

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)	FI/EP3865581 T3	
(12)	EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION	
(45)	Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - Translation available to the public	02.11.2024
(97)	Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för det europeiska patentet - Date of grant of European patent	25.09.2024
(51)	Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering - International patent classification C12N 15/85 (2006 . 01) A01K 67/027 (2024 . 01) C12N 9/64 (2006 . 01) C07K 16/46 (2006 . 01)	
(96)	Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - European patent application	EP21157152.6
(22)	Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date	03.08.2012
(97)	Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans publiceringsdag - Patent application available to the public	18.08.2021
(30)	Etuoikeus - Prioritet - Priority 05.08.2011 US US201161515374 P	

(73) Haltija - Innehavare - Holder
1• Regeneron Pharmaceuticals, Inc. , 777 Old Saw Mill River Road , Tarrytown, NY 10591 , (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1• MCWHIRTER, John , 2035 Crescent Drive , Tarrytown, NY 10591 , (US)
2• MACDONALD, Lynn , 16 Gedney Way , White Plains, NY 10591 , (US)
3• STEVENS, Sean , 355 Berry Street 413 , San Francisco, CA 94158 , (US)
4• DAVIS, Samuel , c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road , Tarrytown, NY 10591 , (US)
5• BUCKLER, David R , 6 Erick Court , Chester, CA 07930 , (US)
6• HOSIAWA, Karolina A , 211 Benjamin Boulevard , Yorktown Heights, NY 10598 , (US)
7• MURPHY, Andrew J , 10 Newton Court , Croton-on-hudson, CA 10520 , (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent
Zacco Sweden AB , P.O. Box 5581 Löjtnantsgatan 21 , 114 85 Stockholm , (SE)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Humanisoituja universaaleja kevytketjun hiiriä
HUMANIZED UNIVERSAL LIGHT CHAIN MICE

5

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Hiiri, jonka genomi käsittää:

(a) vähintään yhden uudelleenjärjestäytymättömän ihmisen V_H-geenisegmentin, vähintään yhden uudelleenjärjestäytymättömän ihmisen D_H-geenisegmentin ja vähintään yhden uudelleenjärjestäytymättömän ihmisen J_H-geenisegmentin, jotka on operatiivisesti kytketty endogeeniseen raskasketjun vakioalueen geeniin endogeenisessä raskasketjun lokuksessa;

(b) lokuksen, joka käsittää enintään yhden tai enintään kaksi uudelleenjärjestäytyntä ihmisen V/J-nukleinihapposekvenssiä, joka koodaa kevytketjun variaabelia domeenia, joka on operatiivisesti kytketty kevytketjun vakiogeeniin; ja

(c) ektooppisen nukleinihapposekvenssin, joka koodaa toiminnallista hiiren ADAM6a-proteiinia tai sen toiminnallista ortologia, toiminnallista homologia tai toiminnallista fragmenttia, ja ektooppisen nukleinihapposekvenssin, joka koodaa toiminnallista hiiren ADAM6b-proteiinia tai sen toiminnallista ortologia, toiminnallista homologia tai toiminnallista fragmenttia, jolloin ADAM6-proteiinit, ortologit, homologit tai fragmentit ovat toiminnallisia uroshiiressä, jolloin mainittu toiminta liittyy uroshiiren hedelmällisyyteen,

jolloin hiirellä on eliminoinut tai vähentynyt endogeeninen ADAM6-toiminta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen hiiri, jolloin ektooppiset nukleinihapposekvenssit ovat asemassa, joka ei ole endogeenisen immunoglobuliinin raskasketjun lokuksen sisällä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen hiiri, jolloin hiiren genomi käsittää enintään kaksi uudelleenjärjestäytyntä ihmisen V_K/J_K-sekvenssiä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen hiiri, jolloin kyseiset enintään kaksi uudelleenjärjestäytyntä ihmisen V_K/J_K-sekvenssiä valitaan ryhmästä, joka koostuu uudelleenjärjestäytyneestä ihmisen V_K1–39/J_K-sekvenssistä ja uudelleenjärjestäytyneestä ihmisen V_K3–20/J_K-sekvenssistä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen hiiri, jolloin hiiren genomi käsittää enintään yhden uudelleenjärjestäytyneen ihmisen V_K/J_K-sekvenssin.

- 5 **6.** Patenttivaatimuksen 5 mukainen hiiri, jolloin kyseinen enintään yksi uudelleenjärjestäytynyt ihmisen V_k/J_k-sekvenssi valitaan ryhmästä, joka koostuu uudelleenjärjestäytyneestä ihmisen V_k1–39/J_k-sekvenssistä ja uudelleenjärjestäytyneestä ihmisen V_k3–20/J_k-sekvenssistä.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen hiiri, jolloin uudelleenjärjestäytynyt ihmisen V_k1–39/J_k-sekvenssi on uudelleenjärjestäytynyt ihmisen V_k1–39/J_k5-sekvenssi.
- 10 **8.** Patenttivaatimuksen 6 mukainen hiiri, jolloin uudelleenjärjestäytynyt ihmisen V_k3–20/J_k-sekvenssi on uudelleenjärjestäytynyt ihmisen V_k3–20/J_k1-sekvenssi.
9. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen hiiri, jolloin kyseinen enintään yksi tai enintään kaksi uudelleenjärjestäytynyttä ihmisen kevytketjun V/J-sekvenssiä on operatiivisesti kytketty hiiren kevytketjun vakiogeeniin.
- 15 **10.** Menetelmä bispesifisen vasta-aineen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää:
- (a) altistetaan jonkin patenttivaatimuksista 1–9 mukainen ensimmäinen hiiri ensimmäiselle kiinnostuksen kohteena olevalle antigeenille, joka käsittää
- 20 ensimmäisen epitootin;
- (b) altistetaan jonkin patenttivaatimuksista 1–9 mukainen toinen hiiri toiselle kiinnostuksen kohteena olevalle antigeenille, joka käsittää toisen epitootin;
- (c) annetaan kummankin ensimmäisen ja toisen hiiren saada immuunivasteet kiinnostuksen kohteena oleville antigeeneille;
- 25 (d) tunnistetaan ensimmäisessä hiiressä ensimmäinen ihmisen raskasketjun variaabeli alue, joka sitoo ensimmäisen kiinnostuksen kohteena olevan antigeenin ensimmäisen epitootin, tunnistetaan toisessa hiiressä toinen ihmisen raskasketjun variaabeli alue, joka sitoo toisen kiinnostuksen kohteena olevan antigeenin toisen epitootin, valmistetaan ensimmäinen täysin ihmisen raskasketjugeeni, joka koodaa
- 30 ensimmäistä raskasketjua, joka sitoo ensimmäisen kiinnostuksen kohteena olevan antigeenin ensimmäisen epitootin ja joka käsittää ensimmäisen ihmisen raskasketjun variaabelin alueen, valmistetaan toinen täysin ihmisen raskasketjugeeni, joka koodaa toista raskasketjua, joka sitoo toisen kiinnostuksen

5 kohteena olevan antigeenin toisen epitoopin ja joka käsittää toisen ihmisen raskasketjun variaabelin alueen;

(e) ilmennetään ensimmäinen raskasketju ja toinen raskasketju solussa, joka ilmentää yksittäistä täysin ihmisen kevytketjua, joka on peräisin ihmisen V κ 1–39- tai ihmisen V κ 3–20-geenisegmentistä, vasta-aineen muodostamiseksi; ja

10 (f) eristetään bispesifinen vasta-aine.

11. Jonkin patenttivaatimuksista 1–9 mukaisen hiiren käyttö ihmisen raskasketjun variaabelin domeenin tai ihmisen kevytketjun variaabelin domeenin aminohapposekvenssin valmistamiseksi vasta-aineesta.

15 **12.** Jonkin patenttivaatimuksista 1–9 mukaisen hiiren käyttö immunoglobuliinin variaabelia aluetta tai sen fragmenttia koodaavan nukleiinihapposekvenssin valmistamiseksi.

13. Hiiren solu, jonka genomi käsittää:

20 (a) vähintään yhden uudelleenjärjestäytymättömän ihmisen V H -geenisegmentin, vähintään yhden uudelleenjärjestäytymättömän ihmisen D H -geenisegmentin ja vähintään yhden uudelleenjärjestäytymättömän ihmisen J H -geenisegmentin, jotka on operatiivisesti kytketty endogeeniseen raskasketjun vakioalueen geeniin endogeenisessä raskasketjun lokuksessa;

25 (b) lokuksen, joka käsittää enintään yhden tai enintään kaksi uudelleenjärjestäytyntä ihmisen V/J-nukleiinihapposekvenssiä, joka koodaa kevytketjun variaabelia domeenia, joka on operatiivisesti kytketty kevytketjun vakiogeeniin; ja

30 (c) ektooppisen nukleiinihapposekvenssin, joka koodaa toiminnallista hiiren ADAM6a-proteiinia tai sen toiminnallista ortologia, toiminnallista homologia tai toiminnallista fragmenttia, ja ektooppisen nukleiinihapposekvenssin, joka koodaa toiminnallista hiiren ADAM6b-proteiinia tai sen toiminnallista ortologia, toiminnallista homologia tai toiminnallista fragmenttia, jolloin ADAM6-proteiinit, ortologit, homologit tai fragmentit ovat toiminnallisia uroshiiressä, jolloin mainittu toiminta liittyy uroshiiren hedelmällisyyteen,

- 5 jolloin mainitulla solulla on eliminoitunut tai vähentynyt endogeeninen ADAM6-toiminto.