



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4049665 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 35/28 (2015.01) *A61P 13/02 (2006.01)*
A61P 1/04 (2006.01) *A61P 17/00 (2006.01)*
A61P 1/12 (2006.01) *A61P 17/14 (2006.01)*
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 19/08 (2006.01)*
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 25/00 (2006.01)*
A61P 5/00 (2006.01) *A61P 31/18 (2006.01)*
A61P 7/00 (2006.01) *C12N 5/077 (2010.01)*
A61P 7/04 (2006.01) *C12N 5/0789 (2010.01)*
A61P 7/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.06.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.03.12
(86)	European Application Nr.	21214003.2
(86)	European Filing Date	2017.03.15
(87)	The European Application's Publication Date	2022.08.31
(30)	Priority	2016.03.15, US, 201662308324 P, 2016.03.16, US, 201662309140 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	EP3429603, 2017.03.15
(73)	Proprietor	The Children's Medical Center Corporation, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA
(72)	Inventor	ROSSI, Derrick J., Newton, MA 02459, USA EBINA, Wataru, New York, NY 10017, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	METHODS AND COMPOSITIONS RELATING TO HEMATOPOIETIC STEM CELL EXPANSION
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/210292, WATARU EBINA ET AL: "Combinatorial Pathway Modulation toward Ex Vivo Maintenance and Propagation of Hematopoietic Stem Cells", HARVARD UNIVERSITY, 1 March 2016 (2016-03-01), XP055611673, ISBN: 978-0-355-03038-9, Retrieved from the Internet <URL:https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/33493367/EBINA-DISSERTATION-2016.pdf?sequence=4&isAllowed=y> [retrieved on 20190808]"; YOSHIDA TOSHIMI ET AL: "Ikaros fingers on lymphocyte differentiation", INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 100, no. 3, 2 August 2014 (2014-08-02), pages 220 - 229, XP035387771, ISSN: 0925-5710, [retrieved on 20140802], DOI: 10.1007/S12185-014-1644-5, LAURE A. MOUTOUH-DE PARSEVAL ET AL: "Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal hemoglobin production in human CD34+ cells", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 118, no. 1, 2 January 2008 (2008-01-02), GB, pages 248 - 258, XP055611665, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI32322

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. Sammensetning, som omfatter:

a. ett eller flere midler, som reduserer nivået av en transkripsjonsfaktor av et medlem av ikarosfamilien i en celle, hvor det ene eller de flere midler velges ut fra gruppen bestående av pomalidomid og lenalidomid; og

b. ett eller flere midler som inhiberer TGF β -signalisering, hvor det ene eller de flere midler som inhiberer TGF β -signalisering, omfatter en TGF β -reseptorinhibitor, og hvor nevnte TGF β -reseptorinhibitor velges ut fra gruppen bestående av ALK5-inhibitor II, LY364947, DMH1 og A83-01.

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor sammensetningen er ment å produsere en ekspandert populasjon av hematopoietiske stamceller *ex vivo*.

3. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvor sammensetningen videre omfatter én eller flere av:

c. én eller flere forbindelser som er oppført i tabell 1;

d. ett eller flere midler som inhiberer histondemetylering;

e. ett eller flere midler som inhiberer histondeacetylering; og

f. ett eller flere midler som inhiberer arylhydrokarbonreseptorsignalisering.

4. Sammensetning ifølge krav 3, hvor nevnte ene eller flere forbindelser som er oppført i tabell 1, omfatter UM171.

5. Sammensetning ifølge krav 3 eller 4, hvor nevnte ene eller flere midler som inhiberer histondemetylering, omfatter en histondemetylaseinhibitor, og hvor nevnte histondemetylaseinhibitor er en LSD1-inhibitor valgt ut fra gruppen bestående av LSD1-inhibitor IV RN-1, LSD1-inhibitor II S2101, LSD1-inhibitor LSD1-C76, LSD1-inhibitor III CBB1007, LSD1-inhibitor I og tranylcypromin.

6. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 3-5, hvor nevnte ene eller flere midler som inhiberer histondeacetylering, omfatter en histondeacetylaseinhibitor valgt ut fra gruppen bestående av trikostatin A, valproinsyre, butyrylhydroksamsyre og istodax.

7. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 3-6, hvor nevnte ene eller flere midler som inhiberer arylhydrokarbonreseptorsignalisering, omfatter SR1.

8. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, idet nevnte sammensetning videre omfatter ett eller flere midler valgt ut fra gruppen bestående av:

a. en forbindelse som inhiberer et protein som propagerer p38-signalisering, omfattende SB203580 og SB202190; og

b. en forbindelse som inhiberer et protein som fremmer β -katenindegradering, valgt ut fra gruppen bestående av CHIR99021, litiumklorid, BIO og FGF2.

9. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor nevnte ene eller flere midler eller forbindelser er til stede i mengder som er tilstrekkelige til (i) å produsere en populasjon av celler som er anriket med hematopoietiske stamceller, eller (ii) å opprettholde det funksjonelle potensial til den hematopoietiske stamcelle i nevnte populasjon av hematopoietiske stamceller i i det minste to dager.

10. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor nevnte ene eller flere midler eller forbindelser er til stede i en vandig løsning; eller som et lyofilisert fast stoff.

11. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor nevnte ene eller flere midler eller forbindelser er til stede i mengder som er tilstrekkelig til:

(i) å stimulere ekspansjon av nevnte populasjon av celler med 10% eller mer i forhold til en populasjon av hematopoietiske stamceller som har vært brakt i kontakt med et prostaglandin, en agonist av Notch-signalisering, eller en inhibitor av SIRT1, slik som nikotinamid, kaminol eller en analog derav, etter sju eller flere dagers dyrking;

(ii) å anrike populasjonen av celler med hematopoietiske stamceller med 10% eller mer i forhold til en populasjon av hematopoietiske stamceller som har vært brakt i kontakt med et prostaglandin, en agonist av Notch-signalisering, eller en inhibitor av SIRT1, slik som nikotinamid, kaminol eller en analog derav, etter sju eller flere dagers dyrking;

(iii) å opprettholde langsiktig engraftment-potensial av nevnte hematopoietiske stamceller etter transplantasjon, etter å ha vært brakt i kontakt med nevnte celler i kultur i to eller flere dager; eller

(iv) å øke ekspresjon av et Notch-målgen i nevnte populasjon av hematopoietiske stamceller i forhold til en kontrollpopulasjon av hematopoietiske stamceller som dyrkes under

samme betingelser, men uten det ene eller de flere midler i et hvilket som helst av kravene 1-11, og i den samme tid, valgfritt hvor Notch-målgenet er Hes1 eller Myc.