



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2738259 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	2020.03.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.27
(86)	European Application Nr.	14154967.5
(86)	European Filing Date	2012.02.24
(87)	The European Application's 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:	US-A1- 2004 018 626 WO-A1-2011/158009 WO-A1-2011/004192 CHOI I ET AL: "Characterization and comparative genomic analysis of intronless Adams with testicular gene expression", GENOMICS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, US, vol. 83, no. 4, 1 April 2004 (2004-04-01), pages 636-646, XP004495995, ISSN: 0888-7543, DOI:

10.1016/J.YGENO.2003.10.001

LONBERG NILS: "Human antibodies from transgenic animals", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 9, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 1117-1125, XP002442149, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1135

HAN CECIL ET AL: "Comprehensive analysis of reproductive ADAMs: relationship of ADAM4 and ADAM6 with an ADAM complex required for fertilization in mice.", BIOLOGY OF REPRODUCTION MAY 2009 LNKD- PUBMED:19129510, vol. 80, no. 5, May 2009 (2009-05), pages 1001-1008, XP002677427, ISSN: 0006-3363

EDWARDS D R ET AL: "The ADAM metalloproteinases", MOLECULAR ASPECTS OF MEDICINE, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 29, no. 5, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 258-289, XP025473840, ISSN: 0098-2997, DOI: 10.1016/J.MAM.2008.08.001 [retrieved on 2008-08-15]

FEATHERSTONE KAREN ET AL: "The Mouse Immunoglobulin Heavy Chain V-D Intergenic Sequence Contains Insulators That May Regulate Ordered V(D)J Recombination", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 285, no. 13, March 2010 (2010-03), pages 9327-9338, XP002677428, ISSN: 0021-9258

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/>

Krav

1. Mus som uttrykker antistoffer, hvor hver tunge kjede i uttrykte antistoffene omfattende en menneskelig variabel region og en musekonstant region, hvor musen også uttrykker:

(i) en mus ADAM6a-protein eller et ortolog eller homolog derav som er funksjonell i en hannmus; og

(ii) en mus ADAM6b-protein eller et ortolog eller homolog derav som er funksjonell i en hannmus,

hvor ADAM6a og ADAM6b-proteiner eller ortologer eller homologer derav er uttrykt fra en integrert nukleinsyresekvens som er tilstede innenfor det endogene musens immunglobulin tunge kjede-lokuset omfattende minst et menneskelig V_H , minst et menneskelig D_H og minst et menneskelig J_H segment,

hvor musen mangler et funksjonelt endogent Adam6-gen.

2. Mus i henhold til krav 1, hvor antistoffer produsert av mus mangler en mus immunglobulin tunge kjede variabel region.

3. Mus i henhold til krav 1, hvor musen har et genom omfattende en delesjon av et eller flere musens immunglobulin variabel region segmenter og innsetting av menneskelige immunglobulin-variabel region segmenter, og hvor musen mangler en funksjonell endogen mus ADAM6-lokus.

4. Mus i henhold til krav 3, hvor musen D_H og J_H segmenter og minst 3, minst 10, minst 20, minst 40, minst 60 eller minst 80 V_H segmenter av musens

immunglobulin tunge kjede-lokuset er erstattet av menneskelige immunglobulin variabel region segmentene.

- 5 5. Mus i henhold til krav 3, hvor alle mus D_H , J_H og V_H segmenter av musens immunglobulin tunge kjede-lokuset er erstattet av menneskelige immunglobulin variabel region segmentene.

6. Mus i henhold til krav 5, hvor nevnte integrerte nukleinsyresekvensen er tilstede

10

(a) umiddelbart tilstøtende 3'-enden av de menneskelige V_H segmentene;

(b) mellom to menneskelige V_H segmenter; eller

(c) mellom to V_H segmenter innenfor ca. 20 kb til ca. 40 kb av 3'-terminus av de innsatte menneskelige V_H segmentene.

15

7. Mus i henhold til krav 5, hvor erstatningen inkluderer menneskelige V_H segmenter V_{H1-2} og V_{H6-1} og nevnte integrerte nukleinsyresekvensen er tilstede nedstrøms av V_{H1-2} segmentet og oppstrøms av V_{H6-1} segmentet.

20

8. Isolert celle eller et isolert vev fra en mus i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-7.