



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2755997 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.04
(86)	European Application Nr.	12761862.7
(86)	European Filing Date	2012.09.11
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.23
(30)	Priority	2011.09.15, US, 201161535086 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	The United States of America, as represented by The Secretary, Department of Health and Human Services, Office of Technology Transfer National Institutes of Health 6011 Executive Boulevard Suite 325 MSC 7660, Bethesda, Maryland 20892- 7660, USA
(72)	Inventor	ROBBINS, Paul, F., 7907 Glendale Road, Chevy Chase, Maryland 20815, USA ROSENBERG, Steven, A., 10104 Iron Gate Road, Potomac, Maryland 20854, USA ZHU, Shiqui, 11800 Milbern Drive, Potomac, Maryland 20854, USA FELDMAN, Steven A., 3526 Cumberland St., NW, Washington, District of Columbia 20008, USA MORGAN, Richard, A., 6922 Tolling Bells Ct., Columbia, Maryland 21044, USA
(74)	Agent or Attorney	HÅMSØ PATENTBYRÅ AS, Postboks 171, 4301 SANDNES, Norge

(54)	Title	T CELL RECEPTORS RECOGNIZING HLA-A1- OR HLA-CW7-RESTRICTED MAGE
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/013913, US-A- 5 405 940, KARANIKAS V ET AL: "Monoclonal anti-MAGE-3 CTL responses in melanoma patients displaying tumor regression after vaccination with a recombinant canarypox virus", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 171, no. 9, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 4898-4904, XP002322836, ISSN: 0022-1767, GAUGLER B ET AL: "HUMAN GENE MAGE-3 CODES FOR AN ANTIGEN RECOGNIZED ON A MELANOMA BY AUTOLOGOUS CYTOLYTIC T LYMPHOCYTES", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE,

ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 179, no. 3, 1 March 1994 (1994-03-01) , pages 921-930, XP002023774, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.179.3.921, ZHU SHIGUI ET AL: "Characterization of T-cell Receptors Directed Against HLA-A*01-restricted and C*07-restricted Epitopes of MAGE-A3 and MAGE-A12", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, HAGERSTOWN, MD. : LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 1991- NEW YORK, NY : RAVEN PRESS, USA, vol. 35, no. 9, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 680-688, XP009165192, ISSN: 1537-4513, PARMENTIER NICOLAS ET AL: "Production of an antigenic peptide by insulin-degrading enzyme", NATURE IMMUNOLOGY, vol. 11, no. 5, May 2010 (2010-05), page 449, ISSN: 1529-2908, WO-A1-2012/054825, N. CHINNASAMY ET AL: "A TCR Targeting the HLA-A*0201-Restricted Epitope of MAGE-A3 Recognizes Multiple Epitopes of the MAGE-A Antigen Superfamily in Several Types of Cancer", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 186, no. 2, 15 January 2011 (2011-01-15), pages 685-696, XP055019749, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1001775, BARBARA GUINN ET AL: "International Society for Cell and Gene Therapy of Cancer 2009 Annual Meeting Held in Cork, Ireland", HUMAN GENE THERAPY, vol. 21, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 9-26, XP055046373, ISSN: 1043-0342, DOI: 10.1089/hum.2009.205, DATABASE Geneseq [Online] 8 January 2009 (2009-01-08), "Human T-cell receptor alpha-chain protein SEQ ID:49.", XP002688488, retrieved from EBI accession no. GSP:ATT35254 Database accession no. ATT35254 & JP 2008 263950 A (SHIZUOKA PREFECTURE) 6 November 2008 (2008-11-06), WO-A1-00/31239

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/>

P a t e n t k r a v

1. En isolert eller purifisert T-cellereseptor (TCR) omfattende
 - (a) en alfakjede omfattende aminosyresekvensene ifølge alle SEQ ID NO: 5–7, og en betakjede omfattende aminosyresekvensene ifølge alle SEQ ID NO: 8–10; eller
 - (b) en alfakjede omfattende aminosyresekvensene ifølge alle SEQ ID NO: 16–18, og en betakjede omfattende aminosyresekvensene ifølge alle SEQ ID NO: 19–21,
- hvor TCR-en har antigen spesifisitet for melanomantigenfamilie A (MAGE A)-3 i sammenheng med HLA-A1,
- fortrinnsvis hvor
 - (a) den isolerte eller purifiserte TCR-en har antigen spesifisitet for en MAGE-A3-epitop omfattende EVDPIGHLV (SEQ ID NO: 2);
 - (b) den isolerte eller purifiserte TCR-en omfatter aminosyresekvensene ifølge (i) begge SEQ ID NO: 11 og 12, eller (ii) begge SEQ ID NO: 22 og 23.
 - (c) den isolerte eller purifiserte TCR-en omfatter aminosyresekvensene ifølge (i) begge SEQ ID NO: 13 og 14, eller (ii) begge SEQ ID NO: 24 og 25.
2. Et isolert eller purifisert polypeptid omfattende en funksjonell del av TCR-en ifølge krav 1, hvor den funksjonelle delen omfatter aminosyresekvensene ifølge (a) alle SEQ ID NO: 5–10, eller (b) alle SEQ ID NO: 16–21,
- fortrinnsvis hvor
 - (i) delen omfatter aminosyresekvensene ifølge (1) begge SEQ ID NO: 11 og 12, eller (2) begge SEQ ID NO: 22 og 23; eller
 - (ii) delen omfatter aminosyresekvensene ifølge (1) begge SEQ ID NO: 13 og 14, eller (2) begge SEQ ID NO: 24 og 25.
3. Et isolert eller purifisert protein omfattende minst ett av polypeptidene ifølge krav 2, fortrinnsvis hvor:
 - (a) proteinet er et fusjonsprotein; eller
 - (b) proteinet er et rekombinant antistoff.
4. Et isolert eller purifisert protein omfattende:
 - (i) en første polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensene ifølge alle SEQ ID NO: 5–7, og en andre polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensene ifølge

- alle SEQ ID NO: 8–10; eller
- (ii) en første polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensene ifølge alle SEQ ID NO: 16–18, og en andre polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensene ifølge alle SEQ ID NO: 19–21,

5

fortrinnsvis hvor det isolerte eller purifiserte proteinet omfatter

- (i) en første polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 11 og en andre polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 12; eller
- (ii) en første polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 22 og en andre polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 23,

10

15

ytterligere fortrinnsvis hvor det isolerte eller purifiserte proteinet omfatter

- (i) en første polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 13 og en andre polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 14; eller
- (ii) en første polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 24 og en andre polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 25.

20

5. En isolert eller purifisert nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som koder TCR-en ifølge krav 1, polypeptidet ifølge krav 2, eller proteinet ifølge krav 3 eller 4.

25

6. Nukleinsyren ifølge krav 5, omfattende nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO: 46 eller 48.

7. En isolert eller purifisert nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som er komplementær til nukleotidsekvensen til nukleinsyren ifølge krav 6.

30

8. En isolert eller purifisert nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som koder en TCR, et polypeptid eller et protein som har antigen spesifisitet for MAGE A-3 i sammenheng med HLA-A1 og som hybridiserer under svært stringente forhold til nukleotidsekvensen til nukleinsyren ifølge hvilket som helst av kravene 5–6.

9. En rekombinant ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyren ifølge hvilket som helst av kravene 5–8.

10. En isolert vertscelle omfattende den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 9, fortrinnsvis hvor:
- (a) cellen er en perifer blodlymfocyt (PBL),
fortrinnsvis hvor PBL-en er en T-celle; eller
 - (b) cellen er en svulstinfilerende lymfocyt (TIL).
11. En cellepopulasjon omfattende minst én vertscelle ifølge krav 10.
12. Et antistoff, eller en antigenbindende del derav, som spesifikt bindes til en funksjonell del av TCR-en ifølge krav 1, hvor den funksjonelle delen omfatter aminosyresekvensene ifølge (a) alle SEQ ID NO: 5–10, eller (b) alle SEQ ID NO: 16–21.
13. Farmasøytisk sammensetning omfattende TCR-en ifølge krav 1, polypeptidet ifølge krav 2, proteinet ifølge hvilket som helst av kravene 3 eller 4, nukleinsyren ifølge hvilket som helst av kravene 5 til 8, den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 9, vertscellen ifølge krav 10, cellepopulasjonen ifølge krav 11, eller antistoffet, eller den antigenbindende delen derav, ifølge krav 12, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
14. Fremgangsmåte for å oppdage tilstedeværelse av kreft i en vert, omfattende:
- (i) å sette i kontakt, *in vitro*, en prøve omfattende kreftcellene med TCR-en ifølge krav 1, polypeptidet ifølge krav 2, proteinet ifølge krav 3 eller 4, vertscellen ifølge krav 10, eller cellepopulasjonen ifølge krav 11, hvor vertscellen og cellepopulasjonen uttrykker TCR-en, polypeptidet eller proteinet, og tildanner derved et kompleks omfattende (a) TCR-en, polypeptidet eller proteinet og (b) kreftcellene, og
 - (ii) å oppdage komplekset,
hvor oppdaging av komplekset indikerer tilstedeværelse av kreft i verten.
15. TCR-en ifølge krav 1, polypeptidet ifølge krav 2, proteinet ifølge krav 3 eller 4, nukleinsyren ifølge hvilket som helst av kravene 5 til 8, den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 9, vertscellen ifølge krav 10, cellepopulasjonen ifølge krav 11, antistoffet, eller den antigenbindende delen derav, ifølge krav 12, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 13, for bruk i behandling, oppdaging eller forebygging av kreft,
- fortrinnsvis hvor:
- (a) kreften er føflekkreft, brystkreft, blodkreft, skjoldbruskkjertelkreft, magekreft, bukspyttkjertelkreft, leverkreft, lungekreft, eggstokkreft, multiple myelomer, spiserørskreft, nyrekreft, kreft i hodet, kreft i nakken, prostatakreft eller urotelial kreft;

- (b) vertscellen er en celle som er autolog for verten; eller
- (c) cellene i populasjonen er celler som er autologe for verten.