



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3071222 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.01.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.21
(86)	European Application Nr.	14806355.5
(86)	European Filing Date	2014.11.21
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.28
(30)	Priority	2013.11.21, GB, 201320573 2014.06.19, GB, 201410934
(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	UCL Business Ltd, The Network Building 97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia
(72)	Inventor	PULÉ, Martin, c/o UCL Business PlcThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia KONG, Khai, c/o UCL Business PlcThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia CORDOBA, Shaun, c/o UCL Business PlcThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	CELL
(56)	References Cited:	WO-A2-03/046141 FEDOROV VICTOR ET AL: "Inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) limit undesirable side effects of T-cell therapies", EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, vol. 41, no. 8, 1 August 2013 (2013-08-01) , XP028688249, ISSN: 0301-472X, DOI: 10.1016/J.EXPHEN.2013.05.298 SHAUN CORDOBA ET AL: "Chimeric Antigen Receptor Logical AND Gate Based on CD45/CD148 Phosphatases", MOLECULAR THERAPY, vol. 22, no. Suppl. 1, 1 May 2014 (2014-05-01), page S59, XP055170616, ISSN: 1525-0016

E. LANITIS ET AL: "Chimeric Antigen Receptor T Cells with Dissociated Signaling Domains Exhibit Focused Antitumor Activity with Reduced Potential for Toxicity In Vivo", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 1, no. 1, 7 April 2013 (2013-04-07), pages 43-53, XP055170306, ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0008

CHRISTOPHER C KLOSS ET AL: "Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells", NATURE BIOTECHNOLOGY., vol. 31, no. 1, 16 December 2012 (2012-12-16), pages 71-75, XP055130697, US ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.2459 cited in the application

L CHICAYBAM ET AL: "A conditional system for the activation of lymphocytes expressing activating and inhibitory CARs", HUMAN GENE THERAPY, vol. 21, no. 10, 1 October 2010 (2010-10-01), page 1418, XP055171045,

SCOTT WILKIE ET AL: "Dual Targeting of ErbB2 and MUC1 in Breast Cancer Using Chimeric Antigen Receptors Engineered to Provide Complementary Signaling", JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 32, no. 5, 17 April 2012 (2012-04-17) , pages 1059-1070, XP035113362, ISSN: 1573-2592, DOI: 10.1007/S10875-012-9689-9 cited in the application

T. FURUKAWA ET AL: "Specific interaction of the CD45 protein-tyrosine phosphatase with tyrosine-phosphorylated CD3 zeta chain.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 91, no. 23, 8 November 1994 (1994-11-08), pages 10928-10932, XP055171132, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.91.23.10928

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. En T-celle eller NK-celle (Natural Killer) som ko-uttrykker en først kimær antigen-reseptor (CAR) og en andre CAR på celleoverflaten, hvor hver CAR omfatter:

- (i) et antigenbindende domene;
- (ii) et avstandsstykke
- (iii) et transmembrandomene; og
- (iv) et endodomene

hvor de antigenbindende domenene av den første og den andre CAR-en binder til forskjellige antigener, hvor avstandsstykket til den første CAR-en er forskjellig fra avstandsstykket til den andre CAR-en, hvor avstandsstykket til den første CAR-en har en forskjellig størrelse av avstandsstykket til den andre CAR-en, slik at når den første CAR-en og den andre CAR-en binder deres respektive mål-antigener, blir den første CAR-en og den andre CAR-en romlig separert på T-cellemembranen, hvor én av den første eller den andre CAR-en er en aktiverende CAR som omfatter et aktiverende endodomene og den andre CAR-en er en inhiberende CAR som omfatter et ligering-av inhiberende endodomene, og hvor det inhiberende endodomenet omfatter endodomenet fra CD148 eller CD45.

2. En nukleinsyresekvens som koder for både den første og den andre kimære antigen-reseptoren (CAR-en) som definert i krav 1.

3. En nukleinsyresekvens i henhold til krav 2, som har den følgende strukturen:

AgB1-avstandsstykke1-TM1-endo1-coexpr-AgB2-avstandsstykke2-TM2-endo2

hvor

AgB1 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet av den første CAR-en;

avstandsstykke 1 er en nukleinsyresekvens som koder for avstandsstykket av den første CAR-en;

TM1 er en nukleinsyresekvens som koder for transmembrandomenet av den første CAR-en;

endo 1 er en nukleinsyresekvens som koder for endodomenet av den første CAR-en;

coexpr er en nukleinsyresekvens som muliggjør ko-ekspressjon av begge CAR-ene

AgB2 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet av den andre CAR-en;

avstandsstykke 2 er en nukleinsyresekvens som koder for avstandsstykket av den andre CAR-en;

TM2 er en nukleinsyresekvens som koder for transmembrandomenet av den andre CAR-en;

endo 2 er en nukleinsyresekvens som koder for endodomenet av den andre CAR-en;

hvor nukleinsyresekvensen, når uttrykket i en T-celle, koder for et polypeptid som blir spaltet ved spaltingssteden slik at den første og den andre CAR-en blir ko-uttrykt på T-celleoverflaten.

4. En nukleinsyresekvens i henhold til krav 3, hvor coexpr koder for en sekvens som omfatter et selvspaltende peptid.

5. En nukleinsyresekvens i henhold til krav 3 eller 4, hvor alternative kodoner blir anvendt i regioner av sekvens som koder for den samme eller lignende aminosyresekvenser, for å unngå homolog rekombinasjon.

6. Et sett som omfatter

(i) en først nukleinsyresekvens som koder for den første kimære antigenreseptoren (CAR) som definert i krav 1, hvor nukleinsyresekvens har den følgende strukturen:

AgB1-avstandsstykke1-TM1-endo1

hvor

AgB1 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet av den første CAR-en;

avstandsstykke 1 er en nukleinsyresekvens som koder for avstandsstykket til den første CAR-en;

TM1 er en nukleinsyresekvens som koder for transmembrandomenet til den første CAR-en;

endo 1 er en nukleinsyresekvens som koder for endodomenet til den første CAR-en; og

(ii) en andre nukleinsyresekvens som koder for den andre kimære antigenreseptoren (CAR) som definert i krav 1, hvor nukleinsyresekvens har den følgende strukturen:

5

AgB2-avstandstykk2-TM2-endo2

AgB2 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet til den andre CAR-en;

avstandsstykke 2 er en nukleinsyresekvens som koder for avstandsstykket til den andre CAR-en;

10

TM2 er en nukleinsyresekvens som koder for transmembrandomenet til den andre CAR-en;

endo 2 er en nukleinsyresekvens som koder for endodomenet til den andre CAR-en.

15

7. Et sett som omfatter: en først vektor som omfatter den første nukleinsyresekvensen som definert i krav 6; og en andre vektor som omfatter den andre nukleinsyresekvensen som definert i krav 6.

20

8. En vektor som omfatter en nukleinsyresekvens i henhold til et hvilket som helst av kravene 2 til 5.

25

9. En fremgangsmåte for å fremstille en T- eller NK-celle i henhold til krav 1, som omfatter trinnet med å introdusere: en nukleinsyresekvens i henhold til et hvilket som helst av kravene 2 til 5; en først nukleinsyresekvens og en andre nukleinsyresekvens som definert i krav 6; og/eller en først vektor og en andre vektor som definert i krav 7 eller en vektor i henhold til krav 8, inn i en T- eller NK-celle.

30

10. En fremgangsmåte i henhold til krav 9, hvor T- eller NK cellen er fra en prøve isolert fra et individ.

11. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en flerhet av T- eller NK-celler i henhold til krav 1.

35

12. En farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 11 for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av en sykdom.