



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3027015 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01K 67/027 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.04.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.08
(86)	European Application Nr.	15727106.5
(86)	European Filing Date	2015.05.07
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.08
(30)	Priority	2014.05.07, US, 201461989757 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
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US-USA
(72)	Inventor	WANG, Li-Hsien, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, US-USA XUE, Yingzi, 1 Glen Road, Ardsley, New York 10502, US-USA MURPHY, Andrew J., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc. 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, US-USA STEVENS, Sean, 12848 Caminito De Las Olas, Del Mar, California 92014, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	HUMANIZED IL-4 AND IL-4R ALPHA ANIMALS
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/063556, US-A1- 2011 016 543, US-A1- 2013 117 873, KRUSE SUSANNE ET AL: "Characterization of the membrane-bound and a soluble form of human IL-4 receptor alpha produced by alternative splicing", INTERNATIONAL IMMUNOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 11, no. 12, 1 December 1999 (1999-12-01), pages 1965-1969, XP002462085, ISSN: 0953-8178, DOI: 10.1093/INTIMM/11.12.1965, US-A1- 2014 056 920, Q. CHEN ET AL: "GM-CSF and IL-4 Stimulate Antibody Responses in Humanized Mice by Promoting T, B, and Dendritic Cell Maturation", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 189, no. 11, 22 October 2012 (2012-10-22), pages 5223-5229, XP55186064, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1201789, US-A1- 2013 340 104

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, som omfatter en erstatning av et genomisk fragment av et gnager-IL-4R α -gen på en endogen gnager-IL-4R α -locus med et genomisk fragment av et humant IL4-R α -gen for å danne
5 et humanisert IL-4R α -gen som omfatter ATG-initieringskodonet av kodingseksjon 1 til kodingseksjon 5 av det humane IL-4R α -genet, og kodingseksjoner 6-9 av gnager-IL-4R α -genet, hvori det genomiske fragmentet av gnager-IL-4R α -genet omfatter ATG-initieringskodonet til kodingseksjon 1 til kodingseksjon 5 til gnager-IL-4R α -genet, og det genomiske fragmentet til det humane IL-4R α -genet omfatter ATG-initieringskodonet til kodingseksjonen 1 til og med
10 kodingseksjonen 5 til det humane IL-4R α -genet, og hvori uttrykking av det humaniserte IL-4R α -genet er under kontroll til gnager-IL-4R α -regulatoriske elementer ved det endogene gnager-IL-4R α -locuset.
2. Gnageren ifølge krav 1, hvori gnageren er en mus eller en rotte.
15
3. Gnageren ifølge krav 1, hvori gnageren er en mus som ikke er i stand til å uttrykke et mus-IL-4R α -protein.
4. Gnageren ifølge krav 1, hvori gnageren uttrykker et humant eller humanisert IL-4-protein.
20
5. Gnageren ifølge krav 4, hvori gnageren er en mus som ikke uttrykker et mus-IL-4-protein.
6. Gnageren ifølge krav 1, hvori gnageren omfatter en erstatning av et genomisk fragment av et gnager-IL-4-gen ved et endogent gnager-IL-4-locus med et genomisk fragment av et humant IL-4-gen for å danne et humanisert IL-4-gen, hvori det genomiske fragmentet til gnager-IL-4-genet
25 omfatter ATG-initieringskodonet til ekson 1 til ekson 4 til gnager-IL-4-genet, og det genomiske fragmentet til det humane IL-4-genet omfatter ATG-initieringskodonet fra ekson 1 til og med ekson 4 av det humane IL-4-genet, og hvori uttrykking av det humaniserte IL-4-genet er under kontroll av gnager-IL-4 regulatoriske elementer ved det endogene gnager-IL-4-locuset.
30
7. Gnageren ifølge ett av kravene 1-2, 4 og 6 som er en mus.
8. Fremgangsmåte for fremstilling av en humanisert gnager, som omfatter å erstatte et genomisk fragment av et gnager-IL-4R α -gen ved et endogent gnager-IL-4R α -locus med et
35 genomisk fragment av et humant IL-4R α -gen for å danne et humanisert IL-4R α -gen som omfatter ATG-initieringskodonet til kodingseksjon 1 til og med kodingseksjon 5 av det humane IL-4R α -genet, og kodingseksjoner 6-9 til gnager-IL-4R α -genet, hvori det genomiske fragmentet til

gnager-IL-4R α -genet omfatter ATG-initieringskodonet med kodingseksjon 1 til og med kodingseksjon 5 til gnager-IL-4R α -genet, og det genomiske fragmentet til det humane IL-4R α -genet omfatter ATG-initieringsgenet til kodingseksjon 1 til og med kodingseksjon 5 til det humane IL-4R α -genet, og det humaniserte IL-4R α -genet er operativt koblet til gnager-IL-4R α regulatoriske elementer ved det endogene gnager-IL-4R α -locuset.

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

10. Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller 9, hvori gnageren er en mus.

11. Fremgangsmåte for screening for en human-spesifikk IL-4- eller IL-4R α -antagonist, som omfatter:

tilveiebringe en dobbelt humanisert IL-4- og IL-4R α -gnager som definert i krav 6, indukere lungebetennelse i gnageren, administrere et middel til gnageren, bestemme om lungebetennelse reduseres av midlet, og identifisere midlet som en human-spesifikk IL-4- eller IL-4R α -antagonist basert på dets evne til å redusere lungebetennelse, eventuelt hvori omfanget av lungebetennelse bestemmes ved å måle slimakkumulering i luftveiene, eosinofile infiltrerende celler i bronkokalveolær skyllevæske og/eller totalt sirkulerende IgE.

12. Fremgangsmåte for screening for en human-spesifikk IL-4- eller IL-4R α -antagonist, som omfatter:

tilveiebringe en dobbelt humanisert IL-4- og IL-4R α -gnager som definert i krav 6, indukere hudbetennelse i gnageren, administrere et middel til gnageren, bestemme om hudbetennelse reduseres av midlet, og identifisere midlet som en human spesifikk IL-4- eller IL-4R α -antagonist basert på dets evne til å redusere hudbetennelse.