



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3572517 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

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2021.08.09                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2021.03.24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (86) | European Application Nr.                                             | 19184217.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2012.08.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2019.11.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (62) | Divided application                                                  | EP2739740, 2012.08.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (73) | Proprietor                                                           | Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6706, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (72) | Inventor                                                             | MCWHIRTER, John, 2035 Crescent Drive, Tarrytown, NY 10591, USA<br>MACDONALD, Lynn, 16 Gedney Way, White Plains, NY 10591, USA<br>STEVENS, Sean, 355 Berry Street 413, San Francisco, CA 94158, USA<br>DAVIS, Samuel, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA<br>BUCKLER, David R, 6 Erick Court, Chester, CA 07930, USA<br>HOSIAWA, Karolina A, 211 Benjamin Boulevard, Yorktown HeightsNew York 10598, USA<br>MURPHY, Andrew J, 10 Newton Court, Croton-on-hudson, CA 10520, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

---

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

(56) References  
Cited:                   WO-A1-2012/141798  
                              US-A1- 2003 078 385  
                              US-A1- 2006 099 207  
                              US-A1- 2012 167 237

EP-A1- 2 505 654

US-A1- 2011 195 454

US-A1- 2006 015 957

WO-A2-2004/009618

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]

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]

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]

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/>

3572517

1

**Patentkrav****1. Mus, hvis genom omfatter:**

- 5 (a) minst ett ikke-rearrangert humant  $V_H$ -gensegment, minst ett ikke-rearrangert humant  $D_H$ -gensegment og minst ett ikke-rearrangert humant  $J_H$ -gensegment som er operativt forbundet med et endogent gen av den konstante region av den tunge kjede på et endogent locus av den tunge kjede;
- 10 (b) ikke mer enn én, eller ikke mer enn to, rearrangerte humane  $V_k/J_k$ -sekvenser, som er operativt forbundet med et endogent gen av den konstante region av den lette  $k$ -kjede på et endogent locus av den lette  $k$ -kjede; og
- 15 (c) en ektopisk nukleinsyresekvens som koder et funksjonelt mus-ADAM6a-protein eller en funksjonell ortolog, funksjonell homolog eller funksjonelt fragment derav, og en ektopisk nukleinsyresekvens som koder et funksjonelt mus-ADAM6b-protein eller funksjonell ortolog, 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 hannmus,
- 20 hvor musens genom mangler:
- et funksjonelt endogent ADAM6-gen på det endogene ADAM6-locus, et funksjonelt endogent immunglobulin- $V_k$ -gensegment, og et funksjonelt endogent immunglobulin- $J_k$ -gensegment.

- 25 **2. Mus ifølge krav 1, hvor de ektopiske nukleinsyresekvenser er på en posisjon som ikke er inne i et endogent immunglobulin-locus av den tunge kjede.**

- 3. Mus ifølge krav 1, hvor musets genom omfatter ikke mer enn to rearrangerte humane  $V_k/J_k$ -sekvenser.**

30

3572517

2

- 4.** Mus ifølge krav 3, hvor de ikke mer enn to rearrangerte humane V $\kappa$ /J $\kappa$ -sekvenser velges fra gruppen bestående av en rearrangert human V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ -sekvens og en rearrangert human V $\kappa$ 3-20/J $\kappa$ -sekvens.
- 5    **5.** Mus ifølge krav 1, hvor musets genom omfatter ikke mer enn én rearrangert human V $\kappa$ /J $\kappa$ -sekvens.
- 6.** Mus ifølge krav 5, hvor den ikke mer enn én rearrangerte humane V $\kappa$ /J $\kappa$ -sekvens velges fra gruppen bestående av en rearrangert human V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ -sekvens og en  
10 rearrangert human V $\kappa$ 3-20/J $\kappa$ -sekvens.
- 7.** Mus ifølge krav 6, hvor den rearrangerte humane V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ -sekvens er en rearrangert human V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ 5-sekvens.
- 15    **8.** Mus ifølge krav 6, hvor den rearrangerte humane V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ -sekvens er en rearrangert human V $\kappa$ 3-20/J $\kappa$ 1-sekvens.
- 9.** Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff, omfattende:
- 20    (a) å immunisere en mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8;
- (b) å uttrykke i en celle:
- (i) en human nukleotidsekvens av den tunge kjede, som omfatter en human sekvens av den variable region av den tunge kjede, som er isolert fra nevnte mus, operativt forbundet med en human gensekvens av den konstante region av den tunge kjede;
- 25    (ii) en human nukleotidsekvens av den lette kjede, som omfatter en human sekvens av den variable region av den lette  $\kappa$ -kjede, som er isolert fra nevnte mus, operativt forbundet med en human gensekvens av den konstante region av den lette kjede; og
- 30    (c) å holde cellen under betingelser som er tilstrekkelige til å uttrykke et fullstendig humant antistoff, og
- (d) å isolere antistoffet.

3572517

3

**10.** Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff ifølge krav 9, hvor den humane nukleotidsekvens av den tunge kjede av 9(b)(i) er en første human nukleotidsekvens av den tunge kjede, og fremgangsmåten omfatter videre:

- (e) å immunisere en mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8;
- 5 (d) å uttrykke i cellen:
  - (i) en andre human nukleotidsekvens av den tunge kjede, som omfatter en andre human sekvens av den variable region av den tunge kjede, som er isolert fra nevnte mus, operativt forbundet med en human gensekvens av den konstante region av den tunge kjede.

10

**11.** Musecelle, hvis genom omfatter:

- (a) minst ett ikke-rearrangert humant V<sub>H</sub>-gensegment, minst ett ikke-rearrangert humant D<sub>H</sub>-gensegment og minst ett ikke-rearrangert humant J<sub>H</sub>-gensegment som er operativt forbundet med et endogent gen av den konstante region av den tunge kjede på et endogent locus av den tunge kjede;
- 15 (b) ikke mer enn én, eller ikke mer enn to, rearrangerte humane V<sub>k</sub>/J<sub>k</sub>-sekvenser, som er operativt forbundet med et endogent gen av den konstante region av den lette κ-kjede på et endogent locus av den lette κ-kjede; og
- 20 (c) en ektopisk nukleinsyresekvens som koder et funksjonelt mus-ADAM6a-protein eller en funksjonell ortolog, funksjonell homolog eller funksjonelt fragment derav, og en ektopisk nukleinsyresekvens som koder et funksjonelt mus-ADAM6b-protein eller funksjonell ortolog, 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 hannmus,

25

hvor musecellens genom mangler:

- 30 et funksjonelt endogent ADAM6-gen på det endogene ADAM6-locus,
- et funksjonelt endogent immunglobulin-V<sub>k</sub>-gensegment, og
- et funksjonelt endogent immunglobulin-J<sub>k</sub>-gensegment.

3572517

4

- 12.** Musecelle ifølge krav 11, hvor cellen er en ES-celle.
- 5    **13.** Musecelle ifølge krav 11, hvor de ektopiske nukleinsyresekvenser er på en posisjon som ikke er inne i et endogent immunglobulin-locus av den tunge kjede.
- 14.** Musecelle ifølge krav 11, hvor musecellens genom omfatter ikke mer enn to rearrangerte humane V $\kappa$ /J $\kappa$ -sekvenser.
- 10    **15.** Musecelle ifølge krav 14, hvor de ikke mer enn to rearrangerte humane V $\kappa$ /J $\kappa$ -sekvenser velges fra gruppen bestående av en rearrangert human V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ -sekvens og en rearrangert human V $\kappa$ 3-20/J $\kappa$ -sekvens.
- 15    **16.** Musecelle ifølge krav 11, hvor musecellens genom omfatter ikke mer enn én rearrangert human V $\kappa$ /J $\kappa$ -sekvens.
- 17.** Musecelle ifølge krav 16, hvor den ikke mer enn én rearrangerte humane V $\kappa$ /J $\kappa$ -sekvens velges fra gruppen bestående av en rearrangert human V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ -sekvens og en rearrangert human V $\kappa$ 3-20/J $\kappa$ -sekvens.
- 20    **18.** Musecelle ifølge krav 17, hvor:
- (a) den rearrangerte humane V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ -sekvens er en rearrangert human V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ 5-sekvens; eller
- 25          (b) den rearrangerte humane V $\kappa$ 1-39/J $\kappa$ -sekvens er en rearrangert human V $\kappa$ 3-20/J $\kappa$ 1-sekvens.