



(51) МПК
A01K 67/027 (2006.01)
C12N 5/0781 (2010.01)
C12N 5/20 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2013109068, 02.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 02.08.2011

Дата регистрации:
 13.03.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 02.08.2010 US 61/369,909

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2014 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 13.03.2017 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 04.03.2013

(86) Заявка РСТ:
 US 2011/046196 (02.08.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/018764 (09.02.2012)

Адрес для переписки:
 119019, Москва, Гоголевский бульвар, дом 11,
 "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Патентному
 поверенному Кондаковой Е.В.

(72) Автор(ы):

МАКДОНАЛЬД Линн (US),
 СТИВЕНС Шон (US),
 ГУРЕР Каган (US),
 ХОСИАВА Каролина А. (US),
 МЕРФИ Эндрю Дж. (US)

(73) Патентообладатель(и):

РИДЖЕНЕРОН ФАРМАСЫЮТИКАЛЗ,
 ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: WO 2009143472 A1, 26.11.2009. US
 2006015957 A1, 19.01.2006. US 2002026036 A1,
 28.02.2002. US 2003217373 A1, 20.11.2003. RU
 94046095 A1, 27.03.1997.

R U 2 6 1 2 9 0 3 C 2

(54) МЫШИ, У КОТОРЫХ ВЫРАБАТЫВАЮТСЯ СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, СОДЕРЖАЩИЕ VL-ДОМЕНЫ

(57) Формула изобретения

1. Мышь для продукции цепи иммуноглобулина, включающей вариабельный домен легкой цепи, слитый с константным доменом тяжелой цепи, содержащая в своих зародышевых клетках первый нереаранжированный V_κ-сегмент легкой цепи человека и нереаранжированный J_κ-сегмент человека, функционально связанный с эндогенной нуклеотидной последовательностью константной области тяжелой цепи мыши в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи, при этом первый нереаранжированный V_κ генный сегмент легкой цепи человека и нереаранжированный J_κ генный сегмент человека заменяют все функциональные эндогенные V_H генные сегменты тяжелой цепи мыши, все функциональные эндогенные D_H генные сегменты мыши и все функциональные эндогенные J_H генные сегменты тяжелой цепи мыши в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи, и при этом первый нереаранжированный V_κ генный

сегмент человека и нереаранжированный J_K генный сегмент человека принимают участие в реаранжировке с образованием реаранжированной последовательности V_K/J_K функционально связанной с эндогенной константной областью тяжелой цепи в мыши.

2. Мыши по п. 1, где эндогенная нуклеотидная последовательность константной области тяжелой цепи мыши содержит интактный эндогенный ген C_H области.

3. Мыши по п. 1, содержащая В-клетку, которая содержит в своем геноме реаранжированный иммуноглобулиновый ген, который включает нуклеотидную последовательность вариабельной области к легкой цепи человека, функционально связанную с эндогенной мышиной константной областью тяжелой цепи в мыши.

4. Мыши по п. 1, дополнительно содержащая в своих зародышевых клетках второй V_L-сегмент легкой цепи человека и J_L-сегмент легкой цепи человека, функционально связанные с мышным геном константной области легкой цепи.

5. Мыши по п. 4, где второй V_L-сегмент легкой цепи человека представляет собой V_K-сегмент человека.

6. Мыши по п. 5, где мышный ген константной области легкой цепи представляет собой мышный ген константной области к легкой цепи.

7. Мыши по п. 4, которая экспрессирует антигенсвязывающий белок, содержащий первый полипептид, включающий первый вариабельный домен каппа легкой цепи человека, слитый с константной областью тяжелой цепи иммуноглобулина мыши, и второй полипептид, включающий второй вариабельный домен легкой цепи человека, слитый с константной областью легкой цепи иммуноглобулина мыши.

8. Мыши по п. 7, где второй вариабельный домен легкой цепи человека выбирают из вариабельного домена V_K человека и вариабельного домена V_L человека.

9. Мыши по п. 7, где второй полипептид экспрессируется с модифицированного эндогенного мышного локуса легкой цепи иммуноглобулина, в котором отсутствует функциональный эндогенный V генный сегмент легкой цепи.

10. Мыши по п. 1, где все или по существу все функциональные эндогенные мышные V_H, D_H и J_H генные сегменты тяжелой цепи заменены по меньшей мере шестью или более нереаранжированными генными сегментами V_K легкой цепи и одним или более нереаранжированными J генными сегментами, и где мыши содержит популяцию В-клеток селезенки (B220⁺/IgM⁺), размер которой составляет по меньшей мере 75% от размера популяции В-клеток селезенки (B220⁺/IgM⁺) у мыши дикого типа.

11. Применение мыши по любому из пп. 1-10 для продукции антигенсвязывающего белка, который содержит первый полипептид, включающий вариабельный домен каппа легкой цепи человека, слитый с константной областью тяжелой цепи иммуноглобулина мыши.

12. Применение мыши по любому из пп. 1-10 для продукции антитела, содержащего первый полипептид, включающий первый вариабельный домен каппа легкой цепи человека, слитый с константной областью тяжелой цепи иммуноглобулина мыши, и второй полипептид, включающий второй вариабельный домен легкой цепи, слитый с константной областью легкой цепи иммуноглобулина мыши.

13. Применение по п. 12, где второй вариабельный домен легкой цепи представляет собой вариабельный домен легкой цепи человека.

14. Применение мыши по любому из пп. 1-10 для продукции биспецифического антитела.

15. В-клетка мыши для продукции цепи иммуноглобулина, включающей вариабельный домен легкой цепи человека, слитый с константным доменом тяжелой цепи, которая содержит в своем геноме реаранжированную V_K/J_K последовательность человека, функционально связанную с эндогенной константной областью тяжелой цепи мыши в

эндогенном мышином локусе тяжелой цепи, при этом реаранжированная V_k/J_k последовательность человека заменяет все функциональные эндогенные V_H , D_H и J_H генные сегменты в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи.

16. В-клетка по п. 15, которую получают из мыши по любому из пп. 1-10.

17. Гибридома, полученная из В-клетки мыши, для продукции цепи иммуноглобулина, включающей вариабельный домен легкой цепи человека, слитый с константным доменом тяжелой цепи, которая содержит в своем геноме реаранжированную V_k/J_k последовательность человека, функционально связанную с эндогенной константной областью тяжелой цепи мыши в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи, при этом реаранжированная V_k/J_k последовательность человека заменяет все функциональные эндогенные V_H , D_H и J_H генные сегменты в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи.

18. Гибридома по п. 17, которую получают из В-клетки мыши по любому из пп. 1-10.

19. Тотипотентная или зародышевая клетка для получения мыши, способной продуцировать цепь иммуноглобулина, включающую вариабельный домен легкой цепи, слитый с константным доменом тяжелой цепи, которая содержит в своем геноме первый нереаранжированный V_k генный сегмент человека и нереаранжированный J_k генный сегмент человека, функционально связанный с эндогенной константной областью тяжелой цепи в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи, при этом первый нереаранжированный V_k генный сегмент человека и нереаранжированный J_k генный сегмент человека заменяет все функциональные эндогенные V_H , D_H и J_H генные сегменты в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи.

20. Клетка по п. 19, представляющая собой эмбриональную стволовую клетку мыши.

21. Тотипотентная или зародышевая клетка по п. 20, которую получают из мыши по любому из пп. 1-10.

22. Ткань мыши для продукции цепи иммуноглобулина, включающей вариабельный домен легкой цепи, слитый с константным доменом тяжелой цепи, полученная от мыши по любому из пп. 1-10, при этом ткань содержит В-клетку мыши, которая содержит в своем геноме реаранжированную V_k/J_k последовательность человека, функционально связанную с константной областью тяжелой цепи мыши в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи, при этом реаранжированная V_k/J_k последовательность человека заменяет все функциональные эндогенные V_H , D_H и J_H генные сегменты в эндогенном мышином локусе тяжелой цепи.