



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3281521 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

(45) Translation Published 2021.12.06

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.06.30

(86) European Application Nr. 17193855.8

(86) European Filing Date 2015.05.07

(87) The European Application's Publication Date 2018.02.14

(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

(62) Divided application EP3027015, 2015.05.07

(73) Proprietor Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA

(72) Inventor WANG, Li-Hsien, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
XUE, Yingzi, 1 Glen Road, Ardsley, NY 10502, USA
MURPHY, Andrew J., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
STEVENS, Sean, 12848 Caminito De Las Olas, Del Mar, CA 92014, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **HUMANIZED IL-4 AND IL-4R ALPHA ANIMALS**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/063556
US-A1- 2014 056 920
US-A1- 2013 117 873
US-A1- 2011 016 543
US-A1- 2013 340 104
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, XP055186064, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1201789

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

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, omfattende en erstatning for et genomisk fragment av et gnager-IL-4-gen ved et endogent gnager-IL-4-lokus med et genomisk fragment av et humant IL-4-gen for å danne et modifisert IL-4-gen, hvori det modifiserte IL-4-genet koder for et humant IL-4-protein og omfatter ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av det humane IL-4-genet, hvori uttrykking av det modifiserte IL-4-genet er under kontroll av regulatoriske gnagerelementer ved det endogene gnager-IL-4-lokuset.
2. Gnageren ifølge krav 1, hvori gnageren er en mus eller en rotte.
3. Gnageren ifølge krav 1 eller 2, hvori gnageren ikke er i stand til å uttrykke et gnager-IL-4-protein.
4. Gnageren ifølge krav 1 eller 3, hvori gnageren er en mus, og hvori erstatningen er en erstatning for et genomisk fragment omfattende ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av et mus-IL-4-gen med et genomisk fragment omfattende ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av det humane IL-4-genet.
5. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori gnageren uttrykker et humanisert IL-4R α -protein omfattende ektodomenet til et humant IL-4R α -protein.
6. Gnageren ifølge krav 5, hvori det humaniserte IL-4R α -proteinet omfatter det transmembrane domenet og det cytoplasmiske domenet til det endogene gnager-IL-4R α -proteinet.
7. Embryonisk stamcelle (ES-celle) fra gnager, omfattende en erstatning for et genomisk fragment av et gnager-IL-4-gen ved et endogent gnager-IL-4-lokus med et genomisk fragment av et humant IL-4-gen for å danne et modifisert IL-4-gen, hvori det modifiserte IL-4-genet koder for et humant IL-4-protein og omfatter ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av det humane IL-4-genet, hvori uttrykking av det modifiserte IL-4-genet er under kontroll av regulatoriske gnagerelementer ved det endogene gnager-IL-4-lokuset.

8. Gnager-ES-cellen ifølge krav 7, hvori gnageren er en mus eller en rotte.
9. Gnager-ES-cellen ifølge krav 7, hvori gnageren er en mus, og hvori erstatningen er en erstatning for et genomisk fragment omfattende ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av et mus-IL-4-gen med et genomisk fragment
5 omfattende ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av det humane IL-4-genet.
10. Fremgangsmåte for å fremstille en gnager, omfattende:
- (a) erstatning av et genomisk fragment av et gnager-IL-4-gen ved et endogent
gnager-IL-4-lokus i en gnager-ES-celle med et genomisk fragment av et humant
10 IL-4-gen for å danne et modifisert IL-4-gen, hvori det humaniserte IL-4-genet koder for et humant IL-4-protein og omfatter ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av det humane IL-4-genet, hvori uttrykking av det modifiserte IL-4-genet er under kontroll av regulatoriske gnagerelementer ved det endogene gnager-IL-4-lokuset; og
15 (b) generering av en gnager fra ES-cellen fra trinn (a).
11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori gnageren er en mus eller en rotte.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori gnageren er en mus, og hvori erstatningen er en erstatning for et genomisk fragment omfattende ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av et mus-IL-4-gen med et genomisk fragment
20 omfattende ekson 1 med utgangspunkt i ATG-initieringskodonet gjennom ekson 4 av det humane IL-4-genet.