



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3466255 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01K 67/027 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.02.17
(86)	European Application Nr.	18207075.5
(86)	European Filing Date	2015.11.25
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.10
(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
(62)	Divided application	EP3086637, 2015.11.25
(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, Inc777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591-6707, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	NON-HUMAN ANIMALS HAVING A HUMANIZED CLUSTER OF DIFFERENTIATION 47 GENE
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/033221 WO-A1-2013/063556 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

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,
5 hvori det humaniserte CD47-genet koder for et humanisert CD47-polypeptid som omfatter en del av et humant CD47-polypeptid og en intracellulær del av et gnager-CD47-polypeptid;
hvori delen av det humane CD47-polypeptidet omfatter det ekstracellulære domenet og transmembrandomenene av det humane CD47-polypeptidet, og kodes
10 av eksonene 2–7 av et humant CD47-gen;
hvori den intracellulære delen av gnager-CD47-polypeptidet kodes av eksonene nedstrøms for ekson 7 av et gnager-CD47-gen; og
hvori det humaniserte CD47-genet er operativt bundet til en gnager-CD47-promotor.
15
2. Gnageren ifølge krav 1, hvori det humaniserte CD47-genet dannes fra en erstatning av et genomisk fragment omfattende eksonene 2–7 av et endogent gnager-CD47-gen ved et endogent gnager-CD47-lokus, med et genomisk fragment omfattende eksonene 2–7 av det humane CD47-genet.
20
3. Gnageren ifølge krav 1 eller krav 2, hvori gnageren videre omfatter et SIRP α -gen som koder for et SIRP α -polypeptid omfattende det ekstracellulære domenet av et humant SIRP α -polypeptid og det intracellulære domenet av et endogent gnager-SIRP α -polypeptid, hvori SIRP α -polypeptidet samhandler med CD47, og eventuelt
25 omfatter SIRP α -genet eksonene 1, 5, 6, 7 og 8 av et endogent gnager-SIRP α -gen og eksonene 2–4 av et humant SIRP α -gen.
4. Gnageren ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori gnageren er en rotte eller mus.
30
5. Isolert gnagercelle eller vev hvis genom omfatter et humanisert CD47-gen,

hvor det humaniserte CD47-genet koder for et humanisert CD47-polypeptid som omfatter en del av et humant CD47-polypeptid og en intracellulær del av et gnager-CD47-polypeptid;

hvor delen av det humane CD47-polypeptidet omfatter det ekstracellulære domenet og transmembrandomenene av det humane CD47-polypeptidet, og kodes av eksonene 2–7 av et humant CD47-gen;

hvor den intracellulære delen av gnager-CD47-polypeptidet kodes av eksonene nedstrøms for ekson 7 av et gnager-CD47-gen; og

hvor det humaniserte CD47-genet er operativt bundet til en gnager-CD47-promotor.

6. Gnagercellen ifølge krav 5, hvor cellen er en embryonal stamcelle fra en gnager, og eventuelt er den embryonale stamcellen fra gnageren en embryonal stamcelle fra mus eller rotte.

7. Gnagerembryo generert fra den embryonale stamcellen ifølge krav 6.

8. Fremgangsmåte for å tilveiebringe en gnager, fremgangsmåten omfattende å modifisere genomet til en gnager slik at den omfatter et humanisert CD47-gen,

hvor det humaniserte CD47-genet koder for et humanisert CD47-polypeptid som omfatter en del av et humant CD47-polypeptid og en intracellulær del av et gnager-CD47-polypeptid;

hvor delen av det humane CD47-polypeptidet omfatter det ekstracellulære domenet og transmembrandomenene av det humane CD47-polypeptidet, og kodes av eksonene 2–7 av et humant CD47-gen;

hvor den intracellulære delen av gnager-CD47-polypeptidet kodes av eksonene nedstrøms for ekson 7 av et gnager-CD47-gen; og

hvor det humaniserte CD47-genet er operativt bundet til en gnager-CD47-promotor.

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

10. Fremgangsmåte for å vurdere poding av humane celler, hvori fremgangsmåten omfatter å vurdere poding av humane celler i en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori eventuelt de humane cellene er hematopoietiske stamceller.

5

11. Fremgangsmåte for å vurdere den terapeutiske effekten av et legemiddel rettet mot humane celler, fremgangsmåten omfattende:

administrere en legemiddelkandidat til en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4 til hvilken én eller flere humane celler er transplantert; og

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

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

15 inkubere røde blodceller isolert fra en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4 i nærværet av kandidatmodulatoren; og

vurdere om kandidatmodulatoren induserer agglutinasjon av de røde blodcellene.