(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 2417158 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.02
(86)	European Application Nr.	10712681.5
(86)	European Filing Date	2010.04.06
(87)	The European Application's Publication Date	2012.02.15
(30)	Priority	2009.04.10, US, 168411 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
	Designated Extension States:	AL BA ME RS
(73)	Proprietor	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US-USA
(72)	Inventor	CHEDID, Marcio, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US-USA DARLING, Ryan, James, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US-USA GALVIN, Rachelle, Jeanette, Eli Lilly and CompanyLilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US-USA SWANSON, Barbara, Anne, 1402 Willowspring Drive North, Encinitas, CA 92024, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **DKK-1 ANTIBODIES**

(56) References Cited:

YACCOBY SHMUEL ET AL: "Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US LNKD- DOI:10.1182/BLOOD-2006-09-047712, vol. 109, no. 5, 1 March 2007 (2007-03-01) , pages 2106-2111, XP002486200 ISSN: 0006-4971 [retrieved on 2006-10-26]

ETTENBERG SETH A ET AL: "BHQ880, a novel anti-DKK1 neutralizing antibody, inhibits tumor-induced osteolytic bone disease" PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 49, 1 April 2008 (2008-04-01), page 947, XP009134334 ISSN: 0197-016X

HEATH DEBORAH J ET AL: "Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma" JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US LNKD- DOI:10.1359/JBMR.081104, vol. 24, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 425-436, XP009134333 ISSN: 0884-0431 [retrieved on 2009-12-04]

FILIPPO CARACI ET AL: "The Wnt Antagonist, Dickkopf-1, as a Target for the Treatment of Neurodegenerative Disorders" NEUROCHEMICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC

PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE LNKD- DOI:10.1007/S11064-008-9710-0, vol. 33, no. 12, 22 April 2008 (2008-04-22), pages 2401-2406, XP019647587 ISSN: 1573-6903
HALL CHRISTOPHER L ET AL: "Dickkopf-1 expression increases early in prostate cancer development and decreases during progression from primary tumor to metastasis" PROSTATE, WILEY-LISS, NEW YORK, NY, US LNKD- DOI:10.1002/PROS.20805, vol. 68, no. 13, 15 September 2008 (2008-09-15), pages 1396-1404, XP009134318 ISSN: 0270-4137 [retrieved on 2008-06-16]
TERPOS E: "Antibodies to dickkopf-1 protein" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB LNKD- DOI:10.1517/13543776.16.10.1453, vol. 16, no. 10, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 1453-1458, XP002486202 ISSN: 1354-3776
ZHOU XIAO-LEI ET AL: "Downregulation of Dickkopf-1 is responsible for high proliferation of breast cancer cells via losing control of Wnt/beta-catenin signaling" ACTA PHARMACOLOGICA SINICA, vol. 31, no. 2, February 2010 (2010-02), pages 202-210, XP009134321
KRAJ MARIA: "Multiple myeloma bone disease and novel anti-myeloma agents" ACTA HAEMATOLOGICA POLONICA, vol. 39, no. 2, 2008, pages 163-178, XP009134337 ISSN: 0001-5814
DIARRA DANIELLE ET AL: "Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling" NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US LNKD- DOI:10.1038/NM1538, vol. 13, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 156-163, XP002486201 ISSN: 1078-8956 [retrieved on 2007-01-21]
WO-A1-2008/097510 B1
WO-A2-2006/015373 B1
WO-A2-2007/084344 B1
FULCINITI MARIATERESA ET AL: "Anti-DKK1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, UNITED STATES LNKD- DOI:10.1182/BLOOD-2008-11-191577, vol. 114, no. 2, 9 July 2009 (2009-07-09), pages 371-379, XP009134332 ISSN: 1528-0020 [retrieved on 2009-05-05]
GAVRIATOPOULOU MARIA ET AL: "Dickkopf-1: a suitable target for the management of myeloma bone disease." EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS JUL 2009 LNKD- PUBMED:19530987, vol. 13, no. 7, July 2009 (2009-07), pages 839-848, XP009134320 ISSN: 1744-7631

Patentkrav

1. Humant konstruert DKK-1-antistoff eller antigen-bindende fragment derav, omfattende en variabel region i lettkjeden (LCVR) og en variabel region i tungkjeden (HCVR), hvori LCVR-en omfatter CDR-er LCDR1, LCDR2 og LCDR3, og HCVR-en omfatter CDR-er HCDR1, HCDR2 og HCDR3, hvori LCDR1 er SEQ ID NO: 5, LCDR2 er SEQ ID NO: 8, LCDR3 er SEQ ID NO: 7, HCDR1 er SEQ ID NO: 1, HCDR2 er SEQ ID NO: 2, og HCDR3 is SEQ ID NO:4 for anvendelse i behandling av kreft.

2. Humant konstruert DKK-1-antistoff eller antigen-bindende fragment derav, for anvendelse ifølge krav 1, hvori kreften er valgt fra multippelt myelom, brystkreft og ikke-småcellet lungekreft.

3. Humant konstruert DKK-1-antistoff for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvori LCVR-en omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 14, og HCVR-en omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 12.

4. Humant konstruert DKK-1-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det humane konstruerte DKK-1-antistoffet omfatter en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 18 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 20.

5. Humant konstruert DKK-1-antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende to lettkjeder hvori hver lettkjede omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 20, og to tungkjeder hvori hver tungkjede omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 18.

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende det humane konstruerte DKK-1-antistoffet eller antigen-bindende fragment derav, omfattende en variabel region i lettkjeden (LCVR) og en variabel region i tungkjeden (HCVR), hvori LCVR-en omfatter CDR-er LCDR1, LCDR2 og LCDR3, og HCVR-en omfatter CDR-er HCDR1, HCDR2 og HCDR3, hvori LCDR1 er SEQ ID NO: 5, LCDR2 er SEQ ID NO: 8, LCDR3 er SEQ ID NO: 7, HCDR1 er SEQ ID NO: 1, HCDR2 er SEQ ID NO: 2, og HCDR3 er SEQ ID NO:4 sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer, tynner eller eksipient for anvendelse i behandling av kreft.

7. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 6 i behandling av kreft, hvori kreften er valgt fra multippelt myelom, brystkreft og ikke-småcellet lungekreft.

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6 eller krav 7, ytterligere eventuelt omfattende andre terapeutiske ingredienser.