



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3556206 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

(45)	Translation Published	2021.11.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.02
(86)	European Application Nr.	19176252.5
(86)	European Filing Date	2013.11.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.23
(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	EP3308641, 2013.11.05
(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	FLAVELL, Richard, 283 Moose Hill Road, Guilford, CT 06437, USA STROWIG, Till, Leipziger Str. 232, 38124 Braunschweig, Tyskland MANZ, Markus G., Englischviertelstrasse 59, 8032 Zürich, 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 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	GENETICALLY MODIFIED NON-HUMAN ANIMALS AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/063556 WO-A2-2014/039782 WO-A2-2011/044050 WO-A2-2012/112544 WO-A2-2012/040207 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
- 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]
- 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
- 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]
- 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 , 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]
- 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]
- 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
- KURUVILLA ET AL: "Dengue virus infection and immune response in humanized RAG2<-/->gamma<-/-> (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
- 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
- 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]

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/>

EP3556206

1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for screening av et kandidatmiddel for evnen til å modulere hematopoietisk celleutvikling og/eller aktivitet, der fremgangsmåten omfatter
- 5 å bringe en genetisk modifisert gnager med immunsvikt i kontakt med et kandidatmiddel,
- hvor den genetisk modifiserte gnageren med immunsvikt er transplantert med humane hematopoietiske celler og omfatter en nukleinsyre som koder for human IL-6 operativt bundet til en IL-6-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant
- 10 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, hvor gnageren uttrykker et humant SIRPa-polypeptid;
- 15 ii) en nukleinsyre som koder for human M-CSF operativt bundet til en M-CSF-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant M-CSF-polypeptid;
- iii) en nukleinsyre som koder for human IL-3 operativt bundet til en IL-3-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant IL-3-polypeptid;
- iv) en nukleinsyre som koder for human GM-CSF operativt bundet til en GM-CSF-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant GM-CSF-polypeptid; og
- 20 v) en nukleinsyre som koder for human TPO operativt bundet til en TPO-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant TPO-polypeptid; og
- å overvåke én eller flere utgangsparemetre indikative på hematopoietisk celleutvikling og/eller aktivitet i den genetisk modifiserte gnageren, for å bestemme om kandidatmiddelet modulerer hematopoietisk celleutvikling og/eller
- 25 aktivitet.
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor 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-locusen.
- 30
3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvor 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-

EP3556206

2

CSF-promotoren og TPO-promotoren er gnager-TPO-promotoren.

- 5 **4.** Fremgangsmåten 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.
- 10 **5.** Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori gnageren ikke uttrykker verken et rekombinasjonsaktiverende gen 2 (RAG2) eller et IL2rg.
- 10 **6.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori den ene eller flere utgangsparemetene reflekterer levedyktigheten til de humane hematopoietiske cellene.
- 15 **7.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori den ene eller de flere utgangsparemetene reflekterer det totale antallet av de humane hematopoietiske cellene.
- 20 **8.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori den ene eller de flere utgangsparemetene reflekterer antallet av humane hematopoietiske celler av en spesiell celletype.
- 25 **9.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori den ene eller de flere utgangsparemetene reflekterer den apoptotiske tilstanden til de humane hematopoietiske cellene.
- 30 **10.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori den ene eller de flere utgangsparemetene er valgt fra mengden DNA-fragmentering, mengden celle-blebbing og mengden fosfatidylserin på celleoverflaten til de humane hematopoietiske cellene.
- 30 **11.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori den ene eller de flere utgangsparemetene reflekterer differensieringskapasiteten til de humane hematopoietiske cellene.

EP3556206

3

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori den ene eller flere utgangsparemetere reflekterer funksjonen til de humane hematopoietiske cellene.

5 **13.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvori de humane hematopoietiske cellene er CD34+-celler.

10 **14.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, ytterligere omfattende å transplantere en populasjon av humane hematopoietiske celler inn i den genetisk modifiserte gnageren med immunsvikt, for å tilveiebringe den genetisk modifiserte gnageren med immunsvikt transplantert med humane hematopoietiske celler.

15 **15.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori den ene eller flere utgangsparemetere tilveiebringer en kvantitativ avlesning.