



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2470644 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.12.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.21
(86)	European Application Nr.	10814245.6
(86)	European Filing Date	2010.08.24
(87)	The European Application's Publication Date	2012.07.04
(30)	Priority	2009.08.24, US, 236261 P
(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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME RS
(73)	Proprietor	Baylor College Of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030-3411, US-USA Wilson Wolf Manufacturing, 33-5th Avenue N.W. Suite 700, New Brighton, MN, US-USA
(72)	Inventor	LEEN, Ann Marie, 7530 Brompton Rd. Apt. 890, Houston, TX 77025, US-USA ROONEY, Cliona, 4802 Willow St., Bellaire, TX 77401, US-USA GERDEMANN, Ulrike, 7675 Phoenix Dr. Apt. 415, Houston, TX 77030, US-USA VERA, Juan, 5227 Maple St., Bellaire, TX 77401, US-USA WILSON, John Robert, 137 Windsor Lane, New Brighton, MN 55112, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	GENERATION OF CTL LINES WITH SPECIFICITY AGAINST MULTIPLE TUMOR ANTIGENS OR MULTIPLE VIRUSES
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/073313 US-A1- 2004 022 761 US-A1- 2006 045 883 US-A1- 2006 073 126 US-A1- 2008 260 701 ULRIKE GERDEMANN ET AL: "Nucleofection of DCs to Generate Multivirus-specific T Cells for Prevention or Treatment of Viral Infections in the Immunocompromised Host", MOLECULAR THERAPY, vol. 17, no. 9, 7 July 2009 (2009-07-07), pages 1616-1625, XP055050633, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2009.140 JUAN F. VERA ET AL: "Accelerated Production of Antigen-specific T Cells for Preclinical and Clinical Applications Using Gas-permeable Rapid Expansion Cultureware (G-Rex)", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, vol. 33, no. 3, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 305-315, XP055031297, ISSN: 1524-9557, DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181c0c3cb GERDEMANN, ULRIKE; ET AL.: 'Generation of Multivirus-specific T Cells to Prevent/treat Viral Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant', [Online] 2011, Journal of Visualized Experiments Retrieved from the Internet: <URL:http://jove.com/details.php?id=2736> DAL WON SONG ET AL: 'Detection of MAGE and SSX Gene Expressions by RT-nested PCR

Using Common Primers in Head and Neck Cancer' CLINICAL AND EXPERIMENTAL OTORHINOLARYNGOLOGY vol. 1, no. 2, 01 January 2008, pages 97 - 102, XP055254114
DOI: 10.3342/ceo.2008.1.2.97 ISSN: 1976-8710

J. Carrasco ET AL: "Vaccination of a Melanoma Patient with Mature Dendritic Cells Pulsed with MAGE-3 Peptides Triggers the Activity of Nonvaccine Anti-Tumor Cells", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 180, no. 5, 21 February 2008 (2008-02-21), pages 3585-3593, XP055254119, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.180.5.3585

Joannes F M Jacobs ET AL: "LAB. INVESTIGATION-HUMAN/ANIMAL TISSUE Selective cancer-germline gene expression in pediatric brain tumors", J Neurooncol, 9 April 2008 (2008-04-09), pages 273-280, XP055254166, Retrieved from the Internet:

URL:<http://download.springer.com/static/pdf/19/art%3A10.1007%2Fs11060-008-9577-6.pdf?originUrl=http://link.springer.com/article/10.1007/s11060-008-9577-6&token2=exp=1456835854~acl=/static/pdf/19/art%253A10.1007%252Fs11060-008-9577-6.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs11060-008-9577-6> [retrieved on 2016-03-01]

NAOMI N. HUNDER ET AL: "Treatment of Metastatic Melanoma with Autologous CD4+ T Cells against NY-ESO-1", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 358, no. 25, 19 June 2008 (2008-06-19), pages 2698-2703, XP055187197, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa0800251

ARONS E ET AL: "PRAME expression in hairy cell leukemia", LEUKEMIA RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 32, no. 9, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 1400-1406, XP022659306, ISSN: 0145-2126, DOI: 10.1016/J.LEUKRES.2007.12.010 [retrieved on 2008-03-04]

KINDT NELE ET AL: "Protective role of the inhibitor of apoptosis protein, survivin, in toxin-induced acute renal failure", THE FASEB JOURNAL, FEDERATION OF AMERICAN SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, US, vol. 22, no. 2, 1 February 2008 (2008-02-01), pages 510-521, XP002618241, ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/FJ.07-8882COM

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/>

GENERERING AV CTL-LINJER MED SPESIFISITET MOT FLERE TUMORANTIGENER ELLER FLERE VIRUS

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for å generere cytotoksiske T-lymfocytter (CTL-er) som retter seg mot to eller flere tumorantigener, omfattende følgende trinn:

5 enten

(1) å nukleofisere en populasjon av DC-er fra et individ med et mangfold av plasmider, hvori hvert plasmid i mangfoldet koder for minst én epitop av ett eller flere tumorantigener, for derved å frembringe en populasjon av DC-er (APC-er) som uttrykker og presenterer minst én epitop fra to eller flere tumorantigener;

10

eller

(2) å bringe en populasjon av DC-er fra et individ i kontakt med et bibliotek av peptider, hvori peptidene overlapper hverandre i rekkefølge for å strekke seg over en del av eller et helt antigen, for derved å frembringe en populasjon av DC-er (APC-er) som presenterer minst én epitop fra to eller flere forskjellige antigener; og

15

å bringe de perifere blodmononukleære cellene (PBMC-ene) fra individet med APC-ene for å fremstille en populasjon av antigenspesifikke T-lymfocytter som er i stand til å respondere på minst én epitop fra to eller flere tumorantigener; og

20

å dyrke T-lymfocytene i medium i en beholder som har en gassgjennomtrengelig membran, hvori bestanddelene av mediet omfatter IL-7, IL12, IL15 og enten IL6 eller IL27.

25 2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori individet har lymfom eller leukemi.

3. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori individet har virusassosiert malignitet, eller virusuavhengig malignitet.

30 4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori de to eller flere tumorantigenene omfatter et tumorantigen valgt fra gruppen som består av SURVIVIN, PRAME, NY-ESO-1, MAGE-A4, SSX2 og SSX4.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori de to eller flere tumorantigenene omfatter et tumorantigen valgt fra gruppen som består av MAGE1, MAGE3, PRAME og NY-ESO-1.

5

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori bestanddelene i mediet omfatter IL-7, IL12, IL15 og IL6.

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori beholderen som har en gassgjennomtrengelig membran har en gassgjennomtrengelig bunn som tillater cellene å bevege seg til bunnen for å få tilgang til oksygen via den gassgjennomtrengelige bunnen.

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori beholderen er valgt fra gruppen som består av en gassgjennomtrengelig petriskål under 50 mm i diameter med et gassgjennomtrengelig overflateareal til middels volumforhold under $2,74 \text{ cm}^2/\text{ml}$, en gassgjennomtrengelig petriskål 50 mm eller mindre i diameter med et gassgjennomtrengelig overflateareal til middels volumforhold under $1,96 \text{ cm}^2/\text{ml}$, en flerbrønners vevskulturplate med 384 brønner eller mer med et gassgjennomtrengelig overflateareal til middels volumforhold under $1,10 \text{ cm}^2/\text{ml}$, en flerbrønners vevskulturplate med mindre enn 24 brønner til mindre enn 384 brønner med et gassgjennomtrengelig overflateareal til middels volumforhold under $1,03 \text{ cm}^2/\text{ml}$, en flerbrønners vevskulturplate med 24 brønner eller mindre med et gassgjennomtrengelig overflateareal til middels volumforhold under $0,97 \text{ cm}^2/\text{ml}$, en gassgjennomtrengelig patron der to sider av patronen er gassgjennomtrengelig med et overflateareal til middels volumforhold under $1,0 \text{ cm}^2/\text{ml}$, en romoppdelt anordning hvori alle medium i anordningen befinner seg i sin helhet over den halvgjennomtrengelige membranen med et gassgjennomtrengelig overflateareal til middels volumforhold under $1,74 \text{ cm}^2/\text{ml}$ og en romoppdelt anordning hvori alle medium i anordningen ikke befinner seg i sin helhet over den halvgjennomtrengelige membranen med et gassgjennomtrengelig overflateareal til middels volumforhold som er under $0,31 \text{ cm}^2/\text{ml}$.

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori den gassgjennomtrengelige membranen er silikon, fluoretylenpolypropylen, polyolefin eller etylenvinylacetatpolymer.

5 10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori den gassgjennomtrengelige membranen er silikon som er mindre enn 0,508 cm tykk.

11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori beholderen er en flerbrønners vevskulturanordning som har flere brønner som hver består av en
10 brønnbunn omfattende et gassgjennomtrengelig materiale og brønnsideveggene overstiger 5 mm i høyde.