



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2480675 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/85 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 15/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.08.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.06
(86)	European Application Nr.	11728508.0
(86)	European Filing Date	2011.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2012.08.01
(30)	Priority	2010.06.22, US, 357314 P 2010.06.22, US, 357317 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US-USA
(72)	Inventor	MACDONALD, Lynn, 16 Gedney Way, White Plains, NY 10605, US-USA STEVENS, Sean, 355 Berry Street 413, San Francisco, CA 94158, US-USA GURER, Cagan, 8 Pamela Lane, Valhalla, NY 10595, US-USA MURPHY, Andrew, J., 10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520, US-USA HOSIAWA, Karolina, A., 14 Church Street 2nd Floor, Tarrytown, NY 10591, US- USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	MICE EXPRESSING A LIGHT CHAIN WITH HUMAN LAMBDA VARIABLE AND MOUSE CONSTANT REGIONS
(56)	References Cited:	WO-A1-00/26373 WO-A1-2011/004192 WO-A2-2008/054606 WO-A2-2009/143472 WO-A2-2010/039900 US-A1- 2002 026 036 US-A1- 2003 217 373 US-A1- 2006 015 957 POPOV A V ET AL: "A HUMAN IMMUNOGLOBULIN L LOCUS IS SIMILARLY WELL EXPRESSED IN MICE AND HUMANS", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 189, no. 10, 17 May 1999 (1999-05-17) , pages

1611-1619, XP000891331, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.189.10.1611

GORMAN J R ET AL: "THE LGK 3' ENHANCER INFLUENCES THE RATIO OF LGK VERSUS LGL B LYMPHOCYTES", IMMUNITY, CELL PRESS, US, vol. 5, no. 3, 1 September 1996 (1996-09-01), pages 241-252, XP000891305, ISSN: 1074-7613, DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80319-2

LEFRANC M P: "Nomenclature of the human immunoglobulin lambda (IGL) genes", EXPERIMENTAL AND CLINICAL IMMUNOGENETICS, S.KARGER, BASEL, CH, vol. 18, no. 4, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 242-254, XP009096780, ISSN: 0254-9670, DOI: 10.1159/000049203

Marie-Paule Lefranc ET AL: "Nomenclature of the Human Immunoglobulin Genes" In: "Current Protocols in Immunology", 1 January 2001 (2001-01-01), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, XP055055079, ISBN: 978-0-47-114273-7 DOI: 10.1002/0471142735.ima01ps40, * the whole document *

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. Mus omfattende en endogen λ (lambda) lettkjedeallel omfattende et uomstilt
5 humant lambdavariabelt ($hV\lambda$) og et uomstilt humant lambdasammenføynings ($hJ\lambda$)
gensegment, der musen omfatter en sletting av en første $V\lambda$ - $J\lambda$ - $C\lambda$ -genklynge av den
endogene muse- λ -lettkjedeallelen og erstattet, helt eller delvis, av $V\lambda$ - $J\lambda$ -gensegmentene av
den andre $V\lambda$ - $J\lambda$ - $C\lambda$ -genklyngen av allelen med de humane $V\lambda$ - og $J\lambda$ -gensegmentene som
er operativt knyttet til et intakt muselambdakonstant ($C\lambda$) regionen fra den andre $V\lambda$ - $J\lambda$ -
10 $C\lambda$ -genklyngen slik at musen uttrykker en lettkjede avledet fra et $hV\lambda$ -, et $hJ\lambda$ - og et $C\lambda$ -
musegen, hvor de endogene forsterkerne Enh 2.4, muselambda-3'-forsterkeren (Enh) og
Enh 3.1 holdes intakte i λ -lettkjedeallelen.
2. Musen ifølge krav 1, hvori den endogene λ (lambda) lettkjedeallelen omfatter en
15 pluralitet av humane $V\lambda$ -gensegmenter.
3. Musen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den endogene λ
(lambda) lettkjedeallelen omfatter:
 - (a) minst 12 uomstilte humane $V\lambda$ -gensegmenter; eller
 - 20 (b) 13 til 28 uomstilte humane $V\lambda$ -gensegmenter.
4. Musen ifølge krav 3, hvori de humane $V\lambda$ -gensegmentene inkluderer
 - (a) $hV\lambda 3-1$, $hV\lambda 4-3$, $hV\lambda 2-8$, $hV\lambda 3-8$, $hV\lambda 3-10$, $hV\lambda 2-11$, og $hV\lambda 3-12$; eller
 - (b) $hV\lambda 2-14$, $hV\lambda 3-16$, $hV\lambda 2-18$, $hV\lambda 3-19$, $hV\lambda 3-21$, $hV\lambda 3-22$, $hV\lambda 2-23$,
25 $hV\lambda 3-25$, og $hV\lambda 3-27$.
5. Musen ifølge krav 1, hvori den endogene λ (lambda) lettkjedeallelen omfatter et
uomstilt $J\lambda$ -gensegment som er $hJ\lambda 1$.
- 30 6. Musen ifølge krav 1, hvori den endogene λ (lambda) lettkjedeallelen omfatter fire
uomstilte humane $J\lambda$ -gensegmenter.

7. Musen ifølge krav 6, hvori de fire uomstilte humane J λ -gensegmentene er J λ 1, J λ 2, J λ 3 og J λ 7.

8. Musen ifølge krav 1, hvori den endogene λ (lambda) lettkjedeallelen mangler et
5 endogent V λ -gensegment.

9. Musen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, 5 og 8, hvori den endogene κ (kappa) lettkjedeallelen er slettet.

10. Musen ifølge krav 1, hvori den endogene muse- λ -lettkjedeallelen omfatter:

(a) en sammenhengende sekvens av den humane λ -lettkjedelokusen som strekker seg fra V λ 3-12 til V λ 3-1;

(b) en sammenhengende sekvens av det humane λ -lettkjedelokuset som strekker seg fra V λ 3-29 til V λ 3-1; eller

15 (c) en sammenhengende sekvens av det humane λ -lettkjedelokuset som strekker seg fra V λ 3-29 til V λ 3-1 og en sammenhengende sekvens av det humane λ -lettkjedelokuset som strekker seg fra V λ 5-52 til V λ 1-40.

11. Isolert celle som uttrykker en lettkjede avledet fra et hV λ -, et hJ λ - og et muse-C λ -
20 gen, hvori cellen er fra, eller oppnåelig fra, musen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, og hvori cellen omfatter et omstilt humant V λ - og et omstilt humant J λ -gensegment, og en sletting av en første V λ -J λ -C λ -genklynge av den endogene muse- λ -lettkjedeallelen og erstatning, helt eller delvis, av V λ -J λ -gensegmentene av den andre V λ -J λ -C λ -genklyngen av allelet med de humane V λ - og J λ -gensegmentene som er operativt
25 knyttet til et intakt muse-C λ -konstant regionen av den andre V λ -J λ -C λ -genklyngen, og hvori de endogene forsterkerne Enh 2.4, muselambda-3'-forsterkeren (Enh) og Enh 3.1 holdes intakte i λ -lettkjedeallelen.

12. Den isolerte cellen ifølge krav 11, hvori cellen er en B-celle.

30

13. Isolert museembryonal stam (ES) celle omfattende en endogen λ (lambda) lettkjedeallel omfattende et uomstilt humant V λ - og et uomstilt humant J λ -gensegment, der cellen omfatter en sletting av en første V λ -J λ -C λ -genklynge av den endogene muse- λ -

lettkjedeallelen og en erstatning, helt eller delvis, av Vλ-Jλ-gensegmentene av den andre Vλ-Jλ-Cλ-genklyngen av allelen med de humane Vλ- og Jλ-gensegmentene som er operativt knyttet til et intakt muse-Cλ-konstant regionen som er operativt knyttet til et intakt muse-Cλ-konstant regionen av den andre Vλ-Jλ-Cλ-genklyngen, hvor de endogene
 5 forsterkerne Enh 2.4, muselambda-3'-forsterkeren (Enh) og Enh 3.1 holdes intakte i λ-lettkjedeallelen.

14. Museembryo omfattende, laget av, eller som kan oppnås fra, muse-ES-cellen ifølge krav 13, hvori museembryoet omfatter en endogen λ (lambda) lettkjedeallel
 10 omfattende et uomstilt humant Vλ- og et uomstilt humant Jλ-gensegment, der cellen omfatter en sletting av en første Vλ-Jλ-Cλ-genklynge av den endogene muse-λ-lettkjedeallelen og en erstatning, helt eller delvis, av Vλ-Jλ-gensegmentene av den andre Vλ-Jλ-Cλ-genklyngen av allelen med de humane Vλ- og Jλ-gensegmentene som er operativt knyttet til et intakt muse-Cλ-konstant regionen av den andre Vλ-Jλ-Cλ-
 15 genklyngen, hvor de endogene forsterkerne Enh 2.4, muselambda-3'-forsterkeren (Enh) og Enh 3.1 holdes intakte i λ-lettkjedeallelen.

15. Anvendelse av B-cellen ifølge krav 12 for å fremstille et hybridom som uttrykker en lettkjede avledet fra et hVλ-, et hJλ- og et muse-Cλ-gen, hvori hybridomet er fra, eller
 20 oppnåelig fra, musen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori cellen omfatter et omstilt humant Vλ- og et omstilt humant Jλ-gensegment, og en sletting av en første Vλ-Jλ-Cλ-genklynge av den endogene muse-λ-lettkjedeallelen og erstattet, helt eller delvis, av Vλ-Jλ-gensegmentene av den andre Vλ-Jλ-Cλ-genklyngen av allelen med de humane Vλ- og Jλ-gensegmentene som er operativt bundet til et intakt muse-Cλ-konstant regionen fra
 25 den andre Vλ-Jλ-Cλ-genklyngen og hvori de endogene forsterkerne Enh 2.4, muselambda-3'-forsterkeren (Enh) og Enh 3.1 holdes intakte i λ-lettkjedeallelen.

16. Hybridomcelle som uttrykker en lettkjede avledet fra et hVλ-, et hJλ- og et muse-Cλ-gen, hvori hybridomet er fra, eller oppnåelig fra, musen ifølge hvilket som helst av
 30 kravene 1 til 10, hvori cellen omfatter et omstilt humant Vλ- og et omstilt humant Jλ-gensegment, og en sletting av en første Vλ-Jλ-Cλ-genklynge av den endogene muse-λ-lettkjedeallelen og erstatning, helt eller delvis, av Vλ-Jλ-gensegmentene av den andre Vλ-Jλ-Cλ-genklyngen av allelet med de humane Vλ- og Jλ-gensegmentene som er operativt

knyttet til et intakt muse-C λ -konstant regionen av den andre V λ -J λ -C λ -genklyngen, og hvori de endogene forsterkerne Enh 2.4, muselambda-3'-forsterkeren (Enh) og Enh 3.1 holdes intakte i λ -lettkjedeallelen.

5 17. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff i en mus, omfattende:

- (a) å eksponere en mus ifølge krav 1 for et antigen;
- (b) å la musen utvikle en immunrespons til antigenet; og
- (c) å isolere fra musen i (b) et antistoff som spesifikt gjenkjenner antigenet,

10 eller isolere fra musen i (b) en celle omfattende et immunglobulindomene som spesifikt gjenkjenner antigenet, eller å identifisere i musen i (b) en nukleinsyresekvens som koder for et tung- og/eller lettkjedevariabelt domene som binder antigenet, hvori antistoffet omfatter en lettkjede avledet fra et hV λ -, et hJ λ - og et muse-C λ -gen.