



NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.10.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.05.06
(86)	European Application Nr.	09795723.7
(86)	European Filing Date	2009.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2011.10.05
(30)	Priority	2008.12.19, EP, 08022188 2008.12.19, US, 139253 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 SM TR
(62)	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Biogen International Neuroscience GmbH, Landis + Gyr-Strasse 3, 6300 Zug, CH-Sveits University of Zurich, Prorektorat Forschung Rämistrasse 71, 8006 Zurich, CH-Sveits
(72)	Inventor	WEIHOFEN, Andreas, Thurwiesenstrasse 15a, CH-8037 Zurich, CH-Sveits GRIMM, Jan, Bürglistrasse 16, CH-8600 Dübendorf, CH-Sveits NITSCH, Roger, langwisstr. 27, CH-8126 Zumikon, CH-Sveits HOCK, Christoph, Rietstr. 43, CH-8703 Erlenbach, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	HUMAN ANTI-ALPHA-SYNUCLEIN AUTOANTIBODIES
(56)	References Cited:	NEFF FRAUKE ET AL: "Immunotherapy and naturally occurring autoantibodies in neurodegenerative disorders." AUTOIMMUNITY REVIEWS JUN 2008, vol. 7, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 501-507, XP022732412 ISSN: 1568-9972 PAPACHRONI KATERINA K ET AL: "Autoantibodies to alpha-synuclein in inherited Parkinson's disease." JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY MAY 2007, vol. 101, no. 3, May 2007 (2007-05), pages 749-756, XP002530228 ISSN: 0022-3042 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 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 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]

ELISA A WAXMAN ET AL: "Characterization of antibodies that selectively detect β -synuclein in pathological inclusions" ACTA NEUROPATHOLOGICA, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 116, no. 1, 15 April 2008 (2008-04-15), pages 37-46, XP019628809 ISSN: 1432-0533

GIASSON B I ET AL: "A Panel of Epitope-Specific Antibodies Detects Protein Domains Distributed Throughout Human α -Synuclein in Lewy Bodies of Parkinson's Disease" JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH, WILEY-LISS, US, vol. 59, 1 February 2000 (2000-02-01), pages 528-533, XP003016506 ISSN: 0360-4012

ZHANG L ET AL: "Semi-quantitative analysis of α -synuclein in subcellular pools of rat brain neurons: An immunogold electron microscopic study using a C-terminal specific monoclonal antibody" BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1244, 9 December 2008 (2008-12-09), pages 40-52, XP025679551 ISSN: 0006-8993 [retrieved on 2008-09-04]

LIPPA C F ET AL: "ANTIBODIES TO ALPHA-SYNUCLEIN DETECT LEWY BODIES IN MANY DOWN'S SYNDROME BRAINS WITH ALZHEIMER'S DISEASE" ANNALS OF NEUROLOGY, JOHN WILEY AND SONS, BOSTON, US, vol. 45, no. 3, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 353-357, XP008074304 ISSN: 0364-5134

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. Humant, monoklonalt anti- α -synuclein-antistoff eller α -synucleinbindende fragment derav, der antistoffet eller det α -synucleinbindende fragmentet derav i sin variabelregion omfatter en VH CDR1 som omfatter aminosyresekvensen med restene 31-35 ifølge SEQ ID nr. 9, en VH CDR2 som omfatter aminosyresekvensen med restene 50-68 ifølge SEQ ID nr. 9, en VH CDR3 som omfatter aminosyresekvensen med restene 101-102 ifølge SEQ ID nr. 9, en VL CDR1 som omfatter aminosyresekvensen med restene 23-33 ifølge SEQ ID nr. 12, en VL CDR2 som omfatter aminosyresekvensen med restene 49-55 ifølge SEQ ID nr. 12, og en VL CDR3 som omfatter aminosyresekvensen med restene 88-98 ifølge SEKV ID nr. 12.
2. Antistoff eller α -synucleinbindende fragment derav ifølge krav 1, der VH-regionen omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 9 og der VL-regionen omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 12.
3. Antistoff eller α -synucleinbindende fragment derav ifølge krav 1, der VH-regionen omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 10 og der VL-regionen omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID nr. 13.
4. Polynukleotid som koder for antistoffet eller det α -synucleinbindende fragmentet derav ifølge ethvert av kravene 1 til 3.
5. Vektor omfattende polynukleotidet ifølge krav 4.
6. Vertselle omfattende vektoren ifølge krav 5.
7. Fremgangsmåte for fremstilling av et anti- α -synuclein-antistoff eller fragment derav, der nevnte fremgangsmåte omfatter
 - (a) dyrke cellen ifølge krav 6, og
 - (b) isolere nevnte antistoff eller fragment derav fra kulturen.
8. Anti- α -synucleinantistoff eller fragment derav kodet for av polynukleotidet ifølge krav 4, eller som kan oppnås ved fremgangsmåten ifølge krav 7.

9. Antistoff eller α -synucleinbindende fragment derav ifølge ethvert av kravene 1 til 3 eller 8, som er
- 5 (i) påvisbart merket, der det påvisbare merket er valgt fra gruppen bestående av et enzym, en radioisotop, et fluorogen og et tungmetall, eller
- (ii) festet til et medikament.
- 10 10. Sammensetning omfattende antistoffet eller det α -synucleinbindende fragmentet derav ifølge ethvert av kravene 1 til 3, 8 eller 9, polynukleotidet ifølge krav 4, vektoren ifølge krav 5 eller cellen ifølge krav 6, der sammensetningen er
- 15 (i) en farmasøytisk sammensetning som ytterligere omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer, eller
- (ii) en diagnostisk sammensetning som ytterligere omfatter ett eller flere immuno- eller nukleinsyre-basert diagnostisk reagens.
- 20 11. Antistoff eller α -synucleinbindende fragment derav ifølge ethvert av kravene 1 til 3, 8 eller 9, for anvendelse i behandling eller forebygging av en synucleinopatisk sykdom hos et individ, der den synucleinopatiske sykdommen er valgt fra gruppen som består av
- 25 Parkinsons sykdom (PD), Parkinsons sykdom demens (PDD), demens med Lewy-legemer (DLB), Lewy-legeme-varianten av Alzheimers sykdom (LBV, AD), multipel-systematrofi (MSA), ren autonomsvikt (PAF), neurodegenerering med hjerne-jernakkumulering type-1 (NBIA-1), Alzheimers sykdom, Picks sykdom, juvenilt-oppstått generalisert neuroaksonal dystrofi (Hallervorden-Spatz sykdom),
- 30 amyotrofisk lateral sklerose, traumatisk hjerneskade og Down syndrom.
12. Antistoff eller α -synucleinbindende fragment derav ifølge krav 3 for anvendelse ifølge krav 11, der den synucleinopatiske sykdommen er Parkinsons sykdom.
- 35 13. Fremgangsmåte for diagnostisering eller overvåkning av progresjonen til en synucleinopatisk sykdom hos et individ, der fremgangsmåten omfatter:
- 40 (a) bestemme et nivå av α -synuclein i en prøve fra individet som skal diagnostiseres med antistoffet eller det α -synucleinbindende fragmentet derav ifølge ethvert av kravene 1 til 3, 8 eller 9, og

- (b) sammenligne nivået av α -synucleinet med en referansestandard som indikerer nivået av α -synucleinet i ett eller flere kontrollindivider, der en forskjell eller likhet mellom nivået av α -synucleinet og referansestandardens indikerer at individet har en synucleinopatisk sykdom, der den synucleopatiske sykdommen er valgt fra gruppen som består av Parkinsons sykdom (PD), Parkinsons sykdom demens (PDD), demens med Lewy-legemer (DLB), Lewy-legeme-varianten av Alzheimers sykdom (LBV, AD), multippel-systematrofi (MSA), ren autonom svikt (PAF), neurodegenerering med hjerne-jernakkumulering type-1 (NBIA-1), Alzheimers sykdom, Picks sykdom, juvenilt-oppstått generalisert neuroaksonal dystrofi (Hallervorden-Spatz sykdom), amyotrofisk lateral sklerose, traumatisk hjerneskade og Down syndrom.
14. Sett for diagnostiseringen av en synucleinopatisk sykdom, der nevnte sett omfatter antistoffet eller det α -synucleinbindende fragmentet derav ifølge ethvert av kravene 1 til 3, 8 eller 9, polynukleotidet ifølge krav 4, vektoren ifølge krav 5 eller cellen ifølge krav 6 med reagenser og/eller instruksjoner for anvendelse.
15. Sammensetning omfattende antistoffet eller det α -synucleinbindende fragmentet derav ifølge ethvert av kravene 1 til 3, 8 eller 9 festet til et terapeutisk eller diagnostisk middel for anvendelse i in vivo-påvisningen av α -synuclein, eller for å målstyre et terapeutisk og/eller diagnostisk middel mot α -synuclein i den humane kroppen eller dyrekroppen, der α -synuclein blir påvist med positronemisjonstomografi (PET), enkeltfotonemisjonstomografi (SPECT), nær infrarødt (NIR)-optisk avbildning, magnetisk resonansavbildning (MRI), eller en kombinasjon derav.
16. Fremgangsmåte for overvåkning av progresjonen av en synucleinopatisk sykdom eller en respons på en synucleinopatisk sykdomsbehandling hos et individ, omfattende:
- (a) kontakte en biologisk prøve med antistoffet eller et α -synucleinbindende fragment derav ifølge ethvert av kravene 1 til 3, 8 eller 9, og
- (b) påvise antistoffet eller det α -synucleinbindende fragmentet derav, der den synucleinopatiske sykdommen er valgt fra gruppen som består av Parkinsons sykdom (PD), Parkinsons sykdom demens (PDD), demens med Lewy-legemer (DLB), Lewy-legeme-varianten av Alzheimers sykdom (LBV, AD), multippel-systematrofi (MSA), ren autonom svikt (PAF), neurodegenerering med hjerne-jernakkumulering type-1 (NBIA-1), Alzheimers sykdom, Picks sykdom, juvenilt-oppstått generalisert

neuroaksonal dystrofi (Hallervorden-Spatz sykdom), amyotrofisk lateral sklerose, traumatisk hjerneskade og Down syndrom.