



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2972368 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/569 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.11.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.24
(86)	European Application Nr.	14712628.8
(86)	European Filing Date	2014.03.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, EP, 13382091
(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	TiGenix, S.A.U., Parque Tecnológico de Madrid C/ Marconi, 1, 28760 Tres Cantos (Madrid), Spania TIGENIX N.V., Haarsrode Research Park 1724 Romeinse straat 12 bus 2, 3001 Leuven, Belgia
(72)	Inventor	DE LA ROSA, Olga, TiGenix S.A.U Parque Tecnológico de Madrid Marconi 1, E-28760 Tres Cantos - Madrid, Spania LOMBARDO, Eleuterio, TiGenix S.A.U Parque Tecnológico de Madrid Marconi 1, E-28760 Tres Cantos - Madrid, Spania DALEMANS, Wilfried, Tigenix NV Romeinse straat 12 bus 2, B-3001 Leuven, Belgia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	LYMPHOCYTE BIOMARKERS FOR DETERMINING THE CLINICAL RESPONSE TO CELL THERAPY
(56)	References Cited:	Clinical & Investigative Sciences Group (clinical And Laboratory Haematology) ET AL: "Conditioning Protocols - allogeneic transplantation", , 23 September 2012 (2012-09-23), XP055137189, Retrieved from the Internet: URL: http://www.imperial.nhs.uk/prdcons/groups/public/@clinical/@cancer/documents/doc/hhnt_005219.pdf [retrieved on 2014-08-28] DELAROSA OLGA ET AL: "Requirement of IFN-gamma-mediated indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the modulation of lymphocyte proliferation by human adipose-derived stem cells", TISSUE ENGINEERING, LARCHMONT, NY, US, vol. 15, no. 10, 7 October 2009 (2009-10-07), pages 2795-2806, XP002563369, ISSN: 1076-3279, DOI: 10.1089/TEN.TEA.2008.0630 [retrieved on 2009-04-03] KRAMPERA MAURO ET AL: "Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells", STEM CELLS, ALPHAMED PRESS, DAYTON,

OH, US, vol. 24, no. 2, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 386-398, XP002422937, ISSN: 1066-5099

OLGA DELAROSA ET AL: "Mesenchymal stem cells as therapeutic agents of inflammatory and autoimmune diseases", CURRENT OPINION IN BIOTECHNOLOGY, vol. 23, no. 6, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 978-983, XP055096416, ISSN: 0958-1669, DOI: 10.1016/j.copbio.2012.05.005

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; October 2013 (2013-10), WANG DANDAN ET AL: "A CD8 T Cell-IFN-gamma-IDO Axis Is Required For Mesenchymal Stem Cell Suppression Of Human SLE", XP002729197, Database accession no. PREV201300782514 & ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 65, no. Suppl. 10, Sp. Iss. SI, October 2013 (2013-10), pages S674-S675, 77TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-COLLEGE-OF-RHEUMATOLOGY / 48TH ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION; SAN DIEGO, CA, USA; OCTOBER 25 -30, 2013 ISSN: 0004-3591(print)

M KRAMPERA: "Mesenchymal stromal cell 'licensing': a multistep process", LEUKEMIA, vol. 25, no. 9, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 1408-1414, XP055137780, ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/leu.2011.108

Yi Liu ET AL: "Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN-[gamma] and TNF-[alpha]", Nature Medicine, vol. 17, no. 12, 20 November 2011 (2011-11-20), pages 1594-1601, XP055178910, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm.2542

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. Fremgangsmåte for å forutsi klinisk respons på administrering av en farmasøytisk sammensetning omfattende mesenkymale stamceller hos en pasient som lider av en autoimmun eller en immunmediert inflammatorisk sykdom ved å evaluere én eller flere lymfocyttmarkører hvor lymfocyttmarkøren er CD4+- og/eller CD8+- lymfocyttnivå, der pasienten er klassifisert som responderende hvis:
- (a) pasienten har et CD4+-nivå som tilsvarer en verdi i området 35 % til 55 % av de totale T-lymfocytter;
 - (b) pasienten har et CD8+-nivå som tilsvarer en verdi i området 45 % til 65 % av de totale T-lymfocytter; eller hvis
 - (c) pasienten har en CD4+:CD8+-celleratio som tilsvarer en verdi i området 1,2 til 0,5.
2. Farmasøytisk sammensetning omfattende mesenkymale stamceller for anvendelse i behandling av en menneskelig pasient som har en autoimmun eller en immunmediert inflammatorisk sykdom, hvor pasienten er valgt å være responderende på de mesenkymale stamcellene ved fremgangsmåten ifølge krav 1.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 2, hvor de mesenkymale stamcellene er fettvev-avledede mesenkymale stamceller.
4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 3 eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 2 eller 3, hvor de mesenkymale stamcellene er allogene stamceller.
5. Farmasøytisk sammensetning omfattende mesenkymale stamceller for anvendelse i behandling, modulering, profylakse og/eller ameliorasjon av ett eller flere symptomer assosiert med en autoimmun eller en immunmediert inflammatorisk sykdom hos en menneskelig pasient som har et CD4+-nivå lik en verdi i området fra 35 % til 55 % av T-lymfocytter bestemt ved fremgangsmåten ifølge krav 1.
6. Farmasøytisk sammensetning omfattende mesenkymale stamceller for bruk i behandling, modulering, profylakse og/eller ameliorasjon av ett eller flere symptomer assosiert med en autoimmun eller en immunmediert inflammatorisk sykdom hos en

pasient som har et CD8+-nivå lik en verdi i området fra 45 % til 65 % av T-lymfocytter bestemt ved fremgangsmåten ifølge krav 1.

- 5 7. Farmasøytisk sammensetning omfattende mesenkymale stamceller for bruk i behandling, modulering, profylakse og/eller ameliorasjon av ett eller flere symptomer assosiert med en autoimmun eller en immunmediert inflammatorisk sykdom hos en menneskelig pasient som har en CD4+:CD8+-celleratio lik en verdi i området 1,2 til 0,5 bestemt ved fremgangsmåten ifølge krav 1.