



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2729562 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/078 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.09.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.04.18
(86)	European Application Nr.	12735321.7
(86)	European Filing Date	2012.07.06
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.14
(30)	Priority	2011.07.06, GB, 201111500 2011.07.06, GB, 201111503 2011.07.06, GB, 201111505 2011.07.06, GB, 201111509
(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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Cell Therapy Limited, Institute of Life Sciences First Floor, Room 137 School of Medicine Swansea University Singleton Park, Swansea SA2 8PP, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	HOUZE, Thomas Averell, Skånegatan 16, S-504 38 Boras, SE-Sverige EVANS, Martin John, Moyclare Windsor Road, Radyr Cardiff CF15 8BQ, GB-Storbritannia REGINALD, Ajan, 5 Feldon Way, Stratford-Upon-Avon Warwickshire CV37 7EE, GB-Storbritannia PIEPER, Ina Laura, 3 Bayswater Court, Swansea SA3 5AU, GB-Storbritannia PERKINS, Brian Lee, 3 Bayswater Court, Swansea SA3 5AU, GB-Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **PROGENITOR CELLS OF MESODERMAL LINEAGE**

(56) References
Cited: HATIM HEMEDA ET AL: "Interferon-[gamma] and Tumor Necrosis Factor-[alpha] Differentially Affect Cytokine Expression and Migration Properties of Mesenchymal Stem Cells", STEM CELLS AND DEVELOPMENT, vol. 19, no. 5, 1 May 2010 (2010-05-01), pages 693-706, XP055056178, ISSN: 1547-3287, DOI: 10.1089/scd.2009.0365, WAGNER W ET AL: "Mesenchymal stem cell preparations--comparing apples and oranges", STEM CELL REVIEWS, HUMANA PRESS INC, US, vol. 3, no. 4, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 239-248, XP002545736, ISSN: 1550-8943, DOI: 10.1007/S12015-007-9001-1 [retrieved on 2007-09-18], YAOJIONG WU ET AL: "The Role of Chemokines in Mesenchymal Stem Cell Homing to Myocardium", STEM CELL REVIEWS AND REPORTS, HUMANA PRESS INC, NEW YORK,

vol. 8, no. 1, 25 June 2011 (2011-06-25), pages 243-250, XP035019891, ISSN: 1558-6804, DOI: 10.1007/S12015-011-9293-Z, CATHERINE M KOLF ET AL: "Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation", ARTHRITIS RESEARCH AND THERAPY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 9, no. 1, 19 February 2007 (2007-02-19), pages 204-1, XP008146968, ISSN: 1478-6354, DOI: 10.1186/AR2116, WO-A1-2010/021412, ADRIANA LÓPEZ PONTE ET AL: "The In Vitro Migration Capacity of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: Comparison of Chemokine and Growth Factor Chemotactic Activities", STEM CELLS, vol. 25, no. 7, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 1737-1745, XP55050706, ISSN: 1066-5099, DOI: 10.1634/stemcells.2007-0054, ANDRIELLE CASTILHO-FERNANDES ET AL: "Human hepatic stellate cell line (LX-2) exhibits characteristics of bone marrow-derived mesenchymal stem cells", EXPERIMENTAL AND MOLECULAR PATHOLOGY, vol. 91, no. 3, 9 September 2011 (2011-09-09), pages 664-672, XP028111727, ISSN: 0014-4800, DOI: 10.1016/J.YEXMP.2011.09.002 [retrieved on 2011-09-09], NAGHMEH AHMADIAN KIA ET AL: "Comparative Analysis of Chemokine Receptor's Expression in Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Bone Marrow and Adipose Tissue", JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE, HUMANA PRESS INC, NEW YORK, vol. 44, no. 3, 12 October 2010 (2010-10-12), pages 178-185, XP019912023, ISSN: 1559-1166, DOI: 10.1007/S12031-010-9446-6, DANUTA JAROCHA ET AL: "Adventage of mesenchymal stem cells (MSC) expansion directly from purified bone marrow CD105+ and CD271+ cells.", FOLIA HISTOCHEMICA ET CYTOBIOLOGICA, vol. 46, no. 3, 6 December 2008 (2008-12-06), XP055052371, ISSN: 0239-8508, DOI: 10.2478/M10042-008-0046-z, HOLZWARTH CHRISTINA ET AL: "Low physiologic oxygen tensions reduce proliferation and differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells", BMC CELL BIOLOGY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 28 January 2010 (2010-01-28), page 11, XP021065781, ISSN: 1471-2121, LIU H ET AL: "Hypoxic preconditioning advances CXCR4 and CXCR7 expression by activating HIF-1alpha in MSCs", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 401, no. 4, 29 October 2010 (2010-10-29), pages 509-515, XP027567795, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2010.09.076 [retrieved on 2010-09-24], WO-A2-2009/069991, GISELLE CHAMBERLAIN ET AL: "Murine Mesenchymal Stem Cells Exhibit a Restricted Repertoire of Functional Chemokine Receptors: Comparison with Human", PLOS ONE, PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, US, vol. 3, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01), pages e2934.1-e2934.6, XP002622569, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0002934, CARRANCIO S ET AL: "Optimization of mesenchymal stem cell expansion procedures by cell separation and culture conditions modification", EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, ELSEVIER INC, US, vol. 36, no. 8, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 1014-1021, XP022940505, ISSN: 0301-472X, DOI: 10.1016/J.EXPHEM.2008.03.012 [retrieved on 2008-05-12], BUEHRING HANS-JOERG ET AL: "Novel markers for the prospective isolation of human MSC", ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, 16 September 2006 (2006-09-16), pages 262-271, XP009109140, ISSN: 0077-8923, ABDALLAH B M ET AL: "Human mesenchymal stem cells: from basic biology to clinical applications", GENE THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 15, no. 2, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 109-116, XP002505627, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/SJ.GT.3303067, WO-A1-2007/058404, BASEM M. ABDALLAH ET AL: "The use of mesenchymal (skeletal) stem cells for treatment of degenerative diseases: Current status and future perspectives", JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY, vol. 218, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 9-12, XP055056394, ISSN: 0021-9541, DOI: 10.1002/jcp.21572, DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; October 2010 (2010-10), LIU QUAN-HUA ET AL: "[Are CD133 and CD271 useful in positive selection to enrich umbilical cord blood mesenchymal stem cells?].", XP002693611, Database accession no. NLM21129278 & LIU QUAN-HUA ET AL: "[Are CD133 and CD271 useful in positive selection to enrich umbilical cord blood mesenchymal stem cells?].", ZHONGGUO SHI YAN XUE YE XUE ZA ZHI / ZHONGGUO BING LI SHENG LI XUE HUI = JOURNAL OF EXPERIMENTAL HEMATOLOGY / CHINESE ASSOCIATION OF PATHOPHYSIOLOGY OCT 2010, vol. 18, no. 5, October 2010 (2010-10), pages 1286-1291, ISSN: 1009-2137, MARIA ESTER BERNARDO ET AL: "Mesenchymal stromal cells", ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, vol. 1176, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 101-117, XP008156034, ISSN: 0077-8923, DOI: 10.1111/J.1749-6632.2009.04607.X [retrieved on 2009-09-25]

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. Progenitorcelle av mesodermisk avstamning, hvori cellen (a) uttrykker detekterbare nivåer av CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD271, CD120a (tumornekrosefaktor (TNF)-alfareseptor 1), CD120b (TNF-alfareseptor 2), CD50
5 (intercellulært adhesjonsmolekyl-3, ICAM-3), CD54 (ICAM-1), CD58 (lymfocytffunksjonsassosiert antigen-1, LFA-1), CD62E (E-selektin), CD62L (L-selektin), CD62P (P-selektin), CD106 (vaskulærcelleadhesjonsprotein, VCAM-1), CD102 (ICAM-2), CD166 (aktivert leukocyttcelleadhesjonsmolekyl), CD104 (Beta-4-integrin), CD 123 (interleukin-3-reseptor), CD 124 (interleukin-4-reseptor),
10 CD 126 (interleukin-6-reseptor), CD 127 (interleukin-7-reseptor) og fibroblastvekstfaktorreseptor (FGFR) og (b) uttrykker ikke detekterbare nivåer av CD14, CD34 og CD45.

2. Progenitorcelle ifølge krav 1, hvori:

- (a) cellen er i stand til å migrere til et spesifikt, skadet vev i pasienten;
- 15 (b) cellen uttrykker detekterbare nivåer av C-X-C-kjemokinreseptortype 1 (CXCR1);
- (c) cellen uttrykker detekterbare nivåer av C-X-C-kjemokinreseptortype 2 (CXCR2); og/eller
- (d) cellen er i stand til å migrere til et spesifikt, skadet vev i pasienten; og det
20 spesifikke vevet er hjertevev, netthinnevev eller benvev.

3. Progenitorcelle ifølge krav 2, hvori det spesifikke vevet er:

- (a) hjertevev eller beinvev og cellen uttrykker detekterbare nivåer av C-X-C-kjemokinreseptortype 4 (CXCR4);
- (b) netthinnevev og cellen uttrykker detekterbare nivåer av CXCR4, vaskulær
25 endotelvekstfaktor (VEGF), transformerende vekstfaktor beta 1 (TGF-beta 1), insulinlignende vekstfaktor-1 (IGF-1), fibroblastvekstfaktor (FGF),
tumornekrosefaktor alfa (TNF-alfa), interferongamma (IFN-gamma), interleukin-1-
alfa (IL-1 alfa), CXCL12, CD109, CD119, kappalettkjedeforsterker av nukleær
faktor av aktiverte B-celler (NFkappa B), CD140a, CD140b, CD221, CD222,
30 CD304, CD309 og CD325; eller

(c) benvev og cellen uttrykker detekterbare nivåer av TGF-beta 3, benmorfogenetisk protein-6 (BMP-6), SOX-9, kollagen-2, CD117 (c-kit), kjemokin (CC-del) ligand 12 (CCL12), CCL7, interleukin-8 (IL-8), blodplateavledet vekstfaktor-A (PDGF-A), PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D, makrofagmigreringshemmende faktor (MIF), IGF-1, hepatocyttevekstfaktor (HGF), PDGF-R α , PDGF-R β , CXCR4, C-C-kjemokinreseptortype 1 (CCR1), IGF-1-reseptor (IGF-1R), hepatocyttevekstfaktorreseptor (HGFR), CXCL12 og NFkappaB.

4. Progenitorcelle ifølge ett av de foregående kravene, hvori cellen:

- (a) er i stand til å ha anti-inflammatoriske effekter i et skadet vev hos pasienten;
- (b) uttrykker detekterbare nivåer av én eller flere av (i) insulinlignende vekstfaktor-1 (IGF-1), (ii) IGF-1-reseptor; (iii) C-C-kjemokinreseptortype 1 (CCR1), (iv) stromalcelleavledet faktor-1 (SDF-1), (v) hypoksiinduserbar faktor-1 alfa (HIF-1-alfa), (vi) Akt1 og (vii) hepatocyttevekstfaktor (HGF) og/eller granulocyttekolonistimulerende faktor (G-CSF), eller overuttrykker én eller flere av (i) til (vii); og/eller
- (c) uttrykker detekterbare nivåer av én eller flere av (i) vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF), (ii) transformerende vekstfaktor beta (TGF-beta), (iii) insulinlignende vekstfaktor-1 (IGF-1), (iv) fibroblastvekstfaktor (FGF), (v) tumornekrosefaktor alfa (TNF-alfa), (vi) interferongamma (IFN-gamma) og (vii) interleukin-1-alfa (IL-1 alfa), eller overuttrykker én eller flere av (i) til (vii).

5. Progenitorcelle ifølge ett av de foregående kravene, hvori:

- (a) cellen er autolog i forhold til pasienten den skal administreres til; eller
- (b) cellen er allogen i forhold til pasienten den skal administreres til.

6. Populasjon som omfatter:

- (a) to eller flere progenitorceller av mesodermisk avstamning som definert i ett av de foregående kravene; eller
- (b) minst ca. 5×10^5 celler som definert i ett av de foregående kravene.

7. Farmasøytisk sammensetning som omfatter (a) en progenitorcelle ifølge ett av kravene 1 til 5 eller en populasjon ifølge krav 6 og (b) en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en populasjon av progenitorceller av mesodermisk avstamning ifølge krav 6, som omfatter (a) dyrking av mononukleære celler (MC-er) med blodplatelysat under oksygenforhold på mindre enn 20 % oksygen (O₂) og under forhold som tillater progenitorcellene å klebe slik at MC-ene differensierer til progenitorceller av mesodermisk avstamning og (b) høsting og dyrking av de progenitorcellene som har et ekspresjonsmønster som definert i ett av kravene 1, 2, 3 og 4 og derved fremstille en populasjon ifølge krav 6.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori:

(a) MC-ene er perifere blodmononukleære celler (PBMC-er); og/eller

(b) MC-ene oppnås fra pasienten eller en allogen donor.

10. Populasjon ifølge krav 6 for anvendelse i en fremgangsmåte for reparasjon av et skadet vev til pasienten.

11. Populasjon ifølge krav 6 for anvendelse ifølge krav 10, hvori:

(a) vevet er avledet fra mesodermen;

(b) vevet er hjertevev, netthinnevev eller benvev;

(c) fremgangsmåten er (a) for reparasjon av skadet hjertevev og populasjonen omfatter en terapeutisk effektiv mengde celler som definert i krav 3, (b) for reparasjon av skadet netthinnevev og populasjonen omfatter en terapeutisk effektiv mengde celler som definert i krav 3 eller (c) for reparasjon av skadet benvev og populasjonen omfatter en terapeutisk effektiv mengde celler som definert i krav 3; og/eller

(d) vevet er skadet av skade eller sykdom.

12. Populasjon ifølge krav 6 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hjerteskaade eller sykdom, aldersrelatert makuladegenerasjon eller en benskaade eller sykdom hos pasienten som trenger det.

13. Populasjon ifølge krav 6 for anvendelse ifølge krav 12, hvori:

(a) hjerteskadene eller sykdommen er valgt fra hjerteinfarkt, venstre ventrikulær hypertrofi, høyre ventrikulær hypertrofi, emboli, hjertesvikt, medfødt hjertesvikt, hjerteventilsykdom, arytmi og myokarditt; eller

- 5 (b) benskadene eller sykdommen er valgt fra brudd, Salter-Harris brudd, greenstickbrudd, benspor, kraniosynostose, Coffin-Lowry-syndrom, progressiv fibrodysplasia ossificans, fibrøs dysplasi, Fong-sykdom (eller Nail-Patella syndrom), hypofosfatasi, Klippel-Feil syndrom, metabolsk bensykdom, Nail-patella syndrom, osteoartritt, osteitis deformans (eller Pagets sykdom i ben), osteitis
- 10 fibrosa cystica (eller Osteitis fibrosa eller Von Recklinghausen sykdom i ben), osteitis pubis, kondenserende osteitt (eller osteitis condensans), osteitis condensans illii, dissekerende osteokondritt, osteogenesis imperfecta, osteomalacia, osteomyelitt, osteopeni, osteopetrose, osteoporose, osteonekrose, porotisk hyperostose, primær hyperparatyroidisme, nyreosteodystrofi, benkreft, en
- 15 benlesjon forbundet med metastatisk kreft, Gorham Stout-sykdom, primær hyperparatyroidisme, periodontal sykdom, og aseptisk løsning av leddutskiftninger.

14. Populasjon ifølge krav 6 for anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvori

- fremgangsmåten er (a) for behandling av en hjerteskada eller sykdom, og
- 20 populasjonen omfatter en terapeutisk effektiv mengde celler som definert i krav 3, (b) for behandling av aldersrelatert makuladegenerasjon og populasjonen omfatter en terapeutisk effektiv mengde celler som definert i krav 3 eller (c) for behandling av en benskada eller sykdom, og populasjonen omfatter en terapeutisk effektiv mengde celler som definert i krav 3.

- 25 **15.** Populasjon ifølge krav 6 for anvendelse ifølge ett av kravene 10 til 14, hvori populasjonen fremstilles ved hjelp av MC-er oppnådd fra pasienten eller en allogen donor.