



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2855667 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>C12N 5/0783 (2010.01)</i>	<i>A61P 35/02 (2006.01)</i>
<i>A61K 35/17 (2015.01)</i>	<i>A61P 37/02 (2006.01)</i>
<i>A61K 38/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 37/04 (2006.01)</i>
<i>A61P 5/38 (2006.01)</i>	<i>A61P 37/06 (2006.01)</i>
<i>A61P 21/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 43/00 (2006.01)</i>
<i>A61P 31/00 (2006.01)</i>	<i>C07K 14/705 (2006.01)</i>
<i>A61P 31/12 (2006.01)</i>	<i>C07K 14/725 (2006.01)</i>
<i>A61P 35/00 (2006.01)</i>	<i>C07K 16/28 (2006.01)</i>

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.09
(86)	European Application Nr.	13731522.2
(86)	European Filing Date	2013.05.13
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.08
(30)	Priority	2012.05.25, US, 201261651933 P 2012.09.04, US, 201261696612 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	Cellectis, 8, rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	GALETO, Roman, 18, Rue Commines, 75003 Paris, Frankrike GOUBLE, Agnes, 65, Rue de Tocqueville, 75017 Paris, Frankrike GROSSE, Stephanie, 7, Moras, 77750 Saint-Cyr sur Morin, Frankrike MANNIOUI, Cecile, 8 Bis Rue Maurice Roy, 94350 Villiers sur Marne, Frankrike POIROT, Laurent, 4 Rue de Torcy, 75018 Paris, Frankrike SCHARENBERG, Andrew, 1222, NW Norcross Way, Seattle, WA 98177, USA SMITH, Julianne, 13, Rue de la Ferme, 92350 Le Plessis Robinson, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR ENGINEERING ALLOGENEIC AND IMMUNOSUPPRESSIVE RESISTANT T CELL FOR IMMUNOTHERAPY
------	-------	--

(56) References
Cited:

WO-A2-2010/027423

Sample, Ian: "Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells'", The Guardian , Retrieved from the Internet: URL:www.theguardian.com [retrieved on 2015]

B. De Angelis ET AL: "Generation of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes resistant to the immunosuppressive drug tacrolimus (FK506)", BLOOD, vol. 114, no. 23, 26 November 2009 (2009-11-26), pages 4784-4791, XP55446355, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2009-07-230482

Anonymous: "Community register of medicinal products", , Retrieved from the Internet: URL:ec.europa.eu [retrieved on 2018]

H. TORIKAI ET AL: "A foundation for universal T-cell based immunotherapy: T cells engineered to express a CD19-specific chimeric-antigen-receptor and eliminate expression of endogenous TCR", BLOOD, PUBLISHED ONLINE APRIL 24, 2012, vol. 119, no. 24, 24 April 2012 (2012-04-24), pages 5697-5705, XP55071623, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2012-01-405365

GREENWALD R J ET AL: "Negative co-receptors on lymphocytes", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER, OXFORD, GB, vol. 14, no. 3, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 391-396, XP004350492, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/S0952-7915(02)00341-2

QASIM, W., ZHAN, H., SAMARASINGHE, S., ADAMS, S., AMROLIA, P., STAFFORD, S., ... & GHORASHIAN, S.: "Qasim, W., Zhan, H., SamaraMolecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells, 9(374), eaaj2013.", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, 2017,

Anonymous: "Section A - Human Necessities", IPC(2018.01) , Retrieved from the Internet: URL:www.wipo.int [retrieved on 2018]

M. M. MAHFOUZ ET AL: "De novo-engineered transcription activator-like effector (TALE) hybrid nuclease with novel DNA binding specificity creates double-strand breaks", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 108, no. 6, 8 February 2011 (2011-02-08), pages 2623-2628, XP055007615, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1019533108

HARTONO. C., MUTHUKUMAR, T., & SUTHANTHIRAN, M.: "Immunosuppressive drug therapy, 3(9), a015487.", COLD SPRING HARBOR PERSPECTIVES IN MEDICINE, 2013,

Leslie E Huye ET AL: "Combining mTor Inhibitors With Rapamycin-resistant T Cells: A Two-pronged Approach to Tumor Elimination", MOLECULAR THERAPY, vol. 19, no. 12, 30 December 2011 (2011-12-30), pages 2239-2248, XP055223219, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2011.179

Anonymous: "Drugbank", drugbank , Retrieved from the Internet: URL:www.drugbank.ca [retrieved on 2012]

MIZOGUCHI E ET AL: "Pathogenic role of IL-4, but not IFN-gamma in colitis of TCRalpha knockout mice", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, , ABSTRACT G4261, vol. 114, 15 April 1998 (1998-04-15), page A1041, XP027469136, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1016/S0016-5085(98)84235-2 [retrieved on 1998-04-15]

OESTERBORG A ET AL: "CLONAL CD8+ AND CD52-T CELLS ARE INDUCED IN RESPONDING B CELL LYMPHOMA PATIENTS TREATED WITH CAMPATH-1H* (ANTI-CD52)", EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY, MUNSKGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 58, no. 1, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 5-13, XP008067708, ISSN: 0902-4441

BROWN, A. E., MACLEOD, D. T., MARTIN, A. J., WETZEL, K. J., PHAM, C. D., ANTONY, J.,... & JANTZ, D.: "T cell receptor knockout efficiency utilizing an engineered meganuclease is influenced by stimulation conditions, 196 (1 Supplement) 138.2.", J IMMUNOL, 2016,

KIM K D ET AL: "Synergistic inhibition of T-cell activation by a cell-permeable ZAP-70 mutant and ctCTLA-4", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 381, no. 3, 10 April 2009 (2009-04-10), pages 355-360, XP026422294, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2009.02.046 [retrieved on 2009-02-20]

PARK, T. S., ROSENBERG, S. A., & MORGAN, R. A.: "Treating cancer with genetically engineered T cells. 29(11), 550-557.", TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, 2011,

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. Genetisk modifiserte T-celler for bruk ved adoptiv immunterapi hvor cellene blir brukt som allogene celler, karakterisert ved at:
 - (a) et første gen som koder for CD52 eller en glukokortikoidreseptor (GR) har blitt inaktivert, hvor inaktiveringen av det første genet gjør de genetisk modifiserte T-cellene resistente mot et immunsuppressivt middel som retter seg mot CD52 eller GR;
 - (b) et andre gen som koder for TCR alfa eller TCR beta har blitt inaktivert;
 - (c) cellene har blitt ekspandert in vitro, eventuelt i nærvær av det immunsuppressive middelet; og
 - (d) de genetisk modifiserte T-cellene uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR);hvor de genetisk modifiserte T-cellene blir administrert til en pasient behandlet med det immunsuppressive middelet for å unngå avvisning av de allogene cellene av pasientens immunsystem.
2. Genetisk modifiserte T-celler for bruk ifølge krav 1, hvor T-cellene er primære celler.
3. Genetisk modifiserte T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor T-cellene stammer fra en donor.
4. Genetisk modifiserte T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor T-cellene er menneskeceller.
5. Genetisk modifiserte T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor de transformerte T-cellene har blitt ekspandert i nærvær av det immunsuppressive middelet.
6. Genetisk modifiserte T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor et CD52-gen har blitt inaktivert, og det immunsuppressive middelet er et antistoff som retter seg mot CD52-antigen.
7. Genetisk modifiserte T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor et glukokortikoidreseptor-(GR)-gen har blitt inaktivert og det immunsuppressive middelet er et kortikosteroid, så som deksametason.

8. Genetisk modifiserte T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor de første og andre inaktiverte genene er valgt fra gruppen bestående av CD52 og TCR alfa, CD52 og TCR beta, GR og TCR alfa, GR og TCR beta.
- 5 9. In vitro-fremgangsmåte for å frembringe modifiserte T-celler, hvor fremgangsmåten omfatter de trinn å:
- (a) tilveiebringe en T-celle;
 - (b) velge ut, i T-cellen, et gen som uttrykker et mål for et immunsuppressivt middel, hvor genet koder for CD52 eller en glukokortikoidreseptor (GR);
 - 10 (c) in vitro innføre sjeldent kuttende endonukleaser inn i T-cellen for selektivt å inaktivere, gjennom DNA-spalting, henholdsvis:
 - et første gen som koder for CD52 eller en glukokortikoidreseptor (GR) og
 - et andre gen som koder for TCR alfa eller TCR beta.
 - (d) in vitro ekspandere cellene, eventuelt i nærvær av det immunsuppressive middelet
 - 15 hvor de modifiserte T-cellene er ikke-alloreaktive og resistente mot det immunsuppressive middelet.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor de sjeldent kuttende endonukleasene ko-transfekteres i trinn c).
- 20 11. Fremgangsmåte ifølge krav 9 eller krav 10, hvor de sjeldent kuttende endonukleasene kodes gjennom mRNA.
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor de sjeldent kuttende endonukleasene innføres inn i cellen i trinn (c) gjennom RNA-elektroporasjon.
- 25 13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12, hvor de sjeldent kuttende endonukleasene er TAL-effektor-endonukleaser (TALE-nukleaser).
14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor minst én av disse TALE-nukleasene er rettet mot én av
- 30 genmålsekvensene til TCR alfa valgt fra SEKV. ID NR.: 37, SEKV. ID NR.: 57 til SEKV. ID NR.: 60.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor minst én av disse TALE-nukleasene er rettet mot én av genmålsekvensene til TCR beta valgt fra SEKV. ID NR.: 38 og SEKV. ID NR.: 39.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor minst én av disse TALE-nukleasene er rettet mot én av genmålsekvensene til GR valgt fra SEKV. ID NR.:1 til SEKV. ID NR.:6
17. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor minst én av disse TALE-nukleasene er rettet mot én av genmålsekvensene til CD52 valgt fra SEKV. ID NR.: 40, SEKV. ID NR.: 61 til SEKV. ID NR.: 65.
18. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 17, omfattende å innføre en kimær antigenreseptor (CAR) inn i T-cellene.
19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor den kimære antigenreseptorsekvensen er SEKV. ID NR.: 73.
20. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor den kimære antigenreseptoren er en flerkjedet kimær antigenreseptor.
21. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 20 omfattende å innføre inn i T-cellen en TALE-nuklease i stand til selektivt å inaktivere PDCD1- eller CTLA-4-gen gjennom DNA-spalting.
22. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 21, hvor T-cellene stammer fra inflammatoriske T-lymfocytter, cytotoksiske T-lymfocytter, regulatoriske T-lymfocytter eller hjelper-T-lymfocytter.
23. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 22, hvor T-cellene i trinn a) stammer fra CD4+ T-lymfocytter og/eller CD8+ T-lymfocytter.
24. Populasjon av T-celler omfattende genetisk modifiserte T-celler ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, for bruk ved adoptiv immunterapi, hvor cellene blir brukt som allogene celler og hvor de genetisk modifiserte T-cellene blir administrert til en pasient behandlet med det immunsuppressive middelet som retter seg mot CD52 eller GR for å unngå avvisning av de allogene cellene av pasientens immunsystem.
25. Populasjon av T-celler for bruk ifølge krav 24, hvor T-cellene stammer fra en donor.

26. T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, karakterisert ved at de blir administrert med 10^4 - 10^9 celler per kg kroppsvekt, spesielt 10^5 til 10^6 celler/kg kroppsvekt, hvor T-cellene omfatter en eksogen polynukleotidsekvens som koder for en kimær antigenreseptor (CAR).
- 5 27. T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, for bruk ved behandling av kreft.
28. T-celler for bruk ifølge krav 27, for bruk ved behandling av lymfom eller leukemi.
- 10 29. Isolert T-celle omfattende minst to polynukleotider, hvor polynukleotidene koder for minst en første og en andre TALE-nuklease, hvor den første TALE-nukleasen er rettet mot et gen som koder for TCR alfa eller TCR beta og den andre er rettet mot et gen som koder for et mål for et immunsuppressivt middel, hvor inaktivering av genet som koder for TCR alfa eller TCR beta gjør T-cellen ikke-alloreaktiv og inaktivering av genet som koder for et mål for et immunsuppressivt middel
- 15 gjør T-cellen resistent mot det immunsuppressive middelet, og hvor den andre TALE-nukleasen er rettet mot et gen som koder for CD52 eller GR.
30. T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor den kimære antigenreseptorsekvensen er SEKV. ID NR.: 73.
- 20 31. T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor den kimære antigenreseptoren er en flerkjedet kimær antigenreseptor.
32. T-celler for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor T-cellene i trinn a)
- 25 stammer fra CD4+ T-lymfocytter og/eller CD8+ T-lymfocytter.