

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3737403 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

17.01.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

03.01.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

A61K 38/16 (2006 . 01)

A61K 38/48 (2006 . 01)

C07K 14/005 (2006 . 01)

C12N 7/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP19711157.8

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

13.02.2019

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

18.11.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

13.02.2019 PCT/GB2019050380

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

16.02.2018 GB GB201802539

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• University College Cardiff Consultants Ltd, 30-36 Newport Road Cardiff University, Cardiff, South Glamorgan CF24 0DE, (GB)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• PARKER, Alan, Tamarind House, Crossways, Cowbridge, South Glamorgan CF71 7LJ, (GB)

2• UUSI-KERTTULA, Hanni, Apollonkatu 11b 3A, 00100 Helsinki, (FI)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Patentia Oy, Vakkatie 26c, 00430 Helsinki, (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

MODIFIOITUJA ADENOVIRUKSIA

MODIFIED ADENOVIRUSES

Patenttivaatimukset

1. Ad5-serotyypin adenovirus tunnettuna modifikaatioista, jotka käsittävät:
 - a) vähintään yksi seuraavista I421G-, T423N-, E424S-, E450Q- tai
5 L426Y-pistemutaatio(t) heksonin hypervariaabelialueella 7 (HVR7-mutaatio),
jolloin mainittu mutaatio estää viruksen sitoutumisen hyytymistekijällä 10 (FX);
 - b) vähintään yksi seuraavista S408E- tai P409A-pistemutaatio(t)
kuitunuppialueen AB-silmukassa (KO1-mutaatio), jolloin mainittu mutaatio
estää viruksen sitoutumisen coxsackie- ja adenovirusreseptoriin (CAR); ja
 - 10 c) vähintään yksi seuraavista D342E- tai D342A-pistemutaatio(t)
pentonin integriinia sitovassa motiivissa Arg-Gly-Asp (RGD), jolloin mainittu
mutaatio estää viruksen sitoutumisen $\alpha\beta_3/\alpha\beta_5$ -integriinin kanssa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen adenovirus, jolloin mainittu HVR7-
15 mutaatio käsittää tai koostuu vähintään yhdestä seuraavista pistemutaatioista:
I421G, T423N, E424S ja L426Y.
3. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen adenovirus, jolloin
mainittu KO1-mutaatio sisältää S408E- ja P409A-pistemutaatiot tai koostuu
20 niistä.
4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen adenovirus, jolloin
mainittu RGD-mutaatio on D342E RGE:n tuottamiseksi.
- 25 5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen adenovirus, jolloin
mainittu adenovirus on lisäksi modifioitu sisältämään vähintään yksi syöpään
kohdistuva modifikaatio tai sekvenssi, joka kohdistuu selektiivisesti
kasvainsoluihin.
- 30 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen adenovirus, jolloin mainittuun
adenovirukseen sisältyy vähintään yksi NGR (sisältäen) peptidimotiivin

aminopeptidaasi N:n sitomiseksi, jolloin mainittu NGR on adenoviruksen säieproteiinin HI-silmukassa; tai vähintään yksi YSA (sisältäen) peptidimotiivin pan-syöpämarkkeriin EphA2 sitoutumiseksi, jolloin mainittu YSA on kimeerisessä kuidussa, tai vähintään yksi syöpään kohdistuva vasta-aine tai
 5 vähintään yksi kasvutekijän vasta-aine tai vähintään yksi matriisia hajottava entsyymi.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen adenovirus, jolloin mainittu syöpään kohdistuva modifikaatio käsittää $\alpha\beta 6$ -integriiniä sitovan peptidin tai A20-peptidisekvenssin NAVPNLRGDLQVLAQKVART (SEQ ID NO: 1) insertion tai
 10 ekspression virukseen tai sen avulla.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen adenovirus, jolloin mainittu A20-peptidisekvenssi on insertoitu tai ekspressoitu viruksen kuitunupin HI-silmukassa.
 15

9. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen adenovirus, jolloin mainittuun adenovirukseen (Ad5.3D.A20) sisältyy:
 a) vähintään yksi seuraavista I421G-, T423N-, E424S-, E450Q- tai
 20 L426Y-pistemutaatio(t) heksonin hypervariaabelialueella 7 (HVR7-mutaatio), jolloin mainittu mutaatio estää viruksen sitoutumisen hyytymistekijällä 10 (FX);
 b) vähintään yksi seuraavista S408E- tai P409A-pistemutaatio(t) kuitunuppialueen AB-silmukassa (KO1-mutaatio), jolloin mainittu mutaatio estää viruksen sitoutumisen coxsackie- ja adenovirusreseptoriin (CAR);
 25 c) vähintään yksi seuraavista D342E- tai D342A-pistemutaatio(t) pentonin integriinia sitovassa motiivissa Arg-Gly-Asp (RGD), jolloin mainittu mutaatio estää viruksen sitoutumisen $\alpha\beta 3/\alpha\beta 5$ -integriinin kanssa; ja
 d) A20-peptidisekvenssin NAVPNLRGDLQVLAQKVART (SEQ ID NO: 1) insertio tai ekspressio viruksen kuitunupin HI-silmukassa.

10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen adenovirus, jossa modifioituun adenovirukseen (Ad5.3D.A20) sisältyy:

a) I421G-, T423N-, E424S- ja L426Y-pistemutaatiot heksonin hypervariaabelialueella 7 (HVR7-mutaatio), jolloin mainittu mutaatio estää viruksen sitoutumisen hyytymistekijällä 10 (FX);

b) S408E- ja P409A-pistemutaatiot kuitunuppialueen AB-silmukassa (KO1-mutaatio), jolloin mainittu mutaatio estää viruksen sitoutumisen coxsackie- ja adenovirusreseptoriin (CAR);

c) D342E-pistemutaatio pentonin integriinia sitovassa motiivissa Arg-Gly-Asp (RGD) RGE-mutaation tuottamiseksi, jolloin mainittu mutaatio estää viruksen sitoutumisen $\alpha V\beta 3/\alpha V\beta 5$ -integriinin kanssa; ja

d) A20-peptidisekvenssin NAVPNLRGDLQVLAQKVART (SEQ ID NO: 1) insertio tai ekspressio viruksen kuitunupin HI-silmukassa.

11. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen adenovirus, jolloin adenovirus on lisäksi modifioitu sisältämään vähintään yksi siirtogeeni, joka koodaa terapeuttista molekyyliä tai ainetta.

12. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen adenovirus, jolloin mainittu adenovirus on lisäksi modifioitu sisältämään 24 emäsparin deleetio dl922-947 ($\Delta 24$ -mutaatio) E1A-geenissä viruksen replikaation rajoittamiseksi pRB-virheellisiin soluihin.

13. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen adenovirus, jossa mainittu adenovirus on lisäksi modifioitu sisältämään yksi adeniiniemäslisäys asemassa 445 endoplasmisen retikulumin (ER) retentiodomeenin sisällä E3/19K:ssa (T1-mutaatio) onkolyttisen tehon parantamiseksi.

14. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen adenovirus käytettäväksi lääkkeenä.

15. Jonkin patenttivaatimuksista 1-13 mukainen adenovirus käytettäväksi syövän hoidossa.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen adenovirus, jolloin mainittu syöpä on
5 valittu ryhmästä, johon sisältyvät: nenänielun syöpä, nivelkalvosyöpä, hepatosellulaarinen syöpä, munuaissyöpä, sidekudossyöpä, melanooma, keuhkosyöpä, suolistosyöpä, paksusuolen syöpä, peräsuolen syöpä, peräsuolen syöpä, aivosyöpä, kurkkusyöpä, suun syöpä, maksa syöpä, luussyöpä, haimasyöpä, koriokarsinooma, gastrinooma, feokromosytooma,
10 prolaktinooma, T-soluleukemia/lymfooma, neurooma, von Hippel-Lindaun tauti, Zollinger-Ellisonin oireyhtymä, lisämunuaisen syöpä, peräaukon syöpä, sappitiesyöpä, virtsarakon syöpä, virtsaputken syöpä, aivosyöpä, oligodendrogliooma, neuroblastooma, meningioma, selkäytimen kasvain, luussyöpä, osteokondroosi, kondrosarkooma, Ewingin sarkooma, syöpä, jonka
15 ensisijainen paikka on tuntematon, karsinoidi, maha-suolikanavan karsinoidi, fibrosarkooma, rintasyöpä, Pagetin tauti, kohdunkaulansyöpä, peräsuolen syöpä, peräsuolen syöpä, ruokatorven syöpä, sappirakon syöpä, pään syöpä, silmäsyöpä, niskan syöpä, munuaissyöpä, Wilmsin kasvain, maksa syöpä, Kaposin sarkooma, eturauhassyöpä, keuhkosyöpä, kivessyöpä, Hodgkinin
20 tauti, non-Hodgkinin lymfooma, ihosyöpä, mesoteliooma, multippeli myelooma, munasarjasyöpä, endokriininen haimasyöpä, glukagonooma, haimasyöpä, lisäkilpirauhasen syöpä, penissyöpä, aivolisäkkeen syöpä, pehmytkudossarkooma, retinoblastooma, ohutsuolen syöpä, mahasyöpä, kateenkorvan syöpä, kilpirauhassyöpä, trofoblastinen syöpä, hydatidiforminen
25 myyrä, kohdun syöpä, endometriumien syöpä, emättimen syöpä, vulvan syöpä, akustinen neurooma, mycosis fungoides, insulinooma, karsinoidioireyhtymä, somatostatinooma, iensyöpä, sydänsyöpä, huulisyöpä, aivokalvon syöpä, suun syöpä, hermosyöpä, kitalaen syöpä, korvasylkirauhassyöpä, vatsakalvon syöpä, nielussyöpä, kurkunpään syöpä, keuhkopussin syöpä,
30 sylkirauhassyöpä, kielen syöpä ja nielurisojen syöpä.

17. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukaista adenovirusta ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa, adjuvanttia, laimennusainetta tai täyteainetta.
- 5 18. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi käsittäen jonkin patenttivaatimuksista 1-13 mukaisen adenoviruksen tuomisen yhteen tai yhdistymään farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttävän kantajan tai vehikkelin kanssa.