



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3256853 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.18
(86)	European Application Nr.	16704567.3
(86)	European Filing Date	2016.02.09
(87)	The European Application's Publication Date	2017.12.20
(30)	Priority	2015.02.12, WO, PCT/EP15/053021
(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 SE, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, Tyskland TRON-Translationale Onkologie an der Universitäts medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gGmbH, Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, Tyskland
(72)	Inventor	SAHIN, Ugur, Philipp von Zabernplatz 1, 55116 Mainz, Tyskland LÖWER, Martin, Franziska Kesselstrasse 61, 55131 Mainz, Tyskland TADMOR, Arbel, D., Am Anger 10, 55294 Bodenheim, Tyskland BOEGEL, Sebastian, Bergstrasse 13, 67823 Obermoschel, Tyskland SCHRÖRS, Barbara, Untere Zahlbacherstrasse 54a, 55131 Mainz, Tyskland VORMEHR, Mathias, Alexander Diehlstrasse 10, 55130 Mainz, Tyskland KREITER, Sebastian, Niklas Vogtstrasse 3, 55131 Mainz, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	PREDICTING T CELL EPITOPES USEFUL FOR VACCINATION
(56)	References Cited:	WO-A2-2014/168874 WO-A1-2014/180569 WO-A2-2012/159754

D. A. WICK ET AL: "Surveillance of the Tumor Mutanome by T Cells during Progression from Primary to Recurrent Ovarian Cancer", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 20, no. 5, 2013, pages 1125-1134, XP055231808, US

J. C. CASTLE ET AL: "Exploiting the Mutanome for Tumor Vaccination", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 5, 2012, pages 1081-1091, XP055231746, US cited in the application

S KREITER ET AL: "Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer", NATURE, vol. 520, no. 7549, 22 April 2015 (2015-04-22), pages 692-696, XP055231810, United Kingdom

ZHU S ET AL: "Improving MHC binding peptide prediction by incorporating binding data of auxiliary MHC molecules", BIOINFORMATICS, vol. 22, no. 13, 2006, pages 1648-1655, XP002690592,

WW OVERWIJK ET AL: "Mining the mutanome: developing highly personalized Immunotherapies based on mutational analysis of tumors", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, vol. 1, no. 1, 2013, page 11, XP021157683,

SHAUNA CULSHAW ET AL: "Assessment of Human Immune Response to Mutans Streptococcal Glucosyltransferase Peptides Selected by MHC Class II Binding Probability", INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH AND THERAPEUTICS, vol. 13, no. 4, 2007, pages 525-531, XP019554562,

V BOISGUÉRIN ET AL: "Translation of genomics-guided RNA-based personalised cancer vaccines: towards the bedside", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 111, no. 8, 2014, pages 1469-1475, XP055231809,

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 én eller flere immunogene aminosyremodifikasjoner som er nyttige for vaksinasjon, hvori modifikasjonene er i et protein omfattende et tumorassosiert neoantigen til en pasient, fremgangsmåten omfattende trinnene:

5 a) å fastslå en score for binding av et modifisert peptid som er et fragment av et modifisert protein til ett eller flere molekyler av MHC-klasse II til pasienten,

b) å fastslå en score for ekspresjon eller overflod av det modifiserte proteinet, hvori det å fastslå scoren for ekspresjon eller overflod av det modifiserte proteinet omfatter å bestemme ekspresjonsnivået til proteinet som modifikasjonen er knyttet til og bestemme frekvensen til det 10 modifiserte proteinet blant proteinet som modifikasjonen er knyttet til, hvori frekvensen til det modifiserte proteinet blant proteinet som modifikasjonen er knyttet til bestemmes ved å bestemme variantallelfrekvensen, og

c) å forutsi én eller flere immunogene aminosyremodifikasjoner,

15 hvori scoren for binding av peptidet til molekylet av MHC-klasse II gjenspeiler en sannsynlighet for binding av peptidet til molekylet av MHC-klasse II,

hvori variantallelfrekvensen er summen av detekterte sekvenser, spesielt lesninger, som dekker mutasjonsstedet og bærer mutasjonen delt med summen av alle detekterte sekvenser, spesielt lesninger, som dekker mutasjonsstedet,

20 hvori for å fastslå en score for ekspresjon eller overflod av et modifisert protein multipliseres en score for ekspresjonsnivået til proteinet som modifikasjonen er knyttet til med en score for frekvensen til det modifiserte proteinet blant proteinet som modifikasjonen er knyttet til,

25 hvori å forutsi immunogene aminosyremodifikasjoner refererer til en forutsigelse om hvorvidt et peptid omfattende slike aminosyremodifikasjoner vil være immunogene og dermed nyttige som epitop ved vaksinasjon.

2. Fremgangsmåte for å velge og/eller rangere immunogene aminosyremodifikasjoner som er nyttige for vaksinasjon, hvori modifikasjonene er i et protein omfattende et tumorassosiert neoantigen til en pasient, fremgangsmåten omfattende trinnene:

30 a) å fastslå en score for binding av et modifisert peptid som er et fragment av et modifisert protein til ett eller flere molekyler av MHC-klasse II til pasienten,

og

b) å fastslå en score for ekspresjon eller overflod av det modifiserte proteinet, hvori det å fastslå scoren for ekspresjon eller overflod av det modifiserte proteinet omfatter å bestemme

ekspresjonsnivået til proteinet som modifikasjonen er knyttet til og bestemme frekvensen til det modifiserte proteinet blant proteinet som modifikasjonen er knyttet til, hvori frekvensen til det modifiserte proteinet blant proteinet som modifikasjonen er knyttet til bestemmes ved å bestemme variantallelfrekvensen,

5 hvori fremgangsmåten omfatter å utføre trinn a) og b) på to eller flere forskjellige modifikasjoner, og hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnet:

c) å velge og/eller rangere immunogene aminosyremodifikasjoner nyttige for vaksinasjon,

10 hvori scoren for binding av peptidet til molekylet av MHC-klasse II gjenspeiler en sannsynlighet for binding av peptidet til molekylet av MHC-klasse II,

hvor variantallelfrekvensen er summen av detekterte sekvenser, spesielt lesninger, som dekker mutasjonsstedet og bærer mutasjonen delt med summen av alle detekterte sekvenser, spesielt lesninger, som dekker mutasjonsstedet,

15 hvori for å fastslå en score for ekspresjon eller overflod av et modifisert protein, multipliseres en score for ekspresjonsnivået til proteinet som modifikasjonen er knyttet til med en score for frekvensen til det modifiserte proteinet blant proteinet som modifikasjonen er knyttet til.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, som omfatter å sammenligne scorene til de to eller flere
20 forskjellige modifikasjonene, hvori scorene for de to eller flere forskjellige modifikasjonene fortrinnsvis sammenlignes ved å rangere de forskjellige modifikasjonene etter deres bindingsscore for MHC-klasse II.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, som omfatter å utføre trinn
25 a) på to eller flere forskjellige modifiserte peptider, de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende de(n) samme modifikasjonen(e).

5. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori
de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende de(n) samme
30 modifikasjonen(e) omfatter forskjellige fragmenter av et modifisert protein, de forskjellige fragmentene omfattende de(n) samme modifikasjonen(e) til stede i proteinet, og/eller

de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende de(n) samme modifikasjonen(e) omfatter forskjellige potensielle bindingsfragmenter av et modifisert protein

av MHC-klasse II, fragmentene omfattende de(n) samme modifikasjonen(e) til stede i proteinet, og/eller

de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende de(n) samme modifikasjonen(e) varierer i lengde og/eller posisjon til modifikasjonen(e).

5

6. Fremgangsmåten ifølge krav 4 eller 5, 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 ett eller flere molekyler av MHC-klasse II.

10

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvori den beste scoren for binding til ett eller flere molekyler av MHC-klasse II av de to eller flere forskjellige modifiserte peptidene omfattende de(n) samme modifikasjonen(e) tilordnes modifikasjonen(e).

15 **8.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori bestemmelsen av ekspresjonsnivået til proteinet som modifikasjonen er knyttet til og/eller bestemmelsen av frekvensen til det modifiserte proteinet blant proteinet som modifikasjonen er knyttet til utføres på RNA-nivået.

20 **9.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori det modifiserte peptidet omfatter et fragment av et modifisert protein, fragmentet omfattende modifikasjonen(e) til stede i proteinet.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, videre omfattende å
25 identifisere ikke-synonyme mutasjoner i én eller flere proteinkodende regioner.

11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori aminosyremodifikasjoner 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
30 ikke-kreftholdige celler og å identifisere mutasjoner i én eller flere proteinkodende regioner.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 10 eller 11, hvori mutasjonene er somatiske mutasjoner og/eller kreftmutasjoner.