



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3132247 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 1/30 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
G01N 33/557 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.18
(86)	European Application Nr.	15720620.2
(86)	European Filing Date	2015.04.16
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.22
(30)	Priority	2014.04.16, US, 201461980506 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	Juno Therapeutics GmbH, Grillparzerstrasse 10, 81675 Munich, Tyskland
(72)	Inventor	GERMEROOTH, Lothar, Am Menzelberg 16A, 37077 Goettingen, Tyskland STEMBERGER, Christian, Franz von Defreggerstrasse 17, 83607 Holzkirchen, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS, KITS AND APPARATUS FOR EXPANDING A POPULATION OF CELLS
(56)	References Cited:	WO-A2-02/054065 WO-A2-2013/011011

KNABEL MICHAEL ET AL: "Reversible MHC multimer staining for functional isolation of T-cell populations and effective adoptive transfer", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 8, no. 6, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 631-637, XP002460640, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/NM0602-631

CHRISTIAN STEMBERGER ET AL: "Novel Serial Positive Enrichment Technology Enables Clinical Multiparameter Cell Sorting", PLOS ONE, vol. 7, no. 4, 24 April 2012 (2012-04-24), page e35798, XP055043969, DOI: 10.1371/journal.pone.0035798

ANITA SCHMITT ET AL: "Adoptive transfer and selective reconstitution of streptamer-selected cytomegalovirus-specific CD8+ T?cells leads to virus clearance in patients after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation", TRANSFUSION, vol. 51, no. 3, 6 December 2010 (2010-12-06), pages 591-599, XP055043927, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02940.x

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. *In vitro* fremgangsmåte for ekspandering av en cellepopulasjon hvor fremgangsmåten omfatter å inkubere en prøve omfattende en populasjon av celler ved nærvær av en multimeriseringsreagens som er irreversibelt bundet til et første
5 middel og et andre middel,
hvor det første middelet binder til et reseptormolekyl på overflaten av cellene i populasjonen og er i stand til å gi et primært aktiveringssignal til cellene og
hvor det andre middelet binder til et hjelpermolekyl på overflaten av cellene
10 i populasjonen og er i stand til å stimulere cellene,
hvor det første middelet (i) omfatter minst en bindingspartner C1 som er i stand til reversibelt å binde til et bindingssete Z1 av multimeriseringsreagensen for å danne en reversibel binding mellom bindingspartneren C1 og bindingssetet Z1 og
hvor det andre middelet (i) omfatter minst en bindingspartner C2 som er i
15 stand til reversibelt å binde til et bindingssete Z2 av multimeriseringsreagensen for å danne en reversibel binding mellom bindingspartneren C2 og bindingssetet Z2.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor cellepopulasjonen er en lymfocytt-populasjon.
20
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor lymfocytt-populasjonen er B-celle-populasjon en T-celle-populasjon, en naturlig dreper-celle-populasjon eller en blanding derav.
- 25 4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor det første middelet gir et primært signal til cellene.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor:
populasjonen av celler omfatter en T-celle-populasjon og det første middelet
30 omfatter et MHC I:peptidkompleks eller stimulerer et TCR/CD3 kompleks-assosiert signal i T-cellene og/eller omfatter en bindingsreagens som binder til CD3.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor:
cellepopulasjonen omfatter en B-celle-populasjon og reseptormolekylet er
35 CD40 eller CD137 og/eller den første reagens omfatter en bindingsreagens som binder CD40 eller CD137.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor populasjonen av celler omfatter T-celler og hjelpemolekylet er CD28 eller CD137 og/eller det andre middelet omfatter en bindingsreagens som binder til CD28 eller CD137 eller er en blanding av to forskjellige bindingsreagenser som begge binder spesifikt CD28 eller CD137.

5

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor multimeriseringsreagensen er immobilisert på en fast overflate.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor
10 multimeriseringsreagensen er valgt fra gruppen bestående av streptavidin, avidin, en analog av streptavidin som reversibelt binder biotin, en analog av avidin som reversibelt binder biotin, en reagens som omfatter minst to chelaterende grupper K, hvor de minst to chelaterende grupper er i stand til binding til et overgangsmetallion for derved å gjøre enheten A i stand til å binde til en
15 oligohistidin affinitetsmarkør, multimerisk glutation-S-transferase, multimerisk kalmodulin og et biotinyllert bærerprotein.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor multimeriseringsreagensen er i en oppløselig form.

20

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor multimeriseringsreagensen omfatter en oligomer eller en polymer av streptavidin, en oligomer eller en polyjmer av avidin, en oligomer eller en polymer av en analog av streptavidin som reversibelt binder biotin, en oligomer eller en polymer av en analog avidin som reversibelt binder
25 biotin, en reagens som omfatter minst to chelaterende grupper K, hvor de minst to chelaterende grupper er i stand til binding til et overgangsmetallion for derved å gjøre reagensen i stand til binding til en oligohistidin affinitetsmarkør, multimerisk glutation-S-transferase, multimerisk kalmodulin og et biotinyllert bærerprotein.

30 12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11, hvor
(a) nevnte bindingspartner C1 og/eller nevnte bindingspartner C2 omfatter biotin og nevnte multimeriseringsreagens omfatter en streptavidinanalogue eller en avidinanalogue som reversibelt binder til biotin;
(b) nevnte bindingspartner C1 og/eller nevnte bindingspartner C2
35 omfatter en biotinanalogue som reversibelt binder til streptavidin eller avidin og nevnte multimeriseringsreagens omfatter streptavidin eller avidin eller en streptavidinanalogue eller en avidinanalogue som reversibelt binder til nevnte biotinanalogue eller

(c) nevnte bindingspartner C1 og/eller nevnte bindingspartner C2 omfatter streptavidin eller avidinbindende peptid og nevnte multimeriseringsreagens omfatter streptavidin eller avidin eller en streptavidinanalogue eller en avidinanalogue som reversibelt binder til nevnte streptavidin eller avidinbindende peptid.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor nevnte bindingspartner C1 og/eller nevnte bindingspartner C2 omfatter det streptavidin-bindende peptid Trp-Ser-His-Pro-Gln-Phe-Glu-Lys og nevnte multimeriseringsreagens omfatter en streptavidinanalogue som omfatter aminosyresekvensen Val⁴⁴-Thr⁴⁵-Ala⁴⁶-Arg⁴⁷ ved sekvensposisjoner 44 til 47 av villtype streptavidin eller en streptavidinanalogue som omfatter aminosyresekvensen Ile⁴⁴-Gly⁴⁵-Ala⁴⁶-Arg⁴⁷ ved sekvensposisjoner 44 til 47 av villtype streptavidin.

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 13, hvor bindingspartnerne C1 og C2 er like eller forskjellige.

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 14, ytterligere omfattende å bryte bindingen mellom nevnte bindingspartner C1 av første middel og/eller nevnte bindingspartner C2 av andre middel og nevnte bindingssteder Z1 og/eller Z2 av nevnte multimeriseringsreagens, eventuelt hvor nevnte brudd forårsaker terminering av stimuleringen av cellene.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor den reversible binding blir brutt ved å kontakte cellene med biotin eller en biotinanalogue, når

(a) nevnte bindingspartner C1 og C2 omfatter uavhengig fra hverandre en biotinanalogue som reversibelt binder til streptavidin eller avidin og nevnte multimeriseringsreagens omfatter en streptavidinanalogue som reversibelt binder til biotin,

(b) nevnte bindingspartner C1 og C2 omfatter uavhengig fra hverandre en biotinanalogue som reversibelt binder til streptavidin eller avidin og nevnte multimeriseringsreagens omfatter streptavidin eller avidin eller en avidinanalogue som reversibelt binder til nevnte biotinanalogue eller

(c) nevnte bindingspartner C1 og C2 omfatter uavhengig fra hverandre et streptavidin eller avidin-bindende peptid og nevnte multimeriseringsreagens omfatter streptavidin eller avidin eller en streptavidinanalogue eller en avidinanalogue som reversibelt binder til nevnte streptavidin- eller avidin-bindende peptid.