



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3086637 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.02
(86)	European Application Nr.	15813960.0
(86)	European Filing Date	2015.11.25
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.02
(30)	Priority	2014.12.05, US, 201462087992 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 10591-6707, USA
(72)	Inventor	GURER, Cagan, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA IOFFE, Ella, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA MUJICA, Alexander, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA THURSTON, Gavin, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	NON-HUMAN ANIMALS HAVING A HUMANIZED CLUSTER OF DIFFERENTIATION 47 GENE
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/144165 WO-A1-2013/063556 WO-A2-2014/093678 WO-A2-2014/071397 WO-A2-2007/033221 E SICK ET AL: "CD47 update: a multifaceted actor in the tumour microenvironment of potential

therapeutic interest", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 167, no. 7, 6 November 2012 (2012-11-06), pages 1415-1430, XP055247122, BASINGSTOKE, HANTS; GB ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02099.x

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

SCHICKEL JÖRG ET AL: "Gene for integrin-associated protein (IAP, CD47): physical mapping, genomic structure, and expression studies in skeletal muscle.", BIOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY = BIOCHIMIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE 2002, vol. 80, no. 2, 2002, pages 169-176, XP009188360, ISSN: 0829-8211

ANNY DEVOY ET AL: "Genomically humanized mice: technologies and promises", NATURE REVIEWS GENETICS, vol. 13, 2012, pages 14-20, XP55126260, DATABASE UniProt [Online] 8 February 2011 (2011-02-08), "SubName: Full=Integrin-associated protein {ECO:0000313|EMBL:ADQ12919.1};", XP002753827, retrieved from EBI accession no. UNIPROT:E5Q371 Database accession no. E5Q371

D. TSENG ET AL: "Anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis of cancer by macrophages primes an effective antitumor T-cell response", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 110, no. 27, 20 May 2013 (2013-05-20), pages 11103-11108, XP055245737, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1305569110

DATABASE EMBL [Online] 19 November 2010 (2010-11-19), "Mus musculus strain C57L integrin-associated protein (CD47) mRNA, complete cds.", XP002753825, retrieved from EBI accession no. EM_STD:HQ585874 Database accession no. HQ585874

DATABASE UniProt [Online] November 1995 (1995-11), "RecName: Full=Leukocyte surface antigen CD47; AltName: Full=Antigenic surface determinant protein OA3; AltName: Full=Integrin-associated protein; Short=IAP; AltName: Full=Protein MER6; AltName: CD_antigen=CD47; Flags: Precursor;", XP002753826, retrieved from EBI accession no. UNIPROT:Q08722 Database accession no. Q08722

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. Gnager hvis genom omfatter et humanisert CD47-gen, hvori det humaniserte CD47-genet omfatter ekson 1 fra et CD47-gen fra en endogen gnager, eksonene 2-7 fra et humant CD47-gen, og eksonene nedstrøms for ekson 7 fra det CD47-genet fra en endogen gnager, hvori det humaniserte CD47-genet er operativt koblet til en CD47-promotor fra en endogen gnager.
2. Gnageren ifølge krav 1, hvori gnageren videre omfatter et SIRP α -gen som koder for et SIRP α -polypeptid som omfatter det ekstracellulære domenet til et humant SIRP α -polypeptid og det intracellulære domenet til et SIRP α -polypeptid fra en endogen gnager, hvori SIRP α -polypeptidet interagerer med CD47 og eventuelt omfatter SIRP α -genet eksonene 1, 5, 6, 7 og 8 fra et SIRP α -gen fra en endogen gnager og eksonene 2-4 fra et humant SIRP α -gen.
3. Gnageren ifølge krav 1 eller 2, hvori gnageren er en rotte eller mus.
4. Isolert celle eller vev fra en gnager hvis genom omfatter et humanisert CD47-gen, hvori det humaniserte CD47-genet omfatter ekson 1 fra et CD47-gen fra en endogen gnager, eksonene 2-7 fra et humant CD47-gen, og eksonene nedstrøms for ekson 7 fra CD47-genet fra den endogene gnageren, hvori det humaniserte CD47-genet er operativt forbundet til en CD47-promotor fra en endogen gnager, og eventuelt er gnagecellen eller vevet musecelle eller musevev, eller en rottecelle eller rottevev.
5. Gnagercellen ifølge krav 4, hvori cellen er en embryonal stamcelle fra en gnager, og eventuelt er den embryonale stamcellen fra gnageren en embryonal stamcelle fra en mus eller rotte.
6. Embryo fra en gnager generert fra den embryonale stamcellen ifølge krav 5.
7. Fremgangsmåte for å tilveiebringe en gnager hvis genom omfatter et CD47-gen som koder for en ekstracellulær del av et humant CD47-polypeptid bundet til en intracellulær del av et endogent CD47-polypeptid, fremgangsmåten omfatter å modifisere genomet fra en gnager slik at det omfatter et humanisert CD47-gen, hvori det humaniserte CD47-genet omfatter ekson 1 fra et endogent CD47-gnagergen, eksonene 2-7 fra et humant CD47-gen, og eksonene nedstrøms for ekson 7 fra CD47-genet fra en endogen gnager, hvori det humaniserte CD47-genet er operativt forbundet med en CD47-promotor fra en endogen

gnager, og derved tilveiebringe gnageren.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en gnager som uttrykker et CD47-polypeptid fra et endogent CD47-lokus, hvori CD47-polypeptidet omfatter en human sekvens,

5 fremgangsmåten omfatter:

(a) å innføre et genomisk fragment i et CD47-lokus fra en endogen gnager i en embryonal stamcelle fra en gnager, det genomiske fragmentet omfatter eksonene 2-7 fra et humant CD47-gen, og derved danne det humaniserte CD47-genet på CD47-lokuset fra en endogen gnager;

10 (b) å oppnå en embryonal stamcelle fra en gnager som omfatter det humaniserte CD47-genet fra (a); og

(c) å lage en gnager ved anvendelse av den embryonale stamcellen fra en gnager i (b).

9. Fremgangsmåten ifølge krav 7 eller 8, hvori gnageren er en mus eller rotte.

15

10. Fremgangsmåte for vurdering av innpoding av humane celler, hvori fremgangsmåten omfatter å vurdere innpoding av humane celler i en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori eventuelt de humane cellene er hematopoietiske stamceller.

20 **11.** Fremgangsmåte for å vurdere den terapeutiske effekten av et legemiddel som målretter humane celler, fremgangsmåten omfatter:

å administrere en legemiddelkandidat til en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 til hvilken en eller flere humane celler er blitt transplantert; og

å overvåke de humane cellene i gnageren for å bestemme den terapeutiske effekten av legemiddelkandidaten.

25

12. Fremgangsmåte for å vurdere om en kandidatmodulator fra et humant CD47-protein induserer agglutinerings av røde blodceller, fremgangsmåten omfatter

å inkubere røde blodceller isolert fra en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 i nærvær av kandidatmodulatoren; og

30

å vurdere om kandidatmodulatoren induserer agglutinerings av de røde blodcellene.