



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3145307 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A01K 67/027 (2006.01) C07K 14/535 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01) C07K 14/54 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01) C07K 14/715 (2006.01)
C07K 14/505 (2006.01) C12N 9/00 (2006.01)
C07K 14/52 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.06
(86)	European Application Nr.	15756500.3
(86)	European Filing Date	2015.05.18
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.29
(30)	Priority	2014.05.19, US, 201462000460 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, USA Yale University, Two Whitney Avenue, New Haven, CT 06510, USA Institute for Research in Biomedicine (IRB), Via Vincenzo Vela 6, 6501 Bellinzona, Sveits
(72)	Inventor	MURPHY, Andrew J., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, USA STEVENS, Sean, 12848 Caminito De Las Olas, Del Mar, CA 92014, USA FLAVELL, Richard, 283 Moose Hill Road, Guilford, Connecticut 06437, USA MANZ, Markus, Direktor Klinik für Hämatologie Universitätsspital Zürich Raemistrasse 100, 8091 Zürich, Sveits SHAN, Liang, 550 Prospect Street, New Haven, Connecticut 06511, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	GENETICALLY MODIFIED NON-HUMAN ANIMALS EXPRESSING HUMAN EPO
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2012/051572, WO-A2-2014/071397, WO-A1-2011/002727 G. L. SEMENZA ET AL: "Polycythemia in transgenic mice expressing the human erythropoietin gene.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 86, no. 7, April 1989 (1989-04), pages 2301-2305, XP055233828, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.86.7.2301
------	----------------------	--

LEONARD D. SHULTZ ET AL: "Humanized mice for immune system investigation: progress, promise and challenges", NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY, vol. 12, no. 11, November 2012 (2012-11), pages 786-798, XP055064740, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/nri3311
ASHLEY M VAUGHAN ET AL: "Development of humanized mouse models to study human malaria parasite infection", FUTURE MICROBIOLOGY, vol. 7, no. 5, May 2012 (2012-05), pages 657-665, XP055234288, GB ISSN: 1746-0913, DOI: 10.2217/fmb.12.27
Z. HU ET AL: "Macrophages prevent human red blood cell reconstitution in immunodeficient mice", BLOOD, vol. 118, no. 22, 24 November 2011 (2011-11-24), pages 5938-5946, XP55233818, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-11-321414
GREGG L SEMENZA ET AL: "Cell-type-specific and hypoxia-inducible expression of the human erythropoietin gene in transgenic mice", GENETICS, vol. 88, October 1991 (1991-10), pages 8725-8729, XP55148842,

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, omfattende:

en nukleinsyresekvens kodet av et humant erythropoietinprotein (hEPO), hvori
5 nukleinsyren er operativt bundet til en endogen erythropoietin-(*EPO*)-genpromotor
på gnager-*EPO*-genlocusen, hvori den opererbare forbindelsen resulterer i en null-
mutasjon i gnager-*EPO*-genet på gnager-*EPO*-genlocusen, og hvori gnageren
uttrykker ytterligere humane proteiner valgt fra gruppen bestående av:

et hM-CSF-protein kodet av en nukleinsyre under styring av en *M-csf*-promotor,
10 hvori *M-csf*-promotoren er en endogen gnager-*M-csf*-promotor på gnager-*M-csf*-
genlocusen, og hvori gnageren er heterozygotisk null eller homozygotisk null for
gnager-*M-csf*-genet,

et hIL3-protein kodet av en nukleinsyre under styringen av en *Il-3*-promotor, hvori
15 *Il-3*-promotoren er en endogen gnager-*Il-3*-promotor på gnager-*Il-3*-genlocusen,
og hvori gnageren er heterozygotisk null eller homozygotisk null for gnager-*Il-3*-
genet,

et hGM-CSF-protein kodet av en nukleinsyre under styringen av en *Gm-csf*-
promotor, hvori *Gm-csf*-promotoren er en endogen gnager-*Gm-csf*-promotor på
20 gnager-*Gm-csf*-genlocusen, og hvori gnageren er heterozygotisk null eller
homozygotisk null for gnager-*Gm-csf*-genet,

et hTPO-protein kodet av en nukleinsyre under styringen av en *TPO*-promotor,
hvori *TPO*-promotoren er en endogen gnager-*TPO*-promotor på gnager-*TPO*-
genlocusen, og hvori gnageren er heterozygotisk null eller homozygotisk null for
gnager-*TPO*-genet, og

25 et hSirpa-protein kodet av en nukleinsyre under styringen av en *Sirpa*-promotor,
hvori *Sirpa*-promotoren er en endogen gnager-*Sirpa*-promotor på gnager-*Sirpa*-
genlocusen, og hvori gnageren er heterozygotisk null eller homozygotisk null for
gnager-*Sirpa*-genet,

30 hvori de humane proteinene inkluderer minst hTPO, hIL3, hGM-CSF og hSirpa, og
hvori gnageren har immunmangel og immunmangelen er forårsaket av en mangel
på både Rag2 og Il2rg.

2. Gnageren ifølge krav 1, hvori gnageren er heterozygotisk for allelet som
omfatter nukleinsyresekvensen kodet av hEPO-et.

3. Gnageren ifølge krav 1, hvori gnageren er homozygotisk for allelet som
omfatter nukleinsyresekvensen kodet av hEPO-et.

4. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori nukleinsyresekvensen kodet av hEPO-et, omfatter human *EPO*-genomisk kodende og ikke-kodende sekvens.

5

5. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori nukleinsyresekvensen kodet av hEPO-et, omfatter human *EPO*-cDNA-sekvens.

6. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori gnageren er en mus.

10

7. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori gnageren ytterligere omfatter en transplantasjon av humane hematopoietiske celler.

8. Gnageren ifølge krav 7, hvori de humane hematopoietiske cellene omfatter én eller flere celler valgt fra gruppen bestående av en human CD34-positiv celle, en human hematopoietisk stamcelle, en human myeloid forløpercelle, en human erytroid forløpercelle, en human myeloidcelle, en human dendrittisk celle, en human monocytt, en human granulocytt, en human erytrocytt, en human nøytrofil, en human mastcelle, en human tymocytt og en human B-lymfocytt.

15

9. Gnageren ifølge krav 8, hvori gnageren omfatter klodronat.

20

10. Gnageren ifølge krav 9, hvori gnageren ytterligere omfatter en infeksjon med et patogen som retter seg mot humane celler av erytroidlinjen.

25

11. Gnageren ifølge krav 10, hvori patogenet er valgt fra et *Plasmodium* sp., *Babesia* sp. og et *Theileri* sp.