



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3209770 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/02 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.27
(86)	European Application Nr.	15784676.7
(86)	European Filing Date	2015.10.22
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.30
(30)	Priority	2014.10.23, EP, 14306689
(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	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	DUMAS, Bruno, c/o Sanofi Patent Department 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankrike LOUNIS, Nabil, c/o Sanofi Patent Department 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	NOVEL SELECTION MARKER FOR CELL TRANSFECTION AND PROTEIN PRODUCTION
------	-------	--

(56)	References Cited:	US-A1- 2003 166 201, WO-A2-2010/132341, WO-A1-2013/186371, WO-A2-2009/133379, WO-A2-2014/100073 Edie A Neidhardt ET AL: "Human Dihydroorotate Dehydrogenase Production in E. coli 183 Expression and Characterization of E. coli-produced Soluble, Functional Human Dihydroorotate Dehydrogenase: a Potential Target for Immunosuppression", J. Molec. Microbiol. Biotechnol, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 183-188, XP055182343, Retrieved from the Internet: URL: http://www.horizonpress.com/backlist/j_mmb/v/v1/v1n1/25.pdf [retrieved on 2015-04-13] JEFFREY C WAGNER ET AL: "An integrated strategy for efficient vector construction and multi- gene expression in Plasmodium falciparum", MALARIA JOURNAL, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 26 October 2013 (2013-10-26), page 373, XP021168064, ISSN: 1475-2875, DOI: 10.1186/1475-2875-12-373 SURESH M GANESAN ET AL: "Yeast dihydroorotate dehydrogenase as a new selectable marker for transfection", MOLECULAR AND BIOCHEMICAL PARASITOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 177, no. 1, 6 January 2011 (2011-01-06), pages 29-34, XP028170460, ISSN: 0166-6851, DOI: 10.1016/J.MOLBIOPARA.2011.01.004
------	----------------------	--

[retrieved on 2011-01-18]

BADER B ET AL: "Expression, Purification, and Characterization of Histidine-Tagged Rat and Human Flavoenzyme Dihydroorotate Dehydrogenase", PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, vol. 13, no. 3, 1 August 1998 (1998-08-01) , pages 414-422, XP004445222, ISSN: 1046-5928, DOI: 10.1006/PREP.1998.0925

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. Kinesisk hamsterovariecellelinje (CHO-cellelinje) omfattende en ekspresjonsvektor omfattende en nukleotidsekvens som koder for en pattedyrdehydroorotatdehydrogenase
5 (DHODH) og minst én ekspresjonskassett for å uttrykke et rekombinant protein, hvori DHODH-en omfatter en sekvens som er minst 90 % identisk med sekvensen ifølge SEQ ID NO: 2 eller sekvensen ifølge SEQ ID NO: 4 og hvori DHODH-en er følsom for minst én DHODH-inhibitor.
- 10 2. Den kinesiske hamsterovariecellelinjen (CHO-cellelinjen) ifølge krav 1, hvori nukleotidsekvensen omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 eller sekvensen ifølge SEQ ID NO: 3.
- 15 3. Den kinesiske hamsterovariecellelinjen (CHO-cellelinjen) ifølge et hvilket som helst av krav 1 og 2, hvori det rekombinante proteinet er et monoklonalt antistoff.
- 20 4. Den kinesiske hamsterovariecellelinjen (CHO-cellelinjen) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori ekspresjonsvektoren omfatter en første ekspresjonskassett som er egnet for kloning av en antistofflettkjede, og en andre ekspresjonskassett som er egnet for kloning av en antistofftungkjede.
- 25 5. Den kinesiske hamsterovariecellelinjen (CHO-cellelinjen) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori DHODH-en er følsom for teriflunomid.
- 30 6. Ekspresjonssystem omfattende en CHO-cellelinje ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.
7. Ekspresjonssystemet ifølge krav 6, videre omfattende minst én DHODH-inhibitor.
- 35 8. Ekspresjonssystemet ifølge krav 7, hvori den minst ene DHODH-inhibitoren er teriflunomid.
9. Ekspresjonssystemet ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8, hvori DHODH-en kodet av nukleotidsekvensen som koder for en DHODH omfattet i ekspresjonsvektoren ikke er en hamster-DHODH.
10. Sett omfattende CHO-cellelinjen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og minst én DHODH-inhibitor.

11. Settet ifølge krav 10, hvori den minst ene DHODH-inhibitoren er teriflunomid.

12. *In vitro*-fremgangsmåte for å fremstille et rekombinant protein omfattende trinnene:

- 5 a) tilveiebringe en CHO-cellelinje ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5;
b) dyrke CHO-cellelinjen oppnådd under forhold som er egnet for produksjon av det rekombinante proteinet; og
c) isolere og/eller rense det rekombinante proteinet.

10 **13.** Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori trinn (b) utføres i nærvær av minst én DHODH-inhibitor.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori den minst ene DHODH-inhibitoren er teriflunomid.

15 **15.** Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, fremgangsmåten omfattende en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, hvori det rekombinante proteinet oppnådd i trinn c) videreformuleres til en farmasøytisk sammensetning.

20 **16.** Anvendelse av en CHO-cellelinje ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, et ekspresjonssystem ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, eller et sett ifølge krav 10 eller 11 for å fremstille et rekombinant protein.

25 **17.** Anvendelsen ifølge krav 16, hvori CHO-cellelinjen, ekspresjonssystemet eller settet anvendes i kombinasjon med minst én DHODH-inhibitor.

18. Anvendelsen ifølge krav 17, hvori den minst ene DHODH-inhibitoren er teriflunomid.

30 **19.** Anvendelse av en DHODH-kodende nukleotidsekvens som definert i krav 1 som en seleksjonsmarkør for isolering av CHO-cellekloner som fremstiller rekombinante proteiner.

20. Anvendelsen ifølge krav 19, hvori den DHODH-kodende nukleotidsekvensen
35 anvendes i kombinasjon med minst én DHODH-inhibitor.

21. Anvendelsen ifølge krav 20, hvori den minst ene DHODH-inhibitoren er teriflunomid.