



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3175706 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	2019.04.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.11.07
(86)	European Application Nr.	16206491.9
(86)	European Filing Date	2014.09.23
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.07
(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
(62)	Divided application	EP2922394, filing date 2014.09.23
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	MURPHY, Andrew J, 10 Newton CourtCroton-on-Hudson, New York, NY 10520, USA THURSTON, Gavin, 20 Fuller RoadBriarcliff Manor, New York, NY 10510, USA VARGHESE, Bindu, 19 Logans WayHopewell Junction, New York, NY 12533, USA GURER, Cagen, 8 Pamela LaneValhalla, New York, NY 10595, 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, N. LEGRAND ET AL: "Functional CD47/signal regulatory protein alpha (SIRP) interaction is required for optimal human T- and natural killer- (NK) cell homeostasis in vivo", PROCEEDINGS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES PNAS, vol. 108, no. 32, 25 July 2011 (2011-07-25), pages 13224-13229, XP055360755, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1101398108, 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,, MASAKI KAWAMATA AND TAKAHIRO OCHIYA: "Generation of genetically modified rats from embryonic stem cells", PROCEEDINGS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES PNAS, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 107, no. 32, 10 August 2010 (2010-08-10), pages 14223-14228, XP008153294, ISSN: 0027-8424, DOI:

10.1073/PNAS.1009582107 [retrieved on 2010-07-26], 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", PROC NATL ACAD SCI USA, vol. 108, no. 32, 9 August 2011 (2011-08-09), pages 13218-13223, XP002681726,, WO-A2-2012/040207, 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

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 en erstatning av eksonene 2, 3 og 4 fra et SIRP α -gen til en gnager ved et SIRP α -lokus til en endogen gnager med eksonene 2, 3 og 4 av et humant SIRP α -gen for å danne et humanisert SIRP α -gen, hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt forbundet til en SIRP α -promotor fra en gnager ved SIRP α -loket til den endogene gnageren, og uttrykker i gnageren et humanisert SIRP α -protein som omfatter en ekstracellulær del av det humane SIRP α -proteinet kodet for av det humane SIRP α -genet og en intracellulær del av SIRP α -proteinet til gnageren som kodes for av SIRP α -genet til gnageren.
2. Gnageren ifølge krav 1, hvori det humaniserte SIRP α -genet omfatter eksonene 1, 5, 6, 7 og 8 av SIRP α -genet til gnageren.
3. Gnageren ifølge krav 1 eller 2, hvori det humane SIRP α -proteinet omfatter aminosyresekvensen som fremsatt i SEQ ID NO: 4.
4. Gnageren ifølge krav 3, hvori det humaniserte SIRP α -proteinet omfatter aminosyrerestene 28-362 ifølge SEQ ID NO: 4.
5. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori gnageren ikke uttrykker et SIRP α -protein fra en gnager.
6. Isolert celle eller vev fra en gnager hvis genom omfatter en erstatning av eksonene 2, 3 og 4 fra et SIRP α -gen fra en gnager ved et SIRP α -lokus fra en endogen gnager med eksonene 2, 3 og 4 av et humant SIRP α -gen for å danne et humanisert SIRP α -gen, hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt forbundet til en SIRP α -promotor fra en gnager ved SIRP α -loket til den endogene gnageren, og koder for et humanisert SIRP α -protein som omfatter en ekstracellulær del av det humane SIRP α -proteinet kodet for av det humane SIRP α -genet og en intracellulær del av SIRP α -proteinet til gnageren som kodes for av SIRP α -genet til gnageren.
7. Den isolerte cellen eller vevet ifølge krav 6, hvori det humaniserte SIRP α -genet omfatter eksonene 1, 5, 6, 7 og 8 av SIRP α -genet til gnageren.
8. Den isolerte cellen eller vevet ifølge krav 6 eller 7, hvori cellen eller vevet ikke uttrykker et SIRP α -protein fra en gnager.

9. Den isolerte gnagercellen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-8, hvori gnagercellen er en embryonal stamcelle fra en gnager.
10. Fremgangsmåte for fremstilling av en gnager, som omfatter:
- 5 (a) å erstatte eksonene 2, 3 og 4 fra et SIRP α -gen fra en gnager ved et SIRP α -lokus fra en endogen gnager i en ES-celle fra en gnager med eksonene 2, 3 og 4 av et humant SIRP α -gen for å danne et humanisert SIRP α -gen, hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt forbundet med en SIRP α -promotor til en gnager ved det endogene SIRP α -lokuset til gnageren, og koder for et humanisert SIRP α -protein som omfatter en
- 10 ekstracellulær del av det humane SIRP α -proteinet kodet for av det humane SIRP α -genet og en intracellulær del av SIRP α -proteinet til gnageren som kodes for av SIRP α -genet til gnageren; og derved oppnå en modifisert ES-celle til gnageren som omfatter det humaniserte SIRP α -genet; og
- 15 (b) å lage en gnager ved anvendelse av den modifiserte ES-cellen oppnådd i (a).
11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori det humaniserte SIRP α -genet omfatter eksonene 1, 5, 6, 7 og 8 av SIRP α -genet til gnageren.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 10 eller 11, hvori det humane SIRP α -proteinet omfatter
- 20 aminosyresekvensen som fremsatt i SEQ ID NO: 4.
13. Gnageren ifølge krav 12, hvori det humaniserte SIRP α -proteinet omfatter aminosyrerestene 28-362 ifølge SEQ ID NO: 4.
- 25 14. Fremgangsmåte for å vurdere den terapeutiske effekten av et legemiddel som målretter humane celler, som omfatter:
- (a) å tilveiebringe en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 som en eller flere humane celler er blitt transplantert inn i;
- (b) å administrere en legemiddelkandidat til gnageren; og
- 30 (c) å overvåke de humane cellene i gnageren for å bestemme den terapeutiske effekten av legemiddelkandidaten.
15. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, den isolerte cellen eller vevet fra gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9 eller fremgangsmåten ifølge et hvilket
- 35 som helst av kravene 10-14, hvori gnageren er en rotte.