



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3850946 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	2024.02.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.27
(86)	European Application Nr.	20215046.2
(86)	European Filing Date	2015.11.25
(87)	The European Application's Publication Date	2021.07.21
(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	EP3466255, 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, Inc 777 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 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 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 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

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/>

3850946

1

PATENTKRAV

1. Nukleinsyremålrettende vektor, omfattende

5 en 5'-homologiarm omfattende en genomisk sekvens oppstrøms for ekson 2 av et CD47-gen fra en mus,

et genomisk DNA-fragment omfattende eksonene 2–7 av et humant CD47-gen, en legemiddelvalgkassett, og

10 en 3'-homologiarm omfattende en genomisk sekvens nedstrøms for ekson 7 til et CD47-gen fra en mus,

hvor i 5'- og 3'-homologiarmene medierer integrering av det genomiske fragmentet omfattende eksonene 2–7 av et humant CD47-gen i et CD47-lokus fra en mus.

2. Den målrettende nukleinsyrevektoren ifølge krav 1, hvor i det genomiske fragmentet omfattende
15 eksonene 2–7 av et humant CD47-gen koder for et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som har minst 98 % identitet med aminosyresekvensen som angitt i aminosyrene 16–292 i SEQ ID NO: 10.

3. Den målrettende nukleinsyrevektoren ifølge krav 1 eller 2, hvor i legemiddelvalgkassetten er en selvslettende legemiddelvalgkassett.

20

4. Gnager hvis genom omfatter et humanisert CD47-gen,

hvor i 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 CD47-polypeptid fra en gnager;

25 hvor i 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 i den intracellulære delen av CD47-polypeptidet fra gnageren kodes av eksonene nedstrøms for ekson 7 av et CD47-gen fra en gnager;

hvor i det humaniserte CD47-genet er operativt bundet til en CD47-promotor fra en gnager; og

30 hvor i gnagergenomet videre omfatter ett eller flere humane eller humaniserte gener valgt fra SIRP α , IL-3, M-CSF, GM-CSF og TPO.

5. Gnageren ifølge krav 4, hvor i det humaniserte CD47-genet dannes fra en erstatning av et genomisk fragment omfattende eksonene 2–7 av et CD47-gen fra en endogen gnager ved et CD47-lokus fra en
35 endogen gnager, med et genomisk fragment omfattende eksonene 2–7 av det humane CD47-genet.

3850946

2

6. Gnageren ifølge krav 4 eller 5, hvori det genomiske fragmentet omfattende eksonene 2–7 av et humant CD47-gen koder for et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som har minst 98 % identitet med aminosyresekvensen som angitt i aminosyrene 16–292 i SEQ ID NO: 10.

5 7. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 4–6, hvori gnageren er en mus eller en rotte.

8. Isolert celle eller vev til gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 4-7, hvori den isolerte cellen eller vevet omfatter det humaniserte CD47-genet og det ene eller de flere humane eller humaniserte genene i genomet.

10

9. Embryonisk stamcelle (ES-celle) fra en isolert gnager, hvis genom omfatter et humanisert CD47-gen, 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 CD47-polypeptid fra en gnager;

15 hvori 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;

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

hvor det humaniserte CD47-genet er operativt bundet til en CD47-promotor fra en gnager; og

20 hvori genomet til ES-cellen fra gnageren videre omfatter ett eller flere humane eller humaniserte gener valgt fra SIRP α , IL-3, M-CSF, GM-CSF og TPO.

10. ES-cellen fra gnageren ifølge krav 9, som er en ES-celle fra en mus eller en ES-celle fra en rotte.

11. Gnagerembryo omfattende ES-cellen fra gnageren ifølge krav 9 eller 10.

25

12. Fremgangsmåte for å vurdere de farmakokinetiske egenskapene til et legemiddel som målretter humant CD47, fremgangsmåten omfattende:

(i) å administrere en legemiddelkandidat som målretter humant CD47, til en gnager hvis genom omfatter et humanisert CD47-gen

30 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 CD47-polypeptid fra en gnager:

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

35 hvori den intracellulære delen av CD47-polypeptidet fra gnageren kodes av eksonene nedstrøms for ekson 7 til et CD47-gen fra en gnager: og

hvor det humaniserte CD47-genet er operativt bundet til en CD47-promotor fra en gnager; og

3850946

3

(ii)å utføre én eller flere analyser for å vurdere de farmakokinetiske egenskapene til legemiddelkandidaten.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori:

5 (a) det genomiske fragmentet omfattende eksonene 2–7 av et humant CD47-gen koder for et polypeptid omfattende en aminosyresekvens som har minst 98 % identitet med aminosyresekvensen som angitt i aminosyrene 16–292 i SEQ ID NO: 10; og/eller

(b) gnagergenomet videre omfatter ett eller flere humane eller humaniserte gener valgt fra SIRP α , IL-3, M-CSF, GM-CSF og TPO.

10

14. Fremgangsmåten ifølge krav 12 eller 13, hvori legemiddelkandidaten er et antistoff rettet mot humant CD47.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 12 eller 13, hvori gnageren er en rotte eller mus.