



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3823443 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01K 67/027 (2024.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.22
(86)	European Application Nr.	19749891.8
(86)	European Filing Date	2019.07.16
(87)	The European Application's Publication Date	2021.05.26
(30)	Priority	2018.07.16, US, 201862698459 P 2019.06.27, US, 201962867477 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 10591-6707, USA
(72)	Inventor	MURPHY, Andrew J, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707, USA MUJICA, Alexander O., c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707, USA LAI, Ka-Man Venus, 14360 Edgewater Lane NE, Seattle, WA 98125, USA HAXHINASTO, Sokol, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707, USA ZARUHI, Hovhannisyan, c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	RODENT MODELS OF DITRA DISEASE AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/063556, WO-A1-2015/171861, WO-A1-2013/074569 SHIBATA AKITAKA ET AL: "Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA", JOURNAL OF AUTOIMMUNITY, LONDON, GB, vol. 80, 11 February 2017 (2017-02-11), pages 28-38, XP029997134, ISSN: 0896-8411, DOI: 10.1016/J.JAUT.2017.01.007, EDWARD W. COWEN: "DIRA, DITRA, and New Insights Into Pathways of Skin Inflammation : What's in a Name?", ARCHIVES OF DERMATOLOGY, vol. 148, no. 3, March 2012 (2012-03), page 381, XP055622717, US ISSN: 0003-987X, DOI: 10.1001/archdermatol.2011.3014 LI ZHOU ET AL: "Quantitative ligand and receptor binding studies reveal the mechanism of interleukin-36 (IL-36) pathway activation", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 293, no. 2, 27 November 2017 (2017-11-27), pages 403-411, XP055622832, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M117.805739

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. Genmodifisert gnager hvis genom omfatter:

5

(1) et humanisert *Il1rl2*-gen ved et endogent gnager-*Il1rl2*-lokus, hvori det humaniserte *Il1rl2*-genet koder for et humanisert *Il1rl2*-protein som omfatter et ektodomene som har en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyrene 20–335 ifølge SEQ ID NO: 2;

(2) et humant *IL1F6*-gen ved et endogent gnager-*Il1f6*-lokus;

10

(3) et humant *IL1F8*-gen ved et endogent gnager-*Il1f8*-lokus; og

(4) et humant *IL1F9*-gen ved et endogent gnager-*Il1f9*-lokus;

hvori den genmodifiserte gnageren viser deregulert IL-36-signalering.

15 2. Den genmodifiserte gnageren ifølge krav 1, hvori

(i) det humaniserte *Il1rl2*-proteinet omfatter en transmembran-cytoplasmatisk sekvens minst 95 % identisk med den transmembran-cytoplasmatiske sekvensen til det endogene gnager-*Il1rl2*-proteinet; og/eller

20

(ii) det humaniserte *Il1rl2*-proteinet omfatter et signalpeptid som er minst 95 % identisk med signalpeptidet til det endogene gnager-*Il1rl2*-proteinet; og/eller

(iii)

(a) det humane *IL1RL2*-proteinet omfatter aminosyresekvensen som angitt i SEQ ID NO: 2; eller

25

(b) ektodomenet til det humaniserte *Il1rl2*-proteinet omfatter aminosyrene 22–337 ifølge SEQ ID NO: 7; eller

(c) det humaniserte *Il1rl2*-proteinet omfatter aminosyresekvensen som angitt i SEQ ID NO: 7.

30 3. Den genmodifiserte gnageren ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det humaniserte *Il1rl2*-genet er operativt bundet til den endogene gnager-*Il1rl2*-promotoren ved det endogene gnager-*Il1rl2*-loket.4. Den genmodifiserte gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori det humaniserte *Il1rl2*-genet er et resultat av en erstatning av et genomisk fragment av det endogene gnager-*Il1rl2*-genet ved
35 det endogene gnager-*Il1rl2*-loket med en nukleotidsekvens av et humant *IL1RL2*-gen, eventuelt hvori:

(i) nukleotidsekvensen til et humant *IL1RL2*-gen er et genomisk fragment av det humane

IL1RL2-genet som koder for et polypeptid som har minst 95 % identitet i sekvens med aminosyrene 20–335 ifølge SEQ ID NO: 2; videre eventuelt hvori det genomiske fragmentet av det humane *IL1RL2*-genet omfatter eksonene 3–8 av det humane *IL1RL2*-genet; og/eller

(ii) den genomiske sekvensen av det endogene gnager-*Il1rl2*-genet som er igjen etter erstatningen, omfatter eksonene 1–2 og eksonene nedstrøms for ekson 8 til det endogene gnager-*Il1rl2*-genet; og/eller

(iii) det humaniserte *Il1rl2*-genet omfatter eksonene 1–2 av det endogene gnager-*Il1rl2*-genet, eksonene 3–8 av det humane *IL1RL2*-genet og de resterende eksonene nedstrøms for ekson 8 av det endogene gnager-*Il1rl2*-genet.

5. Den genmodifiserte gnageren ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori:

(i) det humane *IL1F6*-genet erstatter det endogene gnager-*Il1f6*-genet ved det endogene gnager-*Il1f6*-loket, og/eller

(ii) det humane *IL1F8*-genet erstatter det endogene gnager-*Il1f8*-genet ved det endogene gnager-*Il1f8*-loket, og/eller

(iii) det humane *IL1F9*-genet erstatter det endogene gnager-*Il1f9*-genet ved det endogene gnager-*Il1f9*-loket.

6. Den genmodifiserte gnageren ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori gnageren er homozygot for hvert av det humaniserte *Il1rl2*-genet, humane *IL1F6*-genet, humane *IL1F8*-genet og humane *IL1F9*-genet.

7. Den genmodifiserte gnageren ifølge krav 6, hvori gnageren viser et forkortet kolon sammenlignet med en gnager av villtype.

8. Fremgangsmåte for å fremstille en genmodifisert gnager, omfattende å modifisere et gnagergenom for å omfatte:

(1) et humanisert *Il1rl2*-gen ved et endogent gnager-*Il1rl2*-loket, hvori det humaniserte *Il1rl2*-genet koder for et humanisert *Il1rl2*-protein som omfatter et ektodomene som har en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyrene 20–335 ifølge SEQ ID NO: 2;

(2) et humant *IL1F6*-gen ved et endogent gnager-*Il1f6*-loket;

(3) et humant *IL1F8*-gen ved et endogent gnager-*Il1f8*-loket; og

(4) et humant *IL1F9*-gen ved et endogent gnager-*Il1f9*-loket; og

å lage en gnager omfattende det modifiserte genomet; hvori den genmodifiserte gnageren viser deregulert IL-36-signalering.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori gnageren omfattende det humaniserte *Il1rl2*-genet ved det endogene gnager-*Il1rl2*-lokuset dannes ved å tilveiebringe en embryonal stamcelle (ES-celle) fra en gnager, sette inn en nukleotidsekvens av et humant *IL1RL2*-gen i gnager-*Il1rl2*-lokuset til ES-cellen fra gnageren for å danne det humaniserte *Il1rl2*-genet ved gnager-*Il1rl2*-lokuset, for derved oppnå en ES-celle fra en gnager omfattende det humaniserte *Il1rl2*-genet, og danne en gnager ved å anvende ES-cellen fra gnageren omfattende det humaniserte *Il1rl2*-genet; eventuelt hvori:

(i) nukleotidsekvensen til et humant *IL1RL2*-gen erstatter et genomisk fragment av gnager-*Il1rl2*-genet ved gnager-*Il1rl2*-lokuset; videre eventuelt hvori nukleotidsekvensen til et humant *IL1RL2*-gen er et genomisk fragment av det humane *IL1RL2*-genet som koder for et polypeptid minst 95 % identisk i sekvens med aminosyrene 20–335 ifølge SEQ ID NO: 2; videre eventuelt hvori det genomiske fragmentet av det humane *IL1RL2*-genet omfatter eksonene 3–8 av det humane *IL1RL2*-genet; og/eller

(ii) den genomiske sekvensen av det endogene gnager-*Il1rl2*-genet som er igjen etter erstatningen, omfatter eksonene 1–2 og/eller eksonene nedstrøms for ekson 8 til det endogene gnager-*Il1rl2*-genet; og/eller

(iii) det humaniserte *Il1rl2*-genet omfatter eksonene 1–2 av det endogene gnager-*Il1rl2*-genet, eksonene 3–8 av det humane *IL1RL2*-genet og de resterende eksonene nedstrøms for ekson 8 av det endogene gnager-*Il1rl2*-genet.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori en gnager omfattende det humaniserte *Il1rl2*-genet og det humane *IL1F6*-genet, det humane *IL1F8*-genet og det humane *IL1F9*-genet dannes ved: å sette inn i ES-cellen fra gnageren omfattende det humaniserte *Il1rl2*-genet:

a) det humane *IL1F6*-genet inn i gnager-*Il1f6*-lokuset til ES-cellen fra gnageren,
 b) det humane *IL1F8*-genet inn i gnager-*Il1f8*-lokuset til ES-cellen fra gnageren, og
 c) det humane *IL1F9*-genet inn i gnager-*Il1f9*-lokuset til ES-cellen fra gnageren, for derved å oppnå en ES-celle fra en gnager omfattende det humaniserte *Il1rl2*-genet, det humane *IL1F6*-genet, det humane *IL1F8*-genet og det humane *IL1F9*-genet, og å danne en gnager ved å anvende ES-cellen fra gnageren omfattende det humaniserte *Il1rl2*-genet, det humane *IL1F6*-genet, det humane *IL1F8*-genet og det humane *IL1F9*-genet; eventuelt hvori:

(i) det humane *IL1F6*-genet, det humane *IL1F8*-genet og det humane *IL1F9*-genet er tilveiebrakt i et sammenhengende nukleinsyremolekyl, og/eller

(ii) det humane *IL1F6*-genet erstatter det endogene gnager-*Il1f6*-genet ved det endogene gnager-*Il1f6*-lokuset; og/eller

(iii) det humane *IL1F8*-genet erstatter det endogene gnager-*Il1f8*-genet ved det endogene

gnager-*Il1f8*-loket, og/eller

(iv) det humane *IL1F9*-genet erstatter det endogene gnager-*Il1f9*-genet ved det endogene gnager-*Il1f9*-loket.

5 11. Isolert celle eller vev til en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7.

12. *Embryonal* stamcelle (ES)-celle fra en gnager omfattende:

- 10 (1) et humanisert *Il1rl2*-gen ved et endogent gnager-*Il1rl2*-loket, hvori det humaniserte *Il1rl2*-genet koder for et humanisert *Il1rl2*-protein som omfatter et ektodomene som har en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyrene 20–335 ifølge SEQ ID NO: 2;
- (2) et humant *IL1F6*-gen ved et endogent gnager-*Il1f6*-loket;
- (3) et humant *IL1F8*-gen ved et endogent gnager-*Il1f8*-loket; og
- (4) et humant *IL1F9*-gen ved et endogent gnager-*Il1f9*-loket.

15

13. Gnagerembryo omfattende ES-cellen ifølge krav 12.

14. Fremgangsmåte for å vurdere den terapeutiske effekten av en kandidatforbindelse for å behandle en sykdom assosiert med deregulert IL-36-signalering, omfattende:

20

å tilveiebringe en gnager ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7,
 å administrere et middel til gnageren for å indusere inflammasjon,
 å administrere en kandidatforbindelse til gnageren, og
 å bestemme om kandidatforbindelsen inhiberer indusert inflammasjon; eventuelt hvori:

25

(i)

- (a) midlet er DSS eller oksazon, og intestinal inflammasjon induseres i gnageren; eller
- (b) midlet er IMQ, og hudinflammasjon induseres i gnageren; og/eller

30

(ii) kandidatforbindelsen er en liten molekylforbindelse, en nukleinsyreinhibitor eller et antistoff.

15. Måltrettende nukleinsyrekonstrukt, omfattende

35

(i) en nukleotidsekvens av et humant *IL1RL2*-gen, flankert av 5'- og 3'-gnagernukleotidsekvenser som er i stand til å mediere homolog rekombinasjon og integrering av nukleotidsekvensen til et humant *IL1RL2*-gen i et gnager-*Il1rl2*-loket for å danne et humanisert *Il1rl2*-gen, hvori det humaniserte *Il1rl2*-genet koder for et humanisert *Il1rl2*-protein

som omfatter et ektodomene som har en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med aminosyrene 20–335 ifølge SEQ ID NO: 2; eller

(ii) en sammenhengende nukleinsyresekvens omfattende et humant *IL1F6*-gen, et humant *IL1F8*-gen og et humant *IL1F9*-gen, hvori den sammenhengende nukleinsyresekvensen flankeres av 5'- og 3'-gnagernukleotidsekvenser i stand til å mediere homolog rekombinasjon og integrering av den sammenhengende nukleinsyresekvensen i gnagerloket som omslutter gnager-*Il1f6*-genet, gnager-*Il1f8*-genet og gnager-*Il1f9*-genet.

16. Gnageren ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 8–10, den isolerte cellen eller vevet ifølge krav 11, den embryonale cellen fra gnageren ifølge krav 12, gnagerembryoet ifølge krav 13, fremgangsmåten ifølge krav 14 eller målrettingskonstruktet ifølge krav 15, hvori gnageren er en mus eller en rotte.