



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2989893 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.19
(86)	European Application Nr.	15186515.1
(86)	European Filing Date	2012.04.24
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.02
(30)	Priority	2011.04.25, US, 201113093156
(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
(62)	Divided application	EP2701499, 2012.04.24
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	MCWHIRTER, John, 2035 Crescent Dr., Tarrytown, NY 10591, USA MACDONALD, Lynn, 16 Franklin Lane, Harrison, NY 10528, USA STEVENS, Sean, 355 Berry Street413, San Francisco, CA 94158, USA DAVIS, Samuel, 332 West 88th Street, Apt. B2, New York, NY 10024, USA BUCKLER, David R., 115 Millard Avenue, Sleepy Hollow, NY 10591, USA HOSIAWA, Karolina A., 211 Benjamin Boulevard, Yorktown Heights, NY 10598, 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	NON-HUMAN ANIMALS EXPRESSING ANTIBODIES HAVING A COMMON LIGHT CHAIN
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/097603 WO-A2-2004/009618 US-A1- 2006 015 957 NICHOLSON I C ET AL: "Antibody repertoires of four- and five-feature translocus mice carrying human immunoglobulin heavy chain and kappa and lambda light chain yeast artificial chromosomes", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 163, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 6898-6906,

XP002974255, ISSN: 0022-1767

MARVIN JONATHAN S ET AL: "Recombinant approaches to IgG-like bispecific antibodies", ACTA PHARMACOLOGICA SINICA, NATURE PUBLISHING GROUP, US, CN, vol. 26, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 649-658, XP002412036, ISSN: 1671-4083, DOI: 10.1111/J.1745-7254.2005.00119.X

JAKOBOVITS AYA ET AL: "From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 25, no. 10, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 1134-1143, XP002556637, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1337 [retrieved on 2007-10-05]

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/>

1. Genetisk modifisert mus omfattende en B-celle som uttrykker et humant variabelt lettjede(V_L)-domene som er avledet fra en rearrangert human Vk1-39/Jk-sekvens som er til stede i musens kimbane, hvor musen mangler et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-Vk-gensegment og et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-Jk-gensegment; og hvor de(t) humane V_L-domene(r) er assosiert med et humant variabelt tungjede(V_H)-domene som er avledet fra en rearrangert human V_H/D_H/J_H-region valgt blant 2-5/3-22/1, 3-13/6-6/5, 3-23/2-8/4, 3-23/6-6/4, 3-23/7-27/4, 3-30/1-1/4, 3-30/3-3/4, 3-30/5-5/2, 3-30/7-27/6, 1-69/6-6/5 eller 1-69/6-13/4.
2. Mus ifølge krav 1, hvor:
 - (a) den humane Vk1-39/Jk-sekvens er operabelt forbundet med en mus-C_k-regionsekvens;
 - (b) en sekvens som koder det humane V_H-domenet er operabelt forbundet med en sekvens som koder en mus-sekvens av den konstante tungjede(C_H)-region valgt blant en C_H1, et ledd, en C_H2, en C_H3 eller en kombinasjon derav; eller
 - (c) det humane V_H-domenet uttrykkes fra et endogent immunglobulin-tungjedelocus.
3. Mus ifølge krav 1, hvor alle eller i det vesentlige alle mus-Vk- og mus-Jk-gensegmenter erstattes av den rearrangerte humane Vk1-39/Jk-sekvens.
4. Mus ifølge krav 1, hvor den rearrangerte humane Vk1-39/Jk-sekvens er operabelt forbundet med en sekvens av en konstant region av en immunglobulin-lettjede valgt blant en musesekvens, en rottesekvens eller en human sekvens.
5. Genetisk modifisert mus omfattende en B-celle som uttrykker et humant variabelt lettjede(V_L)-domene som er avledet fra en rearrangert human Vk3-20/Jk-sekvens som er til stede i musens kimbane, hvor musen mangler et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-Vk-gensegment og et ikke-rearrangert endogent immunglobulin-Jk-gensegment; og hvor de(t) humane V_L-domene(r) er assosiert med et humant variabelt tungjede(V_H)-domene som er avledet fra en

rearrangert human $V_H/D_H/J_H$ -region valgt blant 3-30/3-3/3, 3-33/1-7/4, 3-33/2-15/4 eller 3-53/1-1/4.

6. Mus ifølge krav 5, hvor:
 - 5 (a) den humane V_k3-20/J_k -sekvens er operabelt forbundet med en mus- C_k -regionsekvens;
 - (b) en sekvens som koder det humane V_H -domenet er operabelt forbundet med en sekvens som koder en mus- C_H -regionsekvens valgt blant en C_{H1} , et ledd, en C_{H2} , en C_{H3} eller en kombinasjon derav; eller
 - 10 (c) det humane V_H -domenet uttrykkes fra et endogent immunglobulin-tungkjedelocus.
7. Mus ifølge krav 5, hvor alle eller i det vesentlige alle mus- V_k - og mus- J_k -gensegmenter erstattes av den rearrangerte humane V_k3-20/J_k -sekvens.
- 15 8. Mus ifølge krav 5, hvor den rearrangerte humane V_k3-20/J_k -sekvens er operabelt forbundet med en sekvens av en konstant region av en immunglobulin-lettkjede valgt blant en musesekvens, en rottesekvens eller en human sekvens.
- 20 9. Mus ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor musen omfatter en ikke-funksjonell immunglobulin-lambda (λ)-lettkjedelocus.
- 25 10. Anvendelse av musen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 i fremstilling av et antistoff som omfatter et humant variabelt tungkjede(V_H)-domene som er avledet fra en rearrangert humant $V_H/D_H/J_H$ -region valgt blant 2-5/3-22/1, 3-13/6-6/5, 3-23/2-8/4, 3-23/6-6/4, 3-23/7-27/4, 3-30/1-1/4, 3-30/3-3/4, 3-30/5-5/2, 3-30/7-27/6, 1-69/6-6/5 eller 1-69/6-13/4 assosiert med en human variabel lettkjederegion som er avledet fra en rearrangert human V_k1-39/J_k -sekvens.
- 30 11. Anvendelse ifølge krav 10, hvor antistoffet er et bispesifikt antistoff.
12. Anvendelse av musen ifølge et hvilket som helst av kravene 5-8 i fremstilling av et antistoff som omfatter et humant variabelt tungkjede(V_H)-domene

som er avledet fra en rearrangert humant $V_H/D_H/J_H$ -region valgt blant 3-30/3-3/3, 3-33/1-7/4, 3-33/2-15/4 eller 3-53/1-1/4 assosiert med en human variabel lett kjederegion som er avledet fra en rearrangert human V_k3-20/J_k -sekvens.

- 5 13. Anvendelse ifølge krav 12, hvor antistoffet er et bispesifikt antistoff.
14. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 13, hvor fremstillingen er ved hjelp av en fremgangsmåte som omfatter trinn av å uttrykke de humane variable tungkjededomener i en enkelt celle.
- 10 15. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10-14, hvor antistoffets tunge kjeder er fullstendig humane.
16. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10 eller 11, hvor
15 tungkjeder som omfatter de humane variable tungkjededomener, pares med en lett kjede som omfatter det humane V_L -domene, som er avledet fra en rearrangert human V_k1-39/J_k -sekvens.
17. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12 eller 13, hvor
20 tungkjeder som omfatter de humane variable tungkjededomener, pares med en lett kjede som omfatter det humane V_L -domene, som er avledet fra en rearrangert human V_k3-20/J_k -sekvens.
18. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10-17, hvor de(t) humane
25 variable tungkjededomene(r) velges ved å immunisere musen med et antigen av interesse, idet sekvensene av humane variable tungkjededomener som uttrykkes av musen, bestemmes, og idet sekvensene i cellen uttrykkes.
19. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff til et antigen av interesse,
30 som omfatter et humant variabelt tungkjededomene som er avledet fra en rearrangert human $V_H/D_H/J_H$ -region valgt blant 2-5/3-22/1, 3-13/6-6/5, 3-23/2-8/4, 3-23/6-6/4, 3-23/7-27/4, 3-30/1-1/4, 3-30/3-3/4, 3-30/5-5/2, 3-30/7-27/6, 1-69/6-6/5

eller 1-69/6-13/4 assosiert med en human variabel lett kjederegion avledet fra en rearrangert human V κ 1-39/J κ -sekvens, idet fremgangsmåten omfatter:

- (a) å immunisere musen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 med et antigen av interesse;
- 5 (b) å oppnå fra musen et humant variabelt tungkjededomene som er avledet fra en rearrangert human V $_H$ /D $_H$ /J $_H$ -region valgt blant 2-5/3-22/1, 3-13/6-6/5, 3-23/2-8/4, 3-23/6-6/4, 3-23/7-27/4, 3-30/1-1/4, 3-30/3-3/4, 3-30/5-5/2, 3-30/7-27/6, 1-69/6-6/5 eller 1-69/6-13/4; og
- 10 (c) å benytte den i (b) oppnådde immunglobulinsekvens av den variable region som er assosiert med nevnte humane variable lett kjederegion i et antistoff som spesifikt binder antigenet av interesse.

20. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff til et antigen av interesse, som omfatter et humant variabelt tungkjededomene som er avledet fra en rearrangert human V $_H$ /D $_H$ /J $_H$ -region valgt blant 3-30/3-3/3, 3-33/1-7/4, 3-33/2-15/4 eller 3-53/1-1/4 assosiert med en human variabel lett kjederegion som er avledet fra en rearrangert human V κ 3-20/J κ -sekvens, idet fremgangsmåten omfatter:

- (a) å immunisere musen ifølge et hvilket som helst av kravene 5-8 med et antigen av interesse;
- 20 (b) å oppnå fra musen et humant variabelt tungkjededomene som er avledet fra en rearrangert human V $_H$ /D $_H$ /J $_H$ -region valgt blant 3-30/3-3/3, 3-33/1-7/4, 3-33/2-15/4 eller 3-53/1-1/4; og
- 25 (c) å benytte den i (b) oppnådde immunglobulinsekvens av den variable region som er assosiert med nevnte humane variable lett kjederegion i et antistoff som spesifikt binder antigenet av interesse.