



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3865581 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C12N 15/85 (2006.01)
A01K 67/027 (2024.01)

C07K 16/46 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.09.25
(86)	European Application Nr.	21157152.6
(86)	European Filing Date	2012.08.03
(87)	The European Application's Publication Date	2021.08.18
(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	EP3572517, 2012.08.03
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	MCWHIRTER, John, 2035 Crescent Drive, Tarrytown, NY 10591, USA MACDONALD, Lynn, 16 Gedney Way, White Plains, NY 10591, USA STEVENS, Sean, 355 Berry Street 413, San Francisco, CA 94158, USA DAVIS, Samuel, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA BUCKLER, David R, 6 Erick Court, Chester, CA 07930, USA HOSIAWA, Karolina A, 211 Benjamin Boulevard, Yorktown Heights, NY 10598, USA 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, [retrieved on 20090107], DOI: 10.1095/BIOLREPROD.108.073700 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, [retrieved on 20080815], DOI: 10.1016/J.MAM.2008.08.001

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, [retrieved on 20100125], DOI: 10.1074/JBC.M109.098251

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, hvis genom omfatter:

- (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
5 er operativt forbundet med et endogent gen av den konstante region av den tunge kjede på et endogent locus av den tunge kjede;
- (b) et locus som omfatter ikke mer enn én eller ikke mer enn to rearrangerte humane V/J-nukleinsyresekvenser som koder et variabelt domene av den lette kjede, som er operabelt forbundet med et konstant gen av den lette kjede; og
- 10 (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
15 hannmus, hvor nevnte funksjon er assosiert med fruktbarhet hos hannmus, hvor musen har eliminert eller redusert endogen ADAM6-funksjon.

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.
20

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

4. Mus ifølge krav 3, hvor de ikke mer enn to rearrangerte humane V_k/J_k -sekvenser velges fra gruppen bestående av en rearrangert human V_k1-39/J_k -sekvens og en rearrangert human V_k3-20/J_k -sekvens.
25

5. Mus ifølge krav 1, hvor musets genom omfatter ikke mer enn én rearrangert human V_k/J_k -sekvens.

3865581

2

6. Mus ifølge krav 5, hvor den ikke mer enn én rearrangerte humane Vk/Jk-sekvens velges fra gruppen bestående av en rearrangert human Vk1-39/Jk-sekvens og en rearrangert human Vk3-20/Jk-sekvens.

5

7. Mus ifølge krav 6, hvor den rearrangerte humane Vk1-39/Jk-sekvens er en rearrangert human Vk1-39/Jk5-sekvens.

8. Mus ifølge krav 6, hvor den rearrangerte humane Vk3-20/Jk-sekvens er en rearrangert human Vk3-20/Jk1-sekvens.

15

9. Mus ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor de ikke mer enn én eller ikke mer enn to rearrangerte humane V/J-sekvenser av den lette kjede er operativt forbundet med et konstant gen av den lette kjede av en mus.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av et bispesifikt antistoff, omfattende:

(a) å utsette en første mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for et første antigen av interesse, som omfatter en første epitop;

(b) å utsette en andre mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for et andre antigen av interesse, som omfatter en andre epitop;

(c) å tillate den første og den andre mus hver å utløse immunresponser på antigenene av interesse;

(d) å identifisere i den første mus en første human variabel region av den tunge kjede, som binder den første epitop av det første antigen av interesse, å identifisere i den andre mus en andre human variabel region av den tunge kjede som binder den andre epitop av det andre antigen av interesse, å fremstille et første fullt humant gen av den tunge kjede, som koder en første tung kjede som binder den første epitop av det første antigen av interesse, og som omfatter den første humane

variable region av den tunge kjede, å fremstille et andre fullt humant gen av den tunge kjede som koder en andre tung kjede som binder den andre epitop av det andre antigen av interesse og som omfatter den andre humane variable region av den tunge kjede;

- 5 (e) å uttrykke den første tunge kjede og den andre tunge kjede i en celle som uttrykker en enkelt fullt human lett kjede som er avledet fra et humant Vk1-39- eller et humant Vk3-20-gensegment for å danne et antistoff; og

(f) å isolere det bispesifikke antistoff.

- 10 **11.** Anvendelse av en mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 for å fremstille en aminosyresekvens av et antistoff av et humant variabelt domene av den tunge kjede eller et humant variabelt domene av den lette kjede.

- 15 **12.** Anvendelse av en mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for å fremstille en nukleinsyresekvens som koder en variabel region av immunoglobulinet eller et fragment derav.

13. Musecelle, hvis genom omfatter:

- 20 (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;

- 25 (b) et locus som omfatter ikke mer enn én eller ikke mer enn to rearrangerte humane V/J-nukleinsyresekvenser som koder et variabelt domene av den lette kjede, som er operabelt forbundet med et konstant gen av den lette kjede; og

(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

3865581

4

ADAM6-proteinene, ortologene, homologene eller fragmentene er funksjonelle i en hannmus, hvor nevnte funksjon er assosiert med fruktbarhet hos hannmus, hvor nevnte celle har eliminert eller redusert endogen ADAM6-funksjon.