



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2922394 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C12N 15/90 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.22
(86)	European Application Nr.	14781783.7
(86)	European Filing Date	2014.09.23
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.30
(30)	Priority	2013.09.23, US, 201361881261 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
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US-USA
(72)	Inventor	MURPHY, Andrew J., 10 Newton Court, Croton-on-Hudson, New York 10520, US- USA THURSTON, O. Gavin, 20 Fuller Road, Briarcliff Manor, New York 10510, US-USA VARGHESE, Bindu, 19 Logans Way, Hopewell Junction, New York 12533, US-USA GURER, Cagan, 8 Pamela Lane, Valhalla, New York 10595, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	NON-HUMAN ANIMALS HAVING A HUMANIZED SIGNAL-REGULATORY PROTEIN GENE
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/063556, WO-A2-2012/040207 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] cited in the application VALENZUELA ET AL.: "High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis", NATURE BIOTECH., vol. 21, no. 6, 2003, pages 652-659+822, XP002735683, cited in the application K. INAGAKI: "SHPS-1 regulates integrin-mediated cytoskeletal reorganization and cell motility", THE EMBO JOURNAL, vol. 19, no. 24, 15 December 2000 (2000-12-15), pages 6721-6731, XP055165789, ISSN: 0261-4189, DOI: 10.1093/emboj/19.24.6721 cited in the application NICOLAS LEGRAND ET AL.: "Functional CD47/signal regulatory protein alpha (SIRP alpha) interaction is required for optimal human T- and natural killer- (NK) cell homeostasis in vivo", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES , vol. 108, no. 32 9 August 2011 (2011-08-09), pages 13224-13229, XP002681727, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.1101398108 Retrieved from the Internet: URL: http://www.pnas.org/content/108/32/13224 [retrieved on 2011-07-25]

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. Mus hvis genom omfatter en erstatning av eksonene 2, 3 og 4 til et muse-SIRP α -gen ved en endogen muse-SIRP α -lokus med eksonene 2, 3 og 4 til et humant SIRP α -gen for å danne et humanisert SIRP α -gen, hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt bundet til en muse-SIRP α -promotor ved den endogene muse-SIRP α -lokusen, og uttrykker i musen et humanisert SIRP α -protein omfattende en ekstracellulær del av det humane SIRP α -proteinet kodet for av det humane SIRP α -genet og en intracellulær del av muse-SIRP α -proteinet kodet for av muse-SIRP α -genet.
2. Musen ifølge krav 1, hvori det humaniserte SIRP α -genet omfatter eksonene 1, 5, 6, 7 og 8 til muse-SIRP α -genet.
3. Musen ifølge krav 1 eller 2, hvori det humane SIRP α -proteinet omfatter aminosyresekvensen som fremsatt i SEQ ID NO: 4.
4. Musen ifølge krav 3, hvori det humaniserte SIRP α -proteinet omfatter aminosyresekvensen som fremsatt i SEQ ID NO: 5.
5. Musen ifølge ett av kravene 1-4, hvori musen ikke uttrykker et muse-SIRP α -protein.
6. Musen ifølge ett av kravene 1-5, hvori det humaniserte SIRP α -proteinet uttrykkes på celleoverflaten til musen og støtter innpodingen av humane CD34+-hematopoetiske stamceller.
7. Isolert musecelle eller -vev hvis genom omfatter en erstatning av eksonene 2, 3 og 4 til et muse-SIRP α -gen ved en endogen muse-SIRP α -lokus med eksonene 2, 3 og 4 til et humant SIRP α -gen for å danne et humanisert SIRP α -gen, hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt bundet til en muse-SIRP α -promotor ved den endogene muse-SIRP α -lokusen, og koder for et humanisert SIRP α -protein omfattende en ekstracellulær del av det humane SIRP α -proteinet kodet for av det humane SIRP α -genet og en intracellulær del av muse-SIRP α -proteinet kodet for av muse-SIRP α -genet.
8. Den isolerte cellen eller vevet ifølge krav 7, hvori det humaniserte SIRP α -genet omfatter eksonene 1, 5, 6, 7 og 8 til muse-SIRP α -genet.
9. Den isolerte cellen eller vevet ifølge krav 7 eller 8, hvori cellen eller vevet ikke uttrykker et muse-SIRP α -protein.
10. Fremgangsmåte for fremstilling av en mus, omfattende:

(a) å erstatte eksonene 2, 3 og 4 til et muse-SIRP α -gen ved en endogen muse-SIRP α -loкус i en muse-ES-celle med eksonene 2, 3 og 4 til et humant SIRP α -gen for å danne et humanisert SIRP α -gen, hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt bundet til en muse-SIRP α -promotor ved den endogene muse-SIRP α -lokusen, og koder for et humanisert SIRP α -protein omfattende en ekstracellulær del av det humane SIRP α -proteinet kodet for av det humane SIRP α -genet og en intracellulær del av muse-SIRP α -proteinet kodet for av muse-SIRP α -genet, for derved å oppnå en modifisert muse-ES-celle omfattende det humaniserte SIRP α -genet; og

(b) å lage en mus ved å anvende den modifiserte ES-cellen oppnådd i (a).

11. Fremgangsmåte for å tilveiebringe en transgen mus, mens én eller flere humane celler transplanteres inn i en mus ifølge ett av kravene 1-6.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori de humane cellene er humane hematopoetiske stamceller.

13. Fremgangsmåte for måling av fagocytose av et merket substrat av én eller flere museceller, omfattende;

(a) å tilveiebringe én eller flere museceller hvis genom omfatter en erstatning av eksonene 2, 3 og 4 til et muse-SIRP α -gen ved en endogen muse-SIRP α -loкус med eksonene 2, 3 og 4 til et humant SIRP α -gen for å danne et humanisert SIRP α -gen, hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt bundet til en muse-SIRP α -promotor ved den endogene muse-SIRP α -lokusen, og koder for et humanisert SIRP α -protein omfattende en ekstracellulær del av det humane SIRP α -proteinet kodet for av det humane SIRP α -genet og en intracellulær del av muse-SIRP α -proteinet kodet for av muse-SIRP α -genet;

(b) å inkubere én eller flere celler fra trinn (a) med det merkede substratet; og

(c) å måle fagocytose av det merkede substratet ved én eller flere celler fra trinn (b).

14. Fremgangsmåte for måling av fagocytose av et antigen av én eller flere celler i en mus, omfattende;

(a) å tilveiebringe en mus ifølge ett av kravene 1-6;

(b) å eksponere musen for antigenet; og

(c) å måle fagocytose til antigenet med én eller flere celler til musen.

15. Fremgangsmåte for å vurdere den terapeutiske effektiviteten til et medikament som retter seg mot humane celler, omfattende:

(a) å tilveiebringe en mus ifølge ett av kravene 1-6, i hvilket ett eller flere humane celler er blitt transplantert;

- (b) å administrere en medikamentkandidat til musen; og
- (c) å overvåke de humane cellene i musen for å bestemme den terapeutiske effekten av medikamentkandidaten.