



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3434101 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

(45)	Translation Published	2023.11.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.16
(86)	European Application Nr.	18192264.2
(86)	European Filing Date	2014.09.23
(87)	The European Application's Publication Date	2019.01.30
(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
(62)	Divided application	EP3175706, 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 Court Croton-on-Hudson, New York, NY 10520, USA THURSTON, Gavin, 20 Fuller Road Briarcliff Manor, New York, NY 10510, USA VARGHESE, Bindu, 19 Logans Way Hopewell Junction, New York, NY 12533, USA GURER, Cagen, 8 Pamela Lane Valhalla, New York, NY 10595, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	NON-HUMAN ANIMALS HAVING A HUMANIZED SIGNAL-REGULATORY PROTEIN GENE
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/040207, WO-A1-2013/063556 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 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] MASAKI KAWAMATA AND TAKAHIRO OCHIYA: "Generation of genetically modified rats from embryonic stem cells", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 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]

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]

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,

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/>

3434101

PATENTKRAV:

1. Gnager hvis genom omfatter
et humanisert SIRP α -gen,
5 hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt bundet til en SIRP α -promotor fra gnager
på et endogent SIRP α -lokus fra gnager og uttrykker et humanisert SIRP α -protein i gnageren, og
hvori det humaniserte SIRP α -proteinet omfatter
 - (i) en ekstracellulær del som er minst 95 % identisk med aminosyrerestene
28–362 av et humant SIRP α -protein ifølge SEQ. ID 4, og
 - 10 (ii) den intracellulære delen av et SIRP α -protein fra gnager.
2. Gnageren ifølge krav 1, hvori den ekstracellulære delen av det humaniserte
SIRP α -proteinet omfatter aminosyrerestene 28–362 av det humane SIRP α -proteinet.
3. Gnageren ifølge krav 1 eller 2, hvori det humaniserte SIRP α -proteinet omfatter
aminosyresekvensen som angitt i SEQ ID NO: 5.
- 15 4. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori gnageren ikke uttrykker et
SIRP α -protein fra gnager.
5. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori gnageren er en rotte.
6. Isolert gnagercelle eller vev hvis genom omfatter
et humanisert SIRP α -gen,
20 hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt bundet til en SIRP α -promotor fra gnager
på det endogene SIRP α -loket fra gnager og koder for et humanisert SIRP α -protein, og
hvori det humaniserte SIRP α -proteinet omfatter
 - (i) en ekstracellulær del som er minst 95 % identisk med aminosyrerestene
28–362 av et humant SIRP α -protein ifølge SEQ. ID 4, og
 - 25 (ii) den intracellulære delen av et SIRP α -protein fra gnager.
7. Den isolerte gnagercellen eller vevet ifølge krav 6, hvori den ekstracellulære delen av det
humaniserte SIRP α -proteinet omfatter aminosyrerestene 28–362 av det humane
SIRP α -proteinet.
8. Den isolerte gnagercellen eller vevet ifølge et hvilket som helst av kravene 6–7, hvori den
30 isolerte gnagercellen eller vevet er en isolert rottecelle eller vev.
9. Fremgangsmåte for å fremstille en gnager, omfattende:
 - (a) å sette inn en human SIRP α -nukleinsyresekvens i et endogent SIRP α -lokus fra gnager
i en embryonisk stamcelle (ES-celle) fra gnager for å danne et humanisert SIRP α -gen,
hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt bundet til en SIRP α -promotor fra gnager
35 på det endogene SIRP α -loket fra gnager og koder for et humanisert SIRP α -protein, og
hvori det humaniserte SIRP α -proteinet omfatter
 - (i) en ekstracellulær del som er minst 95 % identisk med aminosyrerestene
28–362 av det humane SIRP α -proteinet ifølge SEQ. ID 4, og

3434101

- (ii) den intracellulære delen av et SIRP α -protein fra gnager, derved å oppnå en modifisert ES-celle fra gnager omfattende det humaniserte SIRP α -genet; og
- (b) å danne en gnager ved å anvende den modifiserte ES-cellen oppnådd i (a).
- 5 10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori den ekstracellulære delen av det humaniserte SIRP α -proteinet omfatter aminosyrerestene 28–362 av det humane SIRP α -proteinet.
11. Fremgangsmåten ifølge krav 9 eller 10, hvori gnageren er en rotte.
12. Fremgangsmåte for å vurdere den terapeutiske effekten av et legemiddel rettet mot humane celler, omfattende:
- 10 (a) å tilveiebringe en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5 til hvilken én eller flere humane celler er transplantert; og
- (b) å administrere en legemiddelkandidat til gnageren; og
- (c) å overvåke de humane cellene i gnageren for å bestemme den terapeutiske effekten til legemiddelkandidaten.
- 15 13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori gnageren er en rotte.
14. Nukleinsyremålrettende vektor, omfattende:
- et humant genomisk DNA-fragment omfattende eksonene 2, 3 og 4 av et humant SIRP α -gen, flankert av
- en 5'-homologiarm omfattende et genomisk DNA-fragment fra gnager oppstrøms for
- 20 ekson 2 av et SIRP α -gen fra gnager, og
- en 3'-homologiarm omfattende et genomisk DNA-fragment fra gnager oppstrøms for ekson 4 av et SIRP α -gen fra gnager, og
- hvori integrering av det humane genomiske DNA-fragmentet i genomet til en gnagercelle basert på homolog rekombinasjon resulterer i en erstatning av eksonene 2, 3 og 4 til SIRP α -genet
- 25 fra gnager på et endogent SIRP α -lokus fra gnager med eksonene 2, 3 og 4 til det humane SIRP α -genet for å danne et humanisert SIRP α -gen,
- hvori det humaniserte SIRP α -genet er operativt bundet til SIRP α -promotoren fra gnager ved det endogene SIRP α -loket fra gnager og koder for et humanisert SIRP α -protein omfattende en ekstracellulær del av det humane SIRP α -proteinet kodet av det humane
- 30 SIRP α -genet og en intracellulær del av SIRP α -proteinet fra gnager kodet av SIRP α -genet fra gnager, og
- hvori gnageren velges fra en mus eller en rotte.
15. Den nukleinsyremålrettende vektoren ifølge krav 14, hvori det humaniserte SIRP α -genet omfatter eksoner 1, 5, 6, 7 og 8 av SIRP α -genet fra gnager.