



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4368705 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/74 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.05.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.01.01
(86)	European Application Nr.	24153261.3
(86)	European Filing Date	2015.03.11
(87)	The European Application's Publication Date	2024.05.15
(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	EP3693384, 2015.03.11
(73)	Proprietor	Cellectis, 8, rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	POIROT, Laurent, 75020 Paris, Frankrike SOURDIVE, David, 92300 Levallois-Perret, Frankrike DUCHATEAU, Philippe, 91210 Draveil, Frankrike CABANIOLS, Jean-Pierre, 95320 Saint -Leu-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-A1-2012/145384, US-A1- 2006 222 633, WO-A2-2014/165707, WO-A2-2013/049459, WO-A2-2008/102274, WO-A1-2013/074916, WO-A1-95/17911, WO-A1-93/02188, WO-A1-2013/176915, WO-A1-2013/158292, WO-A2-2005/097160
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
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), New York, pages 928 - 933, XP055485171, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.2678
CONSTANÇA FIGUEIREDO ET AL: "Regulating MHC expression for cellular therapeutics", TRANSFUSION, vol. 47, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), US, pages 18 - 27, XP055738565, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01059.x
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), pages e36163, XP055187588, DOI: 10.1371/journal.pone.0036163
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

- 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
- 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 20061130]
- 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
- 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
- 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
- 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, [retrieved on 20090425], DOI: 10.1111/J.1365-3083.2009.02270.X
- 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, XP093041096, Retrieved from the Internet <URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC50554/pdf/pnas01097-0284.pdf> [retrieved on 20230421]
- 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

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. En konstruert T-celle som uttrykker en kimær antigenreseptor rettet mot minst ett antigen uttrykt på overflaten av en ondartet eller infisert
5 celle, **karakterisert ved at** i) ekspresjon av B2M blir inhibert i nevnte T-celle ved en genommodifikasjon, og ii) ekspresjon av minst ett gen som koder for en komponent av TCR-reseptoren blir inaktivert, for dets allogene anvendelse for å behandle kreft, infeksjoner eller immun sykdommer hos en pasient.
- 10 2. En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til krav 1, i kombinasjon med immunsuppressive midler eller immunablative midler.
3. En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til krav 2, hvor nevnte immunsuppressive midler eller nevnte immunablative midler er kjemoterapi
15 midler.
4. En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til krav 3, hvor nevnte immunablative midler er fludarabin eller syklofosfamid.
- 20 5. En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 3, hvor nevnte anvendelse følger T-celle ablativ terapi ved å anvende enten kjemoterapeutiske midler, ekstern-stråle strålebehandling, syklofosfamid, eller antistoffer.
- 25 6. En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 5 hvor nevnte komponent av TCR-en som blir inaktivert er TCR alfa.
7. En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 6 hvor nevnte T-celle uttrykker minst ett ikke-endogent immunsuppressivt
30 polypeptid.
8. En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til krav 7, hvor nevnte immunsuppressive polypeptid er valgt fra viral MHC-homolog og NKG2D-ligand.

- 9.** En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor nevnte T-celle har en fenotype valgt fra:
- [b2m]-[TCR]-[CAR]+;
 - [b2m]-[TCR]-[PD1]-[CAR]+;
 - 5 - [b2m]-[TCR]-[PD1][PDL-1]+[CAR]+;
 - [b2m]-[TCR]-[viral MHC homolog]+[CAR]+; eller
 - [b2m]-[TCR]-[NKG2Dligand]+[CAR]+.
- 10.** En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 10 1 til 9, hvor nevnte T-celle er en cytotoxisk T-lymfocyt.
- 11.** En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 10, hvor nevnte T-celle er for å behandle solide svulster.
- 15 **12.** En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 11, hvor nevnte T-celle blir administrert fra 10^4 til 10^9 celler per kg kroppsvekt, fortrinnsvis fra 10^5 til 10^6 celler/kg kroppsvekt.
- 20 **13.** En konstruert T-celle for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 12, hvor nevnte genommodifikasjon blir oppnådd gjennom ekspresjonen i nevnte T-celle av en sjeldent-skuttende endonuklease som er i stand til selektivt å inaktivere ved DNA-spaltning av genet som koder for B2M.
- 25 **14.** En farmasøytisk sammensetning som omfatter en populasjon av konstruerte T-celler uttrykker en kimær antigenreseptor rettet mot minst ett antigen uttrykt på overflaten av en ondartet eller infisert celle, **karakterisert ved at** i) ekspresjon av B2M blir inhibert i nevnte T-celle ved en genommodifikasjon, og ii) ekspresjon av minst ett gen som koder for en komponent av TCR-reseptoren blir inaktivert, for allogen anvendelse for å behandle kreft, infeksjoner eller
- 30 immunsykdommer hos en pasient.