



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3110441 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/02 (2006.01)
C07K 14/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.03
(86)	European Application Nr.	15706459.3
(86)	European Filing Date	2015.02.23
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.04
(30)	Priority	2014.02.24, US, 201461943710 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut, 89, 1330 Rixensart, Belgia
(72)	Inventor	KOWARIK, Michael, T., Goldbrunnenstrasse 57, 8055 Zurich, Sveits WETTER, Michael, L., Fellenbergstrasse 278, 8047 Zurich, Sveits KEMMLER, Stefan, J., Altweg 11, 8047 Zurich, Sveits HÄUPTLE, Micha, A., Militärstrasse 105, 8004 Zurich, Sveits GAMBILLARA, Veronica, Bruechst 55, 8706 Meilen, Sveits MALLY, Manuela, Paechterriedstrasse 49, 8105 Watt, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **NOVEL POLYSACCHARIDE AND USES THEREOF**

(56) References

Cited:

WO-A1-2013/034664, WO-A2-2009/104074
J. R. JOHNSON ET AL: "Rapid and Specific Detection, Molecular Epidemiology, and Experimental Virulence of the O16 Subgroup within Escherichia coli Sequence Type 131", JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, vol. 52, no. 5, 1 May 2014 (2014-05-01), pages 1358-1365, US ISSN: 0095-1137, DOI: 10.1128/JCM.03502-13
PHAN MINH-DUY ET AL: "The Serum Resistome of a Globally Disseminated Multidrug Resistant Uropathogenic Escherichia coli Clone", PLOS GENETICS, vol. 9, no. 10, 3 October 2013 (2013-10-03), page e1003834, DOI: 10.1371/journal.pgen.1003834 Retrieved from the Internet: URL: [https://storage.googleapis.com/plos-co-rpus-prod/10.1371/journal.pgen.1003834/1/p gen.1003834.pdf?X-Goog-Algorithm=GOOG4-RSA -SHA256&X-Goog-Credential=wombat-sa@plos-prod.iam.gserviceaccount.com/20210511/autosigned/goog4_request&X-Goog-Date=20210511T153821Z&X-Goog-Expires=3600&X-Goog-SignedHeaders=host](https://storage.googleapis.com/plos-co-rpus-prod/10.1371/journal.pgen.1003834/1/p%20gen.1003834.pdf?X-Goog-Algorithm=GOOG4-RSA-SHA256&X-Goog-Credential=wombat-sa@plos-prod.iam.gserviceaccount.com/20210511/autosigned/goog4_request&X-Goog-Date=20210511T153821Z&X-Goog-Expires=3600&X-Goog-SignedHeaders=host)
KOWARIK MICHAEL ET AL: "Abstract", GLYCOCONJUGATE JOURNAL, 17 March 2021 (2021-03-17), XP055803833, Boston ISSN: 0282-0080, DOI: 10.1007/s10719-021-09985-9 Retrieved from the Internet: URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10719-021-09985-9.pdf>

HUTTNER ANGELA ET AL: "Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial", THE LANCET, 23 February 2017 (2017-02-23), pages 528-537, XP055803930,

J. R. JOHNSON ET AL: "Rapid and Specific Detection, Molecular Epidemiology, and Experimental Virulence of the O16 Subgroup within *Escherichia coli* Sequence Type 131", JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, vol. 52, no. 5, 5 February 2014 (2014-02-05), pages 1358-1365, XP055475713, US ISSN: 0095-1137, DOI: 10.1128/JCM.03502-13

B. A. ROGERS ET AL: "*Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain", JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, vol. 66, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 1-14, XP055056619, ISSN: 0305-7453, DOI: 10.1093/jac/dkq415

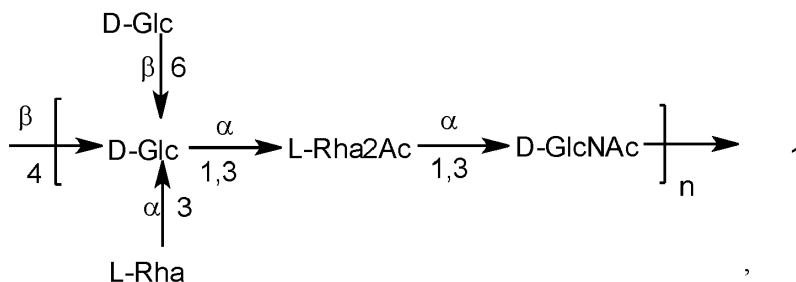
V. SZIJARTO ET AL: "Diagnostic Potential of Monoclonal Antibodies Specific to the Unique O-Antigen of Multidrug-Resistant Epidemic *Escherichia coli* Clone ST131-O25b:H4", CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, vol. 21, no. 7, 30 April 2014 (2014-04-30), pages 930-939, XP055179667, ISSN: 1556-6811, DOI: 10.1128/CVI.00685-13 -& WO 2014/111516 A1 (ARSANIS BIOSCIENCES GMBH [AT]) 24 July 2014 (2014-07-24)

ROLAND STENUTZ ET AL: "The structures of *Escherichia coli* O-polysaccharide antigens", FEMS MICROBIOLOGY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM; NL, vol. 30, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 382-403, XP007921666, ISSN: 0168-6445, DOI: 10.1111/J.1574-6976.2006.00016.X [retrieved on 2006-02-09]

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. Sammensetning som omfatter et biokonjugat av et *E.coli*-O25B-antigen som er knyttet til et bærerprotein *N*, hvor *E.coli*-O25B-antigenet omfatter strukturen av formel O25B':



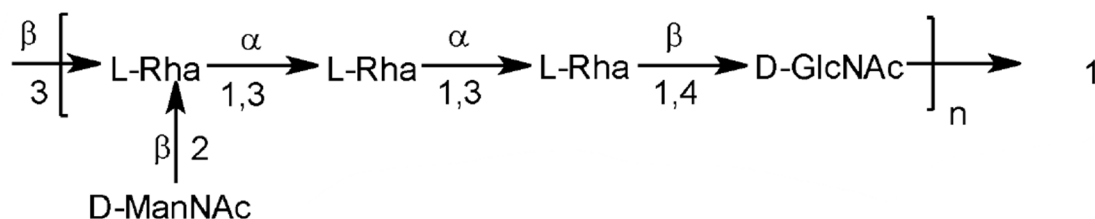
hvor *n* er et heltall mellom 1 og 30.

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor *E.coli*-O25B-antigenet er kovalent bundet til en Asn-rest i bærerproteinet, hvor Asn-resten er posisjonert i en konsensussekvens Asn-X-Ser(Thr), hvor X kan være en hvilken som helst aminosyre unntatt Pro.

3. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, som videre omfatter (i) et O1A-biokonjugat, omfattende et *E. coli*-O1A-antigen som er kovalent bundet til en Asn-rest av et bærerprotein, (ii) et O2-biokonjugat omfattende et *E. coli*-O2-antigen som er kovalent bundet til en Asn-rest av et bærerprotein, og (iii) et O6-biokonjugat omfattende et *E. coli*-O6-antigen som er kovalent bundet til en Asn-rest av et bærerprotein.

4. Sammensetning ifølge krav 3, hvor O1A-antigenet, O6-antigenet og O2-antigenet omfatter de følgende formler, henholdsvis:

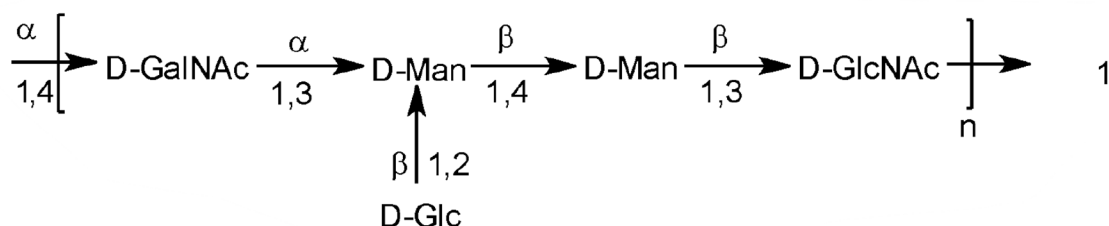
a. Formel O1A'



EP3110441

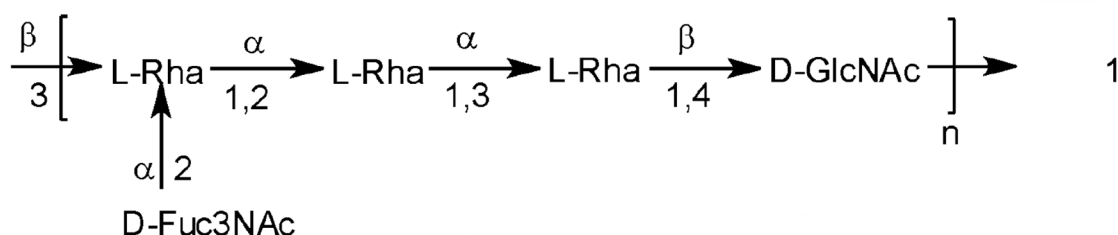
2

b. Formel O6Glc'



og

c. Formel O2'



5

5. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor bærerproteinet velges fra gruppen bestående av detoksifisert eksotoksin A av *P. aeruginosa* (EPA), CRM197, maltosebindeprotein (MBP), difteritoksoid, tetanustoksoid, detoksifisert hemolysin A av *S. aureus*, clumping factor A, clumping factor B, *E. coli*-FimH, *E. coli*-FimHC, varmelabil *E. coli*-enterotoksin, detoksifiserte varianter av varmelabil *E. coli*-enterotoksin, koleratoksin-B-underenhet (CTB), koleratoksin, detoksifiserte varianter av koleratoksin, *E. coli*-Sat-protein, passasjerdomenet av *E. coli*-Sat-protein, *Streptococcus pneumoniae*-pneumolysin og detoksifiserte varianter derav, *C. jejuni* AcrA og naturlige *C. jejuni*-glykoproteiner, fortrinnsvis detoksifisert EPA.

6. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 2-5, hvor Asn-resten av bærerproteinet er posisjonert i konsensussekvensen Asp(Glu)-X-Asn-Z-Ser(Thr), hvor X og Z er uavhengig valgt blant en hvilken som helst naturlig aminosyre unntatt Pro (SEQ ID NO:15).

7. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for anvendelse i å vaksinere et subjekt, fortrinnsvis et menneske, mot ekstraintestinal patogen *Escherichia coli*.

5 **8.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for anvendelse i å indusere en immunrespons hos et subjekt, fortrinnsvis et menneske, mot ekstraintestinal patogen *Escherichia coli*.

10 **9.** Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for anvendelse i å indusere dannelsen av opsonfagocytiske antistoffer hos et subjekt, fortrinnsvis et menneske, som er spesifikke for ekstraintestinal patogen *Escherichia coli*.

15 **10.** Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvor subjektet er i fare for å utvikle en urinveisinfeksjon, bakteriemi eller sepsis.

11. Rekombinant utviklet prokaryot vertscelle, omfattende:

a. en nukleotidsekvens som koder:

i. dTDP-glukose-4,6-dehydratase;

ii. dTDP-6-deoksy-D-glukose-3,5-epimerase;

20 iii. Glukose-1-fosfotymidyltransferase;

iv. dTDP-4-dehydrorhamnose-3,5-epimerase;

v. O-antigen-flippase;

vi. dTDP-Rha:Glc-Rha(Ac)-GlcNAc-UPP- α -1,3-rhamnosyltransferase;

vii. UDP-Glc:Glc-Rha(Ac)-GlcNAc-UPP- β -1,6-glukosyltransferase;

25 viii. O-antigen-polymerase;

ix. O-acetyl-transferase;

x. UDP-Glc:Rha-GlcNAc-UPP- α -1,3-glukosyltransferase og

xi. dTDP-Rha:GlcNAc-UPP- α -1,3-rhamnosyltransferase;

b. en nukleotidsekvens som koder en oligosakkaryltransferase; og

30 c. en nukleotidsekvens som koder et bærerprotein, hvor bærerproteinet omfatter en konsensussekvens Asp(Glu)-X-Asn-Z-Ser(Thr), hvor X og Z velges uavhengig av hverandre blant hvilken som helst naturlig aminosyre unntatt Pro (SEQ ID NO:15).

12. Rekombinant utviklet prokaryot vertscelle ifølge krav 11, hvor vertscellen er en *E. coli*-vertscelle.

5

13. Rekombinant utviklet prokaryot vertscelle ifølge krav 11 eller 12, hvor i det minste ett av *waaL*-genet, *gtrA*-genet, *gtrB*-genet, *gtrS*-genet eller *rfb*-clusteren er deletert fra vertscellens genom eller er funksjonelt inaktivert deri.

10 **14.** Rekombinant utviklet prokaryot vertscelle ifølge et hvilket som helst av kravene 11-13, hvor bærerprotein velges fra gruppen bestående av detoksifisert eksotoksin A av *P. aeruginosa* (EPA), CRM197, maltosebindeprotein (MBP), difteritoksoid, tetanustoksoid, detoksifisert hemolysin A av *S. aureus*, clumping factor A, clumping factor B, *E. coli*-FimH, *E. coli*-FimHC, varmelabil *E. coli*-enterotoksin, detoksifiserte varianter av varmelabil *E. coli*-enterotoksin, 15 koleratoksin-B-underenhet (CTB), koleratoksin, detoksifiserte varianter av koleratoksin, *E. coli*-Sat-protein, passasjerdomenet av *E. coli*-Sat-protein, *Streptococcus pneumoniae*-pneumolysin og detoksifiserte varianter derav, *C. jejuni* AcrA og naturlige *C. jejuni*-glykoproteiner, fortrinnsvis er 20 bærerprotein detoksifisert EPA.

15. Fremgangsmåte for fremstilling av et N-glykosylert bærerprotein som omfatter et *E. coli*-O25B-antigen ifølge krav 1, idet nevnte fremgangsmåte omfatter:

- 25 a. å dyrke vertscellen ifølge et hvilket som helst av kravene 11-14; og
 b. å rense et N-glykosylert bærerprotein som omfatter *E. coli*-O25B-antigen ifølge krav 1.