

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3612624 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

04.12.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

25.09.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

C12N 5/0789 (2010 . 01)

C12N 5/0786 (2010 . 01)

C12N 5/10 (2006 . 01)

A61K 31/405 (2006 . 01)

A61K 35/15 (2015 . 01)

A61K 38/21 (2006 . 01)

A61K 39/395 (2006 . 01)

A61K 48/00 (2006 . 01)

A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP18724470.2

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

20.04.2018

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

26.02.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

20.04.2018 PCT/EP2018060238

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

21.04.2017 GB GB201706410

30.01.2018 GB GB201801511

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Ospedale San Raffaele S.r.l., Via Olgettina 60 , 20132 Milano , (IT)

2• Fondazione Telethon ETS, Via Varese 16B , 00185 Roma , (IT)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• NALDINI, Luigi, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Via Olgettina 58 , 20132 Milan , (IT)

2• ESCOBAR, Giulia, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Via Olgettina 58 , 20132 Milan , (IT)

3• GENTNER, Bernhard Rudolf, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Via Olgettina 58 , 20132 Milan , (IT)

4• MUCCI, Adele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Via Olgettina 58 , 20132 Milan , (IT)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

GEENITERAPIA

GENE THERAPY

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Hematopoieettinen kantasolu (HSC), hemato-
poieettinen esisolu (HPC), myeloidiksi/monosyytiksi
määräytynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti, joka
5 käsittää vektorin, jossa vektori käsittää ainakin yh-
den mir-130a- ja/tai mir-126 -kohdesekvenssin opera-
tiivisesti kytkettynä jotakin sytokiiniä koodaavaan
nukleotidisekvenssiin, käytettäväksi hoidettaessa tai
ehkäistäessä syöpää potilaassa, jossa HSC:tä, HPC:tä,
10 myeloidiksi/monosyytiksi määräytynyttä esisolua, mak-
rofagia tai monosyyttiä käytetään yhdessä jonkin kas-
vaimeen liittyvälle antigeenille (TAA) spesifisen T-
solun kanssa,

jossa sytokiini on edullisesti jokin interfe-
roni (IFN), IL-12 tai granulosyytti-
makrofagipesäkkeitä stimuloiva kasvutekijä (GM-CSF),

jossa IFN on edullisesti tyypin I IFN (edul-
lisesti IFN α or IFN β), tai tyypin II IFN (edullisesti
IFN γ),

20 jossa tyypin I IFN on edullisemmin IFN α .

2. HSC, HPC, myeloidiksi/monosyytiksi määräy-
tynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti käytettäväksi
patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa HSC:tä,
HPC:tä, myeloidiksi/monosyytiksi määräytynyttä esi-
25 solua, makrofagia tai monosyyttiä käytetään lisäksi
yhdessä immuunivasteen tarkastuspisteen estäjän kans-
sa.

3. HSC, HPC, myeloidiksi/monosyytiksi määräy-
tynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti käytettäväksi
30 patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisesti, jossa TAA-
spesifinen T-solu ilmentää kimeeristä antigeeniresep-
toria (CAR) ja/tai siirtogeenistä T-solureseptoria
(TCR)

4. HSC, HPC, myeloidiksi/monosyytiksi määräy-
35 tynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti, käytettäväksi
jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukaisesti, jossa
TAA valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: kar-

sinoembryonaalinen antigeeni (CEA), estrogeenireseptori, progesteronireseptori, efriini-B2, ROR1, mesoteliini, c-Met-, GD-2- ja MAGE A3 -TCR, 4-1BB, adenokarsinooma-antigeeni, alfa-fetoproteiini, BAFF, B-lymfoomasolu, C242-antigeeni, hiilihappoanhydraasi (CA-IX), CCR4, CD152, CD200, CD22, CD19, CD22, CD123, CD221, CD23 (IgE-reseptori), CD28, CD4, CD40, CD44, CD44 v6, CD51, CD52, CD56, CD74, CD80, CS-1, CNT0888, CTLA-4, DR5, EpCAM, CD3, fibronektiinin ekstradomeeni-B, folaattireseptori 1, glykoproteiini 75, GPNMB, HGF, ihmisen scatter-tekijän reseptorikinaasi, IGF-1-reseptori, IGF-I, IgGI, L1-CAM, IL-13, IL-6, insuliinin kaltaisen kasvutekijä I:n reseptori, integriini $\alpha 5\beta 1$, integriini $\alpha v\beta 3$, MORAb-009, MS4A1, musiinin CanAg, N-glykolyylineuramiinihappo, NPC-1C, PDGF-R α , PDL192, fosfatidyyliiseriini, eturauhassyöpäsolut, RANKL, RON, SCH 900105, SDC1, SLAMF7, tenaskiini C, TGF beta 2, TGF- β , TRAIL-R1, TRAIL-R2, kasvainantigeeni CTAA16.88, verisuonten endoteelikasvutekijä (VEGF), VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR2, vimentini, 5T4, CD5, CD19, CD20, CD21, CD25, CD37, CD30, CD33, CD45, CAMPATH-1 (CDw52), HLA-DR, anti-idiotyyppi, TAG-72, Ep-CAM, MUC1, folaattia sitova proteiini, A33, G250, eturauhasspesifinen kalvoantigeeni, (PSMA), eturauhasen spesifinen antigeeni (PSA), ferritiini, gangliosidit (esim. GD2, GD3, GM2), Lev, CA-125, CA19-9, epidermaalisen kasvutekijän reseptori (EGFR), p185HER2, IL-2 reseptori, de2-7 EGFR, fibroblasteja aktivoiva proteiini (FAP), tenaskiini, metalloproteinaasit, endosialiini, hiilihappoanhydraasi, galektiini 9, aldolaasi A, elFy4, tyrosinaasi, galektiini 4, HERKV-K10, p53, NY-LU-12, restiini, NY-CO-38, MAGE-1, MAGE-4a, SSX2, NY-ESO-1, SCP-1, 707-AP, AFP, ART-4, BAGE, b-kateniini/m, Bcr-abl, CAMEL, CAP-1, CASP-8, CDC27m, CDK4/m, CT, Cyp-B, DAM-6 (MAGE-B2) ja DAM-10 (MAGE-B1), ELF2M, ETV6-AML1, G250, GAGE, GnT-V, Gp100, HAGE, HER-2/neu, HLA-A*0201-R170I, HPV-E7, HSP70-2M, HST-2,

hTERT (hTERT), iCE, KIAA0205, LAGE, LDLR/FUT, MAGE, MART-1/Melan-A, MC1R, myosiini/m, MUC1, MUM-1, MUM-2, MUM-3, NA88-A, NY-ESO-1, P15, p190 minor bcr-abl, Pml/RAR α , PRAME, RAGE, RU1, RU2, SAGE, SART-1, SART-3,
 5 TEL/AML1, TPI/m, TRP-1, proteiini 1, gp75, TRP-2, TRP-2/INT2 ja WT1,

jossa TAA-spesifinen T-solu ilmentää edullisesti CD19-spesifistä CAR:a.

5. HSC, HPC, myeloidiksi/monosyytiksi määräytynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti käytettäväksi jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukaisesti, jossa TAA-spesifinen T-solu on johdettu solusta, joka on eristetty potilaasta.

6. HSC, HPC, myeloidiksi/monosyytiksi määräytynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti käytettäväksi jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukaisesti, jossa TAA-spesifinen T-solu on muokattu ainakin yhden endogeenisen geenin rikkomiseksi, jossa ainakin yksi endogeeninen geeni valitaan TCR:n α -ketjua, TCR:n β -ketjua
 20 ja kudossyhteensopivuuskompleksia (Major histocompatibility complex, MHC) koodaavasta endogeenisestä geenistä.

7. HSC, HPC, myeloidiksi/monosyytiksi määräytynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 2-6 mukaisesti, jossa immuunivasteen tarkastuspisteen estäjä:

(i) on vasta-aine, jossa immuunivasteen tarkastuspisteen estäjävasta-aine valitaan ryhmästä, joka koostuu anti-CTLA4-vasta-aineesta, anti-PD1-vasta-
 30 aineesta, anti-PDL1-vasta-aineesta, anti-PDL2-vasta-aineesta ja anti-LAG-3-vasta-aineesta; ja/tai

(ii) estää inhibitorista tarkastuspistemolekyyliä valittuna ryhmästä, joka koostuu seuraavista: A2AR (adenosiini A2A -reseptori), B7-H3 (CD276), B7-H4
 35 (VTCN1), BTLA (B- ja T-lymfosyyttien vaimentaja; CD272), HVEM (herpesviruksen sisäänpääsyn välittäjä), CTLA-4 (sytotoksisiin T-lymfosyytteihin liittyvä pro-

teiini 4; CD152), IDO (indoliamiini-2,3-dioksygenaasi), TDO (tryptofaani-2,3-dioksygenaasi), KIR (tappajasolujen immunoglobuliinin kaltainen reseptori), LAG3 (lymfosyyttien aktivaatiogeeni-3), PD-1
 5 (ohjelmoidun solukuolema-1:n reseptori), PD-L1 (PD-1 -ligandi 1), PD-L2 (PD-1 -ligandi 2), TIM-3 (T-solun immunoglobuliinidomeeni ja musiinin domeeni 3), VISTA (T-soluaktivaation V-domeeni-Ig-suppressori), B7-1 (CD80) ja B7-2 (CD86).

10 8. HSC, HPC, myeloidiksi/monosyytiksi määräytynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti käytettäväksi jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukaisesti, jossa vektori käsittää:

(i) ainakin yhden mir-130a -kohdesekvenssin
 15 ja ainakin yhden mir-126 -kohdesekvenssin, jossa vektori käsittää edullisesti kaksi mir-130a -kohdesekvenssiä ja kaksi mir-126 -kohdesekvenssiä; ja/tai

(ii) kudosspesifisen promoottorin operatiivisesti kytkettynä sytokiiniä koodaavaan nukleotidisekvenssiin, jossa kudosspesifinen promoottori on edullisesti TEK (Tie2) -promoottori.

9. HSC, HPC, myeloidiksi/monosyytiksi määräytynyt esisolu, makrofagi tai monosyytti, käytettäväksi
 25 jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukaisesti, jossa syöpä on jokin hematologinen syöpä tai kiinteä kasvain, jossa hematologinen syöpä edullisesti valitaan ryhmästä, joka koostuu akuutista myelooisesta leukemiasta (AML), lymfoblastileukemiasta, akuutista lymfoblastileukemiasta (ALL), myelodysplastisista oireyhtymistä (MDS), myeloproliferatiivisista kasvaimista (MPN), primaarisesta myelofibroosista, essentiaalisesta trombosytemiasta, itsenäisestä polysytemiasta, atyyppisestä kroonisesta myelooisesta leukemiasta,
 30 kroonisesta myelooisesta leukemiasta (CML), lymfoomasta, multippelilymloomasta, non-Hodgkinin lymfoomasta ja Hodgkinin lymfoomasta; tai jossa kiinteä kasvain

valitaan edullisesti ryhmästä, joka koostuu keuhkasyövästä, rintasyövästä, ruokatorvisyövästä, mahasyövästä, koolonsyövästä, kolangiokarsinoomasta, haimasyövästä, munasarjasyövästä, pään ja kaulan alueen syövästä, synoviaalisarkoomasta, angiosarkoomasta, osteosarkoomasta, kilpirauhassyövästä, endometriumsyövästä, neuroblastoomasta, rhabdomyosarkoomasta, maksasyövästä, melanoomasta, eturauhassyövästä, munuaissyövästä, pehmytkudossarkoomasta, uroteelisyövästä, sappiteiden syövästä, glioblastoomasta, kohdunkaulasyövästä ja kolorektaalisyövästä.

10. Kasvaimeen liittyvälle antigeenille (TAA) spesifinen T-solu käytettäväksi hoidettaessa tai ehkäistäsessä syöpää potilaassa, jossa potilaalle on aiemmin annettu hematopoieettinen kantasolu (HSC), hematopoieettinen esisolua (HPC), myeloidiksi/monosyytiksi määräytynyt esisolua, makrofagi tai monosyytti, joka käsittää vektorin, jossa vektori käsittää ainakin yhden mir-130a- ja/tai mir-126 -kohdesekvenssin operatiivisesti kytkettynä jotakin sytokiiniä koodaavaan nukleotidisekvenssiin, jossa TAA valitaan edullisesti ryhmästä, joka koostuu seuraavista: karsinoembryonaalinen antigeeni (CEA), estrogeenireseptori, progesteronireseptori, efriini-B2, ROR1, mesoteliini, c-Met-, GD-2- ja MAGE A3 -TCR, 4-1BB, adenokarsinooma-antigeeni, alfa-fetoproteiini, BAFF, B-lymfoomasolu, C242-antigeeni, hiilihappoanhydraasi 9 (CA-IX), CCR4, CD152, CD200, CD22, CD19, CD22, CD123, CD221, CD23 (IgE-reseptori), CD28, CD4, CD40, CD44, CD44 v6, CD51, CD52, CD56, CD74, CD80, CS-1, CNT0888, CTLA-4, DR5, EpCAM, CD3, fibronektiinin ekstradomeeni-B, folaattireseptori 1, glykoproteiini 75, GPNMB, HGF, ihmisen scatter-tekijän reseptorikinaasi, IGF-1 -reseptori, IGF-I, IgGI, L1-CAM, IL-13, IL-6, insuliinin kaltaisen kasvutekijä I:n reseptori, integriini $\alpha 5\beta 1$, integriini $\alpha \beta 3$, MORAB-009, MS4A1, musiinin Ca-nAg, N-glykolylylineuramiinihappo, NPC-1C, PDGF-R α ,

PDL192, fosfatidyylliseriini, eturauhassyöpäsolut,
 RANKL, RON, SCH 900105, SDC1, SLAMF7, tenaskiini C,
 TGF beta 2, TGF- β , TRAIL-R1, TRAIL-R2, kasvainantigee-
 ni CTAA16.88, verisuonten endoteelikasvutekijä (VEGF),
 5 VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR2, vimentiini, 5T4, CD5, CD19,
 CD20, CD21, CD25, CD37, CD30, CD33, CD45, CAMPATH-1
 (CDw52), HLA-DR, anti-idiotyyppi, TAG-72, Ep-CAM,
 MUC1, folaattia sitova proteiini, A33, G250, eturau-
 hasspesifinen kalvoantigeeni, (PSMA), eturauhasen spe-
 10 sifinen antigeeni (PSA), ferritiini, gangliosidit
 (esim. GD2, GD3, GM2), Le^y, CA-125, CA19-9, epidermaa-
 lisen kasvutekijän reseptori (EGFR), p185HER2, IL-2
 reseptori, de2-7 EGFR, fibroblasteja aktivoiva prote-
 iini (FAP), tenaskiini, metalloproteinaasit, en-
 15 dosialiini, hiilihapoanhydraasi, galektiini 9, aldo-
 laasi A, elFy4, tyrosinaasi, galektiini 4, HERKV-K10,
 p53, NY-LU-12, restiini, NY-CO-38, MAGE-1, MAGE-4a,
 SSX2, NY-ESO-1, SCP-1, 707-AP, AFP, ART-4, BAGE, b-
 kateniini/m, Bcr-abl, CAMEL, CAP-1, CASP-8, CDC27m,
 20 CDK4/m, CT, Cyp-B, DAM-6 (MAGE-B2) ja DAM-10 (MAGE-
 B1), ELF2M, ETV6-AML1, G250, GAGE, GnT-V, Gp100, HAGE,
 HER-2/neu, HLA-A*0201-R170I, HPV-E7, HSP70-2M, HST-2,
 hTERT (hTRT), iCE, KIAA0205, LAGE, LDLR/FUT, MAGE,
 MART-1/melan-A, MC1R, myosiini/m, MUC1, MUM-1, MUM-2,
 25 MUM-3, NA88-A, NY-ESO-1, P15, p190 minor bcr-abl,
 Pml/RARa, PRAME, RAGE, RU1, RU2, SAGE, SART-1, SART-3,
 TEL/AML1, TPI/m, TRP-1, proteiini 1, gp75, TRP-2, TRP-
 2/INT2 and WT1, jossa TAA-spesifinen T-solu ilmentää
 edullisesti jotakin kimeeristä antigeenireseptoria
 30 (CAR) ja/tai siirtogeenistä T-solureseptoria (TCR),
 jossa sytokiini on edullisesti jokin interfe-
 roni (IFN), IL-12 tai granulosyytti-
 makrofagipesäkkeitä stimuloiva kasvutekijä (GM-CSF),
 jossa IFN on edullisesti tyypin I IFN (edul-
 35 lisesti IFN α or IFN β), tai tyypin II IFN (edullisesti
 IFN γ),
 jossa tyypin I IFN on edullisemmin IFN α

jossa TAA-spesifinen T-solu ilmentää edullisesti CD19-spesifistä CAR:a.

11. TAA-spesifinen T-solu käytettäväksi patenttivaatimuksen 10 mukaisesti, jossa vektori käsittää:

(i) ainakin yhden mir-130a -kohdesekvenssin ja ainakin yhden mir-126 -kohdesekvenssin, jossa vektori käsittää edullisesti kaksi mir-130a -kohdesekvenssiä ja kaksi mir-126 -kohdesekvenssiä; ja/tai

(ii) kudosspesifisen promoottorin operatiivisesti kytkettynä sytokiiniä koodaavaan nukleotidisekvenssiin, jossa kudosspesifinen promoottori on edullisesti TEK (Tie2) -promoottori.

12. TAA-spesifinen T-solu käytettäväksi patenttivaatimuksen 10 tai 11 mukaisesti, jossa syöpä on jokin hematologinen syöpä tai kiinteä kasvain, jossa hematologinen syöpä edullisesti valitaan ryhmästä, joka koostuu akuutista myelooisesta leukemiasta (AML), lymfoblastileukemiasta, akuutista lymfoblastileukemiasta (ALL), myelodysplastisista oireyhtymistä, lymfoomasta, multippelilyeloomasta, non-Hodgkinin lymfoomasta ja Hodgkinin lymfoomasta; tai jossa kiinteä kasvain valitaan edullisesti ryhmästä, joka koostuu keuhkosyövästä, rintasyövästä, ruokatorvisyövästä, mahasyövästä, koolonsyövästä, kolangiokarsinoomasta, haimasyövästä, munasarjasyövästä, pään ja kaulan alueen syövästä, synoviaalisarkoomasta, angiosarkoomasta, osteosarkoomasta, kilpirauhassyövästä, endometriumsyövästä, neuroblastoomasta, rhabdomyosarkoomasta, maksasyövästä, melanoomasta, eturauhassyövästä, munuais-syövästä, pehmytkudossarkoomasta, uroteelisyövästä, sappiteiden syövästä, glioblastoomasta, kohdunkaulasyövästä ja kolorektaalisyövästä.

13. Valmiste, joka käsittää: (a) hematopoieettisen kantasolun (HSC), hematopoieettisen esisolun (HPC), myeloidiksi/monosyytiksi määräytyneen esi-

solun, makrofagin tai monosyytin, joka käsittää vekto-
rin, jossa vektori käsittää ainakin yhden mir-130a-
ja/tai mir-126 -kohdesekvenssin operatiivisesti kyt-
kettynä jotakin sytokiiniä koodaavaan nukleotidisek-
5 venssiin; ja (b) kasvaimeen liittyvälle antigeenille
(TAA) spesifisen T-solun,

jossa sytokiini on edullisesti jokin interfe-
roni (IFN), IL-12 tai granulosyytti-
makrofagipesäkkeitä stimuloiva kasvutekijä (GM-CSF),

10 jossa IFN on edullisesti tyypin I IFN (edul-
lisesti IFN α or IFN β), tai tyypin II IFN (edullisesti
IFN γ),

jossa tyypin I IFN on edullisemmin IFN α .