



*Deutsche Version (siehe unten)  
Version française (ci-dessous)*

## Lay Summary

<b>Project title</b>	Genetically engineered humanized mice for personalized drug discovery in cancer immunotherapy
<b>Main applicant</b>	Prof. Dr. Sai Reddy, ETH Zurich, Department of Biosystems Science and Engineering
<b>Consortium</b>	ETH Zurich, University of Basel, University Hospital Basel
<b>Short Summary</b>	Over the years, many drugs have been successfully discovered using genetically engineered mice with humanized immune systems. Within this consortium of research groups, universities, and medical faculty, we will engineer the next-generation of these humanized mouse platforms. Providing access to a drug discovery platform that can be used for personalized immunotherapy applications.
<b>Background</b>	Successful platforms to generate immune receptors for use as drugs have relied on genetically engineered mice with humanized immune systems. Immunization of these mice with antigens results in an immune response that harbors fully human immune receptors. These immune receptors can then be screened directly for potential therapeutic candidates; this approach has successfully resulted in the clinical approval of several drugs. However, current engineered mice are only partially humanized and thus are not able to be used for all applications. Furthermore, these mice have mostly been developed by private industry, thus they are heavily protected either by intellectual property rights, trade secrets, and/or exclusivity clauses, making them nearly inaccessible for the academic research community. Therefore, developing next-generation mouse platforms that are accessible to the research community would greatly enable drug discovery in personalized medicine.
<b>Goal</b>	The overall goal of this project is to establish humanized genetically engineered mice exhibiting a fully human adaptive immune system. These mice will then be used for immunological profiling and drug discovery for personalized cancer immunotherapy. To accomplish this, we will use highly advanced methods in systems and synthetic immunology and genome editing, and patient-derived tumor models. We will establish a set of generalized principles for rapidly and efficiently generating engineered mice. Concurrently, we will leverage our expertise in systems immunology to rationally design synthetic human immunogenomic loci. We will then generate humanized genetically engineered mice with a complete human immune repertoire. All of this will be performed using the general principles genome editing established combined with optimized synthetic designs. These mice will be then fully characterized for their capacity to generate humanized immune receptors, which can then be served as the basis for future drug candidates in personalized cancer immunotherapy.



<b>Significance</b>	<p>By establishing such a complete and comprehensive engineered mouse platform, we will be able to study human immune responses in vivo at much greater resolution than what was possible with previous systems. Our platform can be used to discover drug candidates with specificity towards targets such as tumor antigens, thus serving as a powerful drug discovery platform. Finally, in contrast to the previous commercial engineered mouse platforms that are tightly protected by industry, we will make our humanized immune system mice accessible to the academic community, thus further supporting the long-term goals of advancing personalized cancer immunotherapy.</p>
---------------------	---

**Deutsch**

<b>Projekttitle</b>	Gentechnisch veränderte, humanisierte Mäuse für die personalisierte Wirkstoffsuche in der Krebsimmuntherapie
<b>Hauptgesuchsteller</b>	Prof. Dr. Sai Reddy, ETH Zürich, Department für Biosystems
<b>Konsortium</b>	ETH Zürich, Universität Basel, Universitätsspital Basel
<b>Kurzzusammenfassung</b>	Über die letzten Jahre hinweg wurden viele Medikamente dank gentechnisch veränderten Mäusen mit humanisierten Immunsystemen entdeckt. In diesem Konsortium aus Forschungsgruppen, Universitäten und medizinischen Fakultäten werden wir die nächste Generation dieser humanisierten Mausplattformen entwickeln. Ziel ist die Bereitstellung einer Plattform zur Entdeckung von Arzneimitteln, welche für personalisierte Immuntherapien angewendet werden kann.
<b>Hintergrund</b>	Erfolgreiche Plattformen zur Erzeugung von Immunrezeptoren zur Verwendung als Arzneimittel haben sich auf gentechnisch veränderte Mäuse mit humanisierten Immunsystemen verlassen. Die Immunisierung dieser Mäuse mit Antigenen führt zu einer Immunantwort, die vollständig menschliche Immunrezeptoren beherbergt. Diese Immunrezeptoren können dann direkt auf potentielle therapeutische Kandidaten gescreent werden. Dieser Ansatz führte erfolgreich zur klinischen Zulassung mehrerer Medikamente. Gegenwärtig gentechnisch veränderte Mäuse sind jedoch nur teilweise humanisiert und können daher nicht für alle Anwendungen verwendet werden. Darüber hinaus wurden diese Mäuse meist von der Privatwirtschaft entwickelt und sind daher entweder durch Rechte am geistigen Eigentum, Geschäftsgeheimnisse und/oder Ausschliesslichkeitsklauseln stark geschützt, sodass sie für die akademische Forschungsgemeinschaft kaum zugänglich sind. Daher würde die Entwicklung von für die Forschungsgemeinschaft zugängliche Mausplattformen der nächsten Generation die Medikamentenentdeckung in der personalisierten Medizin erheblich erleichtern.
<b>Ziel</b>	Das übergeordnete Ziel dieses Projekts ist die Etablierung von humanisierten, gentechnisch veränderten Mäusen, die ein vollständig menschliches adaptives Immunsystem aufweisen. Diese Mäuse werden dann für das immunologische Profiling und die Wirkstoffsuche für die personalisierte Krebsimmuntherapie verwendet. Um dies zu erreichen, werden wir hochentwickelte Methoden in der systemischen und synthetischen Immunologie und der Genombearbeitung sowie von Patienten abgeleitete Tumormodelle verwenden. Wir werden eine Reihe von generalisierten Prinzipien für die schnelle und effiziente Erzeugung von gentechnisch veränderten Mäusen etablieren. Gleichzeitig werden wir unsere Expertise in der Systemimmunologie nutzen, um synthetische humane immunogenomische Loci rational zu gestalten. Wir werden dann humanisierte, gentechnisch veränderte Mäuse mit einem kompletten menschlichen Immunrepertoire erzeugen. All dies wird unter



	<p>Verwendung der allgemeinen Prinzipien der Genombearbeitung in Kombination mit optimierten synthetischen Designs durchgeführt. Diese Mäuse werden dann vollständig auf ihre Fähigkeit hin charakterisiert, humanisierte Immunrezeptoren zu erzeugen, die schliesslich als Basis für zukünftige Arzneimittelkandidaten in der personalisierten Krebsimmuntherapie dienen können.</p>
<b>Bedeutung</b>	<p>Durch die Etablierung einer solchen kompletten und umfassend entwickelten Mausplattform werden wir in der Lage sein, die menschliche Immunantwort in vivo mit einer viel grösseren Auflösung zu untersuchen, als dies mit früheren Systemen möglich war. Unsere Plattform kann verwendet werden, um Wirkstoffkandidaten mit Spezifität für Targets wie Tumorantigene zu entdecken, und dient somit als leistungsfähige Plattform zur Entdeckung von Medikamenten. Schliesslich werden wir unsere humanisierten Immunsystem-Mäuse – im Gegensatz zu den vorherigen kommerziell entwickelten Maus-Plattformen, die von der Industrie streng geschützt sind –, für die akademische Gemeinschaft zugänglich machen und somit die langfristigen Ziele der Förderung der personalisierten Krebs-Immuntherapie weiter unterstützen.</p>

**Français**

<b>Titre du projet</b>	Souris à la génétique humanisée en vue des essais personnalisés de médicaments dans la thérapie immunitaire du cancer
<b>Requérant principal</b>	Prof. Dr. Sai Reddy, ETH Zürich, département pour les biosystèmes
<b>Consortium</b>	ETH Zürich, université de Bâle, hôpital universitaire
<b>Résumé</b>	Au cours des ans on a découvert beaucoup de médicaments grâce à des souris dont on a humanisé le système immunitaire par des techniques génétiques. Dans ce consortium de groupes de recherches, d'universités et de facultés de médecine, nous mettrons au point la prochaine génération de ces plateformes de développement avec souris humanisées en vue de la découverte de médicaments pour la thérapie immunitaire personnalisée.
<b>Contexte</b>	<p>Les plateformes de développement de récepteurs immunitaires utilisables en tant que médicaments se sont basées sur des souris dont le système immunitaire était humanisé par une technique génétique. L'immunisation de ces souris avec des antigènes provoque une réponse immunitaire qui contient des récepteurs immunitaires totalement humains. Ces récepteurs immunitaires peuvent ensuite être appliqués directement sur des candidats médicaments potentiels; cette démarche a mené à l'approbation clinique de plusieurs médicaments.</p> <p>Actuellement, les souris à la génétique modifiée ne sont qu'en partie humanisées et on ne peut donc pas les utiliser pour toutes les applications. De plus, ces souris ont été pour la plupart développées par des sociétés privées et sont donc protégées par des droits de propriété intellectuelle, de secret industriel et/ou des clauses d'exclusivité, de sorte qu'elles sont difficilement utilisables par la recherche académique. C'est pourquoi la mise au point de plateformes de souris de la prochaine génération, accessibles à la recherche, augmenterait considérablement la découverte de médicaments pour une médecine personnalisée.</p>
<b>But</b>	<p>Le but principal de ce projet est d'établir des souris dont la génétique est humanisée et qui ont un système immunitaire totalement adapté à celui des humains. Ces souris peuvent alors être utilisées pour le profilage immunologique et la recherche de médicaments en vue d'une immunothérapie personnalisée du cancer. Pour atteindre ce but, nous utiliserons des méthodes sophistiquées de l'immunologie systémique et synthétique et le traitement des génomes, ainsi que des modèles de tumeurs dérivés des patients. Nous établirons une série de principes généraux en vue de la génération rapide et efficace de souris à la génétique modifiée. En même temps nous utiliserons notre expertise au niveau de l'immunologie de système pour former des locus immunogénomiques pertinents. Ensuite, nous générerons des souris à la génétique humanisée présentant un répertoire immunologique complètement humain. Tout cela sera mené en appliquant les principes généraux du traitement des génomes en combinaison avec des designs</p>



	<p>synthétiques optimisés. Puis ces souris seront entièrement caractérisées en fonction de leur capacité à générer des récepteurs immunitaires humanisés qui ensuite pourront servir de base aux futurs candidats médicaments pour immunothérapie personnalisée anti-cancéreuse.</p>
<b>Importance</b>	<p>L'établissement d'une plateforme de cette envergure nous permettra d'examiner les réponses immunitaires humaines in vivo à un niveau beaucoup plus poussé que cela n'était possible avec les anciens systèmes. Notre plateforme pourra être utilisée pour découvrir des éventuels candidats médicament avec cible spécifique comme les antigènes de tumeur, et pourra donc être utilisée pour découvrir de nouveaux médicaments. Enfin, nous pourrons mettre nos souris au système immunitaire humanisé à la disposition de la communauté académique, ce qui n'est pas possible avec plateformes de souris commerciales, celles-ci étant strictement protégées par l'industrie, et donc nous pourrons continuer à soutenir à long terme l'immunothérapie personnalisée du cancer.</p>