



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3612237 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 35/28 (2015.01)
C07K 7/64 (2006.01)
C12N 5/0789 (2010.01)
C12N 15/69 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.12.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.01
(86)	European Application Nr.	18719544.1
(86)	European Filing Date	2018.04.20
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.26
(30)	Priority	2017.04.21, GB, 201706394
(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	Ospedale San Raffaele S.r.l., Via Olgettina 60, 20132 Milano, Italia Fondazione Telethon, Via Varese 16B, 00185 Roma, Italia
(72)	Inventor	KAJASTE-RUDNITSKI, Anna Christina, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia PETRILLO, Carolina, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia GENTNER, Bernhard Rudolf, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia NALDINI, Luigi, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia GENOVESE, Pietro, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia SCHIROLI, Giulia, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy(TIGET)Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italia

(74) Agent or Attorney RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **GENE THERAPY**

(56) References

Cited:

WO-A2-2015/162594

CAROLINA PETRILLO ET AL: "Cyclosporin A and Rapamycin Relieve Distinct Lentiviral Restriction Blocks in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells", MOLECULAR THERAPY, vol. 23, no. 2, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 352-362, XP055206275, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2014.193 cited in the application

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2 December 2016 (2016-12-02), ZONARI ERIKA ET AL: "Incremental Innovation of Ex Vivo Hematopoietic Stem Cell Engineering to Expand Clinical Gene Therapy Applications", XP002782675, Database accession no. PREV201700343627

PETRILLO C ET AL: "Novel Molecular and Functional Insight into Cyclosporine-Mediated Enhancement of Human Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy", MOLECULAR THERAPY, vol. 25, no. 5, Suppl. 1, 738, 10 May 2017 (2017-05-10), page 340, XP002782676, 20TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-GENE-AND-CELL-THERAPY (ASGCT); WASHINGTON, DC, USA; MAY 10 -13, 2017

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. Bruk av ciklosporin H (CsH) for å gjøre det mer effektivt å transdusere en isolert populasjon av celler ved hjelp av en virusvektor, og opsjonelt gjøre det mer effektivt å
5 genredigere den isolerte populasjonen av celler som er transdusert ved hjelp av virusvektoren, der virusvektoren er pseudotypisert til å komme seg inn i celler via en endocytose-avhengig mekanisme, og/eller der virusvektoren er en pseudotypisert VSV-g-vektor.
- 10 2. Bruk ifølge krav 1, der cellene er:
(a) hematopoietiske stamceller og/eller forløperceller; eller
(b) T-celler, opsjonelt CD4⁺- og/eller CD3⁺-T-celler.
- 15 3. Bruk ifølge krav 1 eller 2, der virusvektoren er en retrovirusvektor, fortrinnsvis en lentivirusvektor.
4. Bruk ifølge et foregående krav, der cellene er stimulerte celler.
5. Bruk ifølge et foregående krav, der prosentdelen av celler som er transdusert ved
20 hjelp av vektoren, er økt, og/eller antallet vektorkopier per celle er økt.
6. Bruk ifølge et foregående krav, der CsH er i en konsentrasjon på ca. 1–50 µM.
7. Bruk ifølge et foregående krav, der populasjonen av celler blir satt i kontakt med:
25 (a) CsH i kombinasjon med rapamycin eller et derivat av dette; og/eller
(b) CsH i kombinasjon med prostaglandin E2 eller et derivat av dette, fortrinnsvis der populasjonen av celler blir satt i kontakt med CsH i kombinasjon med 16-16-dimetyl-prostaglandin E2.
- 30 8. In vitro framgangsmåte for å transdusere en populasjon av celler, som omfatter trinnene:
(a) å sette populasjonen av celler i kontakt med ciklosporin H (CsH); og
(b) å transdusere populasjonen av celler med en virusvektor, der virusvektoren er pseudotypisert til å komme seg inn i celler via en endocytose-avhengig mekanisme,
35 og/eller der virusvektoren er en pseudotypisert VSV-g-vektor,

slik at det blir mer effektivt å transdukere populasjon av celler ved hjelp av virusvektoren, og opsjonelt blir mer effektivt å genredigere den isolerte populasjonen av celler som er transdusert ved hjelp av virusvektoren.

- 5 9. Framgangsmåte ifølge krav 8, der cellene er:
- (a) hematopoietiske stamceller og/eller forløperceller; eller
- (b) T-celler, opsjonelt CD4⁺- og/eller CD3⁺-T-celler.
- 10 10. Framgangsmåte ifølge krav 8 eller 9, der virusvektoren er en retrovirusvektor, fortrinnsvis en lentivirusvektor.
11. Framgangsmåte ifølge et av kravene 8–10, der cellene er stimulerte celler.
- 15 12. Framgangsmåte ifølge et av kravene 8–11, der prosentdelen av celler som er transdusert ved hjelp av vektoren, blir økt, og/eller antallet vektorkopier per celle blir økt.
13. Framgangsmåte ifølge et av kravene 8–12, der CsH er i en konsentrasjon på ca. 1–50 µM.
- 20 14. Framgangsmåte ifølge et av kravene 8–13, der populasjonen av celler blir satt i kontakt med:
- (a) CsH i kombinasjon med rapamycin eller et derivat av dette; og/eller
- (b) CsH i kombinasjon med prostaglandin E2 eller et derivat av dette, fortrinnsvis der populasjonen av celler blir satt i kontakt med CsH i kombinasjon med 16-16-dimetyl-prostaglandin E2.
- 25 15. Framgangsmåte ifølge et av kravene 8–14 som omfatter et ytterligere trinn med å anrike populasjonen med hematopoietiske stamceller og/eller forløperceller.
- 30 16. Ciklosporin H (CsH) til bruk i genterapi, der genterapien blir mediert ved hjelp av en virusvektor, der virusvektoren er pseudotypisert til å komme seg inn i celler via en endocytose-avhengig mekanisme, og/eller der virusvektoren er en pseudotypisert VSV-g-vektor.