



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2739740 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.02
(86)	European Application Nr.	12746246.3
(86)	European Filing Date	2012.08.03
(87)	The European Application's Publication Date	2014.06.11
(30)	Priority	2011.08.05, US, 201161515374 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, USA
(72)	Inventor	MCWHIRTER, John, 2035 Crescent Drive, Tarrytown, NY 10591, USA MACDONALD, Lynn, 16 Gedney Way, White Plains, NY 10591, USA STEVENS, Sean, 355 Berry Street 413, San Francisco, CA 94158, USA DAVIS, Samuel, 332 West 88th Street Apt. B2, New York, NY 10024, USA BUCKLER, David, R., 6 Erick Court, Chester, NJ 07930, USA HOSIAWA, Karolina, A., 14 Church Street 2nd Floor, Tarrytown, NY 10591, USA MURPHY, Andrew, J., 10 Newton Court, Croton-on-hudson, NY 10520, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **HUMANIZED UNIVERSAL LIGHT CHAIN MICE**

(56) References
Cited: EP-A1- 2 505 654, WO-A1-2012/141798, US-A1- 2011 195 454, US-A1- 2012 167 237, US-A1- 2003 078 385, US-A1- 2006 099 207, WO-A2-2004/009618, US-A1- 2006 015 957
CECIL HAN ET AL: "Comprehensive analysis of reproductive ADAMs: relationship of ADAM4 and ADAM6 with an ADAM complex required for fertilization in mice", BIOLOGY OF REPRODUCTION, NEW YORK, NY [U.A.] : ACADEM. PRESS, US, vol. 80, no. 5, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 1001-1008, XP002677427, ISSN: 0006-3363, DOI: 10.1095/BIOLREPROD.108.073700 [retrieved on 2009-01-07]

KAREN FEATHERSTONE 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, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 285, no. 13, 26 March 2010 (2010-03-26), pages 9327-9338, XP002677428, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M109.098251 [retrieved on 2010-01-25]
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]

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, hvis genom omfatter:

- 5 (a) et humanisert variabelt tung-kjede-immunglobulin-locus, som omfatter i det minste ett ikke-rearrangert humant V_H , i det minste ett ikke-rearrangert humant D_H og i det minste ett ikke-rearrangert humant J_H -segment som er operativt forbundet med en konstant tung-kjede-region av et endogent gen;
- 10 (b) et humanisert variabelt lett-kjede-immunglobulin-locus som omfatter ikke mer enn én, eller ikke mer enn to, rearrangerte humane lett-kjede-V/J-sekvenser som er operativt forbundet med en konstant lett-kjede-region av et endogent gen; og,
- 15 (c) en ektopisk nukleinsyresekvens som uttrykker et funksjonelt ADAM6a-museprotein eller funksjonell ortolog eller funksjonell homolog eller funksjonelt fragment derav, og en ektopisk nukleinsyresekvens som uttrykker et funksjonelt ADAM6b-museprotein eller funksjonell ortolog eller funksjonell homolog eller funksjonelt fragment derav, idet ADAM6-proteinene, ortologene, homologene eller fragmentene er funksjonelle i en hannmus, hvor nevnte funksjon er assosiert med fruktbarhet hos hanner,
- 20 idet nevnte mus har eliminert eller redusert endogen ADAM6-funksjon og videre **kjennetegnet ved at** dens kimbane mangler et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-V κ -gensegment og et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-J κ -gensegment.

2. Mus ifølge krav 1, hvor de ektopiske nukleinsyresekvenser er ved et annet locus enn det variable tung-kjede-immunglobulin-locus.

25

3. Mus, hvis genom omfatter:

- 30 et humanisert variabelt tung-kjede-immunglobulin-locus, som omfatter i det minste ett ikke-rearrangert humant V_H , i det minste ett ikke-rearrangert humant D_H og i det minste ett ikke-rearrangert humant J_H -segment som er operativt forbundet med en konstant tung-kjede-region av et endogent gen;

et humanisert variabelt lett-kjede-immunglobulin-locus som omfatter en enkelt rearrangert human lett-kjede-V/J-sekvens som er operativt forbundet med en konstant lett-kjede-region av et endogent gen, hvor musen uttrykker en kimær enkel lett kjede, og hvor musen uttrykker fra ektopiske nukleinsyresekvenser et funksjonelt ADAM6a-museprotein og et funksjonelt ADAM6b-museprotein, hvilke ADAM6a- og ADAM6b-proteiner er funksjonelle hos en hannmus, hvor nevnte funksjon er assosiert med fruktbarhet hos hanner, idet nevnte mus har eliminert eller redusert endogen ADAM6-funksjon og videre **kjennetegnet ved at** dens kimbane mangler et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-Vk-gensegment og et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-Jk-gensegment.

4. Mus ifølge krav 3, hvor de ektopiske nukleinsyresekvenser er på en posisjon som ikke er inne i et endogent tung-kjede-immunglobulin-locus.

5. Musecelle, hvis genom omfatter:

et humanisert variabelt tung-kjede-immunglobulin-locus, som omfatter i det minste ett ikke-rearrangert humant V_H , i det minste ett ikke-rearrangert humant D_H og i det minste ett ikke-rearrangert humant J_H -segment som er operativt forbundet med en konstant tung-kjede-region av et endogent gen; et humanisert variabelt lett-kjede-immunglobulin-locus som omfatter ikke mer enn én, eller ikke mer enn to, rearrangerte humane lett-kjede-V/J-sekvenser som er operativt forbundet med en konstant lett-kjede-region av et endogent gen; og, en ektopisk nukleinsyresekvens som uttrykker et funksjonelt ADAM6a-museprotein eller funksjonell ortolog eller funksjonell homolog eller funksjonelt fragment derav, og en ektopisk nukleinsyresekvens som uttrykker et funksjonelt ADAM6b-museprotein eller funksjonell ortolog eller funksjonell homolog eller funksjonelt fragment derav, idet ADAM6-proteinene, ortologene, homologene eller fragmentene er funksjonelle i en hannmus, hvor nevnte funksjon er assosiert med fruktbarhet hos hanner,

idet nevnte celle har eliminert eller redusert endogen ADAM6-funksjon og videre **kjennetegnet ved at** den mangler et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-V κ -gensegment og et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-J κ -gensegment.

5

6. Musecelle ifølge krav 5, hvor musecellen omfatter en enkelt rearrangert human lett-kjede-V/J-gensekvens.

7. Musecelle ifølge et hvilket som helst av kravene 5 eller 6, hvor cellen er en
10 embryonal stamcelle (ES-celle).