



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3300745 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 9/14 (2006.01)
C12N 9/90 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.11
(86)	European Application Nr.	17187293.0
(86)	European Filing Date	2014.02.14
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.04
(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
(62)	Divided application	EP2956175, 2014.02.14
(73)	Proprietor	The Regents of the University of California, 1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607-5200, USA
(72)	Inventor	WU, Chia-Yung, 1 Hawthorne StreetUnit 4F, San Francisco, CA 94105, USA ONUFFER, James, 1032 Fountain Street, Alameda, CA 94501, USA LIM, Wendell A., 149 Collins Street, San Francisco, CA 94118, 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-A1-2015/057852 WO-A1-2015/142661 C.-Y. WU ET AL: "Remote control of therapeutic T cells through a small molecule-gated chimeric receptor", SCIENCE, vol. 350, no. 6258, 16 October 2015 (2015-10-16), pages aab4077- aab4077, XP055260068, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.aab4077

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

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]

MARCO L. DAVILA ET AL: "How do CARs work? : Early insights from recent clinical studies targeting CD19", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 1, no. 9, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 1577-1583, XP055445746, US ISSN: 2162-4011, DOI: 10.4161/onci.22524

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

et første polypeptid omfattende et antigenbindende domene som omfatter en variabel region til et enkeltkjedet antistoff som spesifikt binder til CD19 eller et antigen uttrykt av en B-celle, et første element av dimeriseringsparet og et første transmembrandomene; og

et andre polypeptid omfattende et andre element av et dimeriseringspar, et andre transmembrandomene og et intracellulært signaleringsdomene;

hvor i et dimeriseringsmiddel dimeriserer den heterodimeriske CAR-en når det første og andre polypeptidet uttrykkes av en celle med dimeriseringsmiddelet bundet mellom dimeriseringsparelementene til det første og andre polypeptidet.

2. Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge krav 1, hvor i det intracellulære signaleringsdomenet er et intracellulært CD3-zeta-signaliseringsdomene eller et intracellulært ZAP-70-signaliseringsdomene.

3. Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge krav 1 eller 2, hvor i det første polypeptidet, det andre polypeptidet eller begge omfatter en ko-stimulatorisk polypeptid.

4. Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge krav 3, hvor i det/de ko-stimulatoriske polypeptidet/polypeptidene er valgt fra gruppen bestående av: 4-1BB, CD28, ICOS, OX-40, BTLA, CD27, CD30, GITR og HVEM.

5. Den heterodimeriske, betinget aktive CAR ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvor i det første og det andre elementet av dimeriseringsparet er valgt fra:

a) FK506-bindingsprotein (FKBP) og FKBP-rapamycin-assosiert protein (FRB);

b) et gibberellinsyre-insensitivt (GAI) -protein og et gibberellinreseptor (GID1) -protein;

c) FKBP og katalytisk kalsineurin underenhet A (CnA);

d) et abscisinsyrereseptor (PYL) -protein og et abscissinsyre-insensitivt (ABI) -protein;

e) FKBP og syklofilin; og

f) FK506-bindende protein (FKBP) og FKBP;

g) gyrase B (GyrB) og GyrB;

h) dihydrofolatreduktase (DHFR) og DHFR; og

i) DmrB og DmrB.

6. Ett eller flere nukleinsyremolekyler som koder for den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

5

7. Heterodimerisk, betinget aktiv kimær antigenreseptor (CAR), omfattende: et første polypeptid omfattende:

et første element av et spesifikt bindingspar;

et første element av et dimeriseringspar; og

10

et første transmembrandomene; og

et andre polypeptid omfattende:

et andre element av et dimeriseringspar;

et andre transmembrandomene; og

et intracellulært signaleringsdomene,

15

hvor det første og det andre elementet av dimeriseringsparet dimeriserer i nærvær av et dimeriseringsmiddel.

8. Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge krav 7, hvor det første polypeptidet, det andre polypeptidet eller både det første og det andre polypeptidet ytterligere omfatter et ko-stimulatorisk domene.

20

9. Den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en ifølge krav 7 eller 8, hvor det første transmembrandomenet er anbrakt mellom det første elementet av et spesifikt bindingspar og det første elementet av dimeriseringsparet, og det andre elementet av dimeriseringsparet er anbrakt mellom det andre transmembrandomenet og det intracellulære signaleringsdomenet.

25

10. Et første polypeptid til en heterodimerisk, betinget aktiv kimær antigenreseptor (CAR), der polypeptidet omfatter:

30

et første element av et spesifikt bindingspar;

et første element av et dimeriseringspar; og

et transmembrandomene, hvor når det første polypeptidet uttrykkes av en celle som uttrykker et andre polypeptid til den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en i nærvær av et dimeriseringsmiddel, er dimeriseringsmiddelet bundet mellom

35

dimeriseringsparelementene og derved dimeriserer det første og andre polypeptidet, og hvor det andre polypeptidet omfatter:

et andre element av dimeriseringsparet;

et transmembrandomene; og

et intracellulært signaleringsdomene.

5 **11.** Det første polypeptidet ifølge krav 10, ytterligere omfattende et ko-stimulatorisk domene, eventuelt valgt fra gruppen bestående av: 4-1BB, CD28, ICOS, OX-40, BTLA, CD27, CD30, GITR og HVEM.

10 **12.** Det første polypeptidet ifølge krav 10 eller 11, hvori transmembrandomenet er anbrakt mellom det første elementet av et spesifikt bindingspar og det første elementet av dimeriseringsparet.

10 **13.** Et andre polypeptid til en heterodimerisk, betinget aktiv kimær antigenreseptor (CAR), der polypeptidet omfatter:
et andre element av et dimeriseringspar;
et transmembrandomene; og
15 et intracellulært signaleringsdomene, hvori når det andre polypeptidet uttrykkes av en celle som uttrykker et første polypeptid til den heterodimeriske, betinget aktive CAR-en i nærvær av et dimeriseringsmiddel, er dimeriseringsmiddelet bundet mellom dimeriseringsparelementene og derved dimeriserer det første og andre polypeptidet, og hvori det første polypeptidet omfatter:
20 et første element av et spesifikt bindingspar;
et første element av dimeriseringsparet; og
et transmembrandomene.

25 **14.** Det andre polypeptidet ifølge krav 13, ytterligere omfattende et ko-stimulatorisk domene, eventuelt valgt fra gruppen bestående av: 4-1BB, CD28, ICOS, OX-40, BTLA, CD27, CD30, GITR og HVEM.

30 **15.** Det andre polypeptidet ifølge krav 13 eller 14, hvori det andre elementet av dimeriseringsparet er anbrakt mellom transmembrandomenet og det intracellulære signaleringsdomenet.