



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3494133 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/725 (2006.01)

C07K 14/82 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.11.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.07.06
(86)	European Application Nr.	17749580.1
(86)	European Filing Date	2017.07.31
(87)	The European Application's Publication Date	2019.06.12
(30)	Priority	2016.08.02, US, 201662369883 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 U.S.A. as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services, Office of Technology Transfer National Institutes of Health 6701 Rockledge Drive, Suite 700 MSC 7788, Bethesda, MD 20892-7788, USA
(72)	Inventor	TRAN, Eric, 1650 NE 32nd Avenue Apt 312, Portland Oregon 97232, USA LU, Yong-Chen, 1620 East Jefferson Apt 111, Rockville Maryland 20852, USA ROBBINS, Paul F., 7907 Glendale Road, Chevy Chase Maryland 20815, USA ROSENBERG, Steven A., 10104 Iron Gate Road, Potomac Maryland 20854, USA ZHENG, Zhili, 301 Alderwood Drive, Gaithersburg Maryland 20878, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-KRAS-G12D T CELL RECEPTORS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2016/085904, WO-A1-2017/048593
ERIC TRAN ET AL: "T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer", NEW
ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, vol. 375, no. 23, 8 December 2016 (2016-
12-08), pages 2255-2262, XP055414549, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1609279
& ERIC TRAN ET AL: "T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer
Supplementary Appendix", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, vol. 375,
no. 23, 8 December 2016 (2016-12-08), pages 2255-2262, XP055414546, US ISSN: 0028-4793,
DOI: 10.1056/NEJMoa1609279
Q. J. WANG ET AL: "Identification of T-cell Receptors Targeting KRAS-Mutated Human
Tumors", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 4, no. 3, 1 March 2016 (2016-03-01),
pages 204-214, XP055314168, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0188
E. TRAN ET AL: "Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers",
SCIENCE, vol. 350, no. 6266, 11 December 2015 (2015-12-11), pages 1387-1390,
XP055314157, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.aad1253 & E. TRAN ET AL:
"Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers supplementary
material", SCIENCE, vol. 350, no. 6266, 29 October 2015 (2015-10-29), pages 1387-1390,
XP055414854, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.aad1253

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. En isolert eller rensset, KRAS G12D-spesifikk TCR omfattende aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 9-11 og (i) SEKV ID NR: 12-14 eller (ii) SEKV ID NR: 20-22.

2. Isolert eller rensset TCR ifølge krav 1, omfattende aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 15 og en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til (i) SEKV ID NR: 16 eller (ii) SEKV ID NR: 24.

3. Isolert eller rensset TCR ifølge krav 2, omfattende aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 15 og (i) SEKV ID NR: 16 eller (ii) SEKV ID NR: 24.

4. Isolert eller rensset TCR ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, videre omfattende:

(A) en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 46, hvori:

(i) X i posisjon 48 i SEKV ID NR: 46 er Thr eller Cys;

(ii) X i posisjon 112 i SEKV ID NR: 46 er Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;

(iii) X i posisjon 114 i SEKV ID NR: 46 er Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe eller Trp; og

(iv) X i posisjon 115 i SEKV ID NR: 46 er Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;

og

(B) aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 47, hvor X i posisjon 57 i SEKV ID NR: 47 er Ser eller Cys.

5. Isolert eller rensset TCR ifølge krav 4, omfattende:

(A) aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 46, hvori:

(i) X i posisjon 48 i SEKV ID NR: 46 er Thr eller Cys;

(ii) X i posisjon 112 i SEKV ID NR: 46 er Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;

(iii) X i posisjon 114 i SEKV ID NR: 46 er Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe eller Trp; og

(iv) X i posisjon 115 i SEKV ID NR: 46 er Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;

og

(B) aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 47, hvor X i posisjon 57 i SEKV ID NR: 47 er Ser eller Cys.

6. Isolert eller rensset TCR ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, omfattende aminosyresekvenser som er minst 99 % identiske med aminosyresekvensene til (i) SEKV ID NR: 50 og 51 eller (ii) SEKV ID NR: 50 og 53.

7. Isolert eller rensset TCR ifølge krav 6, omfattende aminosyresekvensene til (i) SEKV ID NR: 50 og 51 eller (ii) SEKV ID NR: 50 og 53.

8. Et isolert eller rensset, KRAS G12D-spesifikt polypeptid som omfatter aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 9-11 og (i) SEKV ID NR: 12-14 eller (ii) SEKV ID NR: 20-22

valgfritt hvori polypeptidet videre omfatter:

(A) en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 46, hvori:

- (i) X i posisjon 48 i SEKV ID NR: 46 er Thr eller Cys;
- (ii) X i posisjon 112 i SEKV ID NR: 46 er Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;
- (iii) X i posisjon 114 i SEKV ID NR: 46 er Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe eller Trp; og
- (iv) X i posisjon 115 i SEKV ID NR: 46 er Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;

og

(B) aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 47, hvor X i posisjon 57 i SEKV ID NR: 47 er Ser eller Cys.

9. Isolert eller renset, KRAS G12D-spesifikke polypeptidet ifølge krav 8, hvori polypeptidet omfatter:

(A) aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 46, hvori:

- (i) X i posisjon 48 i SEKV ID NR: 46 er Thr eller Cys;
- (ii) X i posisjon 112 i SEKV ID NR: 46 er Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;
- (iii) X i posisjon 114 i SEKV ID NR: 46 er Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe eller Trp; og
- (iv) X i posisjon 115 i SEKV ID NR: 46 er Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;

og

(B) aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 47, hvor X i posisjon 57 i SEKV ID NR: 47 er Ser eller Cys.

10. Isolert eller renset polypeptidet ifølge krav 8 eller 9, omfattende aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 15 og en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til (i) SEKV ID NR: 16 eller (ii) SEKV ID NR: 24.

11. Isolert eller renset polypeptid ifølge krav 10, omfattende aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 15 og (i) SEKV ID NR: 16 eller (ii) SEKV ID NR: 24.

12. Isolert eller renset polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 8-11, omfattende aminosyresekvenser som er minst 99 % identiske med aminosyresekvensene til (i) SEKV ID NR: 50 og 51 eller (ii) SEKV ID NR: 50 og 53.

13. Isolert eller renset polypeptid ifølge krav 12, omfattende aminosyresekvensene til (i) SEKV ID NR: 50 og 51 eller (ii) SEKV ID NR: 50 og 53.

14. Isolert eller renset, KRAS G12D-spesifikt protein omfattende (a) en første polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 9-11 og en andre polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 12-14; eller (b) en første polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 9-11 og en andre polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 20-22 valgfritt hvor:

(A) den første polypeptidkjeden omfatter videre en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 46, hvori:

- (i) X i posisjon 48 i SEKV ID NR: 46 er Thr eller Cys;

- (ii) X i posisjon 112 i SEKV ID NR: 46 er Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;
- (iii) X i posisjon 114 i SEKV ID NR: 46 er Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe eller Trp; og
- (iv) X i posisjon 115 i SEKV ID NR: 46 er Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;

og

(B) den andre polypeptidkjeden omfatter videre aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 47, hvor X i posisjon 57 av SEKV ID NR: 47 er Ser eller Cys.

15. Isolert eller rensset, KRAS G12D-spesifikke proteinet ifølge krav 14, hvori:

(A) den første polypeptidkjeden omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 46, hvori:

- (i) X i posisjon 48 i SEKV ID NR: 46 er Thr eller Cys;
- (ii) X i posisjon 112 i SEKV ID NR: 46 er Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;
- (iii) X i posisjon 114 i SEKV ID NR: 46 er Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe eller Trp; og
- (iv) X i posisjon 115 i SEKV ID NR: 46 er Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met eller Trp;

og

(B) den andre polypeptidkjeden omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 47, hvor X i posisjon 57 i SEKV ID NR: 47 er Ser eller Cys.

16. Isolert eller rensset protein ifølge krav 14 eller 15, omfattende (i) en første polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 15 og en andre polypeptidkjede som omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 16; eller
(ii) en første polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 15 og en andre polypeptidkjede som omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 24.

17. Isolert eller rensset protein ifølge krav 16, omfattende (i) en første polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 15 og en andre polypeptidkjede omfattende aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 16; eller
(ii) en første polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 15 og en andre polypeptidkjede som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 24.

18. Isolert eller rensset protein ifølge hvilket som helst av kravene 14-17, hvori: (1) den første polypeptidkjeden omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 50 og den andre polypeptidkjeden omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 51; eller (2) den første polypeptidkjeden omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 50 og den andre polypeptidkjeden omfatter en aminosyresekvens som er minst 99 % identisk med aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 53.

19. Isolert eller rensset protein ifølge krav 18, hvori: (1) den første polypeptidkjeden omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 50 og den andre polypeptidkjeden omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 51; eller (2) den første polypeptidkjeden omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 50 og den andre polypeptidkjeden omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 53.

20. Isolert eller rensset nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som koder for TCR ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 8-13, proteinet ifølge hvilket som helst av kravene 14-19, eller en rekombinant ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyren.

21. Isolert eller rensset vertscelle omfattende den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 20 eller en populasjon av vertsceller omfattende minst én av de isolerte eller rensede vertscellene.

22. Farmasøytisk sammensetning omfattende TCR ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 8-13, proteinet ifølge hvilket som helst av kravene 14-19, nukleinsyren ifølge krav 20, den rekombinante ekspresjonsvektor ifølge krav 20, vertscellen ifølge krav 21, eller populasjonen av vertsceller ifølge krav 21, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

23. Fremgangsmåte for å påvise tilstedeværelsen av kreft hos et pattedyr, fremgangsmåten omfatter:

- (a) å bringe en prøve som omfatter celler fra kreften i kontakt med TCR ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 8-13, proteinet ifølge hvilket som helst av kravene 14-19, nukleinsyren ifølge krav 20, den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 20, vertscellen ifølge krav 21, populasjonen av vertsceller ifølge krav 21, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22, for derved å danne et kompleks; og
- (b) oppdage komplekset,

hvor påvisning av komplekset indikerer tilstedeværelsen av kreft hos pattedyret, valgfritt hvor kreften er bukspyttkjertel-, kolorektal-, lunge-, endometrie-, ovarie- eller prostatakreft.

24. TCR ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 8-13, proteinet ifølge hvilket som helst av kravene 14-19, nukleinsyren ifølge krav 20, den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 20, verten celle ifølge krav 21, populasjonen av vertsceller ifølge krav 21, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22 for bruk i behandling eller forebygging av kreft hos et pattedyr, valgfritt hvor kreften er bukspyttkjertel-, kolorektal-, lunge-, endometrie-, ovarie- eller prostatakreft.