



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3766343 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A01K 67/027 (2006.01)

C12N 15/85 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

C12N 15/90 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.08	
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.05.11	
(86)	European Application Nr.	20180508.2	
(86)	European Filing Date	2017.11.03	
(87)	The European Application's Publication Date	2021.01.20	
(30)	Priority	2016.11.04, US, 201662417845 P	2017.10.04, US, 201762567932 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	
	Designated Validation States:	MA; MD	
(62)	Divided application	EP3407709, 2017.11.03	
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA	
(72)	Inventor	GUO, Chunguang, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA HARRIS, Faith, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA VORONINA, Vera, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MCWHIRTER, John, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA LEVENKOVA, Natasha, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MACDONALD, Lynn, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA TU, Naxin, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MURPHY, Andrew J, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA	
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge	

(54)	Title	NON-HUMAN ANIMALS HAVING AN ENGINEERED IMMUNOGLOBULIN LAMBDA LIGHT CHAIN LOCUS
(56)	References Cited:	US-A1- 2014 283 150, WO-A1-2013/096142

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/>

3766343

Patentkrav

1. Mus, hvis kimbanegenom omfatter et endogent immunglobulin- λ -lettkjede-locus, omfattende:

- 5 (a) ett eller flere humane $V\lambda$ -gensegmenter,
 (b) ett eller flere humane $J\lambda$ -gensegmenter,
 (c) ett eller flere humane $C\lambda$ -gensegmenter, og
 (d) et mus- $C\lambda$ -gensegment,

10 hvor (a) og (b) er i stand til rearrangering for å danne rearrangerte humane λ -gener av den variable region, som uttrykkes i forbindelse med gensegmentet(gensegmentene) av den konstante region fra (c) som λ -lettkjeder av antigenbindende proteiner, og hvor (a) og (b) også er i stand til rearrangering for å danne rearrangerte humane λ -gener av den variable region, som uttrykkes i forbindelse med mus- $C\lambda$ -gensegmentet fra (d) som λ -lettkjeder av antigenbindende proteiner, og hvor det endogene immunglobulin- λ -lettkjede-locus videre omfatter:
15 én eller flere mus-immunglobulin- λ -lettkjede-enhancere ($E\lambda$), og én eller flere humane immunglobulin- λ -lettkjede-enhancere ($E\lambda$).

2. Mus ifølge krav 1, hvor:

- 20 (a) det endogene immunglobulin- λ -lettkjede-locus omfatter to mus- $E\lambda$ -er, valgfritt hvor de to mus- $E\lambda$ -er er en mus- $E\lambda$ og en mus- $E\lambda 3-1$; eller
 (b) det endogene immunglobulin- λ -lettkjede-locus omfatter tre humane $E\lambda$ -er.

3. Mus ifølge krav 1, hvor kimbanegenomet videre omfatter:

- 25 (i) et endogent immunglobulin-tungkjede-locus omfattende en insersjon av ett eller flere humane V_H -gensegmenter, ett eller flere humane D_H -gensegmenter og ett eller flere humane J_H -gensegmenter, hvor de humane V_H -, D_H - og J_H -gensegmenter er operativt forbundet med en konstant region av en mus-immunglobulin-tungkjede; eller

3766343

(ii) et endogent immunglobulin-tungkjede-locus omfattende en insersjon av ett eller flere humane V_H -gensegmenter, ett eller flere humane D_H -gensegmenter og ett eller flere humane J_H -gensegmenter, hvor de humane V_H -, D_H - og J_H -gensegmenter er operativt forbundet med en konstant region av en mus-immunglobulin-tungkjede, og et endogent immunglobulin- κ -lettkjede-locus omfattende en insersjon av ett eller flere humane V_κ -gensegmenter og ett eller flere humane J_κ -gensegmenter, hvor de humane V_κ - og J_κ -gensegmenter er operativt forbundet med en mus-immunglobulin- C_κ -region.

10

4. Mus ifølge krav 3, hvor:

insersjonen av ett eller flere humane V_H -gensegmenter, ett eller flere humane D_H -gensegmenter og ett eller flere humane J_H -gensegmenter erstatter mus- V_H -, D_H - og J_H -gensegmenter, valgfritt hvor insersjonen innbefatter humant ikke-kodende DNA som naturlig forekommer mellom humane V_H -, D_H - og J_H -gensegmenter, og kombinasjoner derav.

15

5. Mus ifølge krav 3, hvor insersjonen av ett eller flere humane V_κ -gensegmenter og ett eller flere humane J_κ -gensegmenter erstatter mus- V_κ -, og - J_κ -gensegmenter, valgfritt hvor insersjonen innbefatter humant ikke-kodende DNA som naturlig forekommer mellom humane V_κ - og - J_κ -gensegmenter, og kombinasjoner derav.

20

6. Mus ifølge krav 3, hvor den konstante region av mus-immunglobulin-tungkjeden er en endogen konstant region av mus-immunglobulin-tungkjeden.

25

7. Mus ifølge krav 3, hvor mus- C_κ -regionen er en endogen mus- C_κ -region.

8. Mus ifølge krav 1, hvor det endogene immunglobulin- λ -lettkjede-locus omfatter en delesjon av endogene V_λ - og - J_λ -gensegmenter, helt eller delvis.

30

3766343

9. Mus ifølge krav 1, hvor mus-C λ -gensegmentet er et mus-C λ 1-gensegment.

10. Mus ifølge krav 3, hvor immunglobulin- κ -lettkjede-locuset omfatter en insersjon av en proksimal V κ -duplikasjon, helt eller delvis, av et humant immunglobulin- κ -lettkjede-locus.

11. Mus ifølge krav 3, hvor:
 immunglobulin-tungkjede-locuset mangler et endogent mus-Adam6-gen, valgfritt hvor immunglobulin-tungkjede-locuset videre omfatter en insersjon av én eller flere nukleotidsekvenser som koder ett eller flere mus-Adam6-polypeptider.

12. Mus ifølge krav 3, hvor musen er:

- (a) homozygot for det endogene immunglobulin-tungkjede-locus;
- (b) homozygot for det endogene immunglobulin- κ -lettkjede-locus; eller
- (c) homozygot for det endogene immunglobulin- λ -lettkjede-locus.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en mus, hvis kimbanegenom omfatter et forandret endogent immunglobulin- λ -lettkjede-locus, idet fremgangsmåten omfatter

- (a) å innføre et DNA-fragment i en embryonal mus-stamcelle, idet DNA-fragmentet omfatter en nukleotidsekvens som innbefatter:
 - (i) ett eller flere humane V λ -gensegmenter,
 - (ii) ett eller flere humane J λ -gensegmenter,
 - (iii) ett eller flere humane C λ -gensegmenter, og
 - (iv) et mus-C λ -gensegment,

hvor (i) og (ii) er i stand til rearrangering for å danne rearrangerte humane λ -gener av den variable region, som uttrykkes i forbindelse med gensegmenter av den konstante region fra (iii) som λ -lettkjeder av antigenbindende proteiner, og hvor (i) og (ii) også er i stand til rearrangering for å danne rearrangerte humane λ -gener av den variable region, som uttrykkes i forbindelse med mus-C λ -gensegmentet fra (iv) som λ -lettkjeder av antigenbindende proteiner, og

3766343

hvor nukleotidsekvensen videre omfatter én eller flere humane immunglobulin- λ -lettkjede-enhancere ($E\lambda$);

(b) å oppnå den i (a) genererte embryonale mus-stamcelle; og

(c) å skape musen under anvendelse av den embryonale mus-stamcelle fra

5 (b).

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en mus, hvis kimbanegenom omfatter et forandret endogent immunglobulin- λ -lettkjede-locus, idet fremgangsmåten omfatter:

å modifisere musens kimbanegenom, slik at det omfatter det forandrede endogene immunglobulin- λ -lettkjede-locus, som omfatter en insersjon av:

10

(a) ett eller flere humane $V\lambda$ -gensegmenter,

(b) ett eller flere humane $J\lambda$ -gensegmenter,

(c) ett eller flere humane $C\lambda$ -gensegmenter, og

(d) et mus- $C\lambda$ -gensegment,

15

hvor (a) og (b) er i stand til rearrangering for å danne rearrangerte humane λ -gener av den variable region, som uttrykkes i forbindelse med gensegmentet(gensegmentene) av den konstante region fra (c) som λ -lettkjeder av antigenbindende proteiner, og hvor (a) og (b) også er i stand til rearrangering for å danne rearrangerte humane λ -gener av den variable region, som uttrykkes i forbindelse med mus- $C\lambda$ -gensegmentet fra (d) som

20

λ -lettkjeder av antigenbindende proteiner, og hvor det forandrede endogene immunglobulin- λ -lettkjede-locus videre omfatter én eller flere mus-immunglobulin- λ -lettkjede-enhancere ($E\lambda$) og én eller flere humane immunglobulin- λ -lettkjede-enhancer ($E\lambda$).

25