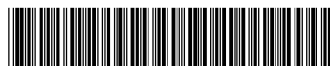




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20150262 T1

HR P20150262 T1

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

(51) MKP:

C12N 15/85 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 10.04.2015.

(21) Broj predmeta: P20150262T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 09.03.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2012026416
Datum podnošenja međunarodne prijave: 24.02.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12716101.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 24.02.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012141798
Datum međunarodne objave: 18.10.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2550363 A1
Datum objave europske prijave patenta: 30.01.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2550363 B1
Datum objave europskog patenta: 10.12.2014.

(31) Broj prve prijave: 201161446895 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 25.02.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201161497650 P 16.06.2011. US
201261595200 P 06.02.2012. US

(73) Nositelj patenta:

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

(72) Izumitelji:

Lynn MacDonald, 16 Gedney Way, White Plains, NY 10605, US
Sean Stevens, 355 Berry Street No. 413, San Francisco, CA 94158, US
Andrew J. Murphy, 10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520, US

(74) Zastupnik:

PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **MIŠEVI SA ADAM6**

HR P20150262 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

- 5 1. Miš koji ima genom koji sadrži modifikaciju lokusa teškog lanca imunoglobulina, **naznačen time**, da modifikacija uklanjanja endogenu funkciju ADAM6, koja je povezana sa smanjenjem plodnosti kod mužjaka miševa, miš nadalje sadrži sljedove nukleinskih kiselina koji kodiraju mišji protein ADAM6a, ili njegov ortologni ili homologni ili funkcionalni fragment koji je funkcionalan kod mužjaka miša, i mišji ADAM6b protein ili njegov ortologni ili homologni ili funkcionalni fragment koji je funkcionalan kod mužjaka miša.
- 10 2. Miš prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da su sljedovi nukleinskih kiselina na endogenom imunoglobulinskom lokusu i pri čemu su sljedovi nukleinskih kiselina integrirani u genom miša, na položaju različitom od položaja endogenog imunoglobulinskog lokusa.
3. Miš prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 2, **naznačen time**, da modifikacija lokusa teškog lanca imunoglobulina podrazumijeva umetanje jednog ili više ljudskih imunoglobulinskih sljedova ili gdje se modifikacija lokusa teškog lanca imunoglobulina sastoji od zamjene jednog ili više slijeda u lokusu teškog lanca imunoglobulina miša s jednim ili više ljudskih imunoglobulinskih sljedova, pri čemu je poželjno da modifikacija lokusa teškog lanca imunoglobulina sadrži zamjenu varijabilnog genskog slijeda endogenog teškog lanca s humanim varijabilnim genskim slijedom endogenog teškog lanca, i još poželjnije da modifikacija lokusa teškog lanca imunoglobulina sadrži zamjenu jednog ili više endogenih genskih segmenata teških lanaca V (V_H) s jednim ili više humanih genskih segmenata teških lanaca V (V_H).
- 20 4. Postupak za modificiranje lokusa mišjeg teškog lanca imunoglobulina, **naznačen time**, da sadrži:
 - (a) stvaranje prve modifikacije lokusa mišjeg teškog lanca imunoglobulina, što rezultira uklanjanjem endogene mišje ADAM6 aktivnosti u muških miševa; i,
 - (b) izvođenje druge modifikacije miša kojom se dodaju sljedove nukleinskih kiselina koji omogućavaju mišu ADAM6 aktivnost koja je funkcionalna kod muškog miša, pri čemu je poželjno da se sljedovi nukleinskih kiselina u koraku (b) dodaju na ektopičnom položaju, a navedeni slijed nukleinske kiseline kodira mišji ADAM6a protein ili njegov ortologni ili homologni ili funkcionalni fragment, i mišji ADAM6b protein ili njegov ortologni ili homologni ili funkcionalni fragment.
- 30 5. Postupak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, da prva modifikacija sadrži umetanje jedne ili više ljudskih imunoglobulinskih sekvenci ili da prvamodifikacija sadrži zamjenu jedne ili više sekvenci u mišjem lokusu teškog lanca imunoglobulina s jednim ili više ljudskih imunoglobulinskih sekvenci, pri čemu je poželjno da prva modifikacija sadrži zamjenu varijabilnog genskog slijeda endogenog teškog lanca s humanim varijabilnim genskim slijedom teškog lanca, i još poželjnije je da prva modifikacija sadrži zamjenu jednog ili više endogenih V_H genskih segmenata s jednim ili više humanih genskih segmenata V_H .
- 35 6. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 4 do 5, **naznačen time**, da se prva i druga modifikacija odvijaju simultano.
7. Izolirana stanica ili tkivo izolirano iz miša, **naznačeno time**, da je u skladu sa bilo kojim od zahtjeva 1 do 3.
8. Upotreba miša u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačena time**, da je namijenjena za generiranje
 - (i) himernog antitijela, a navedeno himerno antitijelo sadrži humane varijabilne regije i mišje konstantne regije,
 - 40 (ii) potpuno humano antitijelo,
 - (iii) potpuno humani Fab fragment, i / ili
 - (iv) potpuno humani $F(ab)_2$ fragment.
9. Postupak za proizvodnju himernog antitijela specifičnog za antigena, **naznačen time**, da obuhvaća korake:
 - a) imuniziranje miša u skladu s patentnim zahtjevom 3 s antigenom;
 - 45 b) izoliranje najmanje jedne stanice s miša koji proizvodi himerno antitijelo specifično za antigen, a navedeno himerno antitijelo humane varijabilne regije i mišje konstantne regije; i
 - c) kultiviranje barem jedne stanice za proizvodnju himernih antitijela iz koraka b) i dobivanje navedenog himernog antitijela, pri čemu je poželjno da se uzgoj u koraku c) izvodi na najmanje jednoj stanici hibridoma generiranoj iz barem jedne stanice dobivene u koraku b).
- 50 10. Postupak za generiranje potpuno ljudskog antitijela specifičnog za antigen, **naznačen time**, da sadrži sljedeće korake:
 - a) imuniziranje miša s antigenom u skladu s patentnim zahtjevom 3;
 - b) izoliranje najmanje jedne stanice od miša za proizvodnju himernog antitijela specifičnog za antigen, navedeno himerno antitijelo sadrži varijabilne regije čovjeka i konstantne regije miša;
 - 55 c) generiranje barem jedne stanice za proizvodnju potpuno ljudskog antitijela izvedenog iz himernog antitijela iz koraka b) i specifičnog za antigen; i
 - d) uzgoj barem jedne stanice za proizvodnju potpuno ljudskog antitijela iz koraka c), i dobivanje navedenog potpuno ljudskog antitijela.
11. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 9 i 10, **naznačen time**, da je najmanje jedna stanica iz koraka b) splenocit ili B stanica.
12. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 11, **naznačen time**, da je antitijelo monoklonsko antitijelo.

13. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 12, **naznačen time**, da se imunizacija s antigenom iz koraka a) provodi s pomoću proteina, DNA, kombinacije DNA i proteina, ili stanice koje ekspimiraju antigen.
14. Sekvenca nukleinske kiseline koja kodira mišji protein ADAM6a ili njegov ortologni ili homologni ili funkcionalni fragment koji je funkcionalan kod mužjaka miša, i mišji protein ADAM6b ili njegov ortolog ili homolog ili funkcionalni fragment koji je funkcionalan u mužjaka miša, **naznačen time**, da je namijenjen za uporabu u obnovi ili povećanju plodnosti u mužjaka miša koji ima genom koji sadrži modifikaciju lokusa teškog lanca imunoglobulina, pri čemu modifikacija smanjuje ili otklanja djelovanje endogene ADAM6 funkcije, koja je povezana sa smanjenjem plodnosti kod mužjaka miševa, i pri čemu će navedena sekvenca nukleinske kiseline biti integrirana u genom miša, na endogeni imunoglobulinski lokus ili na položajima različitim od endogenog imunoglobulinskog lokusa.