

Svar på föreläggande angående patentansökan nr 0901565-2.

Sökande; Theravac Pharmaceuticals AB
Vårdkasvägen 1
75655 Uppsala

Benämning; Ett nytt vaccin som angriper tumörkärlet som ett effektivt redskap i
tumörterapi.

1. Dokument D1 som anförs som representerande den mest relevanta kända tekniken bygger på en helt annan grundteknologi än den som beskrivs i vår ansökan. D1 beskriver användandet av T-cellsepitoper från självprotein för att aktivera immunsystemets T celler (cytotoxiska T celler (CTL)). Ingenstans i D1 beskrivs användande av fusionsproteiner för att rekrytera icke toleriserade T-celler för att ge hjälp till ett antikroppssvar mot det kroppsegna tumörantigenet. D1 bygger alltså på presentation av peptider från självantigenet på MHC klass I och II. Detta i klar kontrast mot den strategi som beskrivs i denna ansökan som bygger på användandet av T-cellsepitoper från fusionspartnern, inte självprotein, för att aktivera immunsystemet. Det senare har vi i fallet med EDB i exemplet visat att det ger höga antikroppstitrar mot självantigenet. D1 har inte ens som mål att bilda antikroppar utan istället att rekrytera cytotoxiska T-celler. D1 och vår strategi skiljer sig därför helt vad gäller grundkoncept. För att exemplifiera skillnaden så ser man att i tabell 1 så listas interna EDB epitoper för MHC presentation och inte epitopernas förmåga att binda till antikroppar. Carrier i D1 har också en helt annan betydelse än det vi menar med carrier. Carrier kan i vår ansökan helt bytas ut mot fusionsprotein medan det i D1 avses en bärarformulering, alltså inte alls protein och inte kovalent kopplad.

Våra patentkrav är helt baserade på just fusionsproteiner för att bryta toleransen mot själv. Detta är något som inte alls ingår i D1. I D1 framgår det också mycket tydligt att det rör sig om MHC klass I bindande epitoper från självantigenen som är det som de vill skydda.

Det är alltså helt olika koncept samt att bärare har helt olika betydelse vilket visar att dokumenten är helt orelaterade.

D1 löser inte alls problemet med att generera ett antikroppssvar då det inte alls adresserar den frågan. D1 avser att generera T cellssvar och inte B-cellssvar.

2. Dokument D2 som bygger också på en annan grundteknologi än den som beskrivs i vår ansökan. D2 beskriver användandet av T-cellsepitoper från ett främmande protein som sätts in i den existerande strukturen av det självprotein som man önskar vaccinera mot. Detta begränsar kraftigt antalet MHC molekyler som kan aktiveras och är ett betydligt mindre effektivt sätt än det förfarande som beskrivs i denna ansökan. Varje bärarprotein har ett stort antal T-cellsepitoper som då mer effektivt kan rekrytera ett större antal T hjälparceller. Dessutom så är då risken att vissa individer inte svara på vaccinet betydligt mycket mindre då det stora antalet T cellsepitoper i ett bärarprotein

med största sannolikhet kan binda till majoriteten av alla MHC haplotyper som finns inom den humana populationen.

Våra patentkrav är helt baserade på just fusionsproteiner för att bryta toleransen mot själv. Detta är något som inte alls ingår i D2.

3. Att fackmannen med ledning av D1 och D2 skulle kunna komma fram till uppfinningen som definieras i kraven 1-5 anser jag som mycket osannolikt. Dario Neri är den i särklass mest kända personen inom detta fält. Han är en person som byggt hela sin karriär och ett företag kring EDB och antikroppar mot EDB som terapeutiskt redskap. Han och hans medarbetare har under alla år hävdade att det är omöjligt att göra antikroppar mot denna molekyl då den är så extremt konserverad mellan olika arter. Han och hans företag har varit tvungna att använda sig av Phage display för att ta fram antikroppar mot EDB. Detta då han hävdade att alla de försök de gjort att immunisera möss och kaniner med denna molekyl har varit helt negativa. Vi var därför mycket förvånade då vi såg så fantastiskt bra antikroppstitrar mot just denna molekyl som hela expertisen hävdade att det var omöjligt att göra antikroppar emot. Resultatet var alltså inte alls väntat utan gick helt emot rådande experters prediktioner.

4. Dokument D3 beskriver användandet av EDA som immunstimulerare, genom dess förmåga att binda "Toll-like receptor 4"(TLR-4) och inte som målmolekyl för cancerbehandling. Vi är helt ointresserade av EDA som TLR-4 bindare och kan mycket väl tänka oss att mutera sönder denna epitop i EDA. D3 och vår ansökan har därför helt olika vad gäller grundkonceptet. Ingenstans i D3 beskrivs användandet av främmande T cellsepitoper för att stimulera bildandet av antikroppar mot EDA. I beskrivningen av uppfinningen i D3 är upptäckten att EDA kan binda TLR-4 och därmed stimulera immunsystemets celler att presentera peptider mer effektivt på MHC molekyler och inte alls att använda EDA som målmolekyl för tumörbehandling. Huvudsyftet med EDA i D3 är alltså inte att bilda antikroppar mot EDA utan att använda EDA som immunstimulerare mot tumörantigener. Det rör sig alltså även här om helt olika grundkoncept.

5. Dokument D4 beskriver användandet av ett fusionsprotein mellan två självproteiner där den ena delen är ett tumörantigen och den andra är lösligt CD40. Idén bakom uppfinningen är att använda CD40 för att lättare få tumörantigenerna in i antigenpresenterande celler för att skapa ett bättre T-cellssvar. Grundidén är alltså helt olika. Det fusionsprotein som de använder är mellan två självproteiner och det vi använder är en fusion mellan ett självprotein och ett främmande bärarprotein. Det framgår inte tydligt i patentkraven. Grundidén i D4 är alltså att skapa ett T-cellssvar och inte ett B cellssvar med antikroppar och därför helt olika grundkoncept.

6. Dokument D5 beskriver användandet av celler som uttrycker tenascin i olika former som tumörvaccin och inte ett fusionsprotein mellan tenascin C och ett främmande bärarprotein som i denna ansökan. Vi har även här alltså helt olika mekanismer. Celler uttryckande antigenet har då antigenet i sin icke modifierade form och inte som ett fusionsprotein. D5 beskriver också enbart användandet av peptider för att öka T-

cellssvaret och är inte inriktat på att generera ett starkt B-cellssvar vilket gör att dokumenten helt skiljer sig vad gäller grundkoncept.

7. Dokument D6 beskriver användandet av antikroppar för att målsöka extracellulära regioner av MR för att inhibera angiogenes. Här rör det sig om färdigproducerade antikroppar och inte ett vaccin. Ingenstans i D6 beskrivs användandet av fusionsproteiner mellan hela eller delar av MR och ett kroppsfrämmande bärarprotein för vaccination.

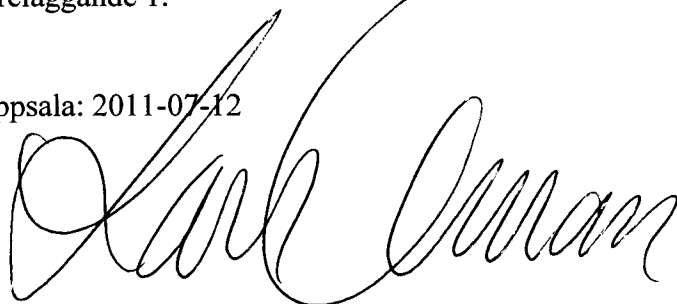
Sammanfattningsvis och som så tydligt framgår av dokumenten D1-D6 så är användandet av fusionsproteiner mellan hela eller delar av ett tumörvaskulärt antigen och ett kroppsfrämmande bärarprotein för vaccination, för att generera ett B-cellssvar, inte något som ens fackmannen inom området ser som en möjlighet. Inte i något av dokumenten D1-D6 finns denna vår uppfinning ens berörd. Vi anser därför att det finns klar uppfinningshöjd i detta koncept som vi även i exempel 1 visat att det fungerar in vivo. Användandet av vaskulära antigen, uttryckta på normala celler i tumören, är också ett mycket stort framsteg inom detta fält då det undviker tumörcellens möjlighet att mutera sig ur vaccinet angrepp.

Sammanfattningsvis så vidhåller vi att det finns stor uppfinningshöjd i konceptet. Auktoriteter som varit med och identifiera flera av dessa proteiner och som arbetat i många år inom fältet är helt förbluffade över resultaten när vi nu visar upp dem på kongresser. Detta visar tydligt att det inte är något som ens fackmannen kan sluta sig till genom att studera publicerade data.

Figurer i gråskala har utbytt mot nya utan gråkala för alla figurer utom figur 2 då denna är en gelbild och ej kan beskrivas på annat sätt, enda alternativet är att avlägsna figuren.

Jag är också lite frågande till föreläggande 2 då det inte på något sätt adresserar de svar jag givit på föreläggande 1. Jag undrar därför om mitt svar tidigare svar ej blivit registrerad och läst, vilket är oroande. Handläggaren får gärna kontakta mig per telefon för förtydligande då inga av mina argument har bemötts eller ens adresserats från föreläggande 1.

Uppsala: 2011-07-12



Lars Hellman, PhD Professor
Theravac Pharmaceuticals AB
Vårdkasvägen 1
756 55 Uppsala

Tel; 018-4714532 eller 018-504013 (hem) Email: Lars.Hellman@icm.uu.se