



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2496691 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/16 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.22
(86)	European Application Nr.	10827655.1
(86)	European Filing Date	2010.11.02
(87)	The European Application's Publication Date	2012.09.12
(30)	Priority	2009.11.02, US, 257458 P 2010.08.04, US, 370752 P
(84)	Designated Contracting States:	AL 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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	University of Washington, UW Center for Commercialization 4311 11th Avenue N.E., Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, US-USA
(72)	Inventor	LEDBETTER, Jeffrey, A., C/O UNIVERSITY OF WASHINGTON Uw Center For Commercialization4311 11th Avenue N.e. Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, US-USA HAYDEN-LEDBETTER, Martha, C/o University Of Washington Center for Commercialization4311 11th Avenue N.E. Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, US-USA ELKON, Keith, C/o University Of Washington Uw Center For Commercialization4311 11th Avenue N.e. Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, US-USA SUN, Xizhang, C/o University Of Washington Uw Center For Commercialization 4311 11th Avenue N.e. Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	THERAPEUTIC NUCLEASE COMPOSITIONS AND METHODS
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/015345 WO-A2-2005/063815 US-A- 5 453 269 US-A- 5 989 830 US-A1- 2005 054 832 US-A1- 2005 158 307 US-A1- 2006 040 262 US-A1- 2009 148 447 US-A1- 2009 258 005 US-B1- 6 716 974 DWYER MARY A ET AL: "Expression and characterization of a DNase I-Fc fusion enzyme", 2 April 1999 (1999-04-02), JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, VOL. 274, NR. 14, PAGE(S) 9738-9743, XP002697473, ISSN: 0021-9258 * page 9738, right-hand column, paragraph 3 * * page 9739, left-hand column, paragraph 1 * * page 9741, left-hand column,

paragraph 1 * * page 9742, right-hand column, paragraph 2 *

MACANOVIC M ET AL: "The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in NZB/W F1 hybrid mice; studies with recombinant murine DNase and with dexamethasone.", November 1996 (1996-11), CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY NOV 1996, VOL. 106, NR. 2, PAGE(S) 243 - 252, XP002697474, ISSN: 0009-9104 * page 246, right-hand column, paragraph 2 - page 247, left-hand column, paragraph 1 *

DATABASE GENBANK 20 November 1998 XP008157515 Database accession no. CAA11830. MENZEL ET AL.: 'Human antibody RNase fusion protein targeting CD30+ lymphomas' BLOOD vol. 111, no. 7, 01 April 2008, pages 3830 - 3837, XP008157518

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. Et polypeptid som omfatter en RNase og et variant Fc-domene, hvor RNasen er
5 operativt koplet, eventuelt med en linker, til det varierte Fc-domenet, hvor variant Fc-
domenet er en variant humant IgG1 Fc-domene som omfatter en aminosyre-substitusjon
som reduserer binding, sammenlignet med villtype, til en Fcy-reseptor eller et
komplement-protein eller begge deler, hvor polypeptidet har en redusert effektorfunksjon
som eventuelt er valgt fra gruppen bestående av opsonisering, fagocytose, komplement-
10 avhengig cytotoksisitet og antistoffavhengig cellulær cytotoksisitet.
2. Polypeptidet i følge krav 1, hvor:
(a) RNasen er en human RNase, slik som en human-pankreatisk RNase 1; og/eller
(b) Fc-domenet omfatter et hengsel-domene, et CH2-domene og et CH3-domene;
15 og/eller
(c) en ledersekvens, slik som det humane VK3LP peptidet, er koplet til den N-
terminale ende av RNasen.
3. Polypeptidet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor:
20 (a) Fc-domenet omfatter et modifisert hengsel-domene som omfatter minst én
substitusjon, eventuelt hvor det modifiserte hengsel-domenet omfatter en
mutasjon i ett eller flere av de tre hengsel-cysteinene, slik som SCC eller SSS;
og/eller
(b) hvor Fc-domenet omfatter et modifisert CH2-domene som omfatter minst én
25 substitusjon, eventuelt der substitusjonen er valgt fra gruppen bestående av
P238S, P331S, N297S eller en kombinasjon derav.
4. Polypeptidet ifølge i krav 1 eller krav 2, hvor
(a) RNasen omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med
30 aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 149, eventuelt uten dens ledersekvens,
eller består av 100 eller flere sammenhengende aminosyrer fra SEQ ID NO: 149;
og/eller
(b) Fc-domenet omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % eller 98 % identisk med aminosyresekvensen
35 angitt i SEQ ID NO: 145, eventuelt omfattende et modifisert hengsel-domene som
omfatter minst én substitusjon, eventuelt hvor det modifiserte hengsel-domenet
omfatter en mutasjon i ett eller flere av de tre hengsel-cysteinene, slik som SCC

eller SSS; og/eller som eventuelt omfatter én eller flere Fc-mutasjoner valgt fra P238S, P331S, K322S, og N279S.

5. Polypeptidet ifølge krav 1, hvor:

5 polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % eller 98 % identisk med aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 163, eventuelt uten dens ledersekvens; eller
polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % eller 98 % identisk med aminosyresekvensen angitt i
10 SEQ ID NO: 161, eventuelt uten dens ledersekvens;
eventuelt hvor Fc-domenet omfatter et modifisert hengsel-domene som omfatter minst én substitusjons, eventuelt hvor det modifiserte hengsel-domenet omfatter en mutasjon i ett eller flere av de tre hengsel-cysteinene, slik som SCC eller SSS; og/eller et modifisert CH2-domene som omfatter i det minste én substituent valgt
15 fra gruppen bestående av P238S, P331S, N297S eller kombinasjon derav.

6. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor:

RNasen er operativt koplet til Fc-domene via et linker-domene, eventuelt hvor linker-domenet er en polypeptid-linker, slik som en Gly-Ser-linker; og/eller
20 hvor RNasen er operativt koplet til den N-terminale enden av Fc-domenet, eventuelt sammen med en linker; og/eller
hvor RNasen er operativt koplet til den C-terminale enden av Fc-domenet, eventuelt sammen med en linker; og/eller
hvor polypeptidet omfatter en human VK3LP-peptid-ledersekvens koplet til den N-
25 terminale enden av RNasen.

7. En sammensetning som omfatter polypeptidet ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

30 **8.** Et nukleinsyremolekyl som koder for polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

9. En rekombinant ekspresjonsvektor omfattende et nukleinsyremolekyl ifølge krav 8.

35

10. En vertscelle som er transformert med den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 9.

11. En fremgangsmåte for fremstilling av polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, som omfatter tilveiebringelse av en vertscelle omfattende en nukleinsyrasekvens som koder for polypeptidet; og opprettholdelse av vertscellen under betingelser hvor polypeptidet blir uttrykt.

5

12. Et polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en tilstand assosiert med en unormal immunrespons;

eventuelt hvor tilstanden er en autoimmun sykdom, eventuelt systemisk lupus

10 erythematosus (SLE), eller eventuelt er valgt fra gruppen bestående av insulinavhengig diabetes mellitus, multippel sklerose, eksperimentell autoimmun encefalomyelitt, reumatoid artritt, eksperimentell autoimmun artritt, myasthenia gravis, thyroiditt, en eksperimentell form av uveoretinitis, Hashimotos thyroiditis, primær myksødem, tyrotoksikose, pernisiøs anemi, autoimmun atrofisk gastritt, Addisons sykdom, for tidlig
15 menopause, mannlig ufruktbarhet, juvenil diabetes, Goodpastures syndrom, pemfigus vulgaris, pemfigoid, sympatisk oftalmi, fakogen uveitt, autoimmun hemolytisk anemi, idiopatisk leukopeni, primær biliær cirrhose, aktiv kronisk hepatitt Hbs-ve, kryptogen cirrhose, ulcerøs kolitt, Sjögrens syndrom, skleroderma, Wegeners granulomatose, polymyositt, dermatomyositt, diskoid LE, systemisk lupus erythematosus (SLE), og
20 bindevevssykdommer.

13. Et dimert polypeptid som omfatter et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, eventuelt en homodimer.

25 **14.** En sammensetning som omfatter det dimere polypeptidet ifølge krav 13, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

15. Et polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, en sammensetning ifølge krav 7, et dimert polypeptid ifølge krav 13 eller en sammensetning ifølge krav 14, for
30 anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av systemisk lupus erythematosus (SLE).