



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3693384 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C07K 14/74 (2006.01)

C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.05.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.01.24
(86)	European Application Nr.	19219954.5
(86)	European Filing Date	2015.03.11
(87)	The European Application's Publication Date	2020.08.12
(30)	Priority	2014.03.11, DK, PA201470119
(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	EP3116902, 2015.03.11
(73)	Proprietor	Cellectis, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	POIROT, Laurent, 10 rue de la Réunion, 75020 Paris, Frankrike SOURDIVE, David, 19, rue Louise Michel, 92300 Levallois-Perret, Frankrike DUCHATEAU, Philippe, 10bis route de Quillan, 11500 Saint Louis et Parahou, Frankrike CABANIOLS, Jean-Pierre, 17 rue des Eglantines, 95320 Saint Lau la forêt, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **METHOD FOR GENERATING T-CELLS COMPATIBLE FOR ALLOGENIC TRANSPLANTATION**

(56) References

Cited:

WO-A1-2013/074916, WO-A2-2008/102274, US-A1- 2006 222 633, WO-A2-2005/097160, WO-A1-2012/145384, WO-A2-2013/049459, WO-A1-2013/158292, WO-A1-93/02188, WO-A2-2014/165707, WO-A1-2013/176915, WO-A1-95/17911,
Maria Themeli ET AL: "Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy", Nature Biotechnology, vol. 31, no. 10, 11 August 2013 (2013-08-11), pages 928-933, XP055485171, New York ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.2678
JIANGTAO REN ET AL: "Multiplex Genome Editing to Generate Universal CAR T Cells Resistant to PD1 Inhibition", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 23, no. 9, 4 November 2016 (2016-11-04), pages 2255-2266, XP055565027, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1300
AGNIESZKA WIECZOREK ET AL: "Genetically Modified T Cells for the Treatment of Malignant Disease", TRANSFUSION MEDICINE AND HEMOTHERAPY, vol. 40, no. 6, 29 November 2013 (2013-11-29), pages 388-402, XP055145975, ISSN: 1660-3796, DOI: 10.1159/000357163
LAURA RIOLOBOS ET AL: "HLA Engineering of Human Pluripotent Stem Cells", MOLECULAR THERAPY, vol. 21, no. 6, 30 April 2013 (2013-04-30) , pages 1232-1241, XP055145726, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2013.59

- GAJ THOMAS ET AL: "ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering", *TRENDS IN BIOTECHNOLOGY*, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 31, no. 7, 9 May 2013 (2013-05-09), pages 397-405, XP028571313, ISSN: 0167-7799, DOI: 10.1016/J.TIBTECH.2013.04.004
- Y. MATSUNAGA ET AL: "Activation of Antigen-Specific Cytotoxic T Lymphocytes by 2-Microglobulin or TAP1 Gene Disruption and the Introduction of Recipient-Matched MHC Class I Gene in Allogeneic Embryonic Stem Cell-Derived Dendritic Cells", *THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, vol. 181, no. 9, 20 October 2008 (2008-10-20), pages 6635-6643, XP055145645, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.6635
- HIROKI TORIKAI ET AL: "Toward eliminating HLA class I expression to generate universal cells from allogeneic donors", *BLOOD*, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 122, no. 8, 5 June 2013 (2013-06-05), pages 1341-1349, XP002719612, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2013-03-478255
- HOLLING T M ET AL: "Epigenetic silencing of MHC2TA transcription in cancer", *BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY*, ELSEVIER, US, vol. 72, no. 11, 30 November 2006 (2006-11-30), pages 1570-1576, XP027905310, ISSN: 0006-2952 [retrieved on 2006-11-30]
- DAMMEYER P ET AL: "Vaccination with beta(2)-Microglobulin-Deficient Dendritic Cells Protects Against Growth of beta(2)-Microglobulin-Deficient Tumours", *SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, BLACKWELL SCIENCE PUBL., OXFORD, GB, vol. 70, no. 1, 25 April 2009 (2009-04-25), pages 44-52, XP002544734, ISSN: 0300-9475, DOI: 10.1111/J.1365-3083.2009.02270.X [retrieved on 2009-04-25]
- Glas Rickard ET AL: "Major histocompatibility complex class I-specific and -restricted killing of f32-microglobulin-deficient cells by CD8+ cytotoxic T lymphocytes", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1 December 1992 (1992-12-01), pages 11381-11385, XP93041096, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC50554/pdf/pnas01097-0284.pdf> [retrieved on 2023-04-21]
- MELISA A. SOLAND ET AL: "Modulation of Human Mesenchymal Stem Cell Immunogenicity through Forced Expression of Human Cytomegalovirus US Proteins", *PLOS ONE*, vol. 7, no. 5, 30 May 2012 (2012-05-30), page e36163, XP055187588, DOI: 10.1371/journal.pone.0036163
- P. HOGLUND ET AL: "Recognition of beta 2-microglobulin-negative (beta 2m-) T-cell blasts by natural killer cells from normal but not from beta 2m- mice: nonresponsiveness controlled by beta 2m- bone marrow in chimeric mice.", *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES*, vol. 88, no. 22, 15 November 1991 (1991-11-15), pages 10332-10336, XP055145720, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.88.22.10332
- V. TRICHET ET AL: "Complex Interplay of Activating and Inhibitory Signals Received by V 9V 2 T Cells Revealed by Target Cell 2-Microglobulin Knockdown", *THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, vol. 177, no. 9, 18 October 2006 (2006-10-18), pages 6129-6136, XP055145651, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.177.9.6129
- Constança Figueiredo ET AL: "Regulating MHC expression for cellular therapeutics", *Transfusion*, vol. 47, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 18-27, XP055738565, US ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01059.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/>

5 Patentkrav

1. Konstruert T-celle som uttrykker en kimær antigenreseptor rettet mot minst ett antigen uttrykt på overflaten av en ondartet eller infisert celle, hvor T-cellen er karakterisert ved at i) uttrykkelse av B2M er hemmet i T-cellen som følge av en selektiv inaktivering gjennom DNA-spalting av genet som koder for B2M ved en TAL-nuklease gjennom uttrykkelsen i T-cellen av TALE-nukleasen og ii) minst ett gen som koder for en bestanddel av TCR-reseptoren er inaktivert.
10
2. Konstruert T-celle ifølge krav 1, hvor T-cellen omfatter et eksogent nukleinsyremolekyl omfattende en nukleotidsekvens som koder for TAL-nukleasen.
3. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor T-cellen uttrykker en rare-cutting endonuklease som er i stand til selektivt å inaktivere, gjennom DNA-spalting, fortrinnsvis dobbeltstrengbrudd, det minst ene genet som koder for en bestanddel av T-cellereseptoren (TCR).
15
4. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor bestanddelen av TCR er TCR alfa.
20
5. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor T-cellen uttrykker minst ett ikke-endogent immunsuppressivt polypeptid.
6. Konstruert T-celle ifølge krav 5, hvor det immunsuppressive polypeptidet er valgt fra viral MHC-homolog og NKG2D-ligand.
25
7. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor T-cellen har en fenotype valgt fra [b2m]⁻[TCR]⁻[CAR]⁺, [b2m]⁻[TCR]⁻[viral MHC-homolog]⁺[CAR]⁺ og [b2m]⁻[TCR]⁻[NKG2D-ligand]⁺[CAR]⁺.
30
8. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor den kimære antigenreseptoren er en enkeltkjedet kimær antigenreseptor.
9. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor T-cellen er en cytotoksisk T-lymfocyt.
35

3693384

2

- 5 10. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for bruk som et medikament.
11. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for bruk ved behandling av en kreft eller virusinfeksjon.
- 10 12. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for bruk ved allogen immunterapi.
13. Konstruert T-celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for bruk i forbindelse med beinmargstransplantasjon.
- 15 14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en populasjon av konstruerte T-celler ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.
15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, for bruk som et hyllevareprodukt.