

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 juin 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/044202 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07K 14/47, C12N 5/18, 15/12, 15/63, C07K 16/30,
A61K 39/385, 39/395, G01N 33/68, A61P 35/02

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/03779

(22) Date de dépôt international :

29 novembre 2001 (29.11.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

2,325,666 1 décembre 2000 (01.12.2000) CA

(71) *Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : INSTITUT PASTEUR [FR/FR]; 25-28, rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15 (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex (FR). ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS [FR/FR]; 3, avenue Victoria, F-75100 Paris (FR).*

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FIRAT,

Hüseyin [TR/FR]; 245, rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR). LANGLADE-DEMOYAN Pierre [FR/FR]; 18 rue G.B. Shaw, F-75012 Paris (FR). VILMER, Etienne [FR/FR]; 40 rue Eugène Oudine, F-75013 Paris (FR). LEMONNIER, François [FR/FR]; 71, rue Hoffmann, F-92340 Bourg-la-Reine (FR). ROHRLICH, Pierre [FR/FR]; 2 Rue Renault, F-94160 Saint Mandé (FR). YOTNDA, Patricia [FR/FR]; c/o Institut Pasteur, 25-28 rue du Dr. Roux, F-75724 Cedex 15 (FR).

(74) Mandataires : GUTMANN, Ernest etc.; 3, rue Chauveau-Lagarde, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: MUTATED IMMUNOGENIC PEPTIDES DERIVED FROM R9M, POLYNUCLEOTIDES CODING FOR SAME AND THERAPEUTIC USES THEREOF

(54) Titre : PEPTIDES IMMUNOGENIQUES MUTES DERIVES DE R9M, POLYNUCLEOTIDES LES CODANT ET LEURS USAGES THERAPEUTIQUES

(57) Abstract: The invention concerns the optimisation of the wild R9M peptide and the use of the resulting peptides for therapeutic vaccination and/or preventive vaccination against leukaemia in humans. More particularly, the invention concerns mutated immunogenic peptides derived from the human TEL/AML1 fusion protein comprising the wild R9M peptide sequence Arg-Ile-Ala-Glu-Cys-Ile-Leu-Gly-Met. The invention also concerns polynucleotides coding for the mutated R9M immunogenic peptides, cellular expression vectors comprising nucleic acid sequences expressing the mutated R9M immunogenic peptides and polyclonal or monoclonal antibodies capable of being fixed on at least one of said peptides/polynucleotides. The invention further concerns the use of said peptides, polynucleotides and/or antibodies for preparing vaccines, anti-tumoral medicines and compositions and for *in vitro* and *in vivo* stimulation of the immune response in humans.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à l'optimisation du peptide R9M sauvage et à l'utilisation des peptides obtenus à des fins de vaccination thérapeutique et/ou de vaccination préventive de la leucémie chez l'homme. Plus particulièrement, l'invention vise des peptides immunogéniques mutés dérivant de la protéine humaine de fusion TEL/AML 1 comprenant la séquence peptidique R9M sauvage Arg-Ile-Ala-Glu-Cys-Ile-Leu-Gly-Met. L'invention porte également sur les polynucléotides codant pour les peptides immunogéniques R9M mutés, les vecteurs d'expression cellulaire comprenant les séquences d'acides nucléiques exprimant les peptides immunogéniques R9M mutés et les anticorps polyclonaux ou monoclonaux capables de se fixer sur au moins un des peptides/polynucléotides mentionnés précédemment. La présente invention concerne également l'utilisation de peptides, de polynucléotides et/ou d'anticorps tels que définis précédemment pour la préparation de vaccins, médicaments et compositions pharmaceutiques anti-tumorales et pour la stimulation *in vitro* et *in vivo* de la réponse immunitaire chez l'homme.

WO 02/044202 A3



Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

3 janvier 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/03779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07K14/47 C12N5/18 C12N15/12 C12N15/63 C07K16/30 A61K39/385 A61K39/395 G01N33/68 A61P35/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07K C12N G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YUN, C. ET AL: "Augmentation of immune response by altered peptide ligands of the antigenic peptide in a human CD4+ T-cell clone reacting to TEL/AML1 fusion protein" TISSUE ANTIGENS (1999), 54(2), 153-161, August 1999 (1999-08), XP002216786 page 158, left-hand column, paragraph 2 -page 160, right-hand column, paragraph 1; figure 5	1-8, 10, 18-26
A	YOTNDA, P. ET AL: "Cytotoxic T cell response against the chimeric ETV6-AML1 protein in childhood acute lymphoblastic leukemia" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION (1998), 102(2), 455-462, 15 July 1998 (1998-07-15), XP002216787 the whole document	1-9, 18-27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
<ul style="list-style-type: none"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. * & * document member of the same patent family 		
Date of the actual completion of the international search 15 October 2002		Date of mailing of the international search report 31/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 01/03779

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 25, 27 and 29 relate a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the product/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der nternationale No
PCT/FR 01/03779

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07K14/47 C12N5/18 C12N15/12 C12N15/63 C07K16/30 A61K39/385 A61K39/395 G01N33/68 A61P35/02		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07K C12N G01N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	YUN, C. ET AL: "Augmentation of immune response by altered peptide ligands of the antigenic peptide in a human CD4+ T-cell clone reacting to TEL/AML1 fusion protein" TISSUE ANTIGENS (1999), 54(2), 153-161, août 1999 (1999-08), XP002216786 page 158, colonne de gauche, alinéa 2 -page 160, colonne de droite, alinéa 1; figure 5	1-8,10, 18-26
A	YOTNDA, P. ET AL: "Cytotoxic T cell response against the chimeric ETV6-AML1 protein in childhood acute lymphoblastic leukemia" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION (1998), 102(2), 455-462, 15 juillet 1998 (1998-07-15), XP002216787 le document en entier	1-9, 18-27
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
<ul style="list-style-type: none"> *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets 		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
15 octobre 2002		31/10/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Fuhr, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

...ande internationale n°
PCT/FR 01/03779

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que les revendications 25, 27, 29 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.