



(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 37681 A3** (51) Cl. internationale : **C12N 5/0783**

(43) Date de publication :
29.06.2018

(21) N° Dépôt :
37681

(22) Date de Dépôt :
13.05.2013

(30) Données de Priorité :
25.05.2012 US 61/651,933

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2013/040755 13.05.2013

(71) Demandeur(s) :
CELLECTIS, 8 rue de la Croix Jarry F-75013 Paris (FR)

(72) Inventeur(s) :
GALETTO, Roman ; GOUBLE, Agnes ; GROSSE, Stephanie ; MANNIOU, Cecile ; POIROT, Laurent ; SCHARENBERG, Andrew ; SMITH, Julianne

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

(54) Titre : **PROCÉDÉS POUR MODIFIER DES LYMPHOCYTES T RÉSISTANTS ALLOGÉNÉTIQUES ET IMMUNOSUPPRESSEURS POUR L'IMMUNOTHÉRAPIE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés pour développer des lymphocytes T modifiés pour immunothérapie qui sont à la fois non alloréactifs et résistants aux médicaments immunosuppresseurs. La présente invention concerne des procédés pour modifier des lymphocytes T par inactivation de gènes cibles codant pour un agent immunosuppresseur et un récepteur de lymphocyte T, en particulier des gènes codant pour CD52 et TCR. Ce procédé met en œuvre l'utilisation d'endonucléases à coupure rare spécifique, en particulier des nucléases TALE (endonucléase d'effecteur TAL) et des polynucléotides codant pour de tels polypeptides, pour cibler précisément une sélection de gènes clés dans des lymphocytes T, qui sont disponibles à partir de donneurs ou à partir d'une culture de cellules primaires. L'invention ouvre la voie à des stratégies d'immunothérapie adoptrices standard et accessibles pour traiter le cancer et des infections virales.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية
المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37681	Date de dépôt : 13/05/2013 ; Date d'entrée en phase nationale : 22/12/2014
Déposant : CELLECTIS	Date de priorité: 25/05/2012
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉS POUR MODIFIER DES LYMPHOCYTES T RÉSISTANTS ALLOGÉNIQUES ET IMMUNOSUPPRESSEURS POUR L'IMMUNOTHÉRAPIE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: M. Bendaoud	Date d'établissement du rapport : 18/03/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales		
<i>Cadre 1 : base du présent rapport</i>		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 352 Pages • <u>Revendications</u> 38 • <u>Planches de dessin</u> 26 Pages 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : C12N 5/0783		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	"A foundation for universal T-cell based immunotherapy: T cells engineered to express a CD19-specific chimeric-antigen-receptor and eliminate expression of endogenous TCR"; 14/06/2012; Torikai H; Reik A; P-Q Liu; Zhou Y; Zhang L; Maiti S; Huls H; Miller J C; Kebriaei P; Rabinovitch B; Lee D A; Champlin R E; Bonini C; Naldini L; Rebar E J; Gregory P D; Holmes M C; Cooper L J N http://www.bloodjournal.org/content/119/24/5697.long?sso-checked=true	22-38
A	"Synergistic inhibition of T-cell activation by a cellpermeable ZAP-70 mutant and ctCTLA-4"; 10/04/2009; KIM K D ET AL	22-38
P, X	"Treatment of B cells malignancies with anti-CD19 CAR+, TCR-, CD52- allogeneic T cells" 07/11/2013; Cécile Schiffer Mannioui, Laëtitia Lemaire, Laurent Poirot, Agnes Gouble, Sylvain Arnould, Roman Galetto, Julianne Smith, and Andrew Scharenberg	22-38
*Catégories spéciales de documents cités :		

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 4 : Remarques de clarté

Dans un souci de cohérence, la revendication 22 mentionnée comme dépendante aux revendications 1 à 25, n'a été considérée que dans sa dépendante aux revendications 1 à 21.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 22-38 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 22-38 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 22-38 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : "A foundation for universal T-cell based immunotherapy: T cells engineered to express a CD19-specific chimeric-antigen-receptor and eliminate expression of endogenous TCR"; 14/06/2012; Torikai H; Reik A; P-Q Liu; Zhou Y; Zhang L; Maiti S; Huls H; Miller J C; Kebriaei P; Rabinovitch B; Lee D A; Champlin R E; Bonini C; Naldini L; Rebar E J; Gregory P D; Holmes M C; Cooper L J N

1. Nouveauté (N) :

Aucun des brevets mentionnés ci-dessus ne décrit l'utilisation de cellule T portant des délétions pour des composants des TCR et pour le gène CD52, d'où l'objet des revendications 22 à 38 est nouveau. Par la suite toutes les revendications dépendantes le sont, conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit l'élimination des chaînes alpha et bêta du TCR, en éliminant les deux gènes codants à partir de cellules T par l'intermédiaire de la nucléase pour prévenir la réaction du greffon

contre l'hôte (GVH) par conséquent l'objet de la revendication 22 diffère de D1 par la délétion du gène CD52 exprimant la cible de l'Alemtuzumab et par les moyens utilisés pour inactiver les gènes, ici, l'utilisation de nucléases différentes, TALE.

Toutefois aucun effet technique inattendu ne peut être attribué à l'utilisation des TALEN ou des nucléases à doigt de zinc comme dans D1.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme un traitement d'immunothérapie adoptive basé sur des cellules résistantes aux agents immunosuppresseurs.

Aucun élément dans les documents cités ne permet de déduire une solution pour la résistance des cellules aux immunosuppresseurs basé sur la délétions de la cible CD52.

Les revendications 22-38 impliquent l'activité inventive puisqu'elles sont non évidentes à l'égard de l'art antérieur.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

Les objets des revendications 1-21 concernent des méthodes de traitement thérapeutique qui ne sont pas brevetables au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.