



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3841877 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)

C12N 9/14 (2006.01)

C12Q 1/18 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.01.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.06
(86)	European Application Nr.	20209073.4
(86)	European Filing Date	2015.05.18
(87)	The European Application's Publication Date	2021.06.30
(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
(62)	Divided application	EP3482629, 2015.05.18
(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 Francesco Chiesa 5, 6500 Bellinzona, Sveits
(72)	Inventor	MURPHY, Andrew J., c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, CT 10591, USA STEVENS, Sean, 12848 Caminito De Las Olas, Del Mar, CT 92014, USA FLAVELL, Richard, 283 Moose Hill Road, Guilford, CT 06437, USA MANZ, Markus, Direktor Klinik für Hämatologie Universitätsspital Zürich Raemistrasse 100, 8091 Zürich, Sveits 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 MICE EXPRESSING HUMAN EPO
(56)	References Cited:	WO-A2-2014/071397 WO-A1-2012/051572 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, 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, XP055233818, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-11-321414 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

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

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 mus, omfattende:

en nukleinsyresekvens som koder for et humant EPO-protein (hEPO) operativt bundet til en endogen mus-*EPO*-genpromoter ved mus-EPO-lokuset, hvor den operative bindingen

5 resulterer i en nullmutasjon i mus-EPO-genet ved mus-EPO-genloket,

en nukleinsyresekvens som koder for et humant M-CSF-(hM-CSF)-protein operativt bundet til en endogen mus *M-csf*-promoter ved mus-*M-csf*-genloket, og hvor musen er heterozygot null eller homozygot null for mus-*M-csf*-genet,

10 en nukleinsyresekvens som koder for et humant IL-3-(hIL-3)-protein operativt bundet til en endogen mus-*IL-3*-promoter ved mus-*IL-3*-genloket, og hvor musen er heterozygot null eller homozygot null for mus-*IL-3*-genet,

en nukleinsyresekvens som koder for et humant GM-CSF-(hGM-CSF)-protein operativt bundet til en endogen mus-*Gm-csf*-promoter ved mus-*Gm-csf*-genloket, og hvor musen er heterozygot null eller homozygot null for mus-*Gm-csf*-genet,

15 en nukleinsyresekvens som koder for et humant TPO-(hTPO)-protein operativt bundet til en endogen mus-*TPO*-promoter ved mus-*TPO*-genloket, og hvor musen er heterozygot null eller homozygot null for mus-*TPO*-genet, og

et SIRPa-transgen som koder for et humant Sirpa-(hSirpa)-protein operativt bundet til en *Sirpa*-promoter, hvor musen uttrykker hSirpa-proteinet,

20 hvor den genetisk modifiserte musen har immunsvikt.

2. Mus ifølge krav 1, hvor musen er homozygot for allelet som omfatter nukleinsyresekvensen som koder for hEPO-et.

25 3. Mus ifølge krav 1 eller 2, hvor nukleinsyresekvensen som koder for hEPO-et omfatter humant *EPO*-genomisk kodende og ikke-kodende sekvens.

4. Mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nukleinsyresekvensen som koder for hEPO-et omfatter human *EPO*-cDNA-sekvens.

30 5. Mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor musen er homozygot for: nukleinsyren som koder for hTPO-et, nukleinsyren som koder for hMcsf-et, nukleinsyren som koder for hIL-3-et og nukleinsyren som koder for hGmcsf-et.

3841877

2

6. Mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor musen videre omfatter en innpoding av humane hematopoetiske celler, hvor eventuelt de humane hematopoetiske cellene omfatter én eller flere celler valgt fra gruppen bestående av en human CD34-positiv celle, en human hematopoetisk 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 neutrofil, en human mastcelle, en human thymocytt og en human B lymfocytt.
7. Mus ifølge krav 6, hvor musen omfatter klodronat.
8. Mus ifølge krav 7, hvor musen videre omfatter en infeksjon med et patogen som retter seg mot humane celler av erytroid avstamning, hvor eventuelt patogenet er valgt fra en *Plasmodium* sp., *Babesia* sp. og en *Theileri* sp.
9. Mus ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor immunsvikten er forårsaket av en defekt i både Rag2 og IL2rg.