



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2738258 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/85 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.25
(86)	European Application Nr.	14154918.8
(86)	European Filing Date	2012.02.24
(87)	☐ Publication Date	2014.06.04
(30)	Priority	2011.02.25, US, 201161446895 P 2011.06.16, US, 201161497650 P 2012.02.06, US, 201261595200 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
(62)	Divided application	EP2550363, 2012.02.24
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	Macdonald, Lynn, 16 Gedney Way, White Plains, NY 10605, USA Stevens, Sean, 355 Berry Street, No. 413, San Francisco, CA 94158, USA Murphy, Andrew J., 10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520, USA
(74)	Agent or Attorney	APACE IP AS, Parkveien 53B, 0256 OSLO, Norge

(54)	Title	ADAM6 mice
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/158009 WO-A2-2013/061098 WO-A1-2011/004192 US-A1- 2004 018 626 WO-A1-2013/079953

hvor menneskelige V_H , D_H , og J_H gensegmenter er operabelt knyttet til et ikke-menneskelig konstant region-gen.

5. Mus i henhold til krav 4, hvor ikke-menneskelig konstant region-gen er en gnagers konstant region-gen.
6. Mus i henhold til krav 5, hvor gnagers konstant region-genet omfatter en mus konstant region-gen-sekvensen valgt fra en CH_1 , et hengsel, en CH_2 , en CH_3 , en CH_4 , og en kombinasjon derav.
7. Mus i henhold til et hvilket som helst av kravene 4-6, videre omfattende et eller flere menneskelige V_k -gensegmenter og et eller flere menneskelige J_k -gensegmenter.
8. Mus i henhold til krav 7, hvor et eller flere menneskelige V_k -gensegmenter og et eller flere menneskelige J_k -gensegmenter er til stede i et endogent immunoglobulin κ lett kjede-lokus.
9. Mus i henhold til krav 7 eller 8, hvor musen omfatter:
 - a) minst 16 menneskelige V_k og fem menneskelige J_k -gensegmenter;
 - b) minst 30 menneskelige V_k og fem menneskelige J_k -gensegmenter; eller
 - c) minst 40 menneskelige V_k og fem menneskelige J_k -gensegmenter.
10. Mus i henhold til et av de foregående kravene, hvor musen mangler endogene V_H , D_H , og J_H gensegmenter.
11. Mus i henhold til et hvilket som helst av kravene 7-10, hvor musen mangler endogene V_k og J_k -gensegmenter, endogene segmentene er erstattet med minst seks menneskelige V_k -gensegmenter og minst et J_k -gensegment.
12. Isolert musecelle med genom omfatter:
 - (a) en ektopisk nukleinsyresekvens omfattende en sekvens som koder for en mus ADAM6a-protein eller et ortolog eller homolog eller fragment derav som er funksjonell i en hannmus, og en mus ADAM6b-protein eller et ortolog eller homolog eller fragment derav som er funksjonell i en hannmus, hvor musen ADAM6a-protein eller ortolog eller

homolog eller fragment derav og mus ADAM6b-protein eller ortolog eller homolog eller fragment derav er uttrykt fra ektopiske nukleinsyresekvensen; og

(b) humanisert immunglobulin tunge kjede-lokus med variabel region omfattende en modifisering som reduserer eller eliminerer endogen ADAM6-funksjon i en hannmus,

5

hvor den ektopiske nukleinsyresekvensen er til stede innenfor humaniserte tunge kjede-lokus med variabel regionen.

13. Immortalisert celle er fremstilt fra den isolerte cellen i henhold til krav 12, hvor genomet til immortalisert celle omfatter:

10

(a) en ektopisk nukleinsyresekvens omfattende en sekvens som koder for en mus ADAM6a-protein eller et ortolog eller homolog eller fragment derav som er funksjonell i en hannmus, og en mus ADAM6b-protein eller et ortolog eller homolog eller fragment derav som er funksjonell i en hannmus, hvor musen ADAM6a-protein eller ortolog eller homolog eller fragment derav og mus ADAM6b-protein eller ortolog eller homolog eller fragment derav er uttrykt fra ektopiske nukleinsyresekvensen; og

15

(b) humanisert immunglobulin tunge kjede-lokus med variabel region omfattende en modifisering som reduserer eller eliminerer endogen ADAM6-funksjon i en hannmus,

20

hvor den ektopiske nukleinsyresekvensen er til stede innenfor humaniserte tunge kjede-lokus med variabel regionen.

14. Isolert celle i henhold til krav 12, hvor cellen er en mus embryonale stamcelle.

25

15. Mus embryo med genomet omfatter:

(a) en ektopisk nukleinsyresekvens omfattende en sekvens som koder for en mus ADAM6a-protein eller et ortolog eller homolog eller fragment derav som er funksjonell i en hannmus, og en mus ADAM6b-protein eller et ortolog eller homolog eller fragment derav som er funksjonell i en hannmus, hvor musen ADAM6a-protein eller ortolog eller homolog eller fragment derav og mus ADAM6b-protein eller ortolog eller homolog eller fragment derav er uttrykt fra ektopiske nukleinsyresekvensen; og

30

(b) humanisert immunglobulin tunge kjede-lokus med variabel region omfattende en modifisering som reduserer eller eliminerer endogen ADAM6-funksjon i en hannmus,

5 hvor den ektopiske nukleinsyresekvensen er til stede innenfor humaniserte tunge kjede-lokus med variabel regionen.