



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20220904 T1

HR P20220904 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

A01K 67/027 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 14.10.2022.

(21) Broj predmeta: P20220904T

(22) Datum podnošenja : 23.11.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 20160251.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 23.11.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3689140 A1
Datum objave europske prijave patenta: 05.08.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3689140 B1
Datum objave europskog patenta: 11.05.2022.

(31) Broj prve prijave: 201462083653 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 24.11.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201562106999 P 23.01.2015. US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 15808501.9 23.11.2015.

(73) Nositelj patenta: **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road,
Tarrytown, NY 10591-6707, US**

(72) Izumitelji: **Kara L. Olson, Tarrytown, NY 10591, US**
**Eric Smith, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc., 777 Old Saw Mill River
Road, Tarrytown, NY 10591, US**
Ka-Man Venus Lai, 14360 Edgewater Lane NE, Seattle, WA 98125, US
**Andrew J. Murphy, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw
Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US**
**Gavin Thurston, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill
River Road, Tarrytown, NY 10591, US**
Dayong Guo, 9612 W 116th Terrace, Overland Park, KS 66210, US

(74) Zastupnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **NE-LJUDSKE ŽIVOTINJE KOJE EKSPRIMIRAJU HUMANIZIRANI CD3 KOMPLEKS**

HR P20220904 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Genetski modificirani miš, **naznačen time, da** sadrži
 - na endogenom mišjem CD3 ϵ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 ϵ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 24,
 - na endogenom mišjem CD3 δ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 δ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 25, i
 - na endogenom mišjem CD3 γ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 γ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 26,
 pri čemu miš eksprimira na površini svojih T stanica funkcionalni humanizirani CD3 kompleks koji sadrži kimerne ljudske/mišje proteine CD3 ϵ , CD3 δ , i CD3 γ i pritom su endogeni mišji CD3 ϵ lokus, CD3 δ lokus i CD3 γ lokus, genetski modificirani tako, da ne ekspimiraju funkcionalne izvanstanične domene endogenih mišjih proteina CD3 ϵ , CD3 δ , i CD3 γ .
2. Genetski modificirana mišja embrijska matična (ES – engl. embryonic stem) stanica, **naznačena time, da** sadrži
 - na endogenom mišjem CD3 ϵ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 ϵ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 24,
 - na endogenom mišjem CD3 δ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 δ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 25, i
 - na endogenom mišjem CD3 γ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 γ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 26.
3. Miš prema patentnom zahtjevu 1, ili mišja ES stanica prema patentnom zahtjevu 2, **naznačena time, da**
 - slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 ϵ protein, zamjenjuje slijed nukleinske kiseline koji kodira odgovarajući endogeni mišji CD3 ϵ protein,
 - slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 δ protein, zamjenjuje slijed nukleinske kiseline koji kodira odgovarajući endogeni mišji CD3 δ protein, i
 - slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 γ protein, zamjenjuje slijed nukleinske kiseline koji kodira odgovarajući endogeni mišji CD3 γ protein.
4. Miš ili mišja ES stanica prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačena time, da** je heterozigotna za modificirane endogene mišje CD3 lokuse.
5. Miš ili mišja ES stanica prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, **naznačena time, da** je homozigotna za modificirane endogene mišje CD3 lokuse.
6. Postupak za proizvodnju genetski modificiranog miša kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 i 3-5, **naznačen time, da** obuhvaća:
 - a) uvođenje u genom embrijske matične (ES) stanice miša
 - na endogenom mišjem CD3 ϵ lokusu, slijeda nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 ϵ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 24,
 - na endogenom mišjem CD3 δ lokusu, slijeda nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 δ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 25, i
 - na endogenom mišjem CD3 γ lokusu, slijeda nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 γ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 26, i
 - b) generiranje genetski modificiranog miša iz stanice, pri čemu stanica jest zasebna ES stanica, i zasebna ES stanica se uvodi u mišji embrij kako bi se generirao miš.
7. Postupak za proizvodnju genetski modificirane mišje ES stanice kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 2-5, **naznačen time, da** obuhvaća:
 - uvođenje u genom ES stanice
 - na endogenom mišjem CD3 ϵ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 ϵ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 24,
 - na endogenom mišjem CD3 δ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 δ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 25, i
 - na endogenom mišjem CD3 γ lokusu, slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 γ protein koji ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 26.
8. Postupak prema patentnom zahtjevu 6 ili 7, **naznačen time, da**
 - slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 ϵ protein, zamjenjuje slijed nukleinske kiseline koji kodira odgovarajući endogeni mišji CD3 ϵ protein,
 - slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 δ protein, zamjenjuje slijed nukleinske kiseline koji kodira odgovarajući endogeni mišji CD3 δ protein, i
 - slijed nukleinske kiseline koji kodira kimerni ljudski/mišji CD3 γ protein, zamjenjuje slijed nukleinske kiseline koji kodira odgovarajući endogeni mišji CD3 γ protein.
9. Mišji model za testiranje bispecifičnog proteina koji veže antigen baziranog na CD3, pri čemu je protein koji veže antigen u stanju za vezanje oba - i CD3 i ne-mišjeg antigena od interesa, **naznačen time, da** sadrži:

- a) miša čiji je genom genetski modificiran tako, da on na površini svojih T stanica eksprimira funkcionalni humanizirani CD3 kompleks koji sadrži kimerne ljudske/mišje proteine CD3 ϵ , CD3 δ , i CD3 γ ,
 pri čemu kimeri ljudski/mišji CD3 ϵ protein ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 24,
 5 pri čemu kimeri ljudski/mišji CD3 δ protein ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 25, i
 pri čemu kimeri ljudski/mišji CD3 γ protein ima aminokiselinski slijed predstavljen sa SEQ ID NO: 26, i
- b) stanicu koja eksprimira ili sadrži ne-mišji antigen od interesa, opcionalno gdje antigen od interesa jest ljudski antigen od interesa.
10. Screening postupak za protein koji veže antigen i koji veže ljudski CD3 i antigen od interesa, **naznačen time, da**
 10 postupak obuhvaća:
- a. uvođenje antigena od interesa u genetski modificiranog miša kako je definirano u jednom od patentnih zahtjeva 1 i 3-5, ili je proizveden u skladu s postupkom prema patentnom zahtjevu 6 ili 8.
 b. stavljanje u doticaj miša s proteinom koji veže antigen, i
 15 c. utvrđivanje da li je protein koji veže antigen efikasan u aktiviranju mišjih T stanica koje ekspimiraju funkcionalni CD3 kompleks.
11. Postupak prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time, da** korak uvođenja obuhvaća genetski modificiranog miša za ekspresiju antigena od interesa; inficiranje miša s antigenom od interesa, opcionalno putem izvođenja virusne ili bakterijske infekcije; i/ili uvođenje u navedenog miša stanice koja eksprimira antigen od interesa.
12. Model miša ili postupak prema patentnom zahtjevu 9 ili 11, **naznačen time, da** se kod stanice radi o tumorskoj
 20 stanici ili bakterijskoj stanici.
13. Model miša ili postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 9-12, **naznačen time, da** je miš jedan imunokompetentan miš.
14. Model miša ili postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 9-13, **naznačen time, da** antigen od interesa je:
 25 (a) antigen povezan s tumorom, koji prema potrebi može biti odabran iz skupine koja se sastoji od:
 ALK, BAGE proteini, BIRC5 (survinin), BIRC7, CA9, CALR, CCR5, CD19, CD20 (MS4A1), CD22, CD27,
 CD30, CD33, CD38, CD40, CD44, CD52, CD56, CD79, CDK4, CEACAM3, CEACAM5, CLEC12A, EGFR,
 EGFR varijante III, ERBB2 (HER2), ERBB3, ERBB4, EPCAM, EPHA2, EPHA3, FCRL5, FLT3, FOLR1,
 GAGE proteini, GD2, GD3, GPNMB, GM3, GPR112, IL3RA, KIT, KRAS, LGR5, LMP2 izveden iz EBV,
 30 L1CAM, MAGE proteini, MLANA, MSLN, MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5, MUC16, MUM1,
 ANKRD30A, NY-ESO1 (CTAG1B), OX40, PAP, PAX3, PAX5, PLAC1, PRLR, PMEL, PRAME, PSMA
 (FOLH1), RAGE proteini, RET, RGS5, ROR1, SART1, SART3, SLAMF7, SLC39A6 (LIV1), STEAP1,
 STEAP2, TERT, TMPRSS2, Thompson-nouvelle antigen, TNFRSF17, TYR, UPK3A, VTCN1, i WT1,
 (b) antigen infektivne bolesti koji opcionalno može biti virusni antigen, kao što slijedi: HIV; hepatitis A;
 hepatitis B; hepatitis C; herpes virus kao što su HSV-1, HSV-2, CMV, HAV-6, VZV i Epstein Barr virus;
 35 adenovirus; virus gripe; flavivirus; ehovirus; rinovirus; koksaki virus; koronavirus; respiratorni sinicijalni
 virus; virus mumpsa; rotavirus; virus boginja; virus rubeole; parvovirus; vakcinija virus; HTLV; virus tropske
 groznice; papilomavirus; molluscum virus; poliovirus; virus bjesnoće; JC virus; virus ebole; i virusni antigen
 arbovirusnog encefalitisa; ili
 (c) bakterijski antigen koji opcionalno može biti klamidija, riketsija, mikobakterija, stafilokok, streptokok,
 40 pneumokok, meningokok, gonokok, klebsijela, proteus, seratija, pseudomonas, legionela, difterija, salmonela,
 bacili, kolera, tetanus, botulizam, antraks, kuga, leptospira, i bakterijski antigen Lajmske bolesti.
15. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 10-14, **naznačen time, da** protein koji veže antigen je:
 a) protutijelo, bispecifično protutijelo, ili bispecifični protein koji veže antigen, i/ili
 b) u stanju za prepoznavanje majmuskog CD3 proteina.
- 45 16. Postupak prema patentnom zahtjevu 12, **naznačen time, da** protein koji veže antigen je:
 a) u stanju za smanjivanje, zaustavljanje ili sprečavanje rasta tumora, u usporedbi sa sredstvom koje ne cilja
 na antigen od interesa i pri čemu korak utvrđivanja opcionalno obuhvaća ispitivanje volumena tumora ili
 ispitivanje usmrćivanja tumorske stanice posredstvom T stanice, ili
 b) u stanju za smanjivanje, zaustavljanje ili sprečavanje bakterijske ili virusne infekcije, u usporedbi sa
 50 sredstvom koje ne cilja na antigen od interesa i pri čemu korak utvrđivanja opcionalno obuhvaća mjerenje
 virusnih ili bakterijskih titara.