(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
19 septembre 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/072846 A3

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C12N 15/70, 15/31, 1/21, 9/10, 15/54

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00862

(22) Date de dépôt international : 11 mars 2002 (11.03.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/03274 9 mars 2001 (09.03.2001) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **CAYLA** [FR/FR]; ZI Montaudran BP4437, 5, Rue Jean Rodier, F-31405 Toulouse Cedex 4 (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **DROCOURT, Daniel** [FR/FR]; 10, rue de la Désirade, F-31650 Saint-Orens de Gameville (FR). **REYNES, Jean-Paul** [FR/FR]; 17, rue Canto-gril, F-31750 Escalquens (FR). **TIRABY, Gérard** [FR/FR]; 99, chemin de la Salade-Ponsan, F-31400 Toulouse (FR).

(74) Mandataires : **PARIS, Fabienne** etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :
— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*
— *relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté (règle 4.17.v)) pour toutes les désignations*

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avec une déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 27 février 2003

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 02/072846 A3

(54) Title: SYNTHETIC GENES AND BACTERIAL PLASMIDS DEVOID OF CPG

(54) Titre : GENES SYNTHETIQUES ET PLASMIDES BACTERIENS DEPOURVUS DE CPG

(57) Abstract: The invention relates to a new series of bacterial plasmid vectors which are fully devoid of CpG and which can express synthetic genes which do not contain CpG in the bacteria Escherichia coli.

(57) Abrégé : La présente demande est relative à une série de vecteurs plasmidiques bactériens entiérement dépourvus de CpG qui peuvent exprimer chez la bactérie Escherichia coli des gènes synthétiques ne contenant pas de CpG.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

	onal Application No
	PCT/FR 02/00862

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/70 C12N15/31 C12N1/21 C12N9/10 C12N15/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBL, WPI Data, MEDLINE, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ISABELLE HENRY ET AL.: "LagoZ et LagZ, deux gènes appauvris en dinucléotides CpG dérivés du gène LacZ pour l'étude des contrôles épigénétiques" C.R. ACAD. SCI. PARIS, vol. 322, 1999, pages 1061-1070, XP002185406 the whole document --- -/--	11,13

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 September 2002	04/10/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Montero Lopez, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir tional Application No
PCT/FR 02/00862

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	THOMAS R. SKOPEK ET AL.: "Synthesis of a lacI gene analogue with reduced CpG content" MUTATION RESEARCH, vol. 349, 1996, pages 163-172, XP001041417 abstract page 164, right-hand column, paragraph 2 - paragraph 3; figure 1 page 167, left-hand column, paragraph 3 -page 168, left-hand column, paragraph 1 page 169, left-hand column, paragraph 3 -page 171, left-hand column, paragraph 2 ---	11,13
X	THOMAS SKOPEK ET AL.: "Effect of target gene CpG content on spontaneous mutation in transgenic mice" MUTATION RESEARCH, vol. 400, 1998, pages 77-88, XP001030795 abstract page 78, right-hand column, paragraph 2 - paragraph 3 page 87, right-hand column, paragraph 1 ---	11,13
A	Base de donnés EMBL; Numéro d'accès L37432; 10 Avril 1996 TIRABY G. ET AL.:"New suicide genes and new associations of pyrimidine nucleobase and nucleoside analogs with new suicide genes for a gene therapy of acquired diseases." XP002185408 nucleotides 4689-4780 ---	7,17-22
A	WO 00 14262 A (GENZYME CORPORATION) 16 March 2000 (2000-03-16) page 11, paragraph 3 -page 12, paragraph 3 page 13, paragraph 3 -page 14, paragraph 1 page 30, paragraph 2 page 31, paragraph 1 - paragraph 2 page 33, paragraph 2 -page 34, paragraph 1 page 34, last paragraph -page 36, paragraph 1; examples 1,7,9 ---	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/00862

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PRITAM SENGUPTA ET AL.: "Methylation in the initiation region of the first exon supresses collagen pro-alpha2(I) gene transcription" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, vol. 1443, 1998, pages 75-89, XP002185407 abstract page 76, left-hand column, paragraph 2 -right-hand column, paragraph 1 page 77, right-hand column, paragraph 2; figure 1 page 83, left-hand column, paragraph 2 -right-hand column, paragraph 1 ---	7,19
A	RICHARD S. HALE ET AL.: "Codon optimization of the gene encoding a domain from human type 1 neurofibromin protein results in a threefold improvement in expression level in Escherichia coli" PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, vol. 12, March 1998 (1998-03), pages 185-188, XP001030791 abstract; figure 1; table 1 ---	11-15
A	MARTIN HUG ET AL.: "Transcriptional repression by methylation: cooperativity between a CpG cluster in the promoter and remote CpG-rich regions" FEBS LETTERS, vol. 379, 1996, pages 251-254, XP002125021 abstract page 252, right-hand column, paragraph 2 -page 253, left-hand column, paragraph 1 ---	1-3,6,8
A	IGOR LEVCHENKO ET AL.: "Initiator protein pi can bind independently to two domains of the gamma origin core of plasmid R6K: the direct repeats and the A+T-rich segment" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 24, no. 10, 1996, pages 1936-1942, XP002185270 the whole document ---	1-3, 23-27
P,X	WO 01 40478 A (INSTITUT PASTEUR) 7 June 2001 (2001-06-07) the whole document -----	11,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir ional Application No
PCT/FR 02/00862

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0014262 A	16-03-2000	AU 5911899 A	27-03-2000
		EP 1109924 A2	27-06-2001
		JP 2002524473 T	06-08-2002
		WO 0014262 A2	16-03-2000
		US 2002042383 A1	11-04-2002
		US 2002065236 A1	30-05-2002
WO 0140478 A	07-06-2001	AU 3159501 A	12-06-2001
		WO 0140478 A2	07-06-2001
		EP 1235916 A2	04-09-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02/00862

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C12N15/70 C12N15/31 C12N1/21 C12N9/10 C12N15/54

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C12N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, EMBL, WPI Data, MEDLINE, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ISABELLE HENRY ET AL.: "LagoZ et LagZ, deux gènes appauvris en dinucléotides CpG dérivés du gène LacZ pour l'étude des contrôles épigénétiques" C.R. ACAD. SCI. PARIS, vol. 322, 1999, pages 1061-1070, XP002185406 le document en entier --- -/--	11,13

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
27 septembre 2002	04/10/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Montero Lopez, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

e internationale No
PCT/FR 02/00862

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
X	THOMAS R. SKOPEK ET AL.: "Synthesis of a lacI gene analogue with reduced CpG content" MUTATION RESEARCH, vol. 349, 1996, pages 163-172, XP001041417 abrégé page 164, colonne de droite, alinéa 2 - alinéa 3; figure 1 page 167, colonne de gauche, alinéa 3 -page 168, colonne de gauche, alinéa 1 page 169, colonne de gauche, alinéa 3 -page 171, colonne de gauche, alinéa 2 ---	11,13
X	THOMAS SKOPEK ET AL.: "Effect of target gene CpG content on spontaneous mutation in transgenic mice" MUTATION RESEARCH, vol. 400, 1998, pages 77-88, XP001030795 abrégé page 78, colonne de droite, alinéa 2 - alinéa 3 page 87, colonne de droite, alinéa 1 ---	11,13
A	Base de donnés EMBL; Numéro d'accès L37432; 10 Avril 1996 TIRABY G. ET AL.:"New suicide genes and new associations of pyrimidine nucleobase and nucleoside analogs with new suicide genes for a gene therapy of acquired diseases." XP002185408 nucleotides 4689-4780 ---	7,17-22
A	WO 00 14262 A (GENZYME CORPORATION) 16 mars 2000 (2000-03-16) page 11, alinéa 3 -page 12, alinéa 3 page 13, alinéa 3 -page 14, alinéa 1 page 30, alinéa 2 page 31, alinéa 1 - alinéa 2 page 33, alinéa 2 -page 34, alinéa 1 page 34, dernier alinéa -page 36, alinéa 1; exemples 1,7,9 --- -/--	1-27

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D e internationale No
PCT/FR 02/00862

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
A	PRITAM SENGUPTA ET AL.: "Methylation in the initiation region of the first exon supresses collagen pro-alpha2(I) gene transcription" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, vol. 1443, 1998, pages 75-89, XP002185407 abrégé page 76, colonne de gauche, alinéa 2 -colonne de droite, alinéa 1 page 77, colonne de droite, alinéa 2; figure 1 page 83, colonne de gauche, alinéa 2 -colonne de droite, alinéa 1 ---	7,19
A	RICHARD S. HALE ET AL.: "Codon optimization of the gene encoding a domain from human type 1 neurofibromin protein results in a threefold improvement in expression level in Escherichia coli" PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, vol. 12, mars 1998 (1998-03), pages 185-188, XP001030791 abrégé; figure 1; tableau 1 ---	11-15
A	MARTIN HUG ET AL.: "Transcriptional repression by methylation: cooperativity between a CpG cluster in the promoter and remote CpG-rich regions" FEBS LETTERS, vol. 379, 1996, pages 251-254, XP002125021 abrégé page 252, colonne de droite, alinéa 2 -page 253, colonne de gauche, alinéa 1 ---	1-3,6,8
A	IGOR LEVCHENKO ET AL.: "Initiator protein pi can bind independently to two domains of the gamma origin core of plasmid R6K: the direct repeats and the A+T-rich segment" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 24, no. 10, 1996, pages 1936-1942, XP002185270 le document en entier ---	1-3, 23-27
P,X	WO 01 40478 A (INSTITUT PASTEUR) 7 juin 2001 (2001-06-07) le document en entier -----	11,13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ide internationale No
PCT/FR 02/00862

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 0014262	A	16-03-2000	AU	5911899 A	27-03-2000
			EP	1109924 A2	27-06-2001
			JP	2002524473 T	06-08-2002
			WO	0014262 A2	16-03-2000
			US	2002042383 A1	11-04-2002
			US	2002065236 A1	30-05-2002
WO 0140478	A	07-06-2001	AU	3159501 A	12-06-2001
			WO	0140478 A2	07-06-2001
			EP	1235916 A2	04-09-2002