



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2914102 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A01K 67/027 (2006.01)*  
*C07K 14/535 (2006.01)*  
*C07K 14/54 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2018.03.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2017.10.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Application Nr.                                             | 13811637.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2013.11.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2015.09.09                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (30) | Priority                                                             | 2012.11.05, US, 201261722437 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (84) | Designated Contracting States:                                       | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (73) | Proprietor                                                           | Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, US-USA<br>Yale University, Two Whitney Avenue, New Haven, CT 06510, US-USA<br>Institute for Research in Biomedicine (IRB), Via Vincenzo Vela 6, 6501 Bellinzona, CH-Sveits                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (72) | Inventor                                                             | FLAVELL, Richard, 283 Moose Hill Road, Guilford, CT 06437, US-USA<br>STROWIG, Till, Leipziger Str. 232, 38124 Braunschweig, DE-Tyskland<br>MANZ, Markus G., Stettbachstrasse 9, 8702 Zollikon, CH-Sveits<br>BORSOTTI, Chiara, 10 Kraft Avenue, Bronxville, NY 10708, US-USA<br>DHODAPKAR, Madhav, 105 Mckinley Avenue, New Haven, CT 06515, US-USA<br>MURPHY, Andrew J., 10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520, US-USA<br>STEVENS, Sean, 3954 Camino Calma, San Diego, CA 92122, US-USA<br>YANCOPOULOS, George D., 1519 Baptist Church Road, Yorktown Heights, NY 10598, US-USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>GENETICALLY MODIFIED NON-HUMAN ANIMALS AND METHODS OF USE THEREOF</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (56) | References Cited: | WO-A1-2013/063556, WO-A2-2011/044050, WO-A2-2012/040207, WO-A2-2012/112544, WO-A2-2014/039782, R. W. J. GROEN ET AL: "Reconstructing the human hematopoietic niche in immunodeficient mice: opportunities for studying primary multiple myeloma", BLOOD, vol. 120, no. 3, 31 May 2012 (2012-05-31), pages e9-e16, XP055113167, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2012-03-414920, GARCIA SYLVIE ET AL: "Humanized mice: Current states and |

perspectives", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL, [Online] vol. 146, no. 1-2, 30 August 2012 (2012-08-30), pages 1-7, XP002681730, ISSN: 0165-2478, DOI: 10.1016/J.IMLET.2012.03.009 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247812001034>> [retrieved on 2012-04-09], T. WILLINGER ET AL: "Human IL-3/GM-CSF knock-in mice support human alveolar macrophage development and human immune responses in the lung", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 108, no. 6, 24 January 2011 (2011-01-24), pages 2390-2395, XP055058608, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1019682108 cited in the application, A. RONGVAUX ET AL: "Human thrombopoietin knockin mice efficiently support human hematopoiesis in vivo", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 108, no. 6, 8 February 2011 (2011-02-08), pages 2378-2383, XP055112601, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1019524108 cited in the application, TILL STROWIG ET AL: "Transgenic expression of human signal regulatory protein alpha in Rag2(-/-)gamma(-/-)(c) mice improves engraftment of human hematopoietic cells in humanized mice + Supplementary Online Data", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, [Online] vol. 108, no. 32, 9 August 2011 (2011-08-09), pages 13218-13223, XP002681726, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.1109769108 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.pnas.org/content/108/32/13218>> [retrieved on 2011-07-25] cited in the application, C. RATHINAM ET AL: "Efficient differentiation and function of human macrophages in humanized CSF-1 mice", BLOOD, vol. 118, no. 11, 15 September 2011 (2011-09-15), pages 3119-3128, XP055112602, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-12-326926 cited in the application, OTOYA UEDA ET AL: "Novel genetically-humanized mouse model established to evaluate efficacy of therapeutic agents to human interleukin-6 receptor", SCIENTIFIC REPORTS, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, [Online] vol. 3, 1 January 2013 (2013-01-01), page 1196, XP002692003, ISSN: 2045-2322, DOI: 10.1038/SREP01196 Retrieved from the Internet: URL:<http://www.nature.com/srep/2013/130201/srep01196/full/srep01196.html>> [retrieved on 2013-02-01], LEONARD D. SHULTZ ET AL: "Humanized mice for immune system investigation: progress, promise and challenges", NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY, vol. 12, no. 11, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 786-798, XP055064740, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/nri3311, PIERFRANCESCO TASSONE ET AL: "A clinically relevant SCID-hu in vivo model of human multiple myeloma", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 106, no. 2, 15 July 2005 (2005-07-15), pages 713-716, XP002633148, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2005-01-0373 [retrieved on 2005-04-07] cited in the application

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

**Patentkrav****1.** Genetisk modifisert gnager som omfatter:

en nukleinsyre som koder for humant IL-6 og er operativt bundet til en IL-6-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant IL-6-polypeptid og ikke uttrykker et funksjonelt nativt IL-6-polypeptid, og

minst én ytterligere nukleinsyre valgt fra gruppen bestående av:

i) en nukleinsyre som koder for humant SIRPa og er operativt bundet til en SIRPA-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant SIRPa-polypeptid;

ii) en nukleinsyre som koder for human M-CSF og er operativt bundet til en M-CSF-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant M-CSF-polypeptid;

iii) en nukleinsyre som koder for humant IL-3 og er operativt bundet til en IL-3-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant IL-3-polypeptid;

iv) en nukleinsyre som koder for human GM-CSF og er operativt bundet til en GM-CSF-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant GM-CSF-polypeptid; og

v) en nukleinsyre som koder for humant TPO og er operativt bundet til en TPO-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant TPO-polypeptid.

**2.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 1, hvori IL-6-promotoren er gnager-IL-6-promotoren, og nukleinsyren som koder for humant IL-6, er operativt bundet til gnager-IL-6-promotoren på gnager-IL-6-locus.

**3.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 1, hvori nukleinsyren som koder for human M-CFS, er på gnager-M-CFS-locus, nukleinsyren som koder for humant IL-3, er på gnager-IL-3-locus, nukleinsyren som koder for human GM-CFS, er på gnager-GM-CFS-locus, og nukleinsyren som koder for humant TPO, er på gnager-TPO-locus.

**4.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 1 eller krav 3, hvori gnageren har en immunmangel.

**5.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 4, hvori gnageren ikke uttrykker et rekombinasjonsaktiverende gen (RAG), en IL2-reseptorgammakjede (IL2rg), eller hverken et RAG eller en IL2rg.

**6.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 1, ytterligere omfattende en transplantasjon av humane hematopoietiske celler.

5 **7.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 6, hvori de humane hematopoietiske cellene er CD34+-celler.

**8.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 6, hvori de humane hematopoietiske cellene er multippelt myelom-celler.

10 **9.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori gnageren er en mus.

**10.** Fremgangsmåte for å frembringe en gnagermodell av human B-celle-utvikling og -funksjon, der fremgangsmåten omfatter:  
15 å transplantere en populasjon av humane hematopoietiske celler i en genetisk modifisert gnager som har en immunmangel og omfatter en nukleinsyre som koder for humant IL-6 og er operativt bundet til en IL-6-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant IL-6-polypeptid og ikke uttrykker et funksjonelt nativt IL-6-polypeptid.

20

**11.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori IL-6-promotoren er gnager-IL-6-promotoren, og nukleinsyren som koder for humant IL-6, er operativt bundet til gnager-IL-6-promotoren på gnager-IL-6-locus.

25

**12.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori den transplanterte populasjonen av humane hematopoietiske celler omfatter CD34+-celler.

**13.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori den transplanterte populasjonen av humane hematopoietiske celler omfatter multippelt myelom-celler.

30

**14.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori transplanteringen omfatter intrafemural og/eller intratibial injisering.

35 **15.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori gnageren ytterligere omfatter en nukleinsyre som koder for humant SIRPa og er operativt bundet til en SIRPa-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant SIRPa-polypeptid.

**16.** Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori den genetisk modifiserte gnageren med immunmangel uttrykker minst én ytterligere human nukleinsyre valgt fra gruppen bestående av:

- 5 i) en nukleinsyre som koder for human M-CSF og er operativt bundet til en M-CSF-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant M-CSF-polypeptid;  
ii) en nukleinsyre som koder for humant IL-3 og er operativt bundet til en IL-3-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant IL-3-polypeptid;  
10 iii) en nukleinsyre som koder for human GM-CSF og er operativt bundet til en GM-CSF-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant GM-CSF-polypeptid; og  
iv) en nukleinsyre som koder for humant TPO og er operativt bundet til en TPO-promotor, hvori gnageren uttrykker et humant TPO-polypeptid.

15 **17.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 10-16, hvori gnageren er en mus.

**18.** Fremgangsmåte for screening av et kandidatmiddel for evnen til å behandle en hematopoietisk kreft, der fremgangsmåten omfatter  
20 å bringe en genetisk modifisert gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, som har fått en transplantasjon av humane hematopoietiske kreftceller, i kontakt med et kandidatmiddel, og  
å sammenligne livsdyktighet og/eller proliferasjonsraten av humane hematopoietiske kreftceller i gnageren som ble brakt i kontakt, med  
25 livsdyktigheten og/eller proliferasjonsraten av humane hematopoietiske kreftceller i en genetisk modifisert gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 som har fått en transplantasjon av humane hematopoietiske kreftceller, men som ikke er blitt brakt i kontakt med et kandidatmiddel,  
hvor en reduksjon i livsdyktigheten og/eller proliferasjonsraten av de humane  
30 hematopoietiske kreftcellene i gnageren som ble brakt i kontakt, indikerer at kandidatmidlet behandler den hematopoietiske kreften.

**19.** Fremgangsmåten ifølge krav 18, hvori den hematopoietiske kreften er multipelt myelom.

35

**20.** Genetisk modifisert gnager som omfatter:

en nukleinsyre som koder for humant IL-6 og er operativt bundet til en IL-6-promotor,

hvor gnageren har en immunmangel idet den mangler et endogent immunsystem,

5 hvor gnageren uttrykker humant IL-6-polypeptid, og

hvor gnageren ikke uttrykker et funksjonelt nativt IL-6-polypeptid.