



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3149031 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/725 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.04.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.18
(86)	European Application Nr.	15729004.0
(86)	European Filing Date	2015.05.29
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.05
(30)	Priority	2014.05.29, US, 201462004335 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, MD 20892-7660, USA
(72)	Inventor	HINRICHS, Christian S., 5814 Melvern Drive, Bethesda, Maryland 20817, USA ROSENBERG, Steven A., 10104 Iron Gate Road, Potomac, Maryland 20854, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-HUMAN PAPILLOMAVIRUS 16 E7 T CELL RECEPTORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2015/009606, WO-A2-2007/131092
SCHOLTEN KIRSTEN B J ET AL: "Promiscuous behavior of HPV16E6 specific T cell receptor beta chains hampers functional expression in TCR transgenic T cells, which can be restored in part by genetic modification", CELLULAR ONCOLOGY, IOS PRESS, LONDON, GB, vol. 32, no. 1-2, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 43-56, XP009180698, ISSN: 1570-5870
YOUDE SARAH J ET AL: "Cross-typic specificity and immunotherapeutic potential of a human HPV16 E7-specific CTL line", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, JOHN WILEY & SONS, INC, US, vol. 114, no. 4, 1 April 2005 (2005-04-01) , pages 606-612, XP002462842, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/IJC.20779
DERIN B KESKIN ET AL: "Direct identification of an HPV-16 tumor antigen from cervical cancer biopsy specimens", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 2, 1 January 2011 (2011-01-01), XP055207606, ISSN: 1664-3224, DOI: 10.3389/fimmu.2011.00075
ANGELIKA B. RIEMER ET AL: "A Conserved E7-derived Cytotoxic T Lymphocyte Epitope Expressed on Human Papillomavirus 16-transformed HLA-A2 + Epithelial Cancers", JOURNAL

OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 285, no. 38, 17 September 2010 (2010-09-17), pages 29608-29622, XP055207597, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M110.126722
SCHOLTEN K B J ET AL: "Preservation and redirection of HPV16E7-specific T cell receptors for immunotherapy of cervical cancer", CLINICAL IMMUNOLOGY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 114, no. 2, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 119-129, XP004743293, ISSN: 1521-6616, DOI: 10.1016/J.CLIM.2004.11.005

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. T-cellereseptor (TCR) omfattende et humant variabelt område og en muse-konstant region, eller en funksjonell variant av TCR, hvor TCR og den funksjonelle varianten
 5 omfatter alfakjedekomplementaritetsbestemmende region (CDR) 1 aminosyresekvens av SEKV ID NR: 3, alfakjede CDR2 aminosyresekvens av SEKV ID NR: 4, alfakjede CDR3 aminosyresekvens av SEKV ID NR: 5, betakjede CDR1 aminosyresekvens i SEKV ID NR: 6, betakjede CDR2 aminosyresekvens av SEKV ID NR: 7, og betakjede CDR3 aminosyresekvens av SEKV ID NR: 8 og har antigen spesifisitet for humant
 10 papillomavirus (HPV) 16 E7₁₁₋₁₉ SEKV ID NR: 2, eventuelt hvor TCR omfatter aminosyresekvensene av (a) SEKV ID NR: 9 og (b) SEKV ID NR: 10, hvor X i posisjon 2 er Ala eller Gly.

2. Isolert eller renset T-cellereseptor (TCR) omfattende alfakjede CDR1-
 15 aminosyresekvens i SEKV ID NR: 3, alfakjede CDR2 aminosyresekvens i SEKV ID NR: 4, alfakjede CDR3 aminosyresekvens i SEKV ID NR : 5, betakjede CDR1- aminosyresekvens i SEKV ID NR: 6, betakjede CDR2-aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 7, og betakjede CDR3-aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 8 og har antigen spesifisitet for humant papillomavirus (HPV) 16 E7₁₁₋₁₉ SEKV ID NR: 2, eventuelt hvor
 20 TCR:
 (i) omfatter en human konstant region; og/eller
 (ii) omfatter aminosyresekvensene av (a) SEKV ID NR: 9 og (b) SEKV ID NR: 10, hvor X i posisjon 2 er Ala eller Gly.

25 3. TCR eller en funksjonell variant ifølge krav 1 eller den isolerte eller rensede TCR ifølge krav 2, omfattende aminosyresekvensene til
 (a) SEKV ID NR: 16, hvor
 (i) X i posisjon 48 er Thr eller Cys;
 (ii) X i posisjon 112 er Ser, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;
 30 (iii) X i posisjon 114 er Met, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp; og
 (iv) X i posisjon 115 er Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp; og
 (b) SEKV ID NR: 18, hvor X i posisjon 56 er Ser eller Cys.

4. TCR eller funksjonell variant ifølge krav 1 eller 3 eller den isolerte eller rensede TCR
 35 ifølge krav 2 eller 3, omfattende aminosyresekvensene av:
 (I) (a) hvilken som helst av SEKV ID NR: 14, 17, 21, 24 og 25; og
 (b) hvilken som helst av SEKV ID NR: 15, 19 og 23

(II) (a) (i) SEKV ID NR: 12, (ii) SEKV ID NR: 22, (iii) SEKV ID NR: 26, (iv) SEKV ID NR: 9 og 24, (v) SEKV ID NR: 9 og 16, eller (vi) SEKV ID NR: 9 og 17; og

(b) (i) SEKV ID NR: 10 og 18 eller (ii) hvilken som helst av SEKV ID NR: 13, 20 og 27; eller

5 (III) SEKV ID NR: 29 eller 30.

5. Isolert eller rensset polypeptid som omfatter en funksjonell del av (i) TCR eller funksjonell variant ifølge hvilket som helst av kravene 1 og 3-4 eller (ii) den isolerte eller rensede TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 2-4, hvor den funksjonelle

10 delen binder seg spesielt til HPV 16 E7₁₁₋₁₉ og omfatter alfakjede-CDR1-

aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 3, alfakjeden CDR2-aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 4, alfa-kjeden CDR3-aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 5, betakjede CDR1-aminosyresekvens av SEKV ID NR: 6, betakjede CDR2 aminosyresekvens av SEKV ID NR: 7, og betakjede CDR3 aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 8, eventuelt

15 hvor den funksjonelle delen omfatter aminosyresekvensen(e) av:

(I) (a) SEKV ID NR: 9, (b) SEKV ID NR: 10, eller (c) SEKV ID NR: 9 og 10, hvor X i posisjon 2 i SEKV ID NR: 10 er Ala eller Gly, og når X i stilling 2 i SEKV ID NR: 10 er Gly, isoleres eller renses polypeptidet; eller

(II) (a) (i) SEKV ID NR: 9 og 24; (ii) SEKV ID NR: 9 og 17; (iii) SEKV ID NR: 9 og 16; (iv) SEKV. ID NR. 10 og 18; eller (v) hvilken som helst av SEKV ID NR: 12, 13, 20, 22, 26, 27, 29 og 30;

(b) SEKV ID NR: 12 og 13;

(c) SEKV ID NR: 20 og 22;

(d) SEKV ID NR: 26 og 27;

25 (e) SEKV ID NR: 9, 24 og 27;

(f) SEKV ID NR: 9, 17 og 20; eller

(g) SEKV ID NR: 9, 10, 16 og 18,

hvor polypeptidet som omfatter aminosyresekvensen til en eller begge SEKV ID NRs: 12 og 13, er isolert eller rensset.

30

6. Isolert eller rensset protein som spesifikt binder seg til HPV 16 E7₁₁₋₁₉ og som omfatter en første polypeptidkjede som omfatter alfakjede CDR1-aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 3, alfakjede CDR2-aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 4, og alfakjede CDR3-aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 5 og en andre polypeptidkjede som omfatter betakjede CDR1-aminosyresekvens i SEKV ID NR: 6, betakjede CDR2 aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 7, og betakjede CDR3 aminosyresekvens ifølge SEKV ID NR: 8, eventuelt hvor proteinet:

35

- (i) er et fusjonsprotein eller et rekombinant antistoff;
- (ii) omfatter en første polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 9 og en andre polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 10, hvor (A) X i stilling 2 i SEKV ID NR: 10 er Ala eller Gly, og (B) proteinet
- 5 omfattende SEKV ID NR: 9 og 10, hvor X i stilling 2 i SEKV ID NR: 10 er Gly, er isolert eller renset; eller
- (iii) omfatter en første polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen til (i) SEKV ID NR: 12, (ii) SEKV ID NR: 22, (iii) SEKV ID NR: 26, (iv) SEKV ID NR: 9 og 16, (v) SEKV ID NR: 9 og 17, eller (vi) SEKV ID NR: 9 og 24 og en andre polypeptidkjede
- 10 omfattende aminosyresekvensen til (i) SEKV ID NR: 10 og 18, eller (ii) hvilken som helst av SEKV ID NR: 13, 20 og 27, hvor proteinet omfattende SEKV ID NR: 12 og 13 er isolert eller renset.

7. Protein omfattende SEKV ID NR: 29 eller 30.

15

8. (a) nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som koder for TCR eller funksjonell variant ifølge et av kravene 1 og 3-4, polypeptidet ifølge krav 5, eller proteinet ifølge krav 6 eller 7, eller
- (b) isolert eller renset nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som koder for TCR
- 20 ifølge et hvilket som helst av kravene 2-4, polypeptidet ifølge krav 5, eller proteinet ifølge krav 6 eller 7, eventuelt hvor:
- (i) nukleinsyren omfatter nukleotidsekvensen til SEKV ID NR: 31, SEKV ID NR: 32, eller begge SEKV ID NRs: 31 og 32; eller
- (ii) nukleinsyren omfatter nukleotidsekvensen til (1) hvilken som helst av 33-36, (2)
- 25 begge SEKV ID NR: 33 og 34, eller (3) begge SEKV ID NR: 35 og 36.

9. Rekombinant ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 8, eventuelt hvor:

- (i) nukleotidsekvensen som koder for betakjeden, er plassert 5' på nukleotidsekvensen
- 30 som koder for alfakjeden; eller

(ii) den rekombinante ekspresjonsvektoren omfatter SEKV ID NR: 37, 38, 39 eller 40.

10. Vertscelle omfattende den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 9, hvor cellen valgfritt er human.

35 11. Populasjon av celler som omfatter minst en vertscelle ifølge krav 10.

12. Antistoff, eller antigenbindende del derav, som spesifikt binder seg til en epitop av en TCR, hvor epitopen er dannet av den alfakjedekomplementaritetsbestemmende region (CDR) 1 aminosyresekvens av SEKV ID NR: 3, alfakjede CDR2 aminosyresekvens av SEKV ID NR: 4, alfakjede CDR3 aminosyresekvens i SEKV ID NR: 5, betakjede CDR1 aminosyresekvens i SEKV ID NR: 6, betakjede CDR2 aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 7, og betakjede CDR3-aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 8.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende TCR eller funksjonell variant ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3-4, den isolerte eller rensede TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 2-4, polypeptidet ifølge krav 5, proteinet ifølge krav 6 eller 7, nukleinsyre ifølge krav 8, den rekombinante ekspresjonsvektor ifølge krav 9, vertscellen ifølge krav 10, eller populasjonen av celler ifølge krav 11, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

14. *In vitro* fremgangsmåte for å påvise tilstedeværelsen av en tilstand hos et pattedyr, omfattende:

(a) å kontakte en prøve som omfatter en eller flere celler fra pattedyret med TCR eller funksjonell variant ifølge et av kravene 1 og 3-4, den isolerte eller rensede TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 2-4, polypeptidet ifølge krav 5, protein ifølge krav 6 eller 7, vertscellen ifølge krav 10, eller populasjonen av celler ifølge krav 11, hvor vertscellen og populasjonen av celler uttrykker TCR eller en funksjonell variant, og derved danner et kompleks, og

(b) deteksjon av komplekset, hvor deteksjon av komplekset er en indikasjon på tilstedeværelsen av tilstanden i pattedyret, hvor tilstanden er kreft, HPV16-infeksjon eller HPV-positiv premalignitet.

15. TCR eller funksjonell variant ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3-4, den isolerte eller rensede TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 2-4, polypeptidet ifølge krav 5, proteinet ifølge krav 6 eller 7, nukleinsyren ifølge krav 8, rekombinant ekspresjonsvektor ifølge krav 9, vertscellen ifølge krav 10, populasjonen av celler ifølge krav 11, eller den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 13, for anvendelse i behandling eller forebygging av en tilstand hos et pattedyr, hvor tilstanden er kreft, HPV 16-infeksjon eller HPV-positiv premalignitet, eventuelt der tilstanden er:

(i) kreft i livmorhalsen, orofarynx, anus, analkanal, anorektum, vagina, vulva eller penis; eller

(ii) en HPV 16-positiv kreft.