



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2793567 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(86)	European Application Nr.	12809955.3
(86)	European Filing Date	2012.12.17
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.29
(30)	Priority	2011.12.20, US, 201161578097 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	MACDONALD, Lynn, 16 Gedney Way, White Plains, NY 10605, USA GURER, Cagan, 8 Pamela Lane, Valhalla, NY 10595, USA HOSIAWA, Karolina, A., 14 Church Street2nd Floor, Tarrytown, NY 10591, USA STEVENS, Sean, 355 Berry Street413, San Francisco, CA 94158, 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 LIGHT CHAIN MICE
(56)	References Cited:	US-A1- 2006 015 957 US-A1- 2012 167 237 WO-A1-2012/141798 WO-A1-2011/163311 WO-A1-2011/004192 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 cited in the application 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, 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]

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 som omfatter:**

- (a) ett eller flere ikke-omorganiserte humane V λ -gensegmenter og ett eller flere ikke-omorganiserte humane J λ -gensegmenter ved et endogent
5 immunglobulinkappalettkjedelokus av musen, hvori immunglobulinkappalettkjedelokuset omfatter en muse-C κ -region;
- (b) det ene eller flere humane V H -gensegmentene, ene eller flere humane D H -gensegmentene og ene eller flere humane J H -gensegmentene ved en endogen immunglobulintungkjedelokus av musen; og
- 10 (c) en modifikasjon av et immunglobulintungkjedelokus, hvori modifikasjonen eliminerer endogen ADAM6-funksjon, som er forbundet med en reduksjon i fertilitet hos hannmus, musen omfatter videre en nukleinsyresekvens som koder for et muse-ADAM6a-protein eller en ortolog eller homolog eller et funksjonelt fragment derav, hvor hver av disse er funksjonelle for å forbedre eller gjenopprette
- 15 reduksjonen i fertilitet hos en hannmus, og en nukleinsyresekvens som koder for et muse-ADAM6b-protein, eller en ortolog eller homolog eller et funksjonelt fragment derav, hvor hver av disse er funksjonelle for å forbedre eller gjenopprette reduksjonen i fertilitet hos en hannmus, hvori nukleinsyresekvensene som koder for ADAM6-proteinene, ortologene, homologene, eller de funksjonelle fragmentene
- 20 derav er til stede innenfor de humane tungkjedegensegmentene.

2. Musen ifølge det foregående kravet, hvori musen omfatter 12 til 40 humane V λ -gensegmenter og minst ett humant J λ -gensegment.**3. Musen ifølge krav 2, hvori:**

- (a) musen omfatter 12 humane V λ -gensegmenter og minst ett humant
25 J λ -gensegment;
- (b) musen omfatter 28 humane V λ -gensegmenter og minst ett humant J λ -gensegment; eller
- (c) musen omfatter 40 humane V λ -gensegmenter og minst ett humant J λ -gensegment.

30 4. Musen ifølge ethvert av de foregående kravene, hvori:

- (a) det minst ene humane J λ -gensegmentet er valgt fra J λ 1, J λ 2, J λ 3, J λ 7 og en kombinasjon derav; og/eller

(b) musen omfatter minst fire humane J λ -gensegmenter.

5. Musen ifølge ethvert av de foregående kravene, hvori musen mangler en endogen kappalettkjedevariabel region i det endogene immunglobulinkappalettkjedelokuset.

5 **6.** Musen ifølge ethvert foregående krav, som videre omfatter en human V κ -J κ -intergenisk region fra et humant κ -lettkjedelokus, hvori den humane V κ -J κ -intergeniske regionen er tilstøtende med ett eller flere ikke-omorganiserte V λ -gensegmenter og med ett eller flere ikke-omorganiserte J λ -gensegmenter, fortrinnsvis hvor den humane V κ -J κ -intergeniske regionen plasseres mellom et V λ -gensegment og et J λ -gensegment, og hvori den humane V κ -J κ -intergeniske regionen omfatter SEQ ID NO: 158.

7. Musen ifølge ethvert av de foregående kravene, som er en hannmus.

8. Isolert celle eller vev fra musen ifølge ethvert av de foregående kravene.

9. Anvendelse av musen ifølge ethvert av kravene 1 til 7 for å fremstille:

- 15 (i) et omvendt kimært antistoff;
 (ii) et fullstendig humant antistoff;
 (iii) et fullstendig humant Fab-fragment; eller
 (iv) et fullstendig humant F(ab)₂-fragment.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff, fremgangsmåten omfatter:

- 20 (a) å eksponere musen ifølge ethvert av kravene 1 til 7 for et antigen;
 (b) å tillate musen å utvikle en immunrespons til antigenet; og
 (c) å isolere fra musen i (b) et antistoff som spesifikt gjenkjenner antigenet, hvori antistoffet omfatter en lettkjede avledet fra et hV λ , en hJ λ og muse-C κ -regionen, eller å isolere fra musen i (b) en celle som omfatter et immunglobulindomene som
 25 spesifikt gjenkjenner antigenet, eller å identifisere i musen i (b) en nukleinsyresekvens som koder for et tung- og/eller lettkjedevariabelt domene som binder antigenet.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av et humant antistoff, idet fremgangsmåten omfatter å eksponere musen ifølge ethvert av kravene 1 til 7 for et antigen, å tillate
 30 musen å montere en immunrespons som omfatter å fremstille et antistoff som spesifikt binder antigenet, å identifisere i en B-celle fra musen en omorganisert

nukleinsyresekvens som koder for et humant tungkjedevariabelt domene og en omorganisert nukleinsyresekvens som koder for en kjent human lettkjedevariabel domenesekvens av et antistoff, hvori antistoffet spesifikt binder til antigenet, og benytte nukleinsyresekvensene som koder for henholdsvis de humane tungkjedevariable og humane lettkjedevariable domenene forbundet, til en nukleinsyresekvens som koder for et humant tungkjedekonstant domene, og en nukleinsyresekvens som koder for et humant lettkjedekonstant domene for å fremstille et ønsket antistoff.

12. Fremgangsmåte for å oppnå en nukleinsyresekvens som koder for et tungkjede- og/eller lettkjedevariabelt domene, som omfatter:

- (a) å eksponere musen ifølge ethvert av kravene 1 til 7 for et antigen;
- (b) å identifisere i en B-celle fra musen:
 - (i) et omorganisert lettkjedeimmunglobulingen, hvori det omorganiserte lettkjedeimmunglobulingenet omfatter minst ett humant λ -lettkjedevariabelt regionensegment forbundet med en muse-C κ -region; eller
 - (ii) et omorganisert lettkjedeimmunglobulingen i (b)(i) og et omorganisert tungkjedeimmunglobulingen, hvori det omorganiserte tungkjedeimmunglobulingenet koder for en tungkjede som pares med lettkjeden kodet for av det omorganiserte lettkjedeimmunglobulingenet i (b)(i); og
- (c) å klonе en nukleinsyresekvens som koder for et tung- og/eller lettkjedevariabelt domene fra B-cellen i musen, hvori det tung- og/eller lettkjedevariable domenet er fra et antistoff som omfatter en human V λ og en muse-C κ .