



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2884999 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.04
(86)	European Application Nr.	13753495.4
(86)	European Filing Date	2013.08.20
(87)	The European Application's Publication Date	2015.06.24
(30)	Priority	2012.08.20, US, 201261691117 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Avenue North, Mailstop J2-110, Seattle, WA 98109-1024, USA Seattle Children's Hospital, dba Seattle Children's Research Institute, 1900 9th Avenue, Seattle, WA 98101, USA
(72)	Inventor	RIDDELL, Stanley, R., 1763 268th Place SE, Sammamish, WA 98075, USA HUDECEK, Michael, Mozartstrasse 13/411, 04107 Leipzig, Tyskland JENSEN, Michael, 3494 Pleasant Beach Drive, Bainbridge Island, WA 98110, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **METHOD AND COMPOSITIONS FOR CELLULAR IMMUNOTHERAPY**

(56) References
Cited: WO-A1-2012/129514
 WO-A2-02/077029
 E. J. CHEADLE ET AL: "Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 184, no. 4, 20 January 2010 (2010-01-20), pages 1885-1896, XP055034825, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.0901440
 TILL BRIAN G ET AL: "Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells", BLOOD, vol. 112,

no. 6, September 2008 (2008-09), pages 2261-2271, XP002718371, ISSN: 0006-4971
PHILIPP KOEHLER ET AL: "Engineered T Cells for the Adoptive Therapy of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia", ADVANCES IN HEMATOLOGY, vol. 180, no. 9, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 6365-13, XP55094721, ISSN: 1687-9104, DOI: 10.1073/pnas.0710198105
M. HUDECEK ET AL: "The B-cell tumor-associated antigen ROR1 can be targeted with T cells modified to express a ROR1-specific chimeric antigen receptor", BLOOD, vol. 116, no. 22, 25 November 2010 (2010-11-25), pages 4532-4541, XP055034816, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-05-283309

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. Kimær reseptornukleinsyre omfattende:

a) et polynukleotid som koder for et ligandbindende domene, hvor

5 ligandbindingsdomenet binder til en ligand, hvor liganden er et tumorspesifikt molekyl, virusmolekyl eller hvilket som helst annet molekyl uttrykt på en målcellepopulasjon som er egnet til å formidle gjenkjenning og eliminering av en lymfocytt, hvor polynukleotidet koder for et enkeltkjede-Fv med aminosyresekvensen

10 DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRL
HSGVPS
RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGK
PGSGEG
STKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG
15 VIWGSE

TTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDY
WGQG TSVTVSS som spesifikt binder CD19;

b) et polynukleotid som koder for et polypeptidavstandsstykke med en
lengde som er spesifikk for liganden, hvor avstandsstykket sørger for

20 økt T-celleproliferasjon og/eller cytokinproduksjon som respons på liganden sammenlignet med en kimær referansereseptor, hvor avstandsstykket er med en lengde på 15 aminosyrer eller mindre og omfatter aminosyresekvensen ESKYGPPCPPCP;

c) et polynukleotid som koder for et transmembrandomene, hvor

25 transmembrandomene omfatter aminosyresekvensen
MFWVLVWGGVLACYSLLVTVAFIIFWV av et CD28 transmembrandomene;
og

d) et polynukleotid som koder for et intracellulært signaldomene, hvor
det intracellulære signaldomene omfatter et 4-1BB intracellulært

30 signaldomene og et CD3zeta-signaleringsdomene, med

aminosyresekvensen

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ
 NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
 GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR.

2. Kimær reseptornukleinsyre ifølge krav 1, hvor avstandsstykket har
 5 en lengde på 12 aminosyrer.

3. Kimær reseptornukleinsyre ifølge krav 1 eller krav 2, videre
 omfattende en nukleinsyre som koder for en markørsekvens.

- 10 4. Kimer reseptornukleinsyre ifølge krav 3, hvor markørsekvensen er en
 avkortet epidermal vekstfaktorreseptor som har aminosyresekvensen.
 MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSSISGDLHILPV
 AFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIRGRTKQHGQ
 FSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGEN
 SCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGECVDKCNLLEGEPREFVENSECI
 QCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADA
 GHVCHLCHPNCTYGCTGPGLGCPNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM.

- 15 5. Kimær reseptornukleinsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 3-
 4, hvor polynukleotidet som koder for markørsekvensen er operativt
 koblet til et polynukleotid som koder for en spaltbar linkersekvens,
 eventuelt hvor den spaltbare lenkesekvensen har aminosyresekvensen
 LEGGGEGRGSLTCDGVEENPGPR.

- 20 6. Kimære reseptornukleinsyren ifølge et hvilket som helst av kravene
 1-5, hvor:
 - a) den kimære reseptornukleinsyren omfatter sekvensene av SEKV ID
 NR:2, SEKV ID NR:3, SEKV ID NR:4, SEKV ID NR:5, SEKV ID NR:6,
 SEKV ID NR:7, SEKV ID NR :8 og SEKV ID NR:9 og/eller
 - 25 b) den kimære reseptornukleinsyren koder for et polypeptid som har
 aminosyresekvensen

MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVITISCRASQDISKYLNWYQQK
 PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGG
 GTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGV
 WIRQPPRKGLEWLGVWGSETTYYNALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYY
 CAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVVSSESKYGPPCPPMFWVLVVVGGVLACYSLLV
 TVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSAD
 APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
 MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRLEGGGEGRGS
 LTCGDVEENPGPRMLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFK
 NCTSIGDLHILPVAFRGDSFHTPPLDPQELDKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFEN
 LEIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTS
 GQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLE
 GEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGE
 NNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNGPKIPSIATGMVGALLLLLVV
 ALGIGLFM.

7. Ekspresjonsvektor omfattende en isolert kimær reseptornukleinsyre
 5 ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6.
8. Vertscelle omfattende en nukleinsyre ifølge et hvilket som helst av
 kravene 1-6 eller en ekspresjonsvektor ifølge krav 7.
- 10 9. Vertscelle ifølge krav 8, hvor vertscellen er en CD8 + T cytotoksisk
 lymfocytceller valgt fra gruppen bestående av naive CD8 + T-celler,
 sentralt minne CD8 + T-celler, effektorminne CD8 + T-celler og bulk
 CD8 + T-celler; eventuelt hvor den sentrale minnet T-cellen er positiv
 for CD45RO+, CD62L+ og CD8+.
- 15 10. Vertscelle ifølge krav 8, hvor vertscellen er en CD4+ T-
 hjelperlymfocytceller valgt fra gruppen som består av naive CD4+ T-
 celler, sentralt minne CD4+ T-celler, effektorminne CD4+ T-celler og
 bulk CD4+ T-celler; eventuelt hvor den naive CD4+ T-cellen er positiv
 20 for CD45RA+, CD62L+ og CD4+ og negativ for CD45RO.

11. Sammensetning omfattende en vertscelle ifølge hvilket som helst av kravene 8-10 i et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

5 12. Sammensetning ifølge krav 11 omfattende en vertscelle ifølge krav 9 og en vertscelle ifølge krav 10.

10 13. Vertscelle ifølge hvilket som helst av kravene 8-10 eller sammensetning ifølge krav 11 eller 12 for anvendelse i behandlingen av kreft eller en virusinfeksjon; eventuelt hvor kreften er en solid tumor eller hematologisk malignitet.