



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3262932 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/74 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.15
(86)	European Application Nr.	17184955.7
(86)	European Filing Date	2012.10.26
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.03
(30)	Priority	2011.10.28, US, 201161552582 P 2011.10.28, US, 201161552587 P 2012.09.14, US, 201261700908 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	EP2770821, 2012.10.26
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	MACDONALD, Lynn, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MURPHY, Andrew J., c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA GURER, Cagan, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MCWHIRTER, John, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA VORONINA, Vera, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA HARRIS, Faith, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA STEVENS, Sean, 12848 Caminito De Las Olas, Del Mar, CA 92014, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	GENETICALLY MODIFIED MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX MICE
(56)	References Cited:	WO-A2-2005/004592

WO-A1-03/006639

ULRICH KALINKE ET AL: "Strong xenogeneic HLA response in transgenic mice after introducing an [alpha]3 domain into HLA B27", NATURE, vol. 348, no. 6302, 13 December 1990 (1990-12-13), pages 642-644, XP055052576, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/348642a0

VITIELLO A ET AL: "ANALYSIS OF THE HLA-RESTRICTED INFLUENZA-SPECIFIC CYTOTOXIC T LYMPHOCYTE RESPONSE IN TRANSGENIC MICE CARRYING A CHIMERIC HUMAN-MOUSE CLASS I MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 173, no. 4, 1 April 1991 (1991-04-01), pages 1007-1015, XP000940536, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.173.4.1007

BERND ARNOLD ET AL: "MHC Class-I Transgenic Mice", ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY, vol. 9, no. 1, 1 April 1991 (1991-04-01), pages 297-322, XP055052580, ISSN: 0732-0582, DOI: 10.1146/annurev.iy.09.040191.001501

M. J. IRWIN: "Species-restricted interactions between CD8 and the alpha 3 domain of class I influence the magnitude of the xenogeneic response", JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 170, no. 4, 1 October 1989 (1989-10-01), pages 1091-1101, XP055052826, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/jem.170.4.1091

PASCOLO STEVE ET AL: "HLA-A2.1-restricted education and cytolytic activity of CD8+ T lymphocytes from beta-2 microglobulin (beta-2m) HLA-A2.1 monochain transgenic H-2D-b beta-2m double knockout mice", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 185, no. 12, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 2043-2051, XP002469861, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.185.12.2043

LI J ET AL: "Mamu-A*01/K*02 transgenic and MHC Class I knockout mice as a tool for HIV vaccine development", VIROLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 387, no. 1, 25 April 2009 (2009-04-25), pages 16-28, XP026067221, ISSN: 0042-6822, DOI: 10.1016/J.VIROL.2009.01.041 [retrieved on 2009-02-27]

GUESSOW D ET AL: "THE HUMAN BETA2-MICROGLOBULIN GENE PRIMARY STRUCTURE AND DEFINITION OF THE TRANSCRIPTIONAL UNIT", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 139, no. 9, 1 November 1987 (1987-11-01), pages 3132-3138, XP000995147, ISSN: 0022-1767

CHAMBERLAIN: "Tissue-specific and cell surface expression of human major histocompatibility complex class I heavy (HLA-B7) and light (beta 2-microglobulin) chain genes in transgenic mice", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 85, no. 20, 1 January 1988 (1988-01-01), page 7690, XP055052661, ISSN: 0027-8424

REN D ET AL: "Construction of bioactive chimeric MHC class I tetramer by expression and purification of human-murine chimeric MHC heavy chain and beta2m as a fusion protein in Escherichia coli", PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, vol. 50, no. 2, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 171-178, XP024908840, ISSN: 1046-5928, DOI: 10.1016/J.PEP.2006.08.001 [retrieved on 2006-12-01]

NANCY L. SAMBERG ET AL: "The [alpha]3 domain of major histocompatibility complex class I molecules plays a critical role in cytotoxic T lymphocyte stimulation", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 19, no. 12, 1 December 1989 (1989-12-01), pages 2349-2354, XP055424874, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.1830191225

KAPLAN B L F ET AL: "A new murine tumor model for studying HLA-A2-restricted anti-tumor immunity", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 224, no. 1, 16 June 2005 (2005-06-16), pages 153-166, XP027608047, ISSN: 0304-3835 [retrieved on 2005-06-16]

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

- 5 **1.** Nukleinsyre omfattende en nukleotidsekvens som koder for et kimært humant/ikke-humant MHC I-polypeptid, hvori nukleotidsekvensen omfatter en første nukleinsyresekvens som koder for α 1-, α 2- og α 3-domener til et humant HLA klasse-I-polypeptid, og en andre nukleinsyresekvens som koder for transmembran- og cytoplasmiske domener til det ikke-humane MHC I-polypeptidet, slik at nukleotidsekvensen koder for det kimære humane/ikke-humane MHC I-polypeptidet.
- 10 **2.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori det ikke-humane MHC I-polypeptidet er et gnager-MHC I-polypeptid, og hvori den andre nukleinsyresekvensen koder for transmembran- og cytoplasmiske domener til gnager-MHC I-polypeptidet.
- 15 **3.** Nukleinsyren ifølge krav 2, hvori den andre nukleinsyresekvensen koder for transmembran- og cytoplasmiske domener til muse-MHC I-polypeptidet, hvori muse-MHC I-polypeptidet eventuelt er valgt fra gruppen bestående av H-2K, H-2D og H-2L.
- 20 **4.** Nukleinsyren ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det humane HLA klasse I-polypeptidet er valgt fra gruppen bestående av HLA-A, HLA-B og HLA-C.
- 25 **5.** Nukleinsyren ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori den første nukleinsyresekvensen koder for α 1-, α 2- og α 3-domener til et humant HLA-A-polypeptid (f.eks. et HLA-A2-polypeptid, slik som HLA-A2.1), og den andre nukleinsyresekvensen koder for transmembran- og cytoplasmiske domener til muse-H-2K-polypeptid (f.eks. et H-2Kb-polypeptid).
- 30 **6.** Nukleinsyren ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, ytterligere omfattende et ikke-humant regulatorisk element og en ledersekvens operativt linket til nukleotidsekvensen.
- 35 **7.** Nukleinsyren ifølge krav 6, hvori ledersekvensen er valgt fra en humant HLA klasse I-polypeptid-ledersekvens, en ikke-humant MHC I-polypeptid-ledersekvens og en kombinasjon derav.

8. Nukleinsyren ifølge krav 6, hvori det ikke-humane regulatoriske elementet er et regulatorisk gnagerelement, slik som et regulatorisk museelement.

5 **9.** Isolert celle, slik som en embryonisk stamcelle omfattende nukleinsyresekvensen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene.

10. Den isolerte cellen ifølge krav 9, hvori cellen uttrykker det kimære humane/ikke-humane MHC I-polyeptidet på sin overflate.

10 **11.** Den isolerte cellen ifølge krav 9 eller krav 10, ytterligere omfattende en nukleotidsekvens som koder for et humant eller humanisert β 2 mikroglobulinpolyeptid operativt linket til endogene ikke-humane regulatoriske β 2-mikroglobulinelementer.

15 **12.** Kimært humant/ikke-humant dyre-MHC I-polyeptid, hvori et humant parti av det kimære polypeptidet omfatter α 1-, α 2- og α 3-domener til et humant HLA klasse I-polyeptid, og et ikke-humant parti av det kimære polypeptidet omfatter transmembran- og cytoplasmiske domener til et ikke-humant dyre-MHC I-polyeptid, hvori MHC I-polyeptidet eventuelt er ikke-kovalent bundet til et
20 humant eller humanisert β 2-mikroglobulin.

13. Det kimære humane/ikke-humane dyre-MHC I-polyeptidet ifølge krav 12, hvori det ikke-humane dyrepartiet av det kimære polypeptidet omfatter transmembran- og cytoplasmiske domener til et gnager- (f.eks. muse-) MHC I-polyeptid.
25

14. Det kimære humane/ikke-humane dyre-MHC I-polyeptidet ifølge krav 13, hvori gnager-MHC I-polyeptidet er et muse-MHC I-polyeptid valgt fra gruppen bestående av H-2K, H-2D og H-2L og hvori det humane HLA klasse I-polyeptidet eventuelt er valgt fra gruppen bestående av HLA-A, HLA-B og HLA-C.
30

15. Det kimære humane/ikke-humane dyre-MHC I-polyeptidet ifølge krav 13 eller 14, hvori det humane HLA klasse I-polyeptidet er et humant HLA-A-polyeptid (slik som et HLA-A2-polyeptid, f.eks. et HLA-A2.1-polyeptid), og det ikke-humane dyre-MHC I-polyeptidet er et muse-H-2K-polyeptid (slik som et H-2Kb-polyeptid).
35