



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20221459 T1

HR P20221459 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

A01K 67/027 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 9/12 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 20.01.2023.

(21) Broj predmeta: P20221459T

(22) Datum podnošenja : 04.12.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2018063841
Datum podnošenja međunarodne prijave: 04.12.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18821945.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 04.12.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019113065
Datum međunarodne objave: 13.06.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3720279 A1
Datum objave europske prijave patenta: 14.10.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3720279 B1
Datum objave europskog patenta: 21.09.2022.

(31) Broj prve prijave: 201762594944 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 05.12.2017.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave:
201762594946 P
201762609241 P
201762609251 P

US
05.12.2017.
21.12.2017.
21.12.2017.
US
US
US

(73) Nositelj patenta:

**Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road,
Tarrytown, NY 10591, US**

(72) Izumitelji:

**Andrew J. Murphy, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc., 777 Old Saw
Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US
Lynn Macdonald, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill
River Road, Tarrytown, NY 10591, US
Chunguang Guo, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill
River Road, Tarrytown, NY 10591, US
John Mcwhirter, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill
River Road, Tarrytown, NY 10591, US**

(74) Zastupnik:

**Odvjetnik Tomislav Hadžija, u suradnji sa DENNEMEYER & ASSOCIATES,
10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

**MIŠEVI KOJI IMAJU MODIFICIRANI LAMBDA LAKI LANAC IMUNOGLOBULINA I NJIHOVE
UPOTREBE**

HR P20221459 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Genetički modificirani miš, čiji genom embrionalnih stanica obuhvaća:
prvi modificirani endogeni imunoglobulinski k lokus lakog lanca koji sadrži:
 - (a) jedan ili više segmenata humanog V λ gena,
 - (b) jedan ili više segmenata humanog J λ gena, i
 - (c) jedan mišji C λ gen,
 pri čemu su jedan ili više segmenata humanog V λ gena iz (a) i jedan ili više segmenata humanog J λ gena iz (b) umjesto jednog ili više endogenih segmenata V κ gena miša i jednog ili više endogenih segmenata J κ gena miša;
 - 10 pri čemu su jedan ili više segmenata humanog V λ gena iz (a) i jedan ili više segmenata humanog J λ gena iz (b) operativno vezani za jedan mišji C λ gen iz (c);
 - 15 pri čemu genetički modificirani miš sadrži populaciju B stanica koje ekspimiraju antitijela, pri čemu antitijela uključuju λ lake lance imunoglobulina od kojih svaki uključuje varijabilni domen λ lakog lanca humanog imunoglobulina; i
 - 20 pri čemu genetički modificiranom mišu nedostaje mišji C κ gen na prvom modificiranom endogenom lokusu lakog lanca imunoglobulina κ .
2. Genetički modificirani miš prema zahtjevu 1, pri čemu genetički modificirani miš je homozigotan za prvi modificirani endogeni lokus κ lakog lanca imunoglobulina.
3. Genetički modificirani miš prema zahtjevu 1, pri čemu genetički modificirani miš je heterozigotan za prvi modificirani endogeni lokus κ lakog lanca imunoglobulina.
4. Genetički modificirani miš prema zahtjevu 3, pri čemu genom embrionalnih stanica genetički modificiranog miša sadrži drugi modificirani endogeni lokus κ lakog lanca imunoglobulina koji sadrži:
 - (a) jedan ili više humanih V κ segmenata gena, i
 - (b) jedan ili više humanih J κ segmenata gena,
 pri čemu jedan ili više humanih V κ segmenata gena i jedan ili više humanih J κ segmenata gena su operativno povezani s C κ genom.
5. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, pri čemu genom embrionalnih stanica miša dalje sadrži:
 - 30 modificirani endogeni lokus teškog lanca imunoglobulina, koji sadrži:
 - (a) jedan ili više humanih V H segmenata gena,
 - (b) jedan ili više humanih D H segmenata gena, i
 - (c) jedan ili više humanih J H segmenata gena,
 pri čemu jedan ili više humanih V H segmenata gena (a), jedan ili više humanih D H segmenata gena (b), i jedan ili više humanih J H segmenata gena (c) su operativno povezani s jednim ili više mišjim genima konstantne regije teškog lanca imunoglobulina u modificiranom lokusu teškog lanca imunoglobulina.
 - 35 6. Genetički modificirani miš prema zahtjevu 5, pri čemu jedan ili više humanih V H segmenata gena (a), jedan ili više humanih D H segmenata gena (b), i jedan ili više humanih J H segmenata gena (c) su umjesto jednog ili više mišjih V H segmenata gena, jednog ili više mišjih D H segmenata gena, jednog ili više mišjih J H segmenata gena, ili njihove kombinacije.
 - 40 7. Genetički modificirani miš prema zahtjevu 5 ili 6, pri čemu modificirani endogeni lokus teškog lanca imunoglobulina dalje sadrži:
 - (i) jednu ili više humanih V H nekodirajućih sekvenci, od kojih je svaka u blizini s barem jednim od jednog ili više humanih V H segmenata gena, pri čemu svaka od jedne ili više V H nekodirajućih sekvenci prirodno se nalazi u blizini u odnosu na humani V H segment gena u endogenom lokusu humanog teškog lanca imunoglobulina;
 - 45 (ii) jednu ili više humanih D H nekodirajućih sekvenci, od kojih je svaka u blizini s barem jednim od jednog ili više humanih D H segmenata gena, pri čemu svaka od jedne ili više D H nekodirajućih sekvenci prirodno se nalazi u blizini u odnosu na humani D H segment gena u endogenom lokusu humanog teškog lanca imunoglobulina;
 - (iii) jednu ili više humanih J H nekodirajućih sekvenci, od kojih je svaka u blizini s barem jednim od jednog ili više humanih J H segmenata gena, pri čemu svaka od jedne ili više J H nekodirajućih sekvenci prirodno se nalazi u blizini u odnosu na humani J H segment gena u endogenom lokusu humanog teškog lanca imunoglobulina; ili
 - 50 (iv) bilo koju njihovu kombinaciju.
 8. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od zahtjeva 5 do 7, pri čemu jedan ili više gena konstantne regije mišjeg teškog lanca imunoglobulina su jedan ili više endogenih gena mišje konstantne regije teškog lanca imunoglobulina.
 - 55 9. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od zahtjeva 5 do 8, pri čemu:
 - (i) jedan ili više humanih V H segmenata gena sadrže V H 3-74, V H 3-73, V H 3-72, V H 2-70, V H 1-69, V H 3-66, V H 3-64, V H 4-61, V H 4-59, V H 1-58, V H 3-53, V H 5-51, V H 3-49, V H 3-48, V H 1-46, V H 1-45, V H 3-43, V H 4-39, V H 4-34, V H 3-33, V H 4-31, V H 3-30, V H 4-28, V H 2-26, V H 1-24, V H 3-23, V H 3-21, V H 3-20, V H 1-18, V H 3-15, V H 3-13, V H 3-11, V H 3-9, V H 1-8, V H 3-7, V H 2-5, V H 7-4-1, V H 4-4, V H 1-3, V H 1-2, V H 6-1, ili njihovu kombinaciju,
 - 60 (ii) jedan ili više humanih D H genetičkih segmenata sadrže D H 1-1, D H 2-2, D H 3-3, D H 4-4, D H 5-5, D H 6-6, D H 1-7, D H 2-8, D H 3-9, D H 3-10, D H 5-12, D H 6-13, D H 2-15, D H 3-16, D H 4-17, D H 6-19, D H 1-20, D H 2-21, D H 3-22, D H 6-25, D H 1-26, D H 7-27, ili njihovu kombinaciju, i

(iii) jedan ili više humanih J_H segmenata gena sadrže J_{H1} , J_{H2} , J_{H3} , J_{H4} , J_{H5} , J_{H6} , ili njihovu kombinaciju.

10. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od zahtjeva 5 do 9, pri čemu genetički modificirani miš je homozigotan za modificirani endogeni lokus teškog lanca imunoglobulina.
- 5 11. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, pri čemu jedan ili više humanih $V\lambda$ genetičkih segmenata pod (a) i jedan ili više humanih $J\lambda$ segmenata gena pod (b) zamjenjuju jedan ili više mišjih $V\kappa$ segmenata gena, jedan ili više mišjih $J\kappa$ segmenata gena, ili njihovu kombinaciju.
12. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, pri čemu prvi modificirani endogeni lokus κ lakog lanca imunoglobulina dalje sadrži nekodirajuću sekvencu κ lakog lanca između jednog ili više humanih $V\lambda$ segmenata gena i jedan ili više humanih $J\lambda$ segmenata gena.
- 10 13. Genetički modificirani miš prema zahtjevu 12, pri čemu κ laki lanac nekodirajuće sekvence ima sekvencu koja se prirodno nalazi između humanog $V\kappa 4-1$ genskog segmenta i humanog $J\kappa 1$ genskog segmenta u endogenom humanom lokusu κ lakog lanca imunoglobulina.
14. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, pri čemu endogeni $V\lambda$ segmenti gena, endogeni $J\lambda$ segmenti gena, i endogeni $C\lambda$ geni su uklonjeni u cjelini ili dijelom.
- 15 15. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, pri čemu svaki varijabilni domen humanog λ lakog lanca imunoglobulina je kodiran s preuređenom sekvencom varijabilne regije humanog λ lakog lanca imunoglobulina koja sadrži (i) jedan od jednog ili više humanih $V\lambda$ genskih segmenata pod (a) ili njegova somatski hipermutirana varijanta, i (ii) jedan od jednog ili više humanih $J\lambda$ genskih segmenata pod (b) ili njegova somatski hipermutirana varijanta.
- 20 16. Genetički modificirani miš prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, pri čemu genom embrionalnih stanica dalje obuhvaća sekvencu nukleinske kiseline koja kodira egzogenu terminalnu deoksinukleotidiltransferazu (TdT) koja je operativno povezana s transkripcijskim kontrolnim elementom.