



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2282758 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.03.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.11.21
(86)	European Application Nr.	09738534.8
(86)	European Filing Date	2009.04.28
(87)	The European Application's Publication Date	2011.02.16
(30)	Priority	2008.04.29, US, 48865 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	BioArctic AB, Warfvinges väg 35, 112 51 Stockholm, Sverige
(72)	Inventor	LANNFELT, Lars, Vintertullstorgert 28, S-116 43 Stockholm, Sverige BERGSTRÖM, Joakim, Kyrkogårdsgatan 23, S-753 12 Uppsala, Sverige INGELSSON, Martin, Norbyvägen 44B, S-752 39 Uppsala, Sverige GELLERFORS, Pär, Lagmansvägen 13, S-181 63 Lidingö, Sverige
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODIES AND VACCINES FOR USE IN THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC METHODS FOR ALPHA-SYNUCLEIN-RELATED DISORDERS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A-2005/047860, SOUZA J M ET AL: "DITYROSINE CROSS-LINKING PROMOTES FORMATION OF STABLE ALPHA-SYNUCLEIN POLYMERS IMPLICATION OF NITRATIVE AND OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF NEURODEGENERATIVE SYNUCLEINOPATHIES", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 275, no. 24, 16 June 2000 (2000- 06-16), pages 18344-18349, XP001151969, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M000206200, SHTILERMAN MARK D ET AL: "Molecular crowding accelerates fibrillization of alpha-synuclein: could an increase in the cytoplasmic protein concentration induce Parkinson's disease?" BIOCHEMISTRY 26 MAR 2002, vol. 41, no. 12, 26 March 2002 (2002-03-26), pages 3855-3860, XP002546412 ISSN: 0006-2960, MAGUIRE-ZEISS KATHLEEN A ET AL: "HSV Amplicon Expression of Single Chain Antibodies Directed Against alpha-Synuclein Conformers"
------	----------------------	---

MOLECULAR THERAPY : THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE
THERAPY MAY 2004, vol. 9 Suppl 1, May 2004 (2004-05), pages S86-S86, XP002566128
ISSN: 1525-0016, KOSTKA MARCUS ET AL: "Single particle characterization of iron-induced
pore-forming alpha-synuclein oligomers." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 18
APR 2008, vol. 283, no. 16, 18 April 2008 (2008-04-18), pages 10992-11003, XP002566129
ISSN: 0021-9258, WO-A-2007/089862, POUNTNEY DEAN L ET AL: "Annular alpha-synuclein
oligomers are potentially toxic agents in alpha-synucleinopathy. Hypothesis." NEUROTOXICITY
RESEARCH 2005, vol. 7, no. 1-2, 2005, pages 59-67, XP002546323 ISSN: 1029-8428,
NASSTROM T ET AL: "P4-284: Oligomeric amorphous species of alpha-synuclein induce
toxicity in a cellular model" ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE
ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 4, no. 4, 1 July 2008
(2008-07-01), page T754, XP023175257 ISSN: 1552-5260 [retrieved on 2008-07-01], LYNCH
ET AL: "An scFv Intrabody against the Nonamyloid Component of alpha-Synuclein Reduces
Intracellular Aggregation and Toxicity" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB,
vol. 377, no. 1, 5 December 2007 (2007-12-05), pages 136-147, XP022501449 ISSN: 0022-
2836, TROSTCHANSKY ANDRÉS ET AL: "Interaction with phospholipids modulates alpha-
synuclein nitration and lipid-protein adduct formation", BIOCHEMICAL JOURNAL, PORTLAND
PRESS LTD, GB, vol. 393, no. Pt 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 343-349,
XP002546324, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20051277, WO-A-2006/020581, US-A1- 2008
014 194, NÄSSTRÖM TOMAS ET AL: "The lipid peroxidation metabolite 4-oxo-2-nonenal cross-
links alpha-synuclein causing rapid formation of stable oligomers." BIOCHEMICAL AND
BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 23 JAN 2009, vol. 378, no. 4, 23 January
2009 (2009-01-23), pages 872-876, XP002546413 ISSN: 1090-2104 cited in the application,
MAGUIRE-ZEISS ET AL: "Identification of human alpha-synuclein specific single chain
antibodies" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC
PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 349, no. 4, 3 November 2006 (2006-11-03), pages 1198-
1205, XP005660723 ISSN: 0006-291X, WAHLBERG T ET AL: "P2-372: Development of
oligomer-specific alpha-synuclein antibodies" ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF
THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 4, no. 4, 1 July 2008
(2008-07-01), pages T481-T482, XP023174371 ISSN: 1552-5260 [retrieved on 2008-07-01],
WO-A-00/02053, US-A1- 2006 018 918, LEE M ET AL: "Effect of the overexpression of wild-type
or mutant alpha-synuclein on cell susceptibility to insult." JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY
FEB 2001, vol. 76, no. 4, February 2001 (2001-02), pages 998-1009, XP002546325 ISSN: 0022-
3042, ZHOU C ET AL: "A human single-chain Fv intrabody blocks aberrant cellular effects of
overexpressed alpha-synuclein" MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO,
CA, US, vol. 10, no. 6, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 1023-1031, XP004651493 ISSN:
1525-0016, NANNENGA ET AL: "Anti-oligomeric single chain variable domain antibody
differentially affects huntingtin and alpha-synuclein aggregates" FEBS LETTERS, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL, vol. 582, no. 4, 28 January 2008 (2008-01-28), pages 517-522,
XP022473295 ISSN: 0014-5793, WO-A-2004/041067, US-A1- 2006 058 233, DAVIDSON W S
ET AL: "Stabilization of alpha-synuclein secondary structure upon binding to synthetic
membranes." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 17 APR 1998, vol. 273, no. 16, 17
April 1998 (1998-04-17), pages 9443-9449, XP002546326 ISSN: 0021-9258, EMADI
SHARAREH ET AL: "Inhibiting aggregation of alpha-synuclein with human single chain antibody
fragments" BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, PA.; US, vol. 43, no.
10, 16 March 2004 (2004-03-16), pages 2871-2878, XP002517647 ISSN: 0006-2960 [retrieved
on 2004-02-20], PAPACHRONI KATERINA K ET AL: "Autoantibodies to alpha-synuclein in
inherited Parkinson's disease" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, WILEY INTERSCIENCE,
NEW YORK, NY, US, vol. 101, no. 3, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 749-756, XP002530228
ISSN: 0022-3042, US-A1- 2005 203 010, TROSTCHANSKY ANDRÉS ET AL: "Interaction with
phospholipids modulates alpha-synuclein nitration and lipid-protein adduct formation." THE
BIOCHEMICAL JOURNAL 1 JAN 2006, vol. 393, no. Pt 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages
343-349, XP002546324 ISSN: 1470-8728, BERGSTROM J ET AL: "P2-218: Characterization of
early events in the alpha-synuclein aggregation pathway" ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE
JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 4, no.
4, 1 July 2008 (2008-07-01), page T435, XP023174217 ISSN: 1552-5260 [retrieved on 2008-07-
01], EMADI ET AL: "Isolation of a Human Single Chain Antibody Fragment Against Oligomeric
alpha-Synuclein that Inhibits Aggregation and Prevents alpha-Synuclein-induced Toxicity"
JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 368, no. 4, 17 April 2007 (2007-04-
17), pages 1132-1144, XP022030022 ISSN: 0022-2836, WO-A-2006/045037, QIN ZHIJIE ET
AL: "Effect of 4-hydroxy-2-nonenal modification on alpha-synuclein aggregation." THE JOURNAL
OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 23 FEB 2007, vol. 282, no. 8, 23 February 2007 (2007-02-23),

pages 5862-5870, XP002546322 ISSN: 0021-9258 cited in the application, BEYER KATRIN ET AL: "The therapeutical potential of alpha-synuclein antiaggregatory agents for dementia with Lewy bodies" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 15, no. 26, November 2008 (2008-11), pages 2748-2759, XP009110439 ISSN: 0929-8673, MILLER ET AL: "Intrabody applications in neurological disorders: progress and future prospects" MOLECULAR THERAPY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 12, no. 3, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 394-401, XP005472373 ISSN: 1525-0016, US-A1- 2006 259 986

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. Medikament for anvendelse ved behandling av og/eller for forsinkelse av utbruddet av en α -synukleinrelatert lidelse hos et individ, hvor α -synukleinrelatert lidelse er valgt fra gruppen bestående av Parkinsons sykdom, demens med lewylegemer og/eller lewynevritter, Alzheimers sykdom, Downs syndrom, multippelt systematrofi (MSA), andre sykdommer med lewylegemspatologi, Alzheimers sykdomssyndrom, amyotrofisk lateralsklerose, frontotemporal demens, Huntingtons sykdom, prionsykdom, Creutzfeldt-Jakobs sykdom, Gerstmann-Sträussler-Scheinkers syndrom, kuru, dødelig familiær søvnløshet, cerebrovaskulær amyloidose, glaukom, aldersrelatert makuladegenerasjon, psykiatriske syndromer, schizofreni og schizofrenilignende lidelser, medikamentet omfatter et antistoff fremstilt fra en stabilisert, løselig α -synukleinoligomer, og er i stand til å binde en stabilisert, løselig α -synukleinoligomer, den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren har en lavere formasjonshastighet til en uløselig, aggregert form enn en ikke-stabilisert, løselig oligomer av α -synukleinet, hvor α -synukleinoligomeren omfatter α -synuklein av en sekvens valgt fra SEQ ID NO: 1-8, og hvor den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren stabiliseres ved kryssbinding med et proteinkryssbindingsmiddel eller ved binding til et stabiliseringsmiddel.
2. Medikament for anvendelse ifølge krav 1, hvor den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren omfatter stabilisert, løselig α -synukleinprotofibril.
3. Medikament for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor α -synukleinrelatert lidelse er valgt fra gruppen bestående av Parkinsons sykdom, demens med lewylegemer og/eller lewynevritter, Alzheimers sykdom, Downs syndrom, multippelt systematrofi (MSA), andre sykdommer med lewylegemspatologi, og Alzheimers sykdomssyndrom.
4. Medikament for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor α -synukleinrelatert lidelse er Parkinsons sykdom.
5. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor antistoffet er i stand til å binde villtypeløselige α -synukleinoligomerer.
6. Medikament for anvendelse ifølge krav 5, hvor antistoffet har høyere bindingsstyrke til løselige α -synukleinoligomerer sammenlignet med bindingsstyrke til α -synukleinmonomerer og uløselige fibriller.

7. Medikament for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet er blitt samlet fra et ikke-menneskelig dyr til hvilket stabilisert, løselig α -synukleinoligomer var blitt administrert.

5 8. Medikament for anvendelse ifølge krav 1, hvor antistoffet er blitt fremstilt ved hybridomteknologi, fagdisplay, ribosomdisplay, pattedyrcelledisplay eller bakteriell display.

9. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor antistoffet er monoklonalt.

10. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor antistoffet er humant, humanisert, eller modifisert for å redusere antigenisitet hos mennesker.

15 11. Medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren omfatter en α -synukleinprotefibrill modifisert med et hydrofobt, organisk middel omfattende et aldehyd, en mettet, umettet, eller flerumettet fettsyre, eller en kombinasjon derav, et ikke-ionisk rensmiddel eller et zwitterionisk rensmiddel, eller en hvilken som helst kombinasjon derav, minst én forbindelse valgt fra gruppen bestående av triglyserider, fosfolipider, sfingolipider, gangliosider, kolesterol, kolesterolestere, langkjedealkoholer, og en hvilken som helst kombinasjon derav, eller et gallsyrederivat valgt fra gruppen bestående av deoksykolat, kolat og taurokolat, og en hvilken som helst kombinasjon derav, eller den stabiliserte α -synukleinprotefibrillen omfatter en α -synukleinprotefibrill modifisert med 1- α -hydroksey-sekosterol eller kryssbundet med minst ett proteinkryssbindingsmiddel valgt fra gruppen bestående av disuksinimidyltartrat, bis-sulfosuksinimidylsuberimidat og 3,3-ditiobis-sulfosuksinimidylpropionat, og en hvilken som helst kombinasjon derav.

30 12. Antistoff i stand til å binde en stabilisert, løselig α -synukleinoligomer, den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren har en lavere formasjonshastighet til en ikke-løselig, aggregert form enn til en ikke-stabilisert, løselig oligomer av α -synukleinet, hvor antistoffet er fremstilt fra den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren, hvor den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren omfatter α -synuklein av en sekvens

valgt fra SEQ ID NO: 1-8, og hvor den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren stabiliseres ved kryssbinding med et proteinkryssbindingsmiddel eller ved binding til et stabiliseringsmiddel.

- 5 13. Medikament for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller antistoff ifølge krav 12, hvor antistoffet er i stand til å binde en stabilisert α -synukleinprotefibrill med en molekylvekt på 2000 Da.
- 10 14. Medikament for anvendelse ifølge krav 11 eller 13, eller antistoff ifølge krav 12 eller 13, hvor den stabiliserte α -synukleinprotefibrillen omfatter ent α -synukleinprotefibrill modifisert med et hydrofobt, organisk middel valgt fra gruppen bestående av 4-hydroksy-2-nonenal, malondialdehyd, 4-okso-2-nonenal, og akrolein, og en hvilken som helst kombinasjon derav.
- 15 15. Fremgangsmåte for å detektere løselig α -synuklein in vitro, omfattende å tilsette antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 12-14 til en biologisk prøve omfattende eller som antas å omfatte løselig α -synuklein; og detektere og måle en konsentrasjon av et hvilket som helst kompleks fremstilt mellom antistoffet og løselig α -synuklein.
- 20 16. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff for å forsinke et utbrudd av eller for behandling av en α -synukleinrelatert lidelse hos et individ, hvor α -synukleinrelatert lidelse er valgt fra gruppen bestående av Parkinsons sykdom, demens med lewylegemer og/eller lewynevritter, Alzheimers sykdom, Downs syndrom, multippelt systematrofi (MSA), andre sykdommer med lewylegemspatologi, Alzheimers sykdoms-
- 25 syndrom, amyotrofisk lateralsklerose, frontotemporal demens, Huntingtons sykdom, prionsykdom, Creutzfeldt-Jakobs sykdom, Gerstmann-Sträussler-Scheinkers syndrom, kuru, dødelig familiær søvnløshet, cerebrovaskulær amyloidose, glaukom, aldersrelatert makuladegenerasjon, psykiatriske syndromer, schizofreni og schizofrenilignende lidelser, og hvor antistoffet eller fragmentet derav binder en stabilisert, løselig α -synukleinoligomer, den stabiliserte, løselige α -synukleinoligomeren har en lavere formasjonshastighet til en ikke-løselig, aggregert form enn en ikke-stabilisert, løselig oligomer av α -synuklein, fremgangsmåten omfatter administrering av et antigen til et ikke-humant dyr; og oppsamling av antistoff fremstilt mot antigenet, antigenet om-
- 30 fatter en stabilisert, løselig α -synukleinoligomer med en lavere formasjonshastighet til en ikke-løselig, aggregert form enn en ikke-stabilisert, løselig oligomer av α -synuklein, hvor α -synukleinoligomeren omfatter α -synuklein av en sekvens valgt fra
- 35

SEQ ID NO: 1-8, og hvor den stabiliserte, løselige α -synukleolinoligomeren stabiliseres ved kryssbinding med et proteinkryssbindingsmiddel eller ved binding til et stabiliseringsmiddel.