



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3424947 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/705 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.04.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.11.25
(86)	European Application Nr.	18176096.8
(86)	European Filing Date	2012.10.26
(87)	The European Application's Publication Date	2019.01.09
(30)	Priority	2011.10.28, US, 201161552582 P 2012.04.06, US, 201261621198 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	EP2771357, 2012.10.26
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	MACDONALD, Lynn, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MURPHY, Andrew, J., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MCWHIRTER, John, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA TU, Naxin, 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA VORONINA, Vera, 37 1/2 Amos Street, Sleepy Hollow, NY 10591, USA GURER, Cagan, 21 Buttonhook Road, Chappaqua, NY 10514, USA MEAGHER, Karolina, 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 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **GENETICALLY MODIFIED T CELL RECEPTOR MICE**

(56) References
Cited: WO-A1-2011/004192
 WO-A2-2007/131092
 WO-A1-2010/107400
 WO-A1-02/066630
 WO-A2-02/059263

WO-A2-2004/042004

A F WILLIAMS ET AL: "The Immunoglobulin Superfamily-Domains for Cell Surface Recognition", ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY, vol. 6, no. 1, 1 April 1988 (1988-04-01), pages 381-405, XP055049274, ISSN: 0732-0582, DOI: 10.1146/annurev.iy.06.040188.002121

MASSIMO PIETROPAOLO ET AL: "Primer: Immunity and Autoimmunity", DIAB, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 57, no. 11, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 2872-2882, XP008148939, ISSN: 0012-1797, DOI: 10.2337/DB07-1691

A.M. BAKER ET AL: "Adaptation of TCR expression vectors for the construction of mouse-human chimeric MBP-specific TCR transgenes", JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH., vol. 45, no. 4, 15 August 1996 (1996-08-15), pages 487-491, XP055507964, US ISSN: 0360-4012, DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960815)45:4<487::AID-JNR19>3.0.CO;2-Y

COHEN CYRILLE J ET AL: "Enhanced antitumor activity of murine-human hybrid T-cell receptor (TCR) in human lymphocytes is associated with improved pairing and TCR/CD3 stability", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 66, no. 17, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 8878-8886, XP002466475, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1450

CAPONE ET AL: "T cell development in TCR-alpha beta transgenic mice. Analysis using V(D)J recombination substrates.", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 154, no. 10, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 5165-5172, XP055049126, ISSN: 0022-1767

K. KAWAMURA ET AL: "Different Development of Myelin Basic Protein Agonist- and Antagonist-Specific Human TCR Transgenic T Cells in the Thymus and Periphery", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 181, no. 8, 2 October 2008 (2008-10-02), pages 5462-5472, XP055143506, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.181.8.5462

KUHNS M S ET AL: "Deconstructing the form and function of the TCR/CD3 complex", IMMUNITY, CELL PRESS, US, vol. 24, no. 2, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 133-139, XP002396082, ISSN: 1074-7613, DOI: 10.1016/J.IMMUNI.2006.01.006

IRATXE ABARRATEGUI ET AL: "Regulation of T cell receptor-[alpha] gene recombination by transcription", NATURE IMMUNOLOGY, vol. 7, no. 10, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 1109-1115, XP055049128, ISSN: 1529-2908, DOI: 10.1038/ni1379

MADSEN L S ET AL: "A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor", NATURE GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, US, vol. 23, no. 3, 1 November 1999 (1999-11-01), pages 343-347, XP002283438, ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/15525

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. Isolert gnagercelle omfattende:**

minst ett ikke-rearrangert Va-segment i variabel human T-celleregion og minst ett ikke-rearrangert Ja-segment i variabel human T-celleregion operativt bundet til en konstant gnager-TCRa-gensekvens ved en endogen variabel gnager-TCRa-genlocus, og/eller

minst ett ikke-rearrangert Vβ-segment i variabel human T-celleregion, minst ett ikke-rearrangert Dβ-segment i variabel human T-celleregion og minst ett ikke-rearrangert Jβ-segment i variabel human T-celleregion operativt bundet til en konstant gnager-TCRβ-gensekvens ved en endogen variabel gnager-TCRβ-genlocus,

hvor de ikke-rearrangerte humane T-cellesegmentene i variabel region er i stand til å rearrangere seg i en T-celle for å danne gener som koder humane variable T-cellereseptordomener som spesifikt binder et antigen av interesse.

2. Den isolerte gnagercellen ifølge krav 1, hvor gnagercellen omfatter en delesjon valgt fra gruppen bestående av (a) en delesjon av alle endogene Va-gensegmenter, (b) en delesjon av alle endogene Ja-gensegmenter og (c) en kombinasjon derav, og/eller hvor gnagercellen omfatter en delesjon valgt fra gruppen bestående av (a) en delesjon av alle endogene Vβ-gensegmenter, (b) en delesjon av alle endogene Dβ-gensegmenter, (c) en delesjon av alle endogene Jβ-gensegmenter og (d) en kombinasjon derav.

3. Den isolerte gnagercellen ifølge hvilke som helst av kravene 1-2, hvor cellen er en embryonisk stamcelle.

4. Isolert gnager-T-celle, omfattende ved en endogen variabel TCRα-genlocus en rearrangert human TCR-Vα-/Ja-sekvens og/eller ved en endogen variabel TCRβ-genlocus en rearrangert human TCR-Vβ-/Dβ-/Jβ-sekvens, hvor T-cellen uttrykker en T-cellereseptor omfattende et variabelt humant TCRα-domene operativt bundet til en konstant gnager-TCRα-region og/eller variabelt TCRβ-domene operativt bundet til en konstant gnager-TCRβ-region på sin celleoverflate.

EP3424947

2

5. Den isolerte gnager-T-cellen ifølge krav 4, hvori T-cellen er en CD4⁺-T-celle, en CD8⁺-T-celle, et hybridom eller kvadrom avledet fra CD4⁺-T-cellen eller et hybridom eller kvadrom avledet fra CD8⁺-T-cellen.

5 **6.** Den isolerte gnagercellen eller T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori gnageren er en rotte.

7. Den isolerte gnagercellen eller T-cellen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori gnageren er en mus.

10

8. *In vitro*-system omfattende en celle ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7.

15

9. Cellulært *in vitro*-kompleks omfattende en første celle ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7 og en andre celle, hvori den andre cellen er en antigenpresenterende celle som uttrykker et humant eller humanisert MHC-molekyl.

10. Det cellulære *in vitro*-komplekset ifølge krav 9, hvori den andre cellen er en human eller gnagercelle.

20

11. Fremgangsmåte for å fremstille en genmodifisert gnager, omfattende:
å modifisere en endogen variabel gnager-TCR α -genlocus for å omfatte minst ett ikke-rearrangert V α -segment i variabel human T-celleregion og minst ett ikke-rearrangert J α -segment i variabel human T-celleregion operativt bundet til en konstant gnager-TCR α -gensekvens, og/eller

25

å modifisere en endogen variabel gnager-TCR β -genlocus for å omfatte minst ett ikke-rearrangert V β -segment i variabel human T-celleregion, minst ett ikke-rearrangert D β -segment i variabel human T-celleregion og minst ett ikke-rearrangert J β -segment i variabel human T-celleregion operativt bundet til en konstant gnager-TCR β -gensekvens,

30

hvori de ikke-rearrangerte menneskelige T-celle-segmentene i variabel region er i stand til å rearrangere seg for å danne gener som koder variable humane T-cellereseptordomener, inkluderende domener som spesifikt binder et antigen av interesse.

EP3424947

3

5 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori gnageren omfatter en delesjon valgt fra gruppen bestående av (a) en delesjon av alle endogene V α -gensegmenter, (b) en delesjon av alle endogene J α -gensegmenter og (c) en kombinasjon derav, og/eller hvori gnageren omfatter en delesjon valgt fra gruppen bestående av (a) en delesjon av alle endogene V β -gensegmenter, (b) en delesjon av alle endogene D β -gensegmenter, (c) en delesjon av alle endogene J β -gensegmenter og (d) en kombinasjon derav.

10

13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11-12, hvori gnageren er en rotte.

15

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11-12, hvori gnageren er en mus.

20

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori modifikasjonen fremstilles i en enkelt ES-celle, og den enkelte ES-cellen føres inn i et museembryo for å fremstille en mus.

25

16. Fremgangsmåte for å oppnå en nukleinsyresekvens som koder for et variabelt humant TCR-domene, omfattende:
å bestemme en nukleinsyresekvens av en variabel human TCR-region uttrykt ved den isolerte gnagercellen ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7.

30

17. Fremgangsmåte for å fremstille en T-celle, omfattende:
å oppnå en isolert gnagercelle ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7,
å isolere en nukleinsyresekvens som koder for minst et variabelt humant TCR-domene uttrykt ved den isolerte gnagercellen,
å klonere nukleinsyresekvensen til en nukleotidkonstruksjon, og å uttrykke T-celle-reseptoren i en celle.