



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3622815 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/00 (2006.01)

A01K 67/027 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.04.05
(86)	European Application Nr.	19207053.0
(86)	European Filing Date	2010.07.07
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.18
(30)	Priority	2009.07.08, GB, 0911846 2009.07.28, GB, 0913102 2009.07.08, US, 22396009 P 2010.06.17, US, 35566610 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
(62)	Divided application	EP3241435, 2010.07.07
(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, Cambridgeshire CB22 3AT, Storbritannia LEE, E-Chiang, c/o Kymab Limited The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge, Cambridgeshire CB22 3AT, Storbritannia LIANG, Qi, c/o Kymab Limited The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge, Cambridgeshire CB22 3AT, Storbritannia WANG, Wei, c/o Kymab Limited The Bennet Building (B930) Babraham Research Campus, Cambridge, Cambridgeshire CB22 3AT, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **RODENT MODELS AND THERAPEUTIC MOLECULES**

(56) References

Cited:

WO-A1-02/066630

WO-A2-2007/117410

US-A1- 2006 015 957

NILS LONBERG: "Human antibodies from transgenic animals", NATURE BIOTECHNOLOGY,
vol. 23, no. 9, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 1117-1125, XP055545019, New York
ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt1135

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 å fremstille en gnager, omfattende å sette inn i et gnager-ES-cellegenom et mangfold av humane lettkjede-kappa-V-regioner, og én eller flere humane
5 Ig kappa-J-regioner oppstrøms for vertsgnagerens kappa-konstante region;
fremgangsmåten omfattende å sette inn det humane kappa-DNA-et mellom gnagerens konstante region og den siste, 3', gnager-J-regionen;
hvor innsettingen utføres på en trinnvis måte;
hvor innsettingen er slik at gnageren er i stand til å fremstille et repertoar av kimære
10 kappakjeder som har en konstant gnagerregion og en human variabel region.
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor innsettingen foretas ved homolog rekombinasjon.
- 15 3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvor innsettingsprosessen starter på et sted hvor en initieringskasset er blitt satt inn i genomet, og tilveiebringer en unik målrettingsregion; hvor innsettingen av et første DNA-fragment i initieringskassetten følges av innsetting av et andre DNA-fragment i en del av det første DNA-fragmentet; og hvor 5'-enden av oppstrøms (5') DNA-innsettingen økes i lengde under den trinnvise
20 innsettingen.
4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvor det humane kappa-DNA-et settes inn i form av flere DNA-fragmenter for å danne en sammenhengende innsetting der de innsatte fragmentene kobles sammen direkte uten mellomliggende
25 sekvenser.
5. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor de flere humane fragmentene omfatter mangfoldet av humane kappa-V-regioner og én eller flere humane kappa-J-regioner, og hvor det innsatte humane DNA-et omfatter minst 90 % av de humane kappa-kjedevariable (V) genene.
30
6. Fremgangsmåten ifølge krav 4 eller 5, hvor innsettingen er ved trinnvis innsetting av flere fragmenter ved homolog rekombinasjon.
- 35 7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvor den humane VJ-regionen bygges opp på en trinnvis måte ved å anvende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 eller flere separate innsettinger.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori den humane VJ-regionen bygges opp på en trinnvis måte ved å anvende 4 separate innsettinger.

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori gnageren er en mus.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori gnageren er en mus og hvori fremgangsmåten omfatter å sette inn det humane kappkjede-DNA-et i musegenomet mellom koordinatene 70.673.899 og 70.675.515 til musekromosom 6 (koordinatene refererer til NCBI m37, april 2007 ENSEMBL-friggjøring 55.37h for muse C57BL/6J-stammen).

11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori gnagergenomet i tillegg omfatter et mangfold av humane IgH V-regioner, én eller flere humane D-regioner og én eller flere humane J-regioner oppstrøms for vertsgnagerens tungkjedekonstante region, og hvori gnageren er i stand til å fremstille et repertoar av kimære antistoffer som har en konstant gnagerregion og en human variabel region, og hvori fremgangsmåten videre omfatter å modifisere gnagergenomet for å forhindre ekspresjon av de fullstendig vertsspesifikke antistoffene i gnageren ved inaktivering ved innsetting av ett eller flere setespesifikke rekombinaseseter inn i genomet og deretter anvende disse setene i rekombinasemediert utskjæring av en del av gnager-Ig-lociet.

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, hvori det innsatte humane kappa-DNA-et omfatter kun de proksimale klyngene av human kappa Vs og human kappa Js.

13. Fremgangsmåte for å fremstille et antistoff eller antistoffkjede, fremgangsmåten omfattende å fremstille en gnager ifølge et hvilket som helst foregående krav og videre omfattende å immunisere gnageren med et ønsket antigen og utvinne et kimært antistoff eller antistoffkjede spesifikt for antigenet.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori det kimære antistoffet eller antistoffkjeden manipuleres, eventuelt på DNA-nivået, for å generere molekyler med antistofflignende egenskaper eller struktur valgt fra:

et domeneantistoff; eller

en human variabel region med en hvilken som helst konstant region fra enten tung- eller lettkjede fra de samme eller forskjellige artene; eller

en human variabel region sammen med en hvilken som helst annen fusjonspartner.

15. Fremgangsmåte for å fremstille et antistoff, fremgangsmåten omfattende å fremstille en gnager ifølge krav 11 eller krav 12 når avhengig av krav 11, og videre omfattende trinnet å fremstille et fullstendig humanisert antistoff ved å immunisere gnageren med et antigen, utvinne et antistoff spesifikt for antigenet eller cellene som fremstiller antistoffet og deretter erstatte gnagerens konstante region med en human konstant region, for eksempel ved DNA-teknikk.
16. Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning, fremgangsmåten omfattende å fremstille et antistoff ifølge krav 15 og videre omfattende å kombinere antistoffet med en farmasøytisk akseptabel bærer eller annen eksipiens for å fremstille sammensetningen.
17. Fremgangsmåte for å fremstille en antistoffproduserende celle eller -cellelinje, fremgangsmåten omfattende å fremstille en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1–12, og videre omfattende å dyrke eller utlede en antistoffproduserende celle eller -cellelinje fra en celle til gnageren, eller å dyrke eller utlede en antistoffproduserende celle eller -cellelinje fra en celle til en immunisert gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 13–15.
18. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 14–16, hvori antistoffet er et monoklonalt antistoff.
19. Fremgangsmåte for å fremstille et kimært eller fullstendig humanisert antistoff eller antistoffkjede, fremgangsmåten omfattende å utføre fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 13–15 og uttrykke antistoffet eller antistoffkjeden.
20. Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning, fremgangsmåten omfattende å utføre fremgangsmåten for å fremstille et kimært eller fullstendig humanisert antistoff eller antistoffkjede ifølge krav 19, og videre omfattende å formulere antistoffet eller antistoffkjeden med en farmasøytisk akseptabel bærer eller annen eksipiens.