



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3939423 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01K 67/027 (2024.01)
C07K 14/535 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.06
(86)	European Application Nr.	21176673.8
(86)	European Filing Date	2013.11.05
(87)	The European Application's Publication Date	2022.01.19
(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	EP3556206, 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 Francesco Chiesa 5, 6500 Bellinzona, Sveits
(72)	Inventor	FLAVELL, Richard, Guilford, CT 06437, USA STROWIG, Till, 38124 Braunschweig, Tyskland MANZ, Markus G., 8032 Zürich, Sveits BORSOTTI, Chiara, Bronxville, NY 10708, USA DHODAPKAR, Madhav, New Haven, CT 06515, USA MURPHY, Andrew J., Croton-on-Hudson, NY 10520, USA STEVENS, Sean, San Diego, CA 92122, USA YANCOPOULOS, George D., 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-A2-2014/039782 WO-A1-2013/063556 WO-A2-2012/112544 WO-A2-2012/040207 WO-A2-2011/044050 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]

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

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]

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

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]

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

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

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]

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]

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

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

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/>

5 Patentkrav

1. Genetisk modifisert gnager som omfatter:

en nukleinsyre som koder for humant IL-6 operativt bundet til en IL-6-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant IL-6-polypeptid og ikke uttrykker et funksjonelt nativt IL-6-polypeptid;

10 en nukleinsyre som koder for humant SIRPa operativt bundet til en SIRPa-promotor tilfeldig integrert i gnagerens genom; og

minst én ytterligere nukleinsyre valgt fra gruppen bestående av:

en nukleinsyre som koder for humant M-CSF, operativt bundet til en M-CSF-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant M-CSF-polypeptid;

15 en nukleinsyre som koder for humant IL-3, operativt bundet til en IL-3-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant IL-3-polypeptid;

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

20 en nukleinsyre som koder for humant TPO, operativt bundet til en TPO-promotor, hvor gnageren uttrykker et humant TPO-polypeptid.

2. Genetisk modifisert gnager 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 ved gnager-IL-6-lokuset.

25

3. Genetisk modifisert gnager ifølge krav 1 eller krav 2, hvor nukleinsyren som koder for humant M-CSF foreligger ved gnager-M-CSF-lokuset, nukleinsyren som koder for humant IL-3 foreligger ved gnager-IL-3-lokuset, nukleinsyren som koder for humant GM-CSF foreligger ved gnager-GM-CSF-lokuset og nukleinsyren som koder for humant TPO foreligger ved gnager-TPO-lokuset.

30

4. Genetisk modifisert gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor gnageren har immunsvikt.

5. Genetisk modifisert gnager ifølge krav 4, hvor gnageren ikke uttrykker et rekombinasjon-aktiverende gen (RAG), en IL2-reseptor-gammakjede (IL2rg) eller både et RAG og en IL2rg.

35

- 5 6. Genetisk modifisert gnager ifølge krav 4 eller krav 5, videre omfattende en innpodning av humane hematopoetiske celler.
7. Genetisk modifisert gnager ifølge krav 6, hvor de humane hematopoetiske cellene er CD34+-celler.
- 10 8. Genetisk modifisert gnager ifølge krav 6, hvor de humane hematopoetiske cellene er multippelt myelom-celler.
9. Genetisk modifisert gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor gnageren er en mus.
- 15 10. Fremgangsmåte ved screening av et kandidatmiddel for evnen til å behandle en hematopoetisk kreft, hvor fremgangsmåten omfatter å:
- bringe en genetisk modifisert gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, som er innpodet med humane hematopoetiske kreftceller, i kontakt med et kandidatmiddel, og sammenlikne levedyktigheten og/eller proliferasjonsraten av humane hematopoetiske
- 20 kreftceller hos gnageren som er bragt i kontakt med kandidatmiddelet med levedyktigheten og/eller proliferasjonsraten til humane hematopoetiske kreftceller hos en genetisk modifisert gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 som er innpodet med humane hematopoetiske kreftceller, men ikke bragt i kontakt med kandidatmiddelet,
- hvor en reduksjon i levedyktigheten og/eller proliferasjonsraten av de humane
- 25 hematopoetiske kreftcellene hos gnageren som er bragt i kontakt med kandidatmiddelet indikerer at kandidatmiddelet vil behandle den hematopoetiske kreften.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor den hematopoetiske kreften er multippelt myelom.
- 30 12. Fremgangsmåte ved fremstilling av humane antistoffer, hvor fremgangsmåten omfatter å:
- bringe den genetisk modifiserte gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 i kontakt med et antigen, hvor gnageren har immunsvikt og omfatter en innpodning av humane hematopoetiske celler og produserer humane B-celler; og
- innhente en human B-celle som produserer et humant antistoff mot antigenet, fra gnageren.
- 35 13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor innhenting omfatter innhenting fra gnageren av minst én av milt, lymfeknuter, perifert blod, beinmarg eller deler derav av gnageren.

- 5 14. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller krav 13, omfattende å produsere en hybridomcellelinje fra den humane B-cellen.
15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, hvor antigenet er minst én av et peptid, et MHC/peptid-kompleks, et DNA, et levende virus, et dødt virus eller en del derav, en
- 10 levende bakterie, en død bakterie eller en del derav, og en kreftcelle eller en del derav.