



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3071223 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	2021.06.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.13
(86)	European Application Nr.	14806356.3
(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	Autolus Limited, Forest House 58 Wood Lane, London W12 7RZ, Storbritannia
(72)	Inventor	PULÉ, Martin, c/o UCL Business LtdThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia KONG, Khai, c/o UCL Business LtdThe Network Building97 Tottenham Court Road, London W1T 4TP, Storbritannia CORDOBA, Shaun, c/o UCL Business LtdThe 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 LEONARDO CHICAYBAM ET AL: "Chimeric Antigen Receptors in Cancer Immuno-Gene Therapy: Current Status and Future Directions", INTERNATIONAL REVIEWS OF IMMUNOLOGY, vol. 30, no. 5-6, 10 November 2011 (2011-11-10), pages 294-311, XP055171047, ISSN: 0883-0185, DOI: 10.3109/08830185.2011.595855 FEDOROV VICTOR D ET AL: "PD-1- and CTLA-4-based inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) divert off-target immunotherapy responses", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, US, vol. 5, no. 215, 11 December 2013 (2013-12-11), pages 78-89, XP009180457, ISSN: 1946-6242

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,
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.EXPHEM.2013.05.298

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. T-celle eller NK-celle (natural killer) som ko-uttrykker en første kimær antigen-reseptor (CAR) og en andre CAR på celleoverflaten, hver CAR omfattende:
 - (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, og hvor én av den første eller den andre CAR-en er en aktiverende CAR omfattende et aktiverende endodomene og den andre CAR-en er en inhiberende CAR omfattende et liggering-på-inhiberende endodomene som omfatter hele PTPN6 eller en del derav som omfatter tyrosinfosfatasedomenet.
2. Nukleinsyresekvens som koder for både den første og den andre kimære antigenreseptoren (CAR-en) som definert i krav 1.
3. Nukleinsyresekvens i henhold til krav 2, som har den følgende strukturen:

AgB1-avstandsstykke1-TM1-endo1-koekspr.-AgB2-avstandsstykke2-TM2-endo2

hvor

AgB1 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet til 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;

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

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;

TM2 er a 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;

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

4. Nukleinsyresekvens i henhold til krav 3, hvori koekspr. koder for en sekvens omfattende et selvspaltende peptid.

5. Nukleinsyresekvens i henhold til krav 3 eller 4, hvori alternative kodoner blir anvendt i regioner av sekvens som koder for de samme eller lignende aminosyresekvensene, for å unngå homolog rekombinasjon.

6. Sett som omfatter

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

AgB1-avstandsstykke1-TM1-endo1

hvor

AgB1 er en nukleinsyresekvens som koder for det antigenbindende domenet til 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 eller 2, hvor nukleinsyresekvensen har den følgende strukturen:

AgB2-avstandsstykke2-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;

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

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

7. Sett omfattende: en første 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.

10

8. Vektor omfattende en nukleinsyresekvens i henhold til et hvilket som helst av kravene 2 til 5.

15 9. 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 første nukleinsyresekvens og en andre nukleinsyresekvens som definert i krav 6; og/eller en første 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 *ex vivo*.

20 10. Fremgangsmåte i henhold til krav 9, hvori T- eller NK-cellen er fra en prøve isolert fra et individ.

25 11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en flerhet av T- eller NK-celler i henhold til krav 1.

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

30 13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i henhold til krav 12, hvori sykdommen er kreft.