21 eller 22 eller en nukleotidsekvens som er et resultat av en hvilken som helst av kombinasjonene vist i krav 11.

15. Celle transformert med nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller nukleinsyrekonstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, hvori cellen er en levercelle eller en muskelcelle.

16. Kimært GAA-polypeptid, omfattende en signalpeptiddel og en funksjonell human GAA-del, hvori signalpeptiddelen velges fra gruppen som består av SEQ ID NO:2 til 4.

17. Det kimære GAA-polypeptidet ifølge krav 16, hvori signalpeptiddelen har en aminosyresekvens som består av SEQ ID NO: 2.

18. Det kimære GAA-polypeptidet ifølge krav 16 eller 17, hvori den funksjonelle humane GAA-delen har 8, 29, 42 eller 43 påfølgende aminosyrer avkortet ved sin N-terminale ende sammenlignet med et funksjonelt overordnet humant GAA-polypeptid.

19. Det kimære GAA-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 18, omfattende en aminosyresekvens som er et resultat av kombinasjonen av de følgende sekvensene:

Signalpeptiddel	GAA-del
SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:5 eller SEQ ID NO:36
SEQ ID NO:3	
SEQ ID NO:4	
SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:29
SEQ ID NO:3	
SEQ ID NO:4	
SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:41
SEQ ID NO:3	
SEQ ID NO:4	
SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:30
SEQ ID NO:3	
SEQ ID NO:4	
SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:42
SEQ ID NO:3	
SEQ ID NO:4	
SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:43
SEQ ID NO:3	
SEQ ID NO:4	

20. Farmasøytisk sammensetning, omfattende, i en farmasøytisk akseptabel bærer, nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, nukleinsyrekonstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, cellen ifølge

krav 15, eller det kimære GAA-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19.

5 21. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, nukleinsyrekonstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, cellen ifølge krav 15, eller det kimære GAA-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19, for anvendelse som et medikament.

10 22. Nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, nukleinsyrekonstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, cellen ifølge krav 15, eller det kimære GAA-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en glykogen lagringssykdom valgt fra gruppen som består av GSDI (von Gierkes sykdom), GSDII (Pompes sykdom), GSDIII (Coris sykdom), GSDIV, GSDV, GSDVI, GSDVII, GSDVIII og dødelig medfødt
15 glykogenlagringssykdom av hjertet.