



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2426143 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.10.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.06.28
(86)	European Application Nr.	11184418.9
(86)	European Filing Date	2008.01.07
(87)	The European Application's Publication Date	2012.03.07
(30)	Priority	2007.01.05, EP, 07000211 2007.10.17, EP, 07020341 2007.01.05, US, 878831 P 2007.06.11, US, 934291 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 MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(62)	Divided application	EP2099826, filing date 2008.01.07
(73)	Proprietor	University of Zurich, Rämistr. 71, 8006 Zurich, CH-Sveits
(72)	Inventor	Nitsch, Roger, Prof. Dr., Langwisstr. 27, 8126 Zumikon, CH-Sveits Hock, Christoph, Prof., Rietstrasse 43, 8703 Erlenbach, CH-Sveits Esslinger, Christoph, Dr., Witikonstrasse 70, 8032 Zurich, CH-Sveits Knobloch, Marlen, Rue du Centre 22, 1131 Tolochenaz, CH-Sveits Tissot, Kathrin, Kraillinger Weg 69, 82061 Neuried, DE-Tyskland Grimm, Jan, Dr., Bürglistr. 16, 8600 Dübendorf, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	Method of providing disease-specific binding molecules and targets
------	-------	---

(56)	References Cited:	EP-A- 1 172 378 WO-A-2005/018424 WO-A-2006/103116 US-A1- 2006 235 207 SIMPSON J ET AL: "Autoantibodies to Alzheimer and normal brain structures from virus-transformed lymphocytes.", JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY NOV 1986, vol. 13, no. 1, November 1986 (1986-11), pages 1-8, XP002430383, ISSN: 0165-5728 WEKSLER M E ET AL: "Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals", EXPERIMENTAL GERONTOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB, vol. 37, no. 7, July 2002 (2002-07), pages 943-948, XP002903206, ISSN: 0531-5565 DU Y ET AL: "Human anti-beta-amyloid antibodies block beta-amyloid fibril formation and
------	-------------------	--

prevent beta-amyloid-induced neurotoxicity", BRAIN, OXFORD UNIVERSITY PRESS, OXFORD, GB, vol. 126, no. 9, September 2003 (2003-09), pages 1935-1939, XP002360367, ISSN: 0006-8950

GEYLIS V ET AL: "Human monoclonal antibodies against amyloid-beta from healthy adults", NEUROBIOLOGY OF AGING, TARRYTOWN, NY, US, vol. 26, no. 5, May 2005 (2005-05), pages 597-606, XP004748495, ISSN: 0197-4580

HYMAN B T ET AL: "Autoantibodies to Amyloid-beta and Alzheimer's Disease", ANNALS OF NEUROLOGY, BOSTON, US, vol. 49, no. 6, 2001, pages 808-810, XP001030614, ISSN: 0364-5134

GEYLIS ET AL: "Immunotherapy of Alzheimer's disease (AD): From murine models to anti-amyloid beta (Abeta) human monoclonal antibodies", AUTOIMMUNITY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 5, no. 1, January 2006 (2006-01), pages 33-39, XP005203566, ISSN: 1568-9972

SIMPSON J ET AL: "Antibodies to normal and Alzheimer human brain structures from non-immunised mice of various ages.", FEBS LETTERS 8 JUN 1987, vol. 217, no. 1, 8 June 1987 (1987-06-08), pages 62-64, XP002430384, ISSN: 0014-5793

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. Fremgangsmåte for isolering av et monoklonalt antistoff som er spesifikt for en forstyrrelsesassosiert patologisk variantform av et endogent protein omfattende:

5

- (a) utsette en prøve fra en kultur av hukommelses-B-celler fra et individ som er fenotypisk frisk men som er rammet av eller som har en risiko for å utvikle en neurologisk forstyrrelse som er kjennetegnet ved patologiske proteinstrukturer av den patologiske variantformen av det endogene proteinet, eller en pasient med en klinisk uvanlig stabil sykdomsutvikling av forstyrrelsen for en eksemplar som oppviser patologiske strukturer av den patologiske variantformen av det endogene proteinet, 10
- (b) identifisere i prøven tilstedeværelsen av et antistoff som binder til nevnte eksemplar men ikke til tilsvarende vev fra et friskt individ uten slike patologiske strukturer, 15
- (c) oppnå immunoglobulingenrepertoaret for antistoffer fra nevnte hukommelses-B-celler fra prøven som har blitt identifisert å inneholde antistoffer som binder til nevnte eksemplar men ikke til det tilsvarende vevet fra et friskt individ uten slike patologiske strukturer omfattende trinnene å: 20
 - (i) oppnå mRNA fra nevnte hukommelses-B-celler,
 - (ii) oppnå cDNA fra mRNA i trinn (i), og
 - (iii) benytte primerforlengelsesreaksjon for å amplifisere fra nevnte cDNA fragmentene som tilsvarer tungkjedene (HC) og kappa-/lambda-lettkjedene (LC) for nevnte antistoffer, 25
- (d) benytte HC- og LC-sekvensene oppnådd i (c) for å uttrykke nevnte antistoffer, og
- (e) isolere antistoffet som spesifikt binder til patologisk endret vev avledet fra en human pasient eller dyremodell for forstyrrelsen, der vevet omfatter patologiske proteinstrukturer av proteinet, men ikke til vev fra et friskt individ uten slike patologiske strukturer. 30

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, der det patologiske vevet stammer fra humane pasienter som lider av neurodegenerative sykdommer, proteinfeilfoldings-sykdommer, vevsamyloidose eller andre sykdommer relatert til patologiske deponeringer.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, der henholdsvis nevnte pasient og individ er et menneske.
4. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 til 3, der nevnte pasient har blitt bestemt å være rammet av en fremdeles ikke manifestert forstyrrelse eller har risiko for å utvikle forstyrrelsen ved tilstedeværelsen eller fraværet av en surrogatmarkør, fortrinnsvis der nevnte surrogatmarkør er valgt fra gruppen som består av høy alder, hjerne-amyloidbelastning, ApoE-genotype, APP-genotype, PS1-genotype, nivåer i kroppsvæsker med Abetapeptide, isoprostaner, Tau og fosfo-Tau.
5. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 til 4, der nevnte forstyrrelse er Alzheimers sykdom.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, der prøven blir oppnådd fra en pasient som oppfyller de følgende kriteriene:
- (i) er 65 år gammel eller eldre,
 - (ii) har full kognitiv kapasitet og god helse, og
 - (iii) har ingen kliniske tegn på demens, eller
 - (iv) har uvanlig langsom sykdomsprogresjon på tross av tilstedeværelsen av en etablert klinisk diagnose av sannsynlig Alzheimers sykdom.