(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta:

HR P20240903 T1

HR P20240903 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07K 14/705 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 11.10.2024.

(21) Broj predmeta: P20240903T

(22) Datum podnošenja : 19.08.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2021046733
Datum podnošenja međunarodne prijave: 19.08.2021.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21769291.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 19.08.2021.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2022040444
Datum međunarodne objave: 24.02.2022.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 4058474 A1
Datum objave europske prijave patenta: 21.09.2022.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 4058474 B1
Datum objave europskog patenta: 08.05.2024.

(31) Broj prve prijave:	(32) Datum podnošenja prve prijave:	(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave:
202063068249 P	20.08.2020.	US
202063105639 P	26.10.2020.	US
202163230632 P	06.08.2021.	US

(73) Nositelj patenta: **A2 Biotherapeutics, Inc., 30301 Agoura Road Suite 210, Agoura Hills, CA 91301, US**

(72) Izumitelji: **Julyun Oh, Agoura Hills, CA 91301, US**
Han Xu, Agoura Hills, CA 91301, US
Carl Alexander Kamb, Agoura Hills, CA 91301, US

(74) Zastupnik: ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **PRIPRAVCI I METODE ZA LIJEČENJE EGFR POZITIVNIH KARCINOMA**

HR P20240903 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Imunološka stanica, koja sadrži:
   a. prvi receptor, koji sadrži domenu vezanja izvanstaničnog liganda specifičnog za receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR); i
   b. drugi receptor, koji sadrži domenu vezanja izvanstaničnog liganda specifičnog za ne-ciljani antigen izgubljen u EGFR+ raku zbog gubitka heterozigotnosti,
   pri čemu je prvi receptor aktivatorski receptor koji odgovara na EGFR; i pri čemu je drugi receptor inhibitorni receptor koji odgovara na ne-ciljani antigen, pri čemu izvanstanična domena vezanja liganda drugog receptora specifično veže HLA-A*02, i
   pri čemu izvanstanična domena vezanja liganda prvog receptora sadrži regije koje određuju komplementarnost (CDR) CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, i CDR-H3 od SEQ ID NO: 154, 155, 156, 151, 152, i 153, i
   pri čemu izvanstanična domena vezanja liganda drugog receptora sadrži regije koje određuju komplementarnost CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 humanizirane sekvence scFv domene vezanja C-002162 PA2.1.14 kako je prikazano u tablici 4, gdje je sekvenca CDR-L1 RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 101), sekvenca CDR-L2 je KVSNRFSGVPAR, sekvenca CDR-L3 je FQGSHVPRT (SEQ ID NO: 103), sekvenca CDR-H1 je ASGYTFTSYHIH (SEQ ID NO: 104), sekvenca CDR-H2 je WIYPGNVNTEYNEKFKGK (SEQ ID NO: 105), i sekvenca CDR-H3 je EEITYAMDY (SEQ ID NO: 106),
   pri čemu je imunološka stanica CD8+ CD4-T stanica ili CD8-CD4+ T stanica.
2. Imunološka stanica prema zahtjevu 1,
   naznačena time što izvanstanična domena vezanja liganda drugog receptora sadrži SEQ ID NO: 93; ili sekvencu koji ima najmanje 85%, najmanje 90%, najmanje 95%, najmanje 97% ili najmanje 99% identičnosti s tim.
3. Imunološka stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 2, naznačena time što je prvi receptor kimerni antigenski receptor (CAR);
   pri čemu izvanstanična domena vezanja liganda prvog receptora sadrži varijabilni teški (VH) dio koji ima sekvencu odabranu iz VH sekvence prikazane u SEQ ID NO: 149; i/ili varijabilni lagani (VL) dio koji sadrži sekvencu navedenu u SEQ ID NO: 150; ili sekvence koje imaju najmanje 70%, najmanje 85%, najmanje 90%, ili najmanje 95% identičnosti s njima; i/ili
   pri čemu izvanstanična domena vezanja liganda prvog receptora sadrži scFv sekvencu SEQ ID NO: 18; ili sekvencu koja ima najmanje 85%, najmanje 90%, najmanje 95%, najmanje 97% ili najmanje 99% identičnosti s tim.
4. Imunološka stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, naznačena time što drugi receptor sadrži unutarstaničnu domenu LILRB1 ili njegovu funkcionalnu varijantu, izborno pri čemu unutarstanična domena LILRB1 sadrži sekvencu najmanje 90%, najmanje 95%, najmanje 97%, najmanje 99%, ili je identična sa SEQ ID NO: 129;
   pri čemu drugi receptor sadrži LILRB1 transmembransku domenu ili njenu funkcionalnu varijantu, izborno gdje LILRB1 transmembranska domena ili njena funkcionalna varijanta sadrži sekvencu najmanje 90%, najmanje 95%, najmanje 97%, najmanje 99%, ili je identičan SEQ ID NO: 133; i/ili
   pri čemu drugi receptor sadrži LILRB1 zglobnu domenu ili njenu funkcionalnu varijantu, izborno gdje LILRB1 zglobna domena sadrži sekvencu najmanje 90%, najmanje 95%, najmanje 97%, najmanje 99%, ili je identična sekvenci SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 125 ili SEQ ID NO: 126.
5. Imunološka stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, naznačena time što drugi receptor sadrži unutarstaničnu domenu LILRB1, transmembransku domenu LILRB1, zglobnu domenu LILRB1, funkcionalnu varijantu bilo koje od ovih, ili njihove kombinacije, izborno pri čemu unutarstanična domena LILRB1 transmembranska domena LILRB1 sadrži SEQ ID NO: 128 ili sekvencu koja je najmanje 95% identična SEQ ID NO: 128.
6. Imunološka stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, naznačena time što je ekspresija i/ili funkcija gena MHC klase I smanjena ili eliminirana, izborno pri čemu je gen MHC klase I beta-2-mikroglobulin (B2M); i/ili
   pri čemu imunološka stanica sadrži polinukleotid koji sadrži interferirajuću RNA, pri čemu interferirajuća RNA sadrži sekvencu komplementarnu sekvenci B2M mRNA (SEQ ID NO: 172), izborno pri čemu je interferirajuća RNA sposobna inducirati razgradnju posredovanu RNAi B2M mRNA.
7. Imunološka stanica prema zahtjevu 6, naznačena time što interferirajuća RNA je RNA s kratkom ukosnicom (shRNA), i izborno pri čemu shRNA sadrži:
   a. prvu sekvencu, koja ima od 5'-kraja do 3'-kraja sekvencu komplementarnu sekvenci B2M mRNA; i
   b. drugu sekvencu, koja ima od 5'-kraja do 3'-kraja sekvencu komplementarnu prvoj sekvenci,
   pri čemu prva sekvenca i druga sekvenca tvore shRNA.
8. Imunološka stanica prema zahtjevu 6, koja sadrži jednu ili više modifikacija sekvence koja kodira B2M (SEQ ID NO: 170), izborno pri čemu jedna ili više modifikacija sadrži jednu ili više inaktivirajućih mutacija endogenog gena koji kodira B2M, izborno gdje jedna ili više inaktivirajućih mutacija uvodi se s nukleinskom kiselinom vođena endonukleaza u kompleksu s najmanje jednom vodećom nukleinskom kiselinom (gNA) koja specifično cilja sekvencu endogenog gena koji kodira B2M (SEQ ID NO: 170).

9. Imunološka stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, naznačena time što:
   a. prvi receptor sadrži SEQ ID NO: 177, ili sekvencu koja dijeli najmanje 75%, najmanje 80%, najmanje 85%, najmanje 90%, najmanje 95%, ili najmanje 98% identičnosti s tim; i
   b. drugi receptor sadrži SEQ ID NO: 174 ili sekvencu koja ima najmanje 75%, najmanje 80%, najmanje 85%, najmanje 90%, najmanje 95%, ili najmanje 98% identičnosti s njim.
10. Imunološka stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1-9, koja nadalje sadrži interferirajuću RNA, pri čemu interferirajuća RNA sadrži SEQ ID NO: 179, ili sekvencu koja dijeli najmanje 75%, najmanje 80%, najmanje 85%, najmanje 90%, najmanje 95%, ili najmanje 98% identičnosti s tim, izborno pri čemu je imunološka stanica autologna ili pri čemu je imunološka stanica alogena.
11. Farmaceutski pripravak, koji sadrži terapeutski učinkovitu količinu imunoloških stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1-10.
12. Polinukleotid koji sadrži polinukleotidne sekvence koje kodiraju prvi receptor i drugi receptor za generiranje imunoloških stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1-10 ili vektor, koji sadrži polinukleotid.
13. Imunološka stanica prema bilo kojem od zahtjeva 1-10 za uporabu u liječenju EGFR+ raka, izborno pri čemu EGFR+ rak je EGFR+ tumor koji ima gubitak heterozigotnosti na lokusu koji kodira ne-ciljani antigen i/ili pri čemu EGFR+ rak obuhvaća EGFR+ stanice raka koje imaju gubitak heterozigotnosti na lokusu MHC klase I,
izborno gdje je EGFR+ stanica raka stanica raka pluća, stanica raka pluća malih stanica, stanica raka pluća nemalih stanica, stanica duktalnog karcinoma gušterače, stanica kolorektalnog raka, stanica raka glave i vrata, stanica adenokarcinoma jednjaka i želuca, stanica raka jajnika, stanica multiforme glioblastoma, stanica karcinoma skvamoznih stanica cerviksa, stanica raka bubrega, stanica papilarnog raka bubrega, bubrežna prozirna stanica karcinoma, stanica raka mokraćnog mjehura, stanica raka dojke, stanica raka žučnog kanala, stanica raka jetre, stanica raka prostate, stanica sarkoma, stanica raka štitnjače, stanica raka timusa, stanica raka želuca, ili stanica raka maternice.
14. Imunološka stanica za uporabu prema zahtjevu 13, naznačena time što je EGFR+ stanica raka stanica raka pluća;
   pri čemu je stanica raka EGFR+ stanica raka EGFR+/HLA-A*02 koja ne eksprimira HLA-A*02; ili stanica raka izvedena iz HLA-A*02+ jedinke, koja ne eksprimira HLA-A*02; izborno
   pri čemu je stanica raka EGFR+/HLA-A*02 izvedena iz EGFR+/HLA-A*02+ stanice gubitkom heterozigotnosti na HLA-A što dovodi do gubitka HLA-A*02.