



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2994159 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/00 (2006.01)
G16B 20/00 (2019.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.05.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.10
(86)	European Application Nr.	14722117.0
(86)	European Filing Date	2014.05.07
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.16
(30)	Priority	2013.05.10, WO, PCT/EP13/001400
(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	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, Tyskland TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, Tyskland
(72)	Inventor	SAHIN, Ugur, Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz, Tyskland TADMOR, Arbel David, Am Anger 10, 55294 Bodenheim, Tyskland CASTLE, John Christopher, Rudolf Diesel Strasse 40, 55131 Mainz, Tyskland BOEGEL, Sebastian, Bergstrasse 13, 67823 Obermoschel, Tyskland LÖWER, Martin, Freseniusstrasse 19, 65193 Wiesbaden, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	PREDICTING IMMUNOGENICITY OF T CELL EPITOPES
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/159754 Morten Nielsen ET AL: "NetMHCpan, a Method for Quantitative Predictions of Peptide Binding to Any HLA-A and -B Locus Protein of Known Sequence", PLoS ONE, vol. 2, no. 8, 29 August 2007 (2007-08-29) , page e796, XP055524384, DOI: 10.1371/journal.pone.0000796 J. C. Castle ET AL: "Exploiting the Mutanome for Tumor Vaccination", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 5, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 1081-1091, XP055524331, & 102ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR); ORLANDO, FL, USA; APRIL 02 -06, 2011 ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3722

ESTHER M. LAFUENTE ET AL: "Prediction of MHC-Peptide Binding: A Systematic and Comprehensive Overview", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, vol. 15, no. 28, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 3209-3220, XP055006121, ISSN: 1381-6128, DOI: 10.2174/138161209789105162

MICHIELIN O ET AL: "Binding Free Energy Differences in a TCR-Peptide-MHC Complex Induced by a Peptide Mutation: A Simulation Analysis", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 324, no. 3, 29 November 2002 (2002-11-29), pages 547-569, XP027251246, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/S0022-2836(02)00880-X [retrieved on 2002-11-29]

WAN SHUNZHOU ET AL: "Molecular basis of peptide recognition by the TCR: Affinity differences calculated using large scale computing", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 175, no. 3, August 2005 (2005-08), pages 1715-1723, XP002717288, ISSN: 0022-1767

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. Datamaskinimplementert fremgangsmåte for å forutsi immunogene modifiserte peptider omfattende aminosyremodifikasjoner, modifikasjonene er substitusjoner,

5 fremgangsmåten omfattende trinnene:

a) å fastslå en poengsum for å binde et modifisert peptid til ett eller flere MHC-molekyler,

b) å fastslå en poengsum for å binde det ikke-modifiserte peptidet til det ene eller flere MHC-molekylene, og

10 c) å fastslå en poengsum for å binde det modifiserte peptidet når det er til stede i et MHC-peptidkompleks til én eller flere T-cellereseptorer, som omfatter å fastslå en poengsum for de kjemiske og fysiske likhetene mellom de ikke-modifiserte og modifiserte aminosyrene, hvori poengsummen for de kjemiske og fysiske likhetene fastslås på grunnlaget av sannsynligheten for at aminosyrer utveksles i natur, hvori jo mer hyppig aminosyrene byttes ut
15 i natur, jo likere anses aminosyrene å være, hvori de kjemiske og fysiske likhetene bestemmes ved hjelp av substitusjonsmatriser,

hvori det ikke-modifiserte peptidet og det modifiserte peptidet er identiske, bortsett fra modifikasjonen(e),

hvori det ikke-modifiserte peptidet og det modifiserte peptidet er 8 til 15 aminosyrer i
20 lengde, og hvori det modifiserte peptidet antas å være immunogent dersom (i) det ikke-modifiserte peptidet har en poengsum for binding til det ene eller flere MHC-molekylene som tilfredsstiller en terskel som indikerer binding til det ene eller flere MHC-molekylene og (ii) det modifiserte peptidet har en poengsum for binding til det ene eller flere MHC-molekylene som tilfredsstiller en terskel som indikerer binding til det ene eller flere MHC-molekylene og
25 (iii) de ikke-modifiserte og modifiserte aminosyrene har en poengsum for de kjemiske og fysiske likhetene som tilfredsstiller en terskel som indikerer kjemisk og fysisk ulikhet.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det modifiserte peptidet omfatter et fragment av et modifisert protein, fragmentet omfattende modifikasjonen(e) til stede i proteinet.

30

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori det ikke-modifiserte peptidet har kimlinjeaminosyren i posisjonen(e) som tilsvarer posisjonen(e) til modifikasjonen(e) i det modifiserte peptidet.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det ikke-modifiserte peptidet og det modifiserte peptidet er 8 til 12 aminosyrer i lengde.
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori det ene eller flere MHC-molekylene omfatter forskjellige MHC-molekyltyper, særlig forskjellige MHC-alleler.
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori det ene eller flere MHC-molekylene er MHC-molekyler av klasse I og/eller MHC-molekyler av klasse II.
7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori poengsummen for binding til det ene eller flere MHC-molekylene fastslås ved en prosess omfattende en sekvenssammenligning med en database med MHC-bindende motiver.
8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori både trinn a) og trinn b) omfatter å fastslå om poengsummen tilfredsstiller en forhåndsbestemt terskel for binding til det ene eller flere MHC-molekylene, og hvori terskelen anvendt i trinn a) er forskjellig fra terskelen som ble anvendt i trinn b).
9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori den forhåndsbestemte terskelen for binding til det ene eller flere MHC-molekylene reflekterer en sannsynlighet for binding til det ene eller flere MHC-molekylene.
10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori de kjemiske og fysiske likhetene bestemmes ved anvendelse av evolusjonsbaserte log-odds-matriser.
11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori modifikasjonen ikke er i en ankerposisjon for binding til det ene eller flere MHC-molekylene.
12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, som omfatter å utføre trinn a) på to eller flere forskjellige modifiserte peptider, de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende den samme modifikasjonen(e).
13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende den samme modifikasjonen(e) omfatter forskjellige fragmenter av et

modifisert protein, de forskjellige fragmentene omfattende den samme modifikasjonen(e) til stede i proteinet.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 12 eller 13, hvori de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende den samme modifikasjonen(e) omfatter alle potensielle MHC-bindende fragmenter av et modifisert protein, fragmentene omfattende den samme modifikasjonen(e) til stede i proteinet.

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, videre omfattende å velge det/de modifiserte peptidet/peptidene fra de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende de(n) samme modifikasjonen(e) som har en sannsynlighet eller har den høyeste sannsynligheten for binding til det ene eller flere MHC-molekylene.

16. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 15, hvori de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende de(n) samme modifikasjonen(e) varierer i lengde og/eller posisjon til modifikasjonen(e).

17. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, som omfatter å utføre trinn a) og eventuelt ett eller begge trinn b) og c) på to eller flere forskjellige modifiserte peptider.

18. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfatter den samme modifikasjon(e) og/eller omfatter forskjellige modifikasjoner.

19. Fremgangsmåten ifølge krav 18, hvori de forskjellige modifikasjonene er til stede i de samme og/eller i forskjellige proteiner.

20. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 19, som omfatter å sammenligne poengsummene til to eller flere av de forskjellige modifiserte peptidene.

21. Fremgangsmåten ifølge krav 20, hvori en poengsum for binding av det modifiserte peptidet til det ene eller flere MHC-molekylene vektet høyere enn en poengsum for de kjemiske og fysiske likhetene mellom de ikke-modifiserte og modifiserte aminosyrene, og en poengsum for de kjemiske og fysiske likhetene mellom de ikke-modifiserte og modifiserte

aminosyrene vektas høyere enn en poengsum for binding av det ikke-modifiserte peptidet til det ene eller flere MHC-molekylene.

22. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21, videre omfattende å
5 identifisere ikke-synonyme mutasjoner i én eller flere proteinkodende regioner.
23. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, hvori modifikasjoner
identifiseres ved delvis eller fullstendig sekvensering av genomet eller transkriptomet til én
eller flere celler slik som én eller flere kreftceller og eventuelt én eller flere ikke-kreftholdige
10 celler og identifisering av mutasjoner i én eller flere proteinkodende regioner.
24. Fremgangsmåten ifølge krav 22 eller 23, hvori mutasjonene er somatiske mutasjoner.
25. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 24, hvori mutasjonene er
15 kreftmutasjoner.
26. Fremgangsmåte for å tilveiebringe en vaksine omfattende trinnene:
a) å identifisere (a) modifikasjonen(e) eller (a) modifisert(e) peptid(er) antatt å være
immunogene av fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25, og
20 b) å tilveiebringe en vaksine omfattende et peptid eller polypeptid omfattende
modifikasjonen(e) eller det modifiserte peptidet/peptidene antatt å være immunogen(e) eller en
nukleinsyre som koder for peptidet eller polypeptidet.