



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2480676 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.07.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.06
(86)	European Application Nr.	11728509.8
(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 AN IMMUNOGLOBULIN HYBRID LIGHT CHAIN**

(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,

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/>

P a t e n t k r a v

1. Mus, omfattende:

et ikke-omorganisert humant λ -immunglobulinlettkjedevariabelt gensegment (hV λ)
5 og et humant λ -sammenføyningsgensegment (hJ λ) som er operativt bundet til et
musekappaimmunglobulinlettkjedekonstant (C κ) gensegment ved en
immunglobulinlettkjedelokus av endogen mus κ , hvori ved lokusen det κ -introniske
forsterkerelementet oppstrøms for C κ -genet (betegnet E κ i) og 3'- κ -forsterkeren nedstrøms
for C κ -genet (betegnet E κ 3') opprettholdes, hvor musen uttrykker et antistoff omfattende
10 en lett kjede som omfatter en omorganisert human V λ -J λ -sekvens og en C κ -musesekvens.

2. Musen ifølge krav 1, hvori musen mangler eller i det vesentlige mangler en
funksjonell muse-V κ og mangler eller i det vesentlige mangler et funksjonelt
J κ -musegensegment.

3. Musen ifølge krav 1, omfattende en pluralitet av ikke-omorganiserte
15 hV λ -gensegmenter.

4. Musen ifølge krav 3, hvori pluraliteten av ikke-omorganiserte hV λ -gensegmenter
omfatter:

(a) minst 12 hV λ -gensegmenter; eller

(b) 13 til 28 eller flere hV λ -gensegmenter.

20 5. Musen ifølge krav 4, hvori hV λ -gensegmentene inkluderer 3-1, 4-3, 2-8, 3-9, 3-10,
2-11 og 3-12.

6. Musen ifølge krav 4, hvori hV λ -gensegmentene inkluderer 2-14, 3-16, 2-18, 3-19, 3-
21, 3-22, 2-23, 3-25 og 3-27.

7. Musen ifølge krav 1, hvori det humane J λ -gensegmentet er humant J λ 1.

25 8. Musen ifølge krav 1, hvori musen omfatter fire humane J λ -gensegmenter,
fortrinnsvis hvori de fire humane J λ -gensegmentene er J λ 1, J λ 2, J λ 3 og J λ 7.

9. Musen ifølge krav 1, hvori λ -muselettkjedelokusen slettes helt eller delvis.

10. Musen ifølge krav 1, hvori den endogene lettkjedelokusen av mus κ omfatter

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

(b) en sammenhengende sekvens av den humane λ -lettkjedelokusen som strekker
5 seg fra hV λ 3-27 til hV λ 3-1; eller

(c) en sammenhengende sekvens av den humane λ -lettkjedelokusen som strekker seg fra hV λ 5-52 til hV λ 1-40 og en sammenhengende sekvens av den humane λ -lettkjedelokusen som strekker seg fra hV λ 3-29 til hV λ 3-1.

11. Isolert celle som uttrykker et antistoff omfattende en lett kjede som omfatter en
10 omorganisert human V λ -J λ -sekvens og en C κ -musesekvens, hvori cellen er fra, eller oppnåelig fra, musen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, og hvori cellen omfatter en hV λ og en hJ λ som er operativt bundet til et C κ -musegensegment ved en immunglobulinlettkjedelokus av endogen mus κ , hvori det κ -introniske forsterkerelementet oppstrøms for C κ -genet (betegnet Eki) og 3' κ -forsterkeren nedstrøms for C κ -genet
15 (betegnet Ek3') opprettholdes ved lokusen.

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

13. Isolert museembryonal stamcelle (ES-celle) omfattende et ikke-omorganisert humant λ -immunglobulinlettkjedevariabelt gensegment (hV λ) og et humant λ -sammenføyningsgensegment (hJ λ) som er operativt bundet til et C κ -musegensegment
20 ved en immunglobulinlettkjedelokus av endogen mus κ , hvori det κ -introniske forsterkerelementet oppstrøms for C κ -genet (betegnet Eki) og 3'- κ -forsterkeren nedstrøms for C κ -genet (betegnet Ek3') opprettholdes ved lokusen.

14. Museembryo omfattende, laget av, eller som kan oppnås fra, ES-musecellen ifølge krav 13, hvori museembryoet omfatter et ikke-omorganisert humant
25 λ -immunglobulinlettkjedevariabelt gensegment (hV λ) og et humant λ -sammenføyningsgensegment (hJ λ) som er operativt bundet til et C κ -musegensegment ved en immunglobulinlettkjedelokus av endogen mus κ , hvori det κ -introniske forsterkerelementet oppstrøms for C κ -genet (betegnet Eki) og 3'- κ -forsterkeren nedstrøms for C κ -genet (betegnet Ek3') opprettholdes ved lokusen.

15. Hybridom omfattende en omorganisert immunglobulinlettkjedegensekvens avledet fra musen ifølge krav 1, idet den omorganiserte sekvensen er omfattende et hV λ -gensegment, et hJ λ -gensegment operativt bundet til et C κ -musegensegment ved en immunglobulinlettkjedelokus av endogen mus κ , hvori det κ -introniske forsterkerelementet
 5 oppstrøms for C κ -genet (betegnet E κ i) og 3'- κ forsterkeren nedstrøms for C κ -genet (betegnet E κ 3') opprettholdes ved lokusen, og hvor hybridomet uttrykker et antistoff omfattende en lett kjede som omfatter en omorganisert human V λ -J λ -sekvens og en C κ -musesekvens.

16. Anvendelse av B-cellen ifølge krav 12 for å lage et hybridom omfattende en
 10 omorganisert immunglobulinlettkjedegensekvens avledet fra musen ifølge krav 1, idet den omorganiserte sekvensen er omfattende et hV λ -gensegment, et hJ λ -gensegment operativt bundet til et C κ -musegensegment ved en immunglobulinlettkjedelokus av endogen mus κ , hvori det κ -introniske forsterkerelementet oppstrøms for C κ -genet (betegnet E κ i) og 3'- κ -forsterkeren nedstrøms for C κ -genet (betegnet E κ 3') opprettholdes ved lokusen, og der
 15 hybridomet uttrykker et antistoff omfattende en lett kjede som omfatter en omorganisert human V λ -J λ -sekvens og en C κ -musesekvens.

17. Mus, omfattende:

(a) 12 til 40 omorganiserte humane λ -immunglobulinlettkjedevariable regionensegmenter (hV λ) og minst ett humant J λ (hJ λ)-gensegment som er
 20 operativt bundet til et C κ -musegen ved en immunglobulinlettkjedelokus av endogen mus κ , hvori det κ -introniske forsterkerelementet oppstrøms for C κ -genet (betegnet E κ i) og 3'- κ forsterkeren nedstrøms for C κ -genet (betegnet E κ 3') opprettholdes ved lokusen; og

(b) en human V κ -J κ intergenisk nukleinsyresekvens beliggende mellom 12
 25 til 40 humane immunglobulinlettkjedevariable regionensegmenter og den minst ene humane J λ -nukleinsyresekvensen;

hvor musen uttrykker et antistoff som omfatter en lett kjede omfattende en omorganisert human V λ -J λ -sekvens og en C κ -musesekvens.

18. Musen ifølge krav 1, hvori musen omfatter

- (a) 12 humane V λ -gensegmenter; eller
- (b) 28 eller flere humane V λ -gensegmenter.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff i en mus, idet fremgangsmåten er omfattende

- 5 (a) å eksponere en mus ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller 17 til et antigen;
- (b) å la musen utvikle en immunrespons til antigenet; og
- (c) å isolere fra musen av (b) et antistoff som spesifikt gjenkjenner antigenet, eller isolere fra musen av (b) en celle omfattende et immunglobulindomene som spesifikt
- 10 gjenkjenner antigenet, hvori antistoffet omfatter en lett kjede avledet fra et humant V λ -gensegment, et humant J λ -gensegment og et C κ -musegen.