



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4067496 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 15/85 (2006.01)

A01K 67/027 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

C12N 9/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.29
(86)	European Application Nr.	22156414.9
(86)	European Filing Date	2012.02.24
(87)	The European Application's Publication Date	2022.10.05
(30)	Priority	2011.02.25, US, 201161446895 P 2011.06.16, US, 201161497650 P 2012.02.06, US, 201261595200 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
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	Macdonald, Lynn, Harrison, 10528, USA Stevens, Sean, Del Mar, 92014, USA Murphy, Andrew J., Croton-on-Hudson, 10520, USA
(74)	Agent or Attorney	APACE IP AS, Parkveien 55, 0256 OSLO, Norge

(54)	Title	ADAM6 MICE
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/004192, US-A1- 2004 018 626, WO-A1-2013/079953, WO-A1-2011/158009, LONBERG NILS: "Human antibodies from transgenic animals", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 9, 1 September 2005 (2005- 09-01), pages 1117-1125, XP002442149, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1135 HAN CECIL ET AL: "Comprehensive analysis of reproductive ADAMs: relationship of ADAM4 and ADAM6 with an ADAM complex required for fertilization in mice.", BIOLOGY OF REPRODUCTION MAY 2009 LNKD- PUBMED:19129510, vol. 80, no. 5, May 2009 (2009-05), pages 1001-1008, XP002677427, ISSN: 0006-3363 FEATHERSTONE KAREN 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, vol. 285, no. 13, March 2010 (2010-03), pages 9327-9338, XP002677428, ISSN: 0021-9258 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]

ANDREW MURPHY: "BAC-based Modifications of the Mouse Genome: The Big and the Backward", SLIDE PRESENTATION, WELLCOME TRUST ADVANCED COURSE: GENETIC MANIPULATION OF ES CELLS; OCTOBER 26 - NOVEMBER 3, 2009; HINXTON, UK,, 3 November 2009 (2009-11-03), pages 1-58, XP002752689,
CHOI I ET AL: "Characterization and comparative genomic analysis of intronless Adams with testicular gene expression", GENOMICS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, US, vol. 83, no. 4, 1 April 2004 (2004-04-01), pages 636-646, XP004495995, ISSN: 0888-7543, DOI: 10.1016/J.YGENO.2003.10.001

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/>

KRAV

1. En mus som har et genom som omfatter en modifikasjon av et immunglobulin tungkjedelokus, hvori modifikasjonen eliminerer endogen ADAM6-funksjon, som er assosiert med en reduksjon i fertilitet hos hannmus, idet musen videre omfatter en nukleinsyresekvens som koder for en mus ADAM6a-protein, eller en ortolog eller homolog eller et funksjonelt fragment derav som er funksjonell i en hannmus, og/eller en mus ADAM6b-protein, eller en ortolog eller homolog eller fragment derav som er funksjonell i en hannmus.
2. Musen ifølge krav 1, hvori nevnte nukleinsyresekvens koder for en mus ADAM6a protein, eller en ortolog eller homolog eller et funksjonelt fragment derav som er funksjonell i en hannmus, eller en mus ADAM6b protein, eller en ortolog eller homolog eller fragment derav som er funksjonell i en hannmus.
3. Mus ifølge krav 1 eller krav 2, hvori nevnte nukleinsyresekvens er ved et endogent immunglobulin lokus eller hvori nevnte nukleinsyre sekvens er integrert i musegenomet i en annen posisjon enn et endogent immunglobulin lokus.
4. Musen ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvori modifikasjonen av immunglobulin tungkjedelokus omfatter en innsetting av en eller flere menneskelige immunglobulingen sekvenser eller

hvori modifikasjonen av immunglobulin-tungkjede-lokuset omfatter erstatning av én eller flere sekvenser i et muse-immunglobulin-tungkjede-lokus med én eller flere menneskelige immunglobulin-gener sekvenser,

fortrinnsvis hvor modifikasjonen av immunglobulin tungkjede lokus omfatter erstatning av en endogen tungkjede variabel gen sekvens med en menneskelige tungkjede variabel gen sekvens, og

mer foretrukket hvor modifikasjonen av immunglobulin-tungkjede-lokuset omfatter erstatning av ett eller flere endogene tungkjede-V(VH)-gen segmenter med ett eller flere menneskelige tungkjede-V(VH)-gen segmenter.

5. Fremgangsmåte for å modifisere et immunglobulin tungkjedelokus til en mus, omfattende:

(a) å gjøre en første modifikasjon av musens immunglobulin tungkjede-lokus som resulterer i en eliminering av endogen muse-ADAM6-aktivitet i en hannmus; og,

(b) å gjøre en andre modifikasjon av musen for å legge til en nukleinsyresekvens som gir musen ADAM6-aktivitet som er funksjonell hos en hannmus, fortrinnsvis hvor nukleinsyresekvensen i trinn (b) tilsettes i en ektopisk posisjon, som nukleinsyresekvens koder for en mus ADAM6a protein eller en ortolog, en homolog eller et funksjonelt fragment derav, og/eller et muse ADAM6b protein eller en ortolog, en homolog eller et funksjonelt fragment derav.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori den første modifikasjonen omfatter en innsetting av en eller flere menneskelige immunglobulin gen sekvenser eller hvori den første modifikasjonen omfatter erstatning av én eller flere sekvenser i muse-immunglobulin-tungkjede-lokuset med én eller flere menneskelige immunglobulin-gener sekvenser, fortrinnsvis hvor den første modifikasjonen omfatter erstatning av en endogen tungkjede variabel gen sekvens med en menneskelige tungkjede variabel gen sekvens, og mer foretrukket hvor den første modifikasjonen omfatter erstatning av ett eller flere endogene VH-gen segmenter med ett eller flere menneskelige VH-gen segmenter.
7. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 5-6, hvori den første og den andre modifikasjonen gjøres samtidig.

8. Isolert celle eller et isolert vev fra en mus ifølge hvilket som helst av kravene 1-4.