



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 ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
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 A, 20.11.2003. RU  
94046095 A1, 27.03.1997.

(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<sub>κ</sub>-сегмент легкой цепи человека и нереаранжированный J<sub>κ</sub>-сегмент человека, функционально связанный с эндогенной нуклеотидной последовательностью константной области тяжелой цепи мыши в эндогенном мышинном локусе тяжелой цепи, при этом первый нереаранжированный V<sub>κ</sub> генный сегмент легкой цепи человека и нереаранжированный J<sub>κ</sub> генный сегмент человека заменяют все функциональные эндогенные V<sub>H</sub> генные сегменты тяжелой цепи мыши, все функциональные эндогенные D<sub>H</sub> генные сегменты мыши и все функциональные эндогенные J<sub>H</sub> генные сегменты тяжелой цепи мыши в эндогенном мышинном локусе тяжелой цепи, и при этом первый нереаранжированный V<sub>κ</sub> генный

сегмент человека и нереаранжированный J $\kappa$  генный сегмент человека принимают участие в реаранжировке с образованием реаранжированной последовательности V $\kappa$ /J $\kappa$  функционально связанной с эндогенной константной областью тяжелой цепи в мышце.

2. Мышь по п. 1, где эндогенная нуклеотидная последовательность константной области тяжелой цепи мышцы содержит интактный эндогенный ген C $\mu$  области.

3. Мышь по п. 1, содержащая B-клетку, которая содержит в своем геноме реаранжированный иммуноглобулиновый ген, который включает нуклеотидную последовательность варибельной области к легкой цепи человека, функционально связанную с эндогенной мышшиной константной областью тяжелой цепи в мышце.

4. Мышь по п. 1, дополнительно содержащая в своих зародышевых клетках второй V $\mu$ -сегмент легкой цепи человека и J $\mu$ -сегмент легкой цепи человека, функционально связанные с мышшиным геном константной области легкой цепи.

5. Мышь по п. 4, где второй V $\mu$ -сегмент легкой цепи человека представляет собой V $\kappa$ -сегмент человека.

6. Мышь по п. 5, где мышшиный ген константной области легкой цепи представляет собой мышшиный ген константной области к легкой цепи.

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

8. Мышь по п. 7, где второй варибельный домен легкой цепи человека выбирают из варибельного домена V $\kappa$  человека и варибельного домена V $\lambda$  человека.

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

10. Мышь по п. 1, где все или по существу все функциональные эндогенные мышшиные V $\mu$ , D $\mu$  и J $\mu$  генные сегменты тяжелой цепи заменены по меньшей мере шестью или более нереаранжированными генными сегментами V $\kappa$  легкой цепи и одним или более нереаранжированными J генными сегментами, и где мышшь содержит популяцию B-клеток селезенки (B220<sup>+</sup>/IgM<sup>+</sup>), размер которой составляет по меньшей мере 75% от размера популяции B-клеток селезенки (B220<sup>+</sup>/IgM<sup>+</sup>) у мыши дикого типа.

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

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

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

15. B-клетка мыши для продукции цепи иммуноглобулина, включающей варибельный домен легкой цепи человека, слитый с константным доменом тяжелой цепи, которая содержит в своем геноме реаранжированную V $\kappa$ /J $\kappa$  последовательность человека, функционально связанную с эндогенной константной областью тяжелой цепи мыши в

эндогенном мышинном 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 мышинном локусе тяжелой цепи.

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

17. Гибридома, полученная из В-клетки мышцы, для продукции цепи иммуноглобулина, включающей переменный 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 мышцы в эндогенном мышинном 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 мышинном локусе тяжелой цепи.

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

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

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

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

22. Ткань мышцы для продукции цепи иммуноглобулина, включающей переменный домен легкой цепи, слитый с константным доменом тяжелой цепи, полученная от мышцы по любому из пп. 1-10, при этом ткань содержит В-клетку мышцы, которая содержит в своем геноме реаранжированную  $V_k/J_k$  последовательность человека, функционально связанную с константной областью тяжелой цепи мышцы в эндогенном мышинном 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 мышинном локусе тяжелой цепи.

R U 2 6 1 2 9 0 3 C 2

R U 2 6 1 2 9 0 3 C 2