

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP4218408 T3

(12)

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

(45)

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

25.04.2025

(97)

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

19.03.2025

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A01K 67/0278 (2024 . 01)
C12N 9/12 (2006 . 01)
C07K 16/00 (2006 . 01)
C07K 16/46 (2006 . 01)
C12N 15/90 (2006 . 01)
C12N 15/85 (2006 . 01)
C12N 5/0783 (2010 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP23151094.2

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

02.06.2017

(97)

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

02.08.2023

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

03.06.2016 US US201662345524 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Regeneron Pharmaceuticals, Inc. , 777 Old Saw Mill River Road , Tarrytown, NY 10591-6706 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• MACDONALD, Lynn , Tarrytown, 10591 , (US)
2• MURPHY, Andrew, J. , Tarrytown, 10591 , (US)
3• GUO, Chunguang , Tarrytown, 10591 , (US)
4• LEVENKOVA, Natasha , Tarrytown, 10591 , (US)
5• TU, Naxin , Tarrytown, 10591 , (US)
6• MCWHIRTER, John , Tarrytown, 10591 , (US)
7• VORONINA, Vera , Tarrytown, 10591 , (US)
8• HARRIS, Faith , Tarrytown, 10591 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Zacco Sweden AB , 11485 Stockholm , (SE)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Eksogeenistä terminaalista deoksinukleotidyyli transferaasia ilmentäviä jyr sijöitä
RODENTS EXPRESSING EXOGENOUS TERMINAL DEOXYNUCLEOTIDYLTRANSFERASE

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä antigeenille spesifisen vasta-aineen valmistamiseksi, jolloin menetelmä käsittää muuntogeenisen jrsijän altistamisen antigeenille, jolloin muuntogeeninen jrsijä käsittää genomissaan seuraavat:

- 5 nukleiinihapposekvenssi, joka koodaa ihmisen terminaalista deoksinukleotidyylitransferaasia (TdT), joka on toiminnallisessa kytköksessä transkription ohjauselementtiin, joka ohjaa ihmisen TdT:tä pre-B-soluissa koodaavan nukleiinihapposekvenssin ilmentymistä; ja
- ihmisen immunoglobuliinin vaihteleva alue, joka käsittää ihmisen
- 10 uudelleenjärjestäytymättömän immunoglobuliinin vaihtelevan alueen geenisegmenttejä, jolloin ihmisen immunoglobuliinin vaihteleva alue on toiminnallisessa kytköksessä immunoglobuliinin vakioalueeseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jolloin menetelmä käsittää lisäksi:

- 15 (a) saadaan jrsijästä vasta-aineen ihmisen immunoglobuliinin vaihtelevaa aluetta koodaava nukleiinihapposekvenssi,
- (b) kytketään toiminnallisesti vasta-aineen ihmisen immunoglobuliinin vaihtelevaa aluetta koodaava nukleiinihapposekvenssi nukleiinihapposekvenssiin, joka koodaa ihmisen immunoglobuliinin vakioaluetta isäntäsolussa; ja
- 20 (c) viljellään isäntäsolua olosuhteissa, joissa isäntäsolu ilmentää ihmisen vasta-ainetta, joka käsittää immunoglobuliinin vaihtelevan alueen ja immunoglobuliinin vakioalueen.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, jossa:

- (a) immunoglobuliinin vaihteleva alue on immunoglobuliinin raskasketjun vaihteleva
- 25 alue ja immunoglobuliinin vakioalue on immunoglobuliinin raskasketjun vakioalue; ja/tai
- (b) immunoglobuliinin vaihteleva alue on immunoglobuliinin kevyketjun vaihteleva alue ja immunoglobuliinin vakioalue on immunoglobuliinin kevyketjun vakioalue.

4. Menetelmä sellaisen nukleiinihapon valmistamiseksi, joka koodaa ihmisen immunoglobuliinin antigeenille spesifistä raskasketjun vaihtelevaa aluetta ja/tai ihmisen immunoglobuliinin antigeenille spesifistä kevytketjun vaihtelevaa aluetta, jolloin menetelmä käsittää:

- 5 (a) altistetaan muuntogeeninen jysijä antigeenille, jolloin muuntogeeninen jysijä käsittää genomissaan seuraavat:

10 nukleiinihapposekvenssi, joka koodaa ihmisen terminaalista deoksinukleotidyyli transferaasia (TdT), joka on toiminnallisessa kytköksessä transkription ohjauslementtiin, joka ohjaa ihmisen TdT:tä pre-B-soluissa koodaavan nukleiinihapposekvenssin ilmentymistä; ja

ihmisen immunoglobuliinin vaihteleva alue, joka käsittää ihmisen uudelleenjärjestäytymättömän immunoglobuliinin vaihtelevan alueen geenisegmenttejä, jolloin ihmisen immunoglobuliinin vaihteleva alue on toiminnallisessa kytköksessä immunoglobuliinin vakioalueeseen; ja

- 15 (b) saadaan jysijästä nukleiinihapposekvenssi, joka koodaa antigeenille spesifistä ihmisen immunoglobuliinin raskasketjun vaihtelevaa aluetta ja/tai antigeenille spesifistä ihmisen immunoglobuliinin kevytketjun vaihtelevaa aluetta.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–4 mukainen menetelmä, jossa transkription ohjauslementti:

- 20 (i) ohjaa ihmisen TdT:tä pro-B-soluissa ja pre-B-soluissa koodaavan nukleiinihapposekvenssin ilmentymistä; ja/tai

(ii) valitaan ryhmästä, jonka muodostavat RAG1-transkription ohjauslementti, RAG2-transkription ohjauslementti, immunoglobuliinin raskasketjun transkription ohjauslementti, immunoglobuliinin κ -kevytketjun transkription ohjauslementti
25 ja/tai immunoglobuliinin λ -kevytketjun transkription ohjauslementti.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–5 mukainen menetelmä, jossa ihmisen TdT:tä ei ilmenetä pysyvästi.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen menetelmä, jolloin ihmisen TdT:tä koodaava nukleiinihapposekvenssi sijaitsee immunoglobuliinin κ -

kevytketjuloituksessa, immunoglobuliinin λ -kevytketjuloituksessa, immunoglobuliinin raskasketjuloituksessa, RAG1-loituksessa tai RAG2-loituksessa.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1–7 mukainen menetelmä, jolloin ihmisen immunoglobuliinin vaihteleva alue on ihmisen immunoglobuliinin raskasketjun vaihteleva alue, joka käsittää ihmisen uudelleenjärjestäytymättömän immunoglobuliinin raskasketjun V-, D- ja J-geenisegmentit, ja immunoglobuliinin vakioalueen geeni on immunoglobuliinin raskasketjun vakioalue.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, jossa:

(i) immunoglobuliinin raskasketjun vakioalueen geeni on endogeenistä lajialkuperää; ja/tai

(ii) ihmisen immunoglobuliinin raskasketjun vaihteleva alue ja immunoglobuliinin raskasketjun vakioalueen geeni sijaitsevat endogeenisessä immunoglobuliinin raskasketjuloituksessa.

10. Patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen menetelmä, käsittäen lisäksi genomissaan ihmisen immunoglobuliinin kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää uudelleenjärjestäytymättömiä ihmisen kevytketjun vaihtelevan alueen geenisegmenttejä, jotka ovat toiminnallisessa kytköksessä immunoglobuliinin kevytketjun vakioalueeseen, jolloin valinnaisesti immunoglobuliinin kevytketjun vaihteleva alue, joka on toiminnallisessa kytköksessä immunoglobuliinin kevytketjun vakioalueeseen, sijaitsee endogeenisen immunoglobuliinin kevytketjuloituksessa.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, jossa

(i) ihmisen immunoglobuliinin kevytketjun vaihteleva alue käsittää ihmisen κ -ketjun vaihtelevan alueen geenisegmenttejä;

(ii) immunoglobuliinin kevytketjun vakioalue on immunoglobuliinin κ -vakioalue;

(iii) immunoglobuliinin kevytketjun vakioalue on endogeenistä lajialkuperää oleva immunoglobuliinin κ -vakioalue; ja/tai

(iv) ihmisen immunoglobuliinin kevytketjun vaihteleva alue ja immunoglobuliinin kevytketjun vakioalue sijaitsevat endogeenisen immunoglobuliinin kevytketjun κ -loituksessa.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, jossa:

(i) ihmisen immunoglobuliinin kevytketjun vaihteleva alue käsittää ihmisen λ -ketjun vaihtelevan alueen geenisegmenttejä;

(ii) immunoglobuliinin kevytketjun vakioalue on immunoglobuliinin λ -vakioalue;

5 (iii) immunoglobuliinin kevytketjun vakioalue on endogeenistä lajialkuperää oleva immunoglobuliinin λ -vakioalue; ja/tai

(iv) ihmisen immunoglobuliinin kevytketjun vaihteleva alue ja immunoglobuliinin kevytketjun vakioalue sijaitsevat endogeenisessä immunoglobuliinin kevytketjun λ -lokuksessa.

10 **13.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen menetelmä, jolloin uudelleenjärjestäytymättömät ihmisen immunoglobuliinin vaihtelevan alueen geenisegmentit käyvät läpi uudelleenjärjestäytymisen B-solun kehittymisen aikana muodostaakseen ihmisen uudelleenjärjestäytyneitä immunoglobuliinin vaihtelevia alueita muuta kuin ihmisalkuperää olevissa B-soluissa, jolloin valinnaisesti:

15 (i) vähintään 10 % uudelleenjärjestäytyneistä vaihtelevan alueen geeneistä käsittää ei-templaattiadditioita; ja/tai

(ii) vähintään 10 % immunoglobuliinin V-J-kevytketjuliitoksista eläimessä käsittää ei-templaattiadditioita.

20 **14.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukainen menetelmä, jolloin jyrsijä on rotta tai hiiri, jolloin jyrsijä on valinnaisesti hiiri.

15. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, jolloin ihmisen TdT on TdT:n lyhyt isoformi (TdTS).