



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2893004 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/0783 (2010.01)
C07K 14/735 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.03.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.24
(86)	European Application Nr.	13776597.0
(86)	European Filing Date	2013.09.04
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.15
(30)	Priority	2012.09.04, US, 201261696612 P 2013.05.13, US, 201313892805 2013.07.15, US, 201313942191 2013.05.13, WO, PCT/US13/040755 2013.05.13, WO, PCT/US13/040766
(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	Collectis, 8, rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	SMITH, Julianne, 1675 York Avenue Apt 9K, New York, NY 10128, USA SCHARENBERG, Andrew, 1222 NW Norcross Way, Seattle, WA 98177, USA MANNIOUI, Cécile, 8 Bis Rue Maurice Roy, F-94350 Villiers sur Marne, Frankrike EYQUEM, Justin, 310 East 66th Apt. 2A, New York New York 10065, USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Denmark A/S, Arne Jacobsens Allé 15, 2300 KØBENHAVN S, Danmark

(54) Title **MULTI-CHAIN CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR AND USES THEREOF**

(56) References Cited: Haynes ET AL: "Redirecting mouse CTL against colon carcinoma: superior signaling efficacy of single-chain variable domain chimeras containing TCR-zeta vs Fc epsilon RI-gamma.", , 1 January 2001 (2001-01-01), XP055086325, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.jimmunol.org/content/166/1/182.full.pdf#page=1&view=FitH> [retrieved on 2013-10-31], Dieter Maurer ET AL: "Brief Report Expression of Functional High Affinity Immunoglobulin E Receptors (Fc6RI) on Monocytes of Atopic Individuals", , 1 February 1994 (1994-02-01), XP055329925, Retrieved from the Internet: URL:<http://jem.rupress.org/content/jem/179/2/745.full.pdf> [retrieved on 2016-12-16], WO-A1-2012/079000, T. Bieber ET AL: "Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI)", The Journal of Experimental Medicine, vol. 175,

no. 5, 1 May 1992 (1992-05-01), pages 1285-1290, XP055329922, US ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/jem.175.5.1285, E. WANG ET AL: "Generation of Potent T-cell Immunotherapy for Cancer Using DAP12-Based, Multichain, Chimeric Immunoreceptors", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 3, no. 7, 4 May 2015 (2015-05-04), pages 815-826, XP055241621, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0054, WO-A1-93/19163, ALEXANDRE JUILLERAT ET AL: "Design of chimeric antigen receptors with integrated controllable transient functions", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 6, 11 January 2016 (2016-01-11), page 18950, XP055271820, DOI: 10.1038/srep18950, Ra ET AL: "THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Complete Structure of the Mouse Mast Cell Receptor for IgE (FcRI) and Surface Expression of Chimeric Receptors (Rat-Mouse-Human) on Transfected Cells*", National Institutes of Health, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 15323-15327, XP055086298, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.jbc.org/content/264/26/15323.full.pdf> [retrieved on 2013-10-31]

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. Flerkjedet kimær antigenreseptor (CAR) omfattende minst:

- ett transmembranpolypeptid omfattende minst ett ekstracellulært ligandbindende domene, hvori det minst ene ekstracellulære ligandbindende domenet samvirker med et celleoverflatemolekyl; og
- ett transmembranpolypeptid omfattende minst ett signaltransduserende domene;

hvori det/de signaltransduserende domenet/domenene til den flerkjedede kimære antigenreseptoren er til stede på en polypeptid som er forskjellig fra det som bærer det/de ekstracellulære ligandbindende domenet/domenene.

2. Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge krav 1, hvori det minst ene transmembranpolypeptidet omfatter en del av en Fc-reseptor.

3. Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge krav 2, hvori delen av Fc-reseptoren er valgt fra gruppen bestående av: (a) FcεRI-alfakjede, (b) FcεRI-betakjede og (c) FcεRI-gammakjede.

4. Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge krav 3, hvori delen av Fc-reseptoren er en del av FcεRI-alfakjeden.

5. Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge krav 3 eller 4, omfattende en del av FcεRI-alfakjeden og en del av FcεRI-betakjeden, slik at FcεRI-kjedene dimeriserer sammen for å danne en dimerisk kimær antigenreseptor.

6. Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge krav 3 eller 4, omfattende en del av FcεRI-alfakjeden og en del av FcεRI-gammakjeden, slik at FcεRI-kjedene trimeriserer sammen for å danne en trimerisk kimær antigenreseptor.

7. Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge krav 3 eller 4, omfattende en del av FcεRI-alfakjeden, en del av FcεRI-betakjeden og en del av FcεRI-gammakjeden, slik at FcεRI-kjedene tetrameriserer sammen for å danne en tetramerisk kimær antigenreseptor.

8. Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori det ekstracellulære ligandbindende domenet gjenkjenner en

ligand som fungerer som celleoverflatemarkør på målceller assosiert med en spesiell sykdomstilstand.

5 **9.** Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori det ekstracellulære ligandbindende domenet er et enkeltkjedet antistoffragment (scFv).

10 **10.** Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori transmembranpolypeptidet ytterligere omfatter en stilkregion.

15 **11.** Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori det signaltransduserende domenet er valgt fra gruppen bestående av: TCR-zetakjede, FC ϵ R β -kjede, FC ϵ RI γ -kjede, immunreseptor-tyrosinbasert aktiveringsmotiv (ITAM).

12. Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori CAR-en omfatter et kostimulerende domene.

20 **13.** Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, ytterligere omfattende et kostimulerende molekyl valgt fra gruppen bestående av: CD28, OX40, ICOS, CD137 og CD8.

25 **14.** Den flerkjedede kimære antigenreseptoren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, omfattende polypeptider valgt fra gruppen bestående av: 202 til SEQ ID NO: 204 og SEQ ID NO: 206 til SEQ ID NO: 213.

30 **15.** Polynukleotid omfattende to eller flere nukleinsyresekvenser som koder for transmembranpolypeptidene som utgjør den flerkjedede CAR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14.

16. Vektor omfattende et polynukleotid ifølge krav 15.

35 **17.** Fremgangsmåte for å konstruere en immuncelle, omfattende:
(a) å tilveiebringe en immuncelle;
(b) å uttrykke på overflaten til cellene minst én flerkjedede kimær antigenreseptor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14.

18. Fremgangsmåten for å konstruere en immuncelle ifølge krav 17, omfattende:

(a) å tilveiebringe en immuncelle;

5 (b) å føre inn i cellen minst ett polynukleotid som koder for polypeptider som utgjør minst én flerkjedet kimær antigenreseptor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14;

(c) å uttrykke polynukleotidene i cellen.

19. Fremgangsmåten for å konstruere en immuncelle ifølge krav 17, omfattende:

10 (a) å tilveiebringe en immuncelle;

(b) å uttrykke på overflaten til cellen en populasjon av flerkjedede kimære antigenreseptorer ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, der hver omfatter ulike ekstracellulære ligandbindende domener.

20. Fremgangsmåten for å konstruere en immuncelle ifølge krav 18, omfattende:

(a) å tilveiebringe en immuncelle;

15 (b) å føre inn i cellen minst ett polynukleotid som koder for polypeptider som utgjør en populasjon av flerkjedede kimære antigenreseptorer ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, der hver omfatter ulike ekstracellulære ligandbindende domener.

20 (c) å uttrykke polynukleotidene i cellen.

21. Fremgangsmåte for å konstruere en immuncelle ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 20, ytterligere omfattende trinn d) å deaktivere i immuncellen minst

25 ett gen valgt fra gruppen bestående av TCR-alfa, TCR-beta, CD52, GR og immunsjekkpunkter.

22. Isolert immuncelle som kan oppnås ved fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21.

30

23. Isolert immuncelle omfattende minst én flerkjedet kimær antigenreseptor ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14.

24. Isolert celle ifølge krav 22 eller 23 avledet fra inflammatoriske T-lymfocytter, cytotoksiske T-lymfocytter, regulatoriske T-lymfocytter eller hjelper-T-lymfocytter.

35

25. Isolert immuncelle ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 24 for anvendelse som medikament.