



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2792236 B2

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A01K 67/027 (2006.01) C07K 16/18 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01) C07K 16/46 (2006.01)

C07K 16/12 (2006.01) C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2018.02.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.15
(45)	Decision of the opposition in EPO	2023.03.22
	Decision of the opposition in NIPO	2023.05.30
(86)	European Application Nr.	14176740.0
(86)	European Filing Date	2010.07.07
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.22
(30)	Priority	2009.07.08, GB, 0911846 2009.07.28, GB, 0913102 2009.07.08, US, 223960 P 2010.06.17, US, 355666 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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Kymab Limited, The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge CB22 3AT, Storbritannia
(72)	Inventor	Bradley, Allan, c/o Kymab Limited The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge, CB22 3AT, Storbritannia Lee, E-Chiang, c/o Kymab Limited The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge, CB22 3AT, Storbritannia Liang, Qi, c/o Kymab Limited The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge, CB22 3AT, Storbritannia Wang, Wei, c/o Kymab Limited The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge, CB22 3AT, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **Animal models and therapeutic molecules**

(56) References
Cited: WO-A1-02/066630, WO-A1-03/006639, WO-A2-02/059263, WO-A2-2005/004592,
WO-A2-2009/076464, DE-A1- 10 251 918, GB-A- 2 403 475
A J Murphy et al: "Supporting Information to Mice with megabase humanization of their
immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice", PNAS, vol. 111, no.
14, 8 April 2014 (2014-04-08), pages 1-6, DOI: 10.1073/pnas.1324022111

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. Fremgangsmåte for innsetting av en del av, eller en fullstendig, human VDJ-region, fremgangsmåten omfatter innsetting av tre eller flere humane DNA-fragmenter i et gnager-ES-celle-DNA-mål omfattende et gnager-IgH-lokus,

hvor i innsettingen er av DNA-fragmenter på >100 kb i et kromosom av gnager-ES-cellen på en trinnvis måte,
 hvor i fragmenter av det humane VDJ-lokus settes inn oppstrøms for gnagerens konstante region ved homolog rekombinasjon,
 hvor i under den trinnvise innsettingen 5'-enden av oppstrøms (5') DNA-innskuddet økes i lengde,
 hvor i fremgangsmåten omfatter innsetting av en første DNA-sekvens i målet, sekvensen har en DNA-vektordel og en første sekvens av interesse (X1);
 innsetting av en andre DNA-sekvens i vektordelen av den første sekvensen, den andre DNA-sekvensen som har en andre sekvens av interesse (X2) og en andre vektordel, for å tilveiebringe en sammenhengende X2X1-sekvens innenfor målet hvor X1 og X2 er koblet sammen direkte uten mellomliggende sekvenser, å fjerne et hvilket som helst vektorsekvens-DNA som skiller X1 og X2 for å gi en sammenhengende X2X1-sekvens i målet ved PiggyBac transposase-mediert DNA-eksisjon,
 innsetting av ytterligere én eller flere DNA-sekvenser, hver ytterligere DNA-sekvens har en ytterligere sekvens av interesse og en ytterligere vektordel, hvor i innsettingen gjøres inn i vektordelen av den foregående DNA-sekvensen i målet, for å bygge opp et sammenhengende DNA-fragment i målet, hvor i X1, X2 og ytterligere sekvenser av interesse er humant DNA, og omfatter fragmenter av det humane VDJ-lokuset,
 og hvor i gnagergenomet modifiseres for å forhindre ekspresjon av de native gnagerantistoffene i gnageren ved inaktivering av en del av gnagerens VDJ-region, hvor i modifiseringen oppnås ved å sette inn ett eller flere stedsspesifikke rekombinasesteder i genomet og deretter bruk av disse stedene i rekombinase-mediert eksisjon av en del av gnager Ig-lokuset.

2. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor i et innsatt DNA-fragment omfatter en del av den humane VDJ-regionen flankert av 5'- eller 3'-sekvenser som ikke er fra den humane VDJ-regionen, hvor i 5'- eller 3'-flankerende sekvenser hver inneholder en eller flere valgbare markører.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor i innsetting av humant VDJ DNA i et genom oppnås uten å etterlate noe av nevnte flankerende DNA i genomet, idet det flankerende DNA fjernes ved PiggyBac transposase-mediert eksisjon.

4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor i den humane VDJ-regionen bygges opp på en trinnvis måte ved å bruke 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 eller flere separate innsetninger.

5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor i 800-1000 kb av den humane IgH VDJ-regionen settes inn i mus-IgH-lokuset.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor i den innsatte IgH-regionen omfatter basene 105.400.051 til 106.368.585 fra humant kromosom 14 (NCBI36 for det humane genomet, ENSEMBL Release 54).

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor i fremgangsmåten er for innsetting i et mus-ES-celle-DNA-mål, og 3'-enden av det siste humane J-genet som skal settes inn er mindre enn 2 kb, eventuelt mindre enn 1 kb, fra

human-mus koblings region.

8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori fremgangsmåten produserer en celle som omfatter innsatt humant VDJ-DNA, og cellen er en gnager-ES-celle som kan brukes til å generere en gnager som er en homozygot rekombinant for den ønskede innsetningen.

9. Fremgangsmåte for å produsere en transgen gnager, hvori fremgangsmåten omfatter innsetting av flere DNA-fragmenter i et ES-celle DNA genomisk mål i henhold til fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1-8.

10. Fremgangsmåte for å produsere et antigenspesifikt antistoff, omfattende å utføre fremgangsmåten ifølge krav 9, og å utføre det videre trinnet med å immunisere den transgene gnageren med et ønsket antigen og utvinne antistoffet spesifikt for antigenet, hvori antistoffet er et kimært antistoff som har en konstant region fra gnageren og en human variabel region.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, videre omfattende trinnet å erstatte gnager konstantregionen med en human konstant region.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori den transgene gnageren produserer kimære antistoffer som har en konstant region for gnager og en human variabel region, og de kimære antistoffene manipuleres, eventuelt på DNA-nivå, for å generere molekyler med antistofflignende egenskaper eller struktur valgt fra:

- en human variabel region fra en tung eller lett kjede som mangler en konstant region, for eksempel et domeneantistoff; eller
- en human variabel region med en hvilken som helst konstant region fra enten tung eller lett kjede fra samme eller forskjellige arter; eller
- en human variabel region med en ikke-naturlig forekommende konstant region; eller
- human variabel region sammen med en hvilken som helst annen fusjonspartner.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning omfattende å utføre fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 10-12 og utføre det ytterligere trinnet med å kombinere antistoffet, med en farmasøytisk akseptabel bærer eller annet hjelpestoff for å produsere sammensetningen.

14. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, 6 og 8-13, hvori gnageren er en mus.