



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3308641 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	2019.11.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.03
(86)	European Application Nr.	17184813.8
(86)	European Filing Date	2013.11.05
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.18
(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
(62)	Divided application	EP2914102, 2013.11.05
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, 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	FLAVELL, Richard, 283 Moose Hill Road, Guilford, CT 06437, USA STROWIG, Till, Leipziger Str. 232, 38124 Braunschweig, Tyskland MANZ, Markus G., Stettbachstrasse 9, 8702 Zollikon, Sveits BORSOTTI, Chiara, 10 Kraft Avenue, Bronxville, NY 10708, USA DHODAPKAR, Madhav, 105 Mckinley Avenue, New Haven, CT 06515, USA MURPHY, Andrew J., 10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520, USA STEVENS, Sean, 3954 Camino Calma, San Diego, CA 92122, USA YANCOPOULOS, George D., 1519 Baptist Church Road, Yorktown Heights, NY 10598, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	IMMUNODEFICIENT, GENETICALLY MODIFIED RODENT AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/063556 WO-A2-2011/044050 WO-A2-2012/040207

WO-A2-2014/039782

WO-A2-2012/112544

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 , 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]

Hua Yu ET AL: "A novel humanized mouse model with significant improvement of class-switched, antigen-specific antibody production", Blood, vol. 129, no. 8 11 January 2017 (2017-01-11), pages 959-969, XP055454421, DOI: 10.1182/blood-2016-04- Retrieved from the Internet: URL:<http://www.bloodjournal.org/content/129/8/959.full.pdf> [retrieved on 2018-02-26]

KURUVILLA ET AL: "Dengue virus infection and immune response in humanized RAG2 γ (RAG-hu) mice", VIROLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 369, no. 1, 3 November 2007 (2007-11-03), pages 143-152, XP022327268, ISSN: 0042-6822, DOI: 10.1016/J.VIROL.2007.06.005

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

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

TILL STROWIG ET AL: "Transgenic expression of human signal regulatory protein alpha in Rag2 γ 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 , 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]

GARCIA SYLVIE ET AL: "Humanized mice: Current states and perspectives", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL , 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]

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

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

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

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]

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 med immunsvikt som omfatter:

en nukleinsyre som koder for human IL-6 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 ekstra nukleinsyre valgt fra gruppen bestående av:

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

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

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

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

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

hvori gnageren omfatter en transplantasjon av humane hematopoietiske celler og fremstiller humane B-celler.

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

3. Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 1 eller 2, hvori SIRPa-promotoren er gnager-SIRPa-promotoren, M-CSF-promotoren er gnager-M-CSF-promotoren, IL-3-promotoren er gnager-IL-3-promotoren, GM-CSF-promotoren er gnager-GM-CSF-promotoren og TPO-promotoren er gnager-TPO-promotoren.

4. Den genetisk modifiserte gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori gnageren ikke uttrykker et rekombinasjonsaktiverende gen (RAG), IL2-reseptorgammakjede (IL2rg) eller både et RAG og IL2rg.

5. Den genetisk modifiserte gnageren ifølge krav 4, hvori gnageren ikke uttrykker verken et rekombinasjonsaktiverende gen 2 (RAG2) eller et IL2rg.

6. Den genetisk modifiserte gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori de humane hematopoietiske cellene er CD34+-celler.

5 **7.** Den genetisk modifiserte gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori gnageren er en mus.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av humane antistoffer, der fremgangsmåten omfatter:

10 å bringe den genetisk modifiserte gnageren med immunsvikt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 i kontakt med et antigen; og
å innsamle fra gnageren en human B-celle som fremstiller et humant antistoff mot antigenet.

15 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 8 som omfatter å isolere antistoffet fra den humane cellen som fremstiller det humane antistoffet.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller 9, hvori innsamlingen omfatter å samle inn fra gnageren minst én av milt, lymfeknuter, perifert blod, benmarg eller deler derav av gnageren.

20 **11.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8-10 som omfatter fremstilling av en hybridom cellelinje fra den humane B-cellen.

25 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11 som omfatter isolering fra den hybridome cellelinjen et humant antistoff som spesifikt binder antigenet.

30 **13.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8-12, hvori antigenet er minst én av et peptid, et MHC/peptid-kompleks, et DNA, et levende virus, et dødt virus eller en del derav, en levende bakterie, en død bakterie eller en del derav og en kreftcelle eller en del derav.

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8-13, hvori antigenet administreres til den transplanterte, genmodifiserte musen med immunsvikt rundt 1-5 måneder etter transplantasjon av de humane hematopoietiske cellene.

35

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8-14, hvori de humane hematopoietiske cellene er CD34+-celler oppnådd fra en human føtal lever-, benmargs-, navlestrengsblod-, perifert blod- eller miltprøve.