



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2956175 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 48/00 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C12N 5/0783 (2010.01)

C07K 14/705 (2006.01)

C12N 9/14 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

C12N 9/90 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.10.04
(86)	European Application Nr.	14751227.1
(86)	European Filing Date	2014.02.14
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.23
(30)	Priority	2013.02.15, US, 201361765585 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	The Regents of the University of California, 1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607-5200, US-USA
(72)	Inventor	WU, Chia-Yung, 1 Hawthorne Street Unit 4F, San Francisco California 94105, US-USA ONUFFER, James, 1032 Fountain Street, Alameda California 94501, US-USA LIM, Wendell A., 149 Collins Street, San Francisco California 94118, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2011/119773, WO-A1-2015/057852, WO-A1-2015/142661, WO-A2-2012/099973, SADELAIN M ET AL: "The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER, OXFORD, GB, vol. 21, no. 2, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 215-223, XP026058399, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/J.COI.2009.02.009 [retrieved on 2009-03-25], KLOSS ET AL.: 'Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells' NAT BIOTECHNOL vol. 31, no. 1, 16 December 2012, pages 71 - 75, XP055130697, FEGAN ET AL.: 'Chemically controlled protein assembly: techniques and applications.' CHEMREV vol. 110, no. 6, 09 June 2010, pages 3315 - 36, XP055221903, PORTER ET AL.: 'Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia.' N ENGL J MED vol. 365, no. 8, 25 August 2011, pages 725 - 733, XP055052475, DEROSE ET AL.: 'Manipulating signaling at will: chemically-inducible dimerization (CID) techniques resolve problems in cell biology.' PFLUGERS ARCH vol. 465, no. 3, March 2013, pages 409 - 417, XP055221913, DI STASI ET AL.: 'Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy.' N ENGL J MED vol. 365, no. 18, 03

November 2011, pages 1673 - 83, XP055181696, GRAEF ET AL.: 'Proximity and orientation underlie signaling by the non-receptor tyrosine kinase ZAP70.' EMBO J vol. 16, no. 18, 15 September 1997, pages 5618 - 2628, XP055263591, ROBERT DEROSE ET AL: "Manipulating signaling at will: chemically-inducible dimerization (CID) techniques resolve problems in cell biology", PFLUEGERS ARCHIV: EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 465, no. 3, 9 January 2013 (2013-01-09), pages 409-417, XP055221913, DE ISSN: 0031-6768, DOI: 10.1007/s00424-012-1208-6

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. Heterodimer, betinget aktiv kimær antigenreseptor (CAR), omfattende:

a) et første polypeptid omfattende:

i) et første element av et spesifikt bindingspar;

ii) et første kostimulatorisk domene;

iii) et første element av et dimeriseringspar; og

iv) et transmembrandomene anordnet mellom det første elementet av et spesifikt bindingspar og det første kostimulatoriske domenet; og

b) et andre polypeptid omfattende:

i) et transmembrandomene;

ii) et andre kostimulatorisk domene;

iii) et andre element av et dimeriseringspar; og

iv) et intracellulært signaleringsdomene;

eller omfattende:

a) et første polypeptid omfattende:

i) et første element av et spesifikt bindingspar;

ii) et kostimulatorisk domene;

iii) et første element av et dimeriseringspar;

iv) et transmembrandomene anordnet mellom det første elementet av et spesifikt bindingspar og det kostimulatoriske domenet; og

b) et andre polypeptid omfattende:

i) et andre element av dimeriseringsparet; og

ii) et intracellulært signaleringsdomene,

hvor det første og det andre elementet av dimeriseringsparet danner en homodimer eller en heterodimer i nærvær av et dimeriseringsmiddel.

2. Den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge krav 1, hvor rekkefølgen av domenene i det første polypeptidet fra aminoterminalen til karboksylterminalen er: det første elementet av det spesifikke bindingsdomenet, transmembrandomenet, det første kostimulatoriske domenet og det første elementet av dimeriseringsparet.

3. Den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge krav 1 eller 2, hvor det første polypeptidet omfatter en hengselregion, så som en immunglobulin-IgG-hengselregion eller en hengsel derivert fra CD8, anordnet mellom det første elementet av det spesifikke bindingsparet og transmembrandomenet.

4. Den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det første elementet av det spesifikke bindingsparet er et antistoff eller antistoffragment, en ligand eller en reseptor.

5

5. Den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det første og det andre kostimulatoriske domenet er valgt blant 4-1BB (CD137), CD28, ICOS, BTLA, OX-40, CD27, CD30, GITR og HVEM.

10

6. Den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det intracellulære signaleringsdomenet omfatter en immunreseptor tyrosin-basert aktiverende motiv (ITAM) og er valgt blant CD3-zeta og ZAP70.

15

7. Den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det første og det andre elementet av dimeriseringsparet er valgt blant:

- a) FKBP og FKBP-rapamycin-assosiert protein (FRB);
- b) GAI og GID1;
- c) FKBP og katalytisk kalsineurin A-underenhet (CnA);
- d) FKBP og syklofilin;
- e) FK506-bindende protein (FKBP) og FKBP;
- f) gyrase B (GyrB) og GyrB;
- g) dihydrofolatreduktase (DHFR) og DHFR;
- h) DmrB og DmrB;
- i) PYL og ABI; og
- j) Cry2 og CIP.

20

25

30

8. Den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge krav 1, hvori det første elementet av det spesifikke bindingsparet er et enkeltkjedet Fv og:

- i) det første og det andre kostimulatoriske domenet er derivert fra 4-1BB;
- ii) et første og det andre elementet av dimeriseringsparet er FKBP og FRB; og
- ii) signaleringsdomenet omfatter et ITAM.

35

9. Den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det første elementet av det spesifikke bindingsparet binder en epitop til stede på en celle, så som en kreftcelle, eller på en fast overflate eller et lipid-dobbeltlag.

5

10. *In vitro*- eller *ex vivo*-pattedyrcelle som er genetisk modifisert for å frembringe den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

10

11. Cellen ifølge krav 10, hvori cellen er en stamcelle, så som en hematopoietisk stamcelle (HSC), en progenitorcelle, en celle derivert fra en stamcelle eller en progenitorcelle, en T-lymfocyt eller en NK-celle.

15

12. Nukleinsyre, omfattende nukleotidsekvenser som koder for den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori nukleinsyren eventuelt er bundet til en T-lymfocyt-spesifikk promotor eller en NK-celle-spesifikk promotor.

20

13. Nukleinsyren ifølge krav 12, hvori nukleinsyren er *in vitro*-transkribert RNA eller er til stede i en rekombinant ekspresjonsvektor.

25

14. Fremgangsmåte for aktivering av en T-lymfocyt *in vitro* eller *ex vivo*, der fremgangsmåten omfatter å bringe T-lymfocyten i kontakt med et dimeriseringsmiddel og et andre element av et spesifikt bindingspar, hvori T-lymfocyten er genetisk modifisert for å frembringe en heterodimer, betinget aktiv CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, og hvori den heterodimere, betinget aktive CAR dimeriserer i nærvær av dimeriseringsmidlet og det andre elementet av et spesifikt bindingspar og aktiverer T-lymfocyten, hvorved det frembringes en aktivert T-lymfocyt.

30

15. Fremgangsmåte for å danne cellen ifølge krav 10, der fremgangsmåten omfatter genetisk modifisering av en pattedyrcelle *in vitro* eller *ex vivo* med en ekspresjonsvektor omfattende nukleotidsekvenser som koder for den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller genetisk modifisering av en pattedyrcelle med et RNA omfattende nukleotidsekvenser som koder for den heterodimere, betinget aktive CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

35

16. Betinget aktiv CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ, der fremgangsmåten omfatter:

5 genetisk modifisering av T-lymfocytter oppnådd fra individet med en ekspresjonsvektor omfattende nukleotidsekvenser som koder for den heterodimere, betinget aktive CAR, hvori det antigen-bindende domenet i den heterodimere, betinget aktive CAR er spesifikt for en epitop på en kreftcelle i individet, og hvori den genetiske modifikasjonen utføres *ex vivo*;

10 ii) innføring av de genetisk modifiserte T-lymfocytterne i individet; og
iii) administrering en effektiv mengde av et dimeriseringsmiddel til individet, hvori dimeriseringsmidlet induserer dimerisering av den heterodimere, betinget aktive CAR, hvori dimeriseringen sørger for aktivering av de genetisk modifiserte T-lymfocytterne og dreping av kreftcellen, hvorved kreften behandles.

15

17. Den betinget aktive CAR for anvendelse ifølge krav 16, hvori dimeriseringsmidlet er en rapalog.

20 **18.** Genetisk modifisert celle ifølge krav 10 eller 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ, hvori den betinget aktive CAR er spesifikk for en epitop på en kreftcelle i individet, og hvori fremgangsmåten omfatter:

i) innføring av den genetisk modifiserte cellen i individet; og

25 iii) administrering en effektiv mengde av et dimeriseringsmiddel til individet, hvori dimeriseringsmidlet induserer dimerisering av den heterodimere, betinget aktive CAR, hvori dimeriseringen sørger for aktivering av den genetisk modifiserte cellen og dreping av kreftcellen, hvorved kreften behandles.

30

19. Fremgangsmåte for modulering av aktiviteten til en T-lymfocytt-vertscelle, der fremgangsmåten omfatter å bringe vertscellen *in vitro* eller *ex vivo* i kontakt med et dimeriseringsmiddel og et andre element av et spesifikt bindingspar, hvori T-lymfocytten er genetisk modifisert for å frembringe en heterodimer, hvori T-lymfocytten er genetisk modifisert for å frembringe en heterodimer, betinget aktiv CAR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, og hvori den heterodimere, betinget aktive CAR dimeriserer i nærvær av dimeriseringsmidlet

35

og det andre elementet av et spesifikt bindingspar og modulerer minst én aktivitet av vertscellen.

- 5 **20.** Fremgangsmåten ifølge krav 19, hvori aktiviteten er proliferasjon, celleoverlevelse, apoptose, genekspresjon eller immunaktivering, eller hvori det andre elementet av et spesifikt bindingspar er et antigen.