



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3482629 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A01K 67/027 (2006.01)*  
*A61K 49/00 (2006.01)*  
*C07K 14/47 (2006.01)*  
*C07K 14/505 (2006.01)*  
*C07K 14/52 (2006.01)*  
*C07K 14/535 (2006.01)*  
*C07K 14/54 (2006.01)*  
*C07K 14/715 (2006.01)*  
*C12N 9/00 (2006.01)*  
*G01N 33/50 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2021.05.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2020.11.25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 18214077.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2015.05.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2019.05.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (30) | Priority                                                                   | 2014.05.19, US, 201462000460 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                    |
| (62) | Divided application                                                        | EP3145307, 2015.05.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (73) | Proprietor                                                                 | Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY<br>10591-6707, USA<br>Yale University, Two Whitney Avenue, New Haven, CT 06510, USA<br>Institute for Research in Biomedicine (IRB), Via Vincenzo Vela 6., 6501 Bellinzona,<br>Sveits                                                                                                                                                                     |
| (72) | Inventor                                                                   | MURPHY, Andrew J., c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River<br>Road, Tarrytown, CT 10591, USA<br>STEVENS, Sean, 12848 Caminito De Las Olas, Del Mar, CT 92014, USA<br>FLAVELL, Richard, 283 Moose Hill Road, Guilford, CT 06437, USA<br>MANZ, Markus, Direktor Klinik für HämatologieUniversitätsspital<br>ZürichRaemistrasse 100, 8091 Zürich, Sveits<br>SHAN, Liang, 432 Carswold Drive, St. Louis, MO 63105, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

---

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

## (56) References

## Cited:

WO-A2-2014/071397

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, XP055148842,

ASHLEY M VAUGHAN ET AL: "Development of humanized mouse models to study human malaria parasite infection", FUTURE MICROBIOLOGY, vol. 7, no. 5, May 2012 (201205), pages 657-665, XP055234288, GB ISSN: 1746-0913, DOI: 10.2217/fmb.12.27

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

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.** Fremgangsmåte for å identifisere et middel som hindrer en infeksjon av et patogen som retter seg mot humane celler av erytroidlinjen, der fremgangsmåten omfatter:

a. å administrere et kandidatmiddel til en genmodifisert gnager, hvori gnageren omfatter:

i. en nukleinsyresekvens som koder for et humant erythropoietinprotein (hEPO), hvori nukleinsyren er operativt forbundet med 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, 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 *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 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

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,

hvori de humane proteinene inkluderer minst hTPO, hIL3, hGM-CSF og hSirpa, og

EP3482629

2

hvor i gnageren har immunmangel og immunmangelen er forårsaket av en mangel på både Rag2 og Il2rg;

ii. en transplantasjon av humane hematopoietiske celler, og

iii. en infeksjon av et patogen som retter seg mot humane celler av erytroidlinjen, og

b. å bestemme om middelet reduserer mengden av patogenet i det patogeninfiserte ikke-humane dyret.

**2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor i gnageren er heterozygotisk for allelet som omfatter nukleinsyresekvensen som koder for hEPO-et.

**3.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor i gnageren er homozygotisk for allelet som omfatter nukleinsyresekvensen som koder for hEPO-et.

**4.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvor i nukleinsyresekvensen som koder for hEPO-et, omfatter human *EPO*-genomisk kodende og ikke-kodende sekvens.

**5.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvor i nukleinsyresekvensen som koder for hEPO-et, omfatter human *EPO*-cDNA-sekvens.

**6.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvor i gnageren er en mus.

**7.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvor i 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.

**8.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvor i gnageren omfatter klodronat.

EP3482629

3

**9.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori patogenet er valgt fra et *Plasmodium* sp., *Babesia* sp. og et *Theileri* sp.

5      **10.** Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori patogenet er et *Plasmodium* sp., og der *Plasmodium* sp.-et er valgt fra *P. falciparum* og *P. vivax*.