



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20191907 T1



HR P20191907 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA  
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:  
**C12N 15/67** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 07.02.2020.

(21) Broj predmeta: P20191907T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 21.10.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016073814  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 05.10.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16778784.5  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 05.10.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017060314  
Datum međunarodne objave: 13.04.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3337902 A2  
Datum objave europske prijave patenta: 27.06.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3337902 B1  
Datum objave europskog patenta: 25.09.2019.

(31) Broj prve prijave: PCT/EP2015/073180 (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.10.2015. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: WO

(73) Nositelji patenta:

**BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE**  
**TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, DE**

(72) Izumitelji:

**Alexandra Orlandini von Niessen, c/o BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE**  
**Stephanie Fesser, c/o BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE**  
**Britta Vallazza, c/o BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE**  
**Tim Beissert, c/o BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE**  
**Andreas Kuhn, c/o BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE**  
**Ugur Sahin, c/o BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE**  
**Marco Alexander Poleganov, c/o BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE**

(74) Zastupnik:

**ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **3'UTR SEKVENCE ZA STABILIZACIJU RNK**

HR P20191907 T1

## PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Molekula nukleinske kiseline koja sadrži u 5' → 3' smjeru transkripcije:

(a) promotor;

(b) transkriptabilnu sekvencu nukleinske kiseline ili sekvencu nukleinske kiseline za uvođenje transkriptabilne sekvence nukleinske kiseline; i

(c) sekvencu nukleinske kiseline koja, kada se transkribira pod kontrolom promotora (a), kodira 3'-netranslatirajuća regija u transkriptu koja nije prirodno povezana sa sekvencom nukleinske kiseline (b), navedena 3'-netranslatirajuća regija sadrži

(i) (c-4) sekvencu nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije amino-terminalnog pojačivača razdvajanja (AES) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 86 do 89, poželjno SEQ ID NO: 86, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu; ili

(ii) (c-8) bilo koju kombinaciju (c-4) i jedne ili više sekvenci nukleinske kiseline odabranih iz grupe koja se sastoji od:

(c-1) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije Fc fragmenta IgG, receptora, transportera, alfa (FCGRT) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 1 do 50, poželjno SEQ ID NO: 27, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(c-2) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije limfocitnog specifičnog proteina 1 (LSP1) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 51 do 72, poželjno SEQ ID NO: 52, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(c-3) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije kemokinskog liganda 22 (CCL22) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 73 do 85, poželjno SEQ ID NO: 79, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(c-4) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije amino-terminalnog pojačivača razdvajanja (AES) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 86 do 89, poželjno SEQ ID NO: 86, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(c-5) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije člana 3 porodice fosfolipaze D (PLD3) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 90 do 104, poželjno SEQ ID NO: 96, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(c-6) sekvence nukleinske kiseline nekodirajuće RNK mitohondrijalno kodirane 12S RNK (MT-RNR1) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 105 do 121, poželjno SEQ ID NO: 115, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu, i

(c-7) nukleinske sekvence 3'-netranslatirajuće regije glavnog kompleksa histokompatibilnosti klase II DR Beta 4 (HLA-DRB4) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koji se sastoji od SEQ ID NO: 122 do 143, poželjno SEQ ID NO: 126, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

pri čemu se sekvence nukleinske kiseline (b) i (c) pod kontrolom promotora (a) mogu transkribirati da daju zajednički transkript u kojem je sekvenca nukleinske kiseline transkribirana sa sekvence nukleinske kiseline (c) aktivna tako da povećava efikasnost translacije i/ili stabilnost sekvence nukleinske kiseline transkribirane s transkriptabilne sekvence nukleinske kiseline (b).

2. Molekula nukleinske kiseline u skladu s patentnim zahtjevom 1, pri čemu sekvenca nukleinske kiseline (c-8) sadrži kombinaciju (c-4) i (c-6), pri čemu se, poželjno, (c-4) nalazi 5' do (c-6), i/ili kombinacija (c-4) i (c-6) sadrži sekvencu nukleinske kiseline SEQ ID NO: 174, njen fragment, ili varijantu navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu.

3. Molekula nukleinske kiseline u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, koja dalje sadrži (d) sekvencu nukleinske kiseline koja, kada se transkribira pod kontrolom promotora (a), kodira sekvencu nukleinske kiseline koja je poliadenilna sekvenca, pri čemu, opcionalno, poliadenilna sekvenca sadrži unutar poliadenilne sekvence, sekvencu jednog ili više uzastopnih nukleotida koja sadrži nukleotide koji nisu nukleotidi A.

4. Molekula nukleinske kiseline u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, koja je zatvorena cirkularna molekula ili linearna molekula.
  5. Molekula nukleinske kiseline u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 4, pri čemu transkriptabilna sekvenca nukleinske kiseline sadrži sekvencu nukleinske kiseline koja kodira peptid ili protein i sekvenca nukleinske kiseline za uvođenje transkriptabilne sekvence nukleinske kiseline je mjesto višestrukog kloniranja.
  6. Molekula nukleinske kiseline u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, koja dalje sadrži jedan ili više članova odabranih iz grupe koja se sastoji od: (i) reporterskog gena; (ii) odabirnog markera; i (iii) podrijetla replikacije.
  7. Molekula nukleinske kiseline u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6, koja je pogodna, posebno nakon linearizacije, za *in vitro* transkripciju RNK, posebno iRNK.
  8. RNK koja se može dobiti transkripcijom, poželjno *in vitro* transkripcijom, uporabom molekule nukleinske kiseline u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7 kao predložak.
  9. RNK koja sadrži u 5' → 3' smjeru:
    - (a) 5'-netranslatirajuću regiju;
    - (b) sekvencu nukleinske kiseline koja kodira peptid ili protein; i
    - (c) 3'-netranslatirajuću regiju koja nije prirodno povezana sa sekvencom nukleinske kiseline (b), navedena 3'-netranslatirajuća regija sadrži
      - (i) (c-4) sekvencu nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije amino-terminalnog pojačivača razdvajanja (AES) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 86 do 89, poželjno SEQ ID NO: 86, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu; ili
      - (ii) (c-8) bilo koju kombinaciju (c-4) i jedne ili više sekvenci nukleinske kiseline odabranih iz grupe koja se sastoji od:
        - (c-1) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije Fc fragmenta IgG, receptora, transportera, alfa (FCGRT) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 1 do 50, poželjno SEQ ID NO: 27, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,
        - (c-2) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije limfocitnog specifičnog proteina 1 (LSP1) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 51 do 72, poželjno SEQ ID NO: 52, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,
        - (c-3) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije kemokinskog liganda 22 (CCL22) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 73 do 85, poželjno SEQ ID NO: 79, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,
        - (c-4) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije amino-terminalnog pojačivača razdvajanja (AES) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 86 do 89, poželjno SEQ ID NO: 86, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,
        - (c-5) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije člana 3 porodice fosfolipaze D (PLD3) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 90 do 104, poželjno SEQ ID NO: 96, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,
        - (c-6) sekvence nukleinske kiseline nekodirajuće RNK mitohondrijalno kodirane 12S RNK (MT-RNR1) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 105 do 121, poželjno SEQ ID NO: 115, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,
        - (c-7) nukleinske sekvence 3'-netranslatirajuće regije glavnog kompleksa histokompatibilnosti klase II DR Beta 4 (HLA-DRB4) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 122 do 143, poželjno SEQ ID NO: 126, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,
- pri čemu je sekvenca nukleinske kiseline (c) aktivna tako da povećava efikasnost translacije i/ili stabilnost sekvence nukleinske kiseline koja kodira peptid ili protein.
10. RNK u skladu s patentnim zahtjevom 9, koja dalje sadrži (d) sekvencu nukleinske kiseline koja je poliadenuilna sekvenca koja opcionalno sadrži unutar poliadenuilne sekvence sekvencu jednog ili više uzastopnih nukleotida, koja

sadrži nukleotide koji nisu nukleotidi A, pri čemu se, poželjno, navedena sekvenca nukleinske kiseline (d) nalazi na 3' kraju navedene RNK, i/ili su sekvence nukleinske kiseline (c) i (d) aktivne tako da povećavaju efikasnost translacije i/ili stabilnost sekvence nukleinske kiseline koja kodira peptid ili protein.

11. RNK u skladu s patentnim zahtjevom 9 ili 10, koja dalje sadrži (e) 5' kapu.

12. Postupak za dobivanje RNK, koji sadrži:

- (i) osiguravanje molekule nukleinske kiseline u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, i
- (ii) transkripciju RNK uporabom molekula nukleinske kiseline kao predloška.

13. Postupak za dobivanje peptida ili proteina, koji sadrži:

- (i) dobivanje RNK koja kodira peptid ili protein u skladu s postupkom u skladu s patentnim zahtjevom 12, i
- (ii) translaciju RNK.

14. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 12 ili 13, **naznačen time** što dalje sadrži, prije transkripcije molekule nukleinske kiseline, cijepanje molekule nukleinske kiseline.

15. Postupak za dobivanje RNK, koji sadrži:

- (i) spajanje sekvence nukleinske kiseline (b) koja, kada se transkribira, kodira 3'-netranslatirajuću regiju, na 3' kraju transkriptabilne sekvence nukleinske kiseline (a), koja sadrži sekvencu nukleinske kiseline koja kodira peptid ili protein, pri čemu sekvenca nukleinske kiseline (a) nije prirodno povezana sa sekvencom nukleinske kiseline (b), i

- (ii) transkripciju dobivene nukleinske kiseline, gdje navedena 3'-netranslatirajuća regija sadrži

(iia) (b-4) sekvencu nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije amino-terminalnog pojačivača razdvajanja (AES) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 86 do 89, poželjno SEQ ID NO: 86, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu; ili

(iib) (b-8) bilo koju kombinaciju (b-4) i jedne ili više sekvenci nukleinske kiseline odabranih iz grupe koja se sastoji od:

(b-1) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije Fc fragmenta IgG, receptora, transportera, alfa (FCGRT) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 1 do 50, poželjno SEQ ID NO: 27, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(b-2) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije limfocitnog specifičnog proteina 1 (LSP1) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 51 do 72, poželjno SEQ ID NO: 52, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(b-3) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije kemokinskog liganda 22 (CCL22) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 73 do 85, poželjno SEQ ID NO: 79, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(b-4) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije amino-terminalnog pojačivača razdvajanja (AES) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 86 do 89, poželjno SEQ ID NO: 86, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(b-5) sekvence nukleinske kiseline 3'-netranslatirajuće regije člana 3 porodice fosfolipaze D (PLD3) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 90 do 104, poželjno SEQ ID NO: 96, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(b-6) sekvence nukleinske kiseline nekodirajuće RNK mitohondrijalno kodirane 12S RNK (MT-RNR1) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 105 do 121, poželjno SEQ ID NO: 115, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

(b-7) nukleinske sekvence 3'-netranslatirajuće regije glavnog kompleksa histokompatibilnosti klase II DR Beta 4 (HLA-DRB4) koja sadrži ili se sastoji od sekvence nukleinske kiseline odabrane iz grupe koja se sastoji od SEQ ID NO: 122 do 143, poželjno SEQ ID NO: 126, njenog fragmenta, ili varijante navedene sekvence nukleinske kiseline ili fragmenta koja je najmanje 90% identična navedenoj sekvenci nukleinske kiseline ili fragmentu,

pri čemu se sekvence nukleinske kiseline (a) i (b) mogu transkribirati da daju zajednički transkript u kojem je sekvenca nukleinske kiseline transkribirana sa sekvence nukleinske kiseline (b) aktivna tako da povećava efikasnost translacije i/ili stabilnost sekvence nukleinske kiseline transkribirane s transkriptabilne sekvence nukleinske kiseline (a).

16. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 15, koji dalje sadrži spajanje sekvence nukleinske kiseline (c) koja, kada se transkribira, kodira sekvencu nukleinske kiseline koja je poliadetilna sekvenca koja opcionalno sadrži unutar poliadetilne sekvence sekvencu jednog ili više uzastopnih nukleotida koja sadrži nukleotide koji nisu nukleotidi A,

na 3' kraju sekvence nukleinske kiseline (b), pri čemu se, poželjno, sekvence nukleinske kiseline (a), (b), i (c) mogu transkribirati da daju zajednički transkript u kojem su sekvence nukleinske kiseline transkribirane sa sekvenci nukleinske kiseline (b) i (c) aktivne tako da povećavaju efikasnost translacije i/ili stabilnost sekvence nukleinske kiseline transkribirane s transkriptabilne sekvence nukleinske kiseline (a).

- 5 17. Postupak za dobivanje peptida ili proteina, koji sadrži:
  - (i) dobivanje RNK postupkom u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16, i
  - (ii) translaciju RNK.
18. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 12 do 17, pri čemu se transkripcija izvodi *in vitro*.
19. RNK koja se može dobiti postupkom u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 12, 14 do 16 i 18.
- 10 20. Postupak za dobivanje peptida ili proteina, koji sadrži translaciju RNK u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 8 do 11 i 19.
21. RNK u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 8 do 11 i 19 za uporabu u postupku za transfekciju stanice domaćina, pri čemu je, poželjno, stanica domaćin antigen-prezentirajuća stanica, posebno dendritična stanica, monocit ili makrofag.
- 15 22. RNK u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 8 do 11 i 19 za uporabu u postupku vakcinacije.
23. RNK u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 8 do 11 i 19 za uporabu u postupku za reprogramiranje somatskih stanica u stanice koje imaju karakteristike matične stanice.