1. Genetiškai modifikuotas graužikas, kurio genomas apima:

(1) humanizuotą *Il1rl2* geną endogeniniame graužiko *Il1rl2* lokuse, kur humanizuotas *Il1rl2* genas koduoja humanizuotą Il1rl2 baltymą, kuris apima ektodomeną, kurio aminorūgščių seka yra bent 95 % tapati SEQ ID Nr. 2 aminorūgštims 20-335;

(2) žmogaus *IL1F6* geną endogeniniame graužiko *Il1f6* lokuse;

(3) žmogaus *IL1F8* geną endogeniniame graužiko *Il1f8* lokuse; ir

(4) žmogaus *IL1F9* geną endogeniniame graužiko *Il1f9* lokuse;

kur genetiškai modifikuotas graužikas pasižymi išderintu IL-36 signaliniu keliu.

2. Genetiškai modifikuotas graužikas pagal 1 punktą, kur

(i) humanizuotas Il1rl2 baltymas apima transmembraninę-citoplazminę seką, bent 95% tapačią endogeninio graužiko Il1rl2 baltymo transmembraninei-citoplazminei sekai; ir (arba)

(ii) humanizuotas Il1rl2 baltymas apima signalinį peptidą, kuris yra bent 95% tapatus endogeninio graužiko Il1rl2 baltymo signaliniam peptidui; ir (arba)

(iii)

(a) žmogaus IL1RL2 baltymas apima aminorūgščių seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 2; arba

(b) humanizuoto Il1rl2 baltymo ektodomenas apima SEQ ID Nr. 7 aminorūgštis 22-337; arba

(c) humanizuotas Il1rl2 baltymas apima aminorūgščių seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 7.

3. Genetiškai modifikuotas graužikas pagal 1 arba 2 punktą, kur humanizuotas *Il1rl2* genas yra funkciškai susietas su endogeniniu graužiko *Il1rl2* promotoriumi endogeniniame graužiko *Il1rl2* lokuse.

4. Genetiškai modifikuotas graužikas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur humanizuotas *Il1rl2* genas gaunamas pakeitus endogeninio graužiko geno *Il1rl2* endogeniniame graužiko *Il1rl2* lokuse genominį fragmentą žmogaus *IL1RL2* geno nukleotidine seka, pasirinktinai, kur:

(i) žmogaus *IL1RL2* nukleotidinė seka yra žmogaus *IL1RL2* geno, koduojančio polipeptidą, pasižymintį bent 95 % sekos tapatumu SEQ ID Nr. 2 aminorūgštimis 20-335, genominis fragmentas; be to, pasirinktinai, kur žmogaus *IL1RL2* geno genominis fragmentas apima žmogaus *IL1RL2* geno 3–8 egzonus; ir (arba)

(ii) endogeninio graužiko *Il1lrl2* geno genominė seka, likusi po pakeitimo, apima endogeninio graužiko *Il1lrl2* geno 1–2 egzonus ir egzonus, esančius kryptimi žemyn nuo 8 egzono; ir (arba)

(iii) humanizuotas *Il1rl2* genas apima endogeninio graužiko *Il1rl2* geno 1-2 egzonus, žmogaus *IL1RL2* geno 3-8 egzonus ir endogeninio graužiko *Il1rl2* geno likusius egzonus, esančius kryptimi žemyn nuo 8 egzono.

5. Genetiškai modifikuotas graužikas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:

(i) žmogaus *IL1F6* genas pakeičia endogeninį graužiko *Il1f6* geną endogeniniame graužiko *Il1f6* lokuse ir (arba)

(ii) žmogaus *IL1F8* genas pakeičia endogeninį graužiko *Il1f8* geną endogeniniame graužiko *Il1f8* lokuse ir (arba)

(iii) žmogaus *IL1F9* genas pakeičia endogeninį graužiko *Il1f9* geną endogeniniame graužiko *Il1f9* lokuse.

6. Genetiškai modifikuotas graužikas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur graužikas yra homozigotinis pagal kiekvieną iš: humanizuoto *Il1rl2* geno, žmogaus *IL1F6* geno, žmogaus *IL1F8* geno ir žmogaus *IL1F9* geno.

7. Genetiškai modifikuotas graužikas pagal 6 punktą, kur graužiko storoji žarna yra sutrumpėjusi, palyginti su laukinio tipo graužiku.

8. Genetiškai modifikuoto graužiko išvedimo būdas, apimantis graužiko genomo modifikavimą tam, kad apimtų:

(1) humanizuotą *Il1rl2* geną endogeniniame graužiko *Il1rl2* lokuse, kur humanizuotas *Il1rl2* genas koduoja humanizuotą Il1rl2 baltymą, kuris apima ektodomeną, kurio aminorūgščių seka yra bent 95 % tapati SEQ ID Nr. 2 aminorūgštims 20-335;

(2) žmogaus *IL1F6* geną endogeniniame graužiko *Il1f6* lokuse;

(3) žmogaus *IL1F8* geną endogeniniame graužiko *Il1f8* lokuse; ir

(4) žmogaus *IL1F9* geną endogeniniame graužiko *Il1f9* lokuse; ir

graužiko, apimančio modifikuotą genomą, išvedimą, kur genetiškai modifikuotas graužikas pasižymi išderintu IL-36 signaliniu keliu.

9. Būdas pagal 8 punktą, kur graužikas apimantis humanizuotą *Il1rl2* geną endogeniniame graužiko *Il1rl2* lokuse yra išvedmas aprūpinant graužiko embrionine kamienine (EK) ląstele, įterpiant žmogaus *IL1RL2* geno nukleotidinę seką į graužiko EK ląstelės graužiko *Il1rl2* lokusą tam, kad susidarytų humanizuotas *Il1rl2* genas graužiko *Il1rl2* lokuse, tokiu būdu gaunant graužiko EK ląstelę, apimančią humanizuotą *Il1rl2* geną ir išvedant graužiką, naudojant graužiko EK ląstelę, apimančią humanizuotą *Il1rl2* geną;

pasirinktinai, kur:

(i) žmogaus *IL1RL2* geno nukleotidinė seka pakeičia graužiko Il1rl2 geno graužiko *Il1rl2* lokuse genominį fragmentą; be to, pasirinktinai, kur žmogaus *IL1RL2* geno nukleotidinė seka yra žmogaus *IL1RL2* geno, koduojančio polipeptidą, pasižymintį bent 95 % sekos tapatumu SEQ ID Nr. 2 aminorūgštimis 20-335, genominis fragmentas; be to, pasirinktinai, kur žmogaus *IL1RL2* geno genominis fragmentas apima žmogaus *IL1RL2* geno 3–8 egzonus; ir (arba)

(ii) endogeninio graužiko geno *Il1rl2* genominė seka, likusi po pakeitimo, apima endogeninio graužiko *Il1rl2* geno 1–2 egzonus ir (arba) egzonus, esančius kryptimi žemyn nuo 8 egzono; ir (arba)

(iii) humanizuotas *Il1rl2* genas apima endogeninio graužiko*Il1rl2* geno 1-2 egzonus, žmogaus *Il1rl2* geno 3-8 egzonus ir endogeninio graužiko *Il1rl2* geno likusius egzonus, esančius kryptimi žemyn nuo 8 egzono.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur graužikas apimantis humanizuotą *Il1rl2* geną ir žmogaus *IL1F6* geną, žmogaus *IL1F8* geną, ir žmogaus *IL1F9* geną, išvedamas:

įterpiant į graužiko EK ląstelę, apimančią humanizuotą *IL1rl2* geną:

a) žmogaus *IL1F6* geną į graužiko EK ląstelės graužiko *Il1f6* lokusą,

b) žmogaus IL1F8 geną į graužiko EK ląstelės graužiko *Il1f8* lokusą ir

c) žmogaus *IL1F9* geną į graužiko EK ląstelės graužiko *Il1f9* lokusą, tokiu būdu gaunant graužiko EK ląstelę, apimančią humanizuotą *Il1rl2* geną, žmogaus *IL1F6* geną, žmogaus *IL1F8* geną, ir žmogaus *IL1F9* geną ir išvedant graužiką, naudojant graužiko EK ląstelę, apimančią humanizuotą *Il1rl2* geną, žmogaus *IL1F6* geną, žmogaus *IL1F8* geną, ir žmogaus *IL1F9* geną; pasirinktinai, kur:

(i) žmogaus *IL1F6* genas, žmogaus *IL1F8* genas, ir žmogaus *IL1F9* genas yra išdėstyti vientisoje nukleorūgšties molekulėje ir (arba)

(ii) žmogaus *IL1F6* genas pakeičia endogeninį graužiko *Il1f6* geną endogeniniame graužiko *Il1f6* lokuse; ir (arba)

(iii) žmogaus *IL1F8* genas pakeičia endogeninį graužiko *Il1f8* geną endogeniniame graužiko *Il1f8* lokuse; ir (arba)

(iv) žmogaus *IL1F9* genas pakeičia endogeninį graužiko *Il1f9* geną endogeniniame graužiko *Il1f9* lokuse.

11. Graužiko pagal bet kurį iš 1-7 punktų išskirta ląstelė arba audinys.

12. Graužiko *embrioninė* kamieninė (EK) ląstelė, apimanti:

(1) humanizuotą *I1lrl2* geną endogeniniame graužiko *I1lrl2* lokuse, kur humanizuotas *I1lrl2* genas koduoja humanizuotą Il1rl2 baltymą, kuris apima ektodomeną, kurio aminorūgščių seka yra bent 95 % tapati SEQ ID Nr. 2 aminorūgštims 20-335;

(2) žmogaus *IL1F6* geną endogeniniame graužiko *Il1f6* lokuse;

(3) žmogaus IL1F8 geną endogeniniame graužiko Il1f8 lokuse; ir

(4) žmogaus *IL1F9* geną endogeniniame graužiko *Il1f9* lokuse;

13. Graužiko embrionas, apimantis EK ląstelę pagal 12 punktą.

14. Junginio kandidato terapinio veiksmingumo įvertinimo būdas, skirtas gydyti ligą, susijusią su išderintu IL-36 signaliniu keliu, apimantis:

graužiko pagal bet kurį iš 1-7 punktų parūpinimą,

agento skyrimą graužikui tam, kad sukelti uždegimą,

junginio kandidato graužikui skyrimą ir

nustatymą, ar junginys kandidatas slopina sukeltą uždegimą; pasirinktinai, kur:

(i)

(a) agentas yra DSS arba oksazolonas ir graužikui yra sukeliamas žarnyno uždegimas; arba

(b) agentas yra IMQ ir graužikui yra sukeliamas odos uždegimas; ir (arba)

(ii) junginys kandidatas yra mažamolekulinis junginys, nukleorūgščių slopiklis arba antikūnas.

15. Nukreipiamas nukleorūgšties konstruktas, apimantis

(i) žmogaus *IL1RL2* geno nukleotidinę seką, ties 5' ir 3' galu supamą graužiko nukleotidinių sekų, galinčių tarpininkauti homologinei rekombinacijai ir žmogaus *IL1RL2* geno nukleotidinės sekos integracijai į graužiko *Il1rl2* lokusą tam, kad susidarytų humanizuotas *Il1rl2* genas, kur humanizuotas *Il1rl2* genas koduoja humanizuotą Il1rl2 baltymą, apimantį ektodomeną, kurio aminorūgščių seka yra bent 95 % tapati SEQ ID Nr. 2; arba

(ii) vientisą nukleorūgščių seką, apimančią žmogaus *IL1F6* geną, žmogaus *IL1F8* geną ir žmogaus *IL1F9* geną, kur vientisą nukleorūgščių seką ties 5' ir 3' galu supa graužiko nukleotidinės sekos, galinčios tarpininkauti homologinei rekombinacijai ir vientisos nukleorūgščių sekos integracijai į graužiko lokusą, apimantį graužiko *Il1f6* geną, graužiko *Il1f8* geną ir graužiko *Il1f9* geną.

16. Graužikas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, būdas pagal bet kurį iš 8-10 punktų, išskirta ląstelė arba audinys pagal 11 punktą, graužiko embrioninė ląstelė pagal 12 punktą, graužiko embrionas pagal 13 punktą, būdas pagal 14 punktą arba nukreipiamas konstruktas pagal 15 punktą, kur graužikas yra pelė arba žiurkė.