1. Žmogaus imunoglobulino sunkiosios ir (arba) kapa lengvosios grandinės kintamosios srities sekos generavimo būdas, apimantis šiuos etapus:

(a) genetiškai modifikuotos pelės imunizavimą antigenu, kur genetiškai modifikuota pelė generuoja antikūnus, kai yra imunizuota antigenu, ir kur genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genomas apima:

(i) du žmogaus imunoglobulino Vκ geno segmentus ir penkis žmogaus imunoglobulino Jκ geno segmentus, funkcionaliai susietus su pelės arba žiurkės imunoglobulino lengvosios grandinės pastoviosios srities seka, kur du žmogaus imunoglobulino Vκ geno segmentai yra žmogaus Vκ1-39 ir žmogaus Vκ3-20 , o penki žmogaus imunoglobulino Jκ geno segmentai yra žmogaus Jκ1, žmogaus Jκ2, žmogaus Jκ3, žmogaus Jκ4 ir žmogaus Jκ5; ir

(ii) vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus imunoglobulino VH geno segmentų, vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus imunoglobulino DH geno segmentų ir vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus imunoglobulino JH geno segmentų, funkcionaliai susietų su pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės pastoviosios srities seka;

kur pelės nepertvarkyti žmogaus sunkiosios grandinės geno segmentai ir nepertvarkyti žmogaus kapa lengvosios grandinės geno segmentai geba persitvarkyti ir koduoja žmogaus sunkiosios grandinės antikūno kintamus domenus ir žmogaus kapa lengvosios grandinės antikūno kintamus domenus, atitinkamai, ir kur pelė neapima endogeninio Vκ geno segmento, kuris geba persitvarkyti ir suformuoti lengvosios grandinės kintamosios srities seką, ir

(b) žmogaus imunoglobulino sunkiosios ir (arba) kapa lengvosios grandinės kintamosios srities sekos, koduojančios, atitinkamai žmogaus imunoglobulino sunkiosios arba lengvosios grandinės antikūno, kuris specifiškai rišasi su antigenu ir kuris buvo generuotas genetiškai modifikuotoje pelėje, kintamąjį domeną, nustatymą.

2. Žmogaus imunoglobulino sunkiosios ir (arba) kapa lengvosios grandinės kintamos srities sekos generavimo būdas, apimantis šiuos etapus:

(a) genetiškai modifikuotos pelės imunizavimą dominančiu antigenu, kur genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genomas apima:

(i) lygiai du nepertvarkytus žmogaus imunoglobulino Vκ geno segmentus ir penkis nepertvarkytus žmogaus imunoglobulino Jκ geno segmentus, funkcionaliai susietus su pelės imunoglobulino lengvosios grandinės pastovios srities seka pelės endogeniniame kapa lengvosios grandinės lokuse, kur du nepertvarkyti žmogaus imunoglobulino Vκ geno segmentai yra žmogaus Vκ1-39 geno segmentas ir žmogaus Vκ3-20 geno segmentas, o penki nepertvarkyti žmogaus imunoglobulino Jκ geno segmentai yra žmogaus Jκ1, žmogaus Jκ2, žmogaus Jκ3, žmogaus Jκ4 ir žmogaus Jκ5; ir

(ii) vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus imunoglobulino VH geno segmentų, vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus imunoglobulino DH geno segmentų ir vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus imunoglobulino JH geno segmentų, funkcionaliai susietų su pelės imunoglobulino sunkiosios grandinės pastovios srities seka pelės endogeniniame sunkiosios grandinės lokuse;

kur genetiškai modifikuotos pelės nepertvarkyti žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės ir kapa lengvosios grandinės geno segmentai geba persitvarkyti ir koduoja žmogaus sunkiosios grandinės antikūno kintamus domenus ir žmogaus kapa lengvosios grandinės antikūno kintamus domenus, atitinkamai, ir kur genetiškai modifikuota pelė neapima endogeninių Vκ arba Jκ geno segmentų, kurie geba persitvarkyti ir suformuoti imunoglobulino lengvosios grandinės kintamosios srities seką, ir

(b) žmogaus imunoglobulino sunkiosios ir (arba) kapa lengvosios grandinės antikūno, kuris specifiškai rišasi su antigenu ir kuris buvo generuotas genetiškai modifikuotoje pelėje, kintamojo domeno sekos nustatymą.

3. Būdas pagal 2 punktą, kur žmogaus imunoglobulino sunkiosios ir (arba) kapa lengvosios grandinės kintamojo domeno sekos nustatymas apima nukleotidų sekos, koduojančios žmogaus imunoglobulino sunkiosios ir (arba) kapa lengvosios grandinės kintamojo domeno seką, nustatymą.

4. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genomas eilės tvarka apima: žmogaus Vk1-39 geno segmentą, žmogaus Vk3-20 geno segmentą, žmogaus Jk1 geno segmentą, žmogaus Jk2 geno segmentą, žmogaus Jκ3 geno segmentą, žmogaus Jκ4 geno segmentą ir žmogaus Jκ5 geno segmentą.

5. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur genetiškai modifikuota pelė apima nefunkcionalų imunoglobulino λ lengvosios grandinės lokusą.

6. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur genetiškai modifikuota pelė neapima endogeninio pelės imunoglobulino VH geno segmento, gebančio persitvarkyti ir suformuoti imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamąją sritį.

7. Antikūnų gamybos būdas, apimantis:

(1) raiškos vykdymą vienoje ląstelėje:

(a) pirmosios nukleorūgščių sekos, koduojančios pirmąją imunoglobulino sunkiąją grandinę, ši pirmoji nukleorūgščių seka, apima pirmąją žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities seką, funkcionaliai susietą su žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės pastoviosios srities seka, kur pirmoji žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities seka buvo gauta iš genetiškai modifikuotos pelės B ląstelės, kur genetiškai modifikuota pelė buvo imunizuota pirmuoju dominančiu antigenu, o genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genomas apima:

(i) du nepertvarkytus žmogaus Vκ geno segmentus ir penkis nepertvarkytus žmogaus Jκ geno segmentus, funkcionaliai susietus su lengvosios grandinės pastoviosios srities seka, kur du nepertvarkyti žmogaus Vκ geno segmentai yra žmogaus Vκ1-39 geno segmentas ir žmogaus Vκ3-20 geno segmentas, ir kur penki nepertvarkyti žmogaus Jκ geno segmentai yra žmogaus Jκ1 geno segmentas, žmogaus Jκ2 geno segmentas, žmogaus Jκ3 geno segmentas, žmogaus Jκ4 geno segmentas ir žmogaus Jκ5 geno segmentas; ir

(ii) vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų, vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus DH geno segmentų ir vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus JH geno segmentų, funkcionaliai susietų su pelės sunkiosios grandinės pastoviosios srities seka;

kur genetiškai modifikuotos pelės nepertvarkyti žmogaus sunkiosios grandinės geno segmentai ir nepertvarkyti žmogaus kapa lengvosios grandinės geno segmentai geba persitvarkyti ir koduoja antikūno sunkiosios grandinės kintamus domenus ir žmogaus kapa lengvosios grandinės kintamus domenus, atitinkamai;

kur genetiškai modifikuota pelė neapima endogeninio Vκ geno segmento, kuris geba persitvarkyti ir suformuoti lengvosios grandinės kintamos srities seką; ir

kur pirmoji žmogaus sunkiosios grandinės kintamosios srities seka koduoja pirmąjį žmogaus sunkiosios grandinės kintamąjį domeną, kuris kartu su kapa lengvosios grandinės kintamuoju domenu atpažįsta pirmąjį antigeną; ir

(b) antrosios nukleorūgščių sekos, koduojančios imunoglobulino lengvąją grandinę, ši antroji nukleorūgščių seka, apima žmogaus kapa lengvosios grandinės kintamosios srities seką, funkcionaliai susietą su žmogaus lengvosios grandinės pastoviosios srities seka, kur žmogaus kapa lengvosios grandinės kintamosios srities seka apima: žmogaus Vκ1-39 geno segmentą, žmogaus Vκ3-20 geno segmentą arba somatinės hipermutacijos būdu gautą jų variantą;

(2) ląstelių palaikymą tokiomis sąlygomis, kurios yra pakankamos vykdyti visiškai žmogaus savo sudėtimi antikūno raišką; ir

(3) antikūno išskyrimą.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur du nepertvarkyti žmogaus Vκ geno segmentai ir penki nepertvarkyti žmogaus Jκ geno segmentai genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genome yra funkcionaliai susieti su pelės lengvosios grandinės κ pastoviosios srities seka.

9. Būdas pagal 7 punktą, kur du nepertvarkyti žmogaus Vκ geno segmentai ir penki nepertvarkyti žmogaus Jκ geno segmentai genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genome yra endogeniniame imunoglobulino lengvosios grandinės lokuse.

10. Būdas pagal 7 punktą, kur genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genomas eilės tvarka apima: žmogaus Vκ1-39 geno segmentą, žmogaus Vκ3-20 geno segmentą, žmogaus Jκ1 geno segmentą, žmogaus Jκ2 geno segmentą, žmogaus Jκ3 geno segmentą, žmogaus Jκ4 geno segmentą ir žmogaus Jκ5 geno segmentą.

11. Būdas pagal 7 punktą, kur vienas arba daugiau nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų, vienas ar daugiau nepertvarkytų žmogaus DH geno segmentų ir vienas ar daugiau nepertvarkytų žmogaus JH geno segmentų genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genome yra endogeninio imunoglobulino sunkiosios grandinės lokuse.

12. Būdas pagal bet kurį iš 7-11 punktų, kur ląstelė apima trečiąją nukleorūgščių seką, kuri koduoja antrąją žmogaus imunoglobulino sunkiąją grandinę, ši trečioji nukleorūgščių seka apima antrąją žmogaus imunoglobulino kintamąją sritį, funkcionaliai susietą su žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės pastoviaja sritimi, kur antroji žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamosios srities seka yra gauta iš antrosios genetiškai modifikuotos pelės B ląstelės, kur antroji genetiškai modifikuota pelė buvo imunizuota antruoju dominančiu antigenu ir antrosios genetiškai modifikuotos pelės gonocitų linijos genomas apima:

(i) du nepertvarkytus žmogaus Vκ geno segmentus ir penkis nepertvarkytus žmogaus Jκ geno segmentus, funkcionaliai susietus su lengvosios grandinės pastoviosios srities seka, kur du nepertvarkyti žmogaus Vκ geno segmentai yra žmogaus Vκ1-39 geno segmentas ir žmogaus Vκ3-20 geno segmentas, ir kur penki nepertvarkyti žmogaus Jκ geno segmentai yra žmogaus Jκ1 geno segmentas, žmogaus Jκ2 geno segmentas, žmogaus Jκ3 geno segmentas, žmogaus Jκ4 geno segmentas ir žmogaus Jκ5 geno segmentas; ir

(ii) vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų, vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus DH geno segmentų ir vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus JH geno segmentų, funkcionaliai susietų su pelės sunkiosios grandinės pastoviosios srities seka;

kur genetiškai modifikuotos pelės nepertvarkyti žmogaus sunkiosios grandinės geno segmentai ir nepertvarkyti žmogaus kapa lengvosios grandinės geno segmentai geba persitvarkyti ir koduoja antikūno sunkiosios grandinės kintamus domenus ir žmogaus kapa lengvosios grandinės kintamus domenus, atitinkamai;

kur genetiškai modifikuota pelė neapima endogeninio Vκ geno segmento, kuris geba persitvarkyti ir suformuoti lengvosios grandinės kintamosios srities seką; ir

kur antroji žmogaus sunkiosios grandinės kintamosios srities seka koduoja antrąjį žmogaus sunkiosios grandinės kintamąjį domeną, kuris kartu su kapa lengvosios grandinės kintamuoju domenu atpažįsta antrąjį antigeną,

kur:

- pirmasis ir antrasis antigenai skiriasi;

- imunoglobulino lengvoji grandinė, koduojama minėtos antrosios nukleorūgščių sekos, kai yra suporuota su pirmąja žmogaus imunoglobulino sunkiąja grandine, specifiškai suriša pirmąjį antigeną, o kai yra suporuota su antrąja imunoglobulino sunkiąja grandine, specifiškai rišasi prie antrojo antigeno; ir

- šiuo būdu pagamintas antikūnas yra bispecifinis antikūnas.