

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3808775 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

02.07.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

17.04.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07K 16/28 (2006 . 01)
C07K 16/30 (2006 . 01)
A61K 39/395 (2006 . 01)
C07K 16/22 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)
A01K 67/027 (2024 . 01)
A61K 39/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP20194168.9

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

09.12.2015

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitilopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

21.04.2021

(30)

Etuoiikeus - Prioritet - Priority

09.12.2014 US US201462089549 P

22.01.2015 US US201562106525 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road , Tarrytown, NY 10591-6707 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• BUROVA, Elena , c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road , Tarrytown, New York 10591-6707 , (US)

2• TANG, Yajun , c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road , Tarrytown, New York 10591-6707 , (US)

3• LAI, Ka-Man Venus , c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road , Tarrytown, New York 10591-6707 , (US)

4• MURPHY, Andrew J. , c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road , Tarrytown, New York 10591-6707 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Zacco Sweden AB , P.O. Box 5581 Löjtnantsgatan 21 , 114 85 Stockholm , (SE)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

EI-IHMISELÄIMIÄ, JOILLA ON HUMANISOITU ERILAISTUMISKLUSTERI 274 -GEENI

NON-HUMAN ANIMALS HAVING A HUMANIZED CLUSTER OF DIFFERENTIATION 274 GENE

Patenttivaatimukset

1. Nukleiinihappovektori, joka käsittää humanisoidun erilaistumisklusteri 274 (CD274) -geenin, joka koodaa humanisoitua ohjelmoitunutta solukuoleman ligandin 1 (PD-L1) polypeptidiä, jolloin mainittu humanisoitu CD274-geeni käsittää nukleiinihapposekvenssin, joka koodaa ihmisen PD-L1-polypeptidin solunulkoista sekvenssiä, joka liittyy toiminnallisesti nukleiinihapposekvenssiin, joka koodaa jyräjän PD-L1-polypeptidin solunsisäistä sekvenssiä ja transmembraanisekvenssiä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen nukleiinihappovektori, jolloin jyräjän endogeenisen PD-L1-polypeptidin solunsisäistä sekvenssiä ja transmembraanisekvenssiä koodaava nukleiinihapposekvenssi käsittää jyräjän endogeenisen CD274-geenin eksonin 6, eksonin 7 ja osan eksonia 5 ja jolloin valinnaisesti humanisoitu CD274-geeni käsittää lisäksi jyräjän CD274-geenin eksonin 1 ja eksonin 2.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen nukleiinihappovektori, jolloin ihmisen PD-L1-polypeptidin solunulkoista sekvenssiä koodaava nukleiinihapposekvenssi käsittää ihmisen CD274-geenin eksonin 3, eksonin 4 ja osan eksonia 5.
4. Eristetty humanisoitu PD-L1-polypeptidi, joka käsittää ihmisen PD-L1-polypeptidin solunulkoisen sekvenssin, joka liittyy toiminnallisesti jyräjän PD-L1-polypeptidin solunsisäiseen sekvenssiin ja transmembraanisekvenssiin, jolloin valinnaisesti ihmisen PD-L1-polypeptidin solunulkoinen sekvenssi käsittää sekvenssin nro 4 aminohapot 19–238.
5. Geneettisesti muunneltu jyräjä, jonka genomi käsittää humanisoidun CD274-geenin, joka koodaa humanisoitua PD-L1-polypeptidiä endogeenisessä CD274-lokuksessa, ja humanisoidun Pcdl1-geenin, joka koodaa humanisoitua PD-1-polypeptidiä endogeenisessä Pcdl1-lokuksessa, jolloin mainittu humanisoitu CD274-geeni käsittää nukleiinihapposekvenssin, joka koodaa ihmisen PD-L1-polypeptidin solunulkoista sekvenssiä, joka liittyy toiminnallisesti
 - (i) nukleiinihapposekvenssiin, joka koodaa jyräjän endogeenisen PD-L1-polypeptidin solunsisäistä sekvenssiä ja transmembraanisekvenssiä, ja
 - (ii) jyräjän endogeeniseen CD274-promoottoriin; jajolloin humanisoitu PD-1-polypeptidi käsittää ihmisen PD-1-polypeptidin solunulkoisen osan ja jyräjän endogeenisen PD-1-polypeptidin solunsisäisen osan.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen geneettisesti muunneltu jyräjä, jolloin jyräjän endogeenisen PD-L1-polypeptidin solunsisäistä sekvenssiä ja transmembraanisekvenssiä koodaava nukleiinihapposekvenssi käsittää jyräjän endogeenisen CD274-geenin eksonin 6, eksonin 7 ja osan eksonia 5 ja jolloin valinnaisesti humanisoitu CD274-geeni käsittää lisäksi jyräjän endogeenisen

CD274-geenin eksonin 1 ja eksonin 2.

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen geneettisesti muunneltu jyrsijä, jolloin ihmisen PD-L1-polyeptidin solunulkoista sekvenssiä koodaava nukleiinihapposekvenssi käsittää ihmisen CD274-geenin eksonin 3, eksonin 4 ja osan eksonia 5.
- 5 8. Jonkin patenttivaatimuksen 5–7 mukainen geneettisesti muunneltu jyrsijä, jolloin humanisoitu *Pdcd1*-geeni käsittää ihmisen *PDCD1*-geenin eksonin 2 ja eksonin 3 5'-osan, toiminnallisesti liittyneenä jyrsijän endogeenisen *Pdcd1*-geenin eksoniin 1, eksonin 3 3'-osaan, eksoniin 4 ja eksoniin 5.
9. Ihmisen PD-L1:een kohdentuvan lääkkeen farmakokineettisten ominaisuuksien
10 arviointimenetelmä, menetelmän käsittäessä seuraavat vaiheet:

annetaan ihmisen PD-L1:een kohdentuvaa lääkettä jyrsijälle, jonka genomi käsittää humanisoidun CD274-geenin, joka koodaa humanisoitua PD-L1-polyeptidiä endogeenisessä CD274-lokuksessa, jolloin mainittu humanisoitu CD274-geeni käsittää nukleiinihapposekvenssin, joka koodaa ihmisen PD-L1-polyeptidin solunulkoista sekvenssiä,
15 joka on toiminnallisesti liittynyt

(i) nukleiinihapposekvenssiin, joka koodaa jyrsijän endogeenisen PD-L1-polyeptidin solunsisäistä sekvenssiä ja transmembraanisekvenssiä, ja

(ii) jyrsijän endogeeniseen CD274-promoottoriin;

ja jolloin mainittu jyrsijä ilmentää humanisoitua PD-L1-polyeptidiä mainitun jyrsijän solun
20 pinnalla; ja suoritetaan analyysi ihmisen PD-L1:een kohdentuvan lääkkeen yhden tai useamman farmakokineettisen ominaisuuden määrittämiseksi.
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, jossa jyrsijän endogeenisen PD-L1-polyeptidin solunsisäistä sekvenssiä ja transmembraanisekvenssiä koodaava nukleiinihapposekvenssi käsittää jyrsijän endogeenisen CD274-geenin eksonin 6, eksonin 7 ja osan eksonia 5 ja jolloin valinnaisesti
25 humanisoitu CD274-geeni käsittää lisäksi jyrsijän endogeenisen CD274-geenin eksonin 1 ja eksonin 2.
11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen menetelmä, jolloin ihmisen PD-L1-polyeptidin solunulkoista sekvenssiä koodaava nukleiinihapposekvenssi käsittää ihmisen CD274-geenin eksonin 3, eksonin 4 ja osan eksonia 5.
- 30 12. Jonkin patenttivaatimuksen 9–11 mukainen menetelmä, jolloin jyrsijän genomi käsittää humanisoidun *Pdcd1*-geenin, joka koodaa humanisoitua PD-L1-polyeptidiä endogeenisessä *Pdcd1*-lokuksessa, jolloin humanisoitu PD-L1-polyeptidi käsittää ihmisen PD-L1-polyeptidin

solunulkaisen osan ja jyräjän endogeenisen PD-1-polypeptidin solunsisäisen osan.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, jolloin humanisoitu *Pdcd1*-geeni käsittää ihmisen *PDCD1*-geenin eksonin 2 ja eksonin 3 5'-osan, toiminnallisesti liittyneenä jyräjän endogeenisen *Pdcd1*-geenin eksoniin 1, eksonin 3 3'-osaan, eksoniin 4 ja eksoniin 5.
- 5 14. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen nukleinihappovektori, patenttivaatimuksen 4 mukainen eristetty humanisoitu PD-L1-polypeptidi, jonkin patenttivaatimuksen 5–8 mukainen geneettisesti muunneltu jyräjä ja jonkin patenttivaatimuksen 9–13 mukainen menetelmä, jolloin jyräjä on hiiri.
15. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen nukleinihappovektori, patenttivaatimuksen 4 mukainen eristetty humanisoitu PD-L1-polypeptidi, jonkin patenttivaatimuksen 5–8 mukainen geneettisesti
10 muunneltu jyräjä ja jonkin patenttivaatimuksen 9–13 mukainen menetelmä, jolloin jyräjä on rotta.