



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2802607 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.10.04
(86)	European Application Nr.	13704369.1
(86)	European Filing Date	2013.01.14
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.19
(30)	Priority	2012.01.13, EP, 12151125
(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	Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 Würzburg, DE-Tyskland
(72)	Inventor	STUHLER, Gernot, Hasenbühlsteige 1/2, 72070 Tübingen, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	DUAL ANTIGEN-INDUCED BIPARTITE FUNCTIONAL COMPLEMENTATION
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 561 759, KIMURA N ET AL: "2D7 diabodybound to the alpha2 domain of HLA class I efficiently induces caspase-independent cell death against malignant and activated lymphoid cells", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 325, no. 4, 24 December 2004 (2004-12-24), pages 1201-1209, XP004649732, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2004.10.163, WO-A1-93/15210, WO-A1-2004/042404, WO-A1-2007/062466, WO-A1-2010/022225, BIOLINK PARTNERS LTD: "Demibodies: Dimerization-activated therapeutic antibodies", INTERNET CITATION, 2007, XP003013805, Retrieved from the Internet: URL: http://www.biolink.org.au/library/File/Demibodies.pdf [retrieved on 2007-01-01], SEIFERT OLIVER ET AL: "The IgM CH2 domain as covalently linked homodimerization module for the generation of fusion proteins with dual specificity.", PROTEIN ENGINEERING, DESIGN & SELECTION : PEDS OCT 2012, vol. 25, no. 10, October 2012 (2012-10), pages 603-612, XP002699346, ISSN: 1741-0134, KAWASHIMA REI ET AL: "EpCAM- and EGFR-targeted selective gene therapy for biliary cancers using Z33-fiber-modified adenovirus.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. JOURNAL

INTERNATIONAL DU CANCER 1 SEP 2011, vol. 129, no. 5, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 1244-1253, XP002699347, ISSN: 1097-0215, VAN BEUSECHEM VICTOR W ET AL: "Efficient and selective gene transfer into primary human brain tumors by using single-chain antibody-targeted adenoviral vectors with native tropism abolished.", JOURNAL OF VIROLOGY MAR 2002, vol. 76, no. 6, March 2002 (2002-03), pages 2753-2762, XP002699348, ISSN: 0022-538X, OHIRO YOSHIYUKI ET AL: "A homogeneous and noncompetitive immunoassay based on the enhanced fluorescence resonance energy transfer by leucine zipper interaction", ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 74, no. 22, 15 November 2002 (2002-11-15), pages 5786-5792, XP002605915, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/AC0203387 [retrieved on 2002-10-19], XIE Z ET AL: "A new format of bispecific antibody: highly efficient heterodimerization, expression and tumor cell lysis", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 296, no. 1-2, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 95-101, XP004738464, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/J.JIM.2004.11.005, KIPRIYANOV S M ET AL: "Generation and production of engineered antibodies", MOLECULAR BIOTECHNOLOGY, HUMANA PRESS, INC, US, vol. 26, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 39-60, XP009044299, ISSN: 1073-6085, DOI: 10.1385/MB:26:1:39, ZHAO ET AL: "Therapeutic applications of superantibodies", DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 10, no. 18, 15 September 2005 (2005-09-15), pages 1231-1236, XP005103828, ISSN: 1359-6446, DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03530-0, HEUSER C ET AL: "An anti-MUC1-antibody-interleukin-2 fusion protein that activates resting NK cells to lysis of MUC1-positive tumour cells", BRITISH JOURNAL OF CANCER, HARCOURT PUBLISHERS, vol. 89, no. 6, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 1130-1139, XP003013806, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/SJ.BJC.6601267, MILLER KATHY ET AL: "Design, construction, and in vitro analyses of multivalent antibodies.", JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD. : 1950) 1 MAY 2003 LNKD- PUBMED:12728922, vol. 170, no. 9, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 4854-4861, XP002675910, ISSN: 0022-1767, RHEINNECKER M ET AL: "Multivalent antibody fragments with high functional affinity for a tumor-associated carbohydrate antigen.", JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD. : 1950) 1 OCT 1996 LNKD- PUBMED:8816407, vol. 157, no. 7, 1 October 1996 (1996-10-01), pages 2989-2997, XP002675911, ISSN: 0022-1767, EP-A1- 2 133 093

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.** Sett av polypeptider omfattende:

et første polypeptid P1 omfattende

(i) en målrettingsenhet T1,

hvor i målrettingsenhet T1 spesifikt binder til et antigen A1, og

(ii) et fragment F1 av et funksjonelt domene F,

hvor i verken fragmentet F1 alene eller polypeptidet P1 alene er funksjonelle med hensyn til funksjonen til domenet F,

og

et andre polypeptid P2 omfattende

(i) en målrettingsenhet T2,

hvor i målrettingsenheten T2 spesifikt binder til et antigen A2, og

(ii) et fragment F2 av det funksjonelle domenet F,

hvor i verken fragmentet F2 alene eller polypeptidet P2 alene er funksjonelle med hensyn til funksjonen til domenet F,

hvor i antigenet A1 er forskjellig fra antigenet A2,

hvor i polypeptidet P1 og polypeptidet P2 ikke er knyttet til hverandre i fravær av en celle som har både antigen A1 og A2 på sin celleoverflate, hvor i den resulterende dimeren, ved dimerisering av fragmentet F1 av polypeptidet P1 med fragmentet F2 av polypeptidet P2, er funksjonell med hensyn til funksjonen til domenet F, og

hvor i fragmentet F1 omfatter et V_L -domene av et antistoff og fragmentet F2 omfatter et V_H -domene av samme antistoff; eller hvor i fragmentet F1 omfatter et V_H -domene av et antistoff og fragmentet F2 omfatter et V_L -domene av samme antistoff.

2. Sett av polypeptider ifølge krav 1, hvor i en celle som bærer både antigen A1 og A2 på sin celleoverflate induserer dimerisering av fragmentet F1 av polypeptidet P1 med fragmentet F2 av polypeptidet P2, mens en celle som ikke bærer både antigen A1 og A2 på sin celleoverflate, ikke induserer dimerisering av fragmentet F1 av polypeptidet P1 med fragmentet F2 av polypeptidet P2.

3. Sett av polypeptider ifølge krav 1 eller 2, hvor i polypeptidene P1 og P2, i fravær av substratet eller cellen, med hverandre har en dissosiasjonskonstant K_D i området 10^{-8} M til 10^{-2} M, i området 10^{-7} M til 10^{-3} M eller i området 10^{-6} M til 10^{-3} M; og/eller polypeptidene P1 og P2, i nærvær av substratet eller cellen, med

hverandre har en dissosiasjonskonstant K_D under 10^{-6} M, under 10^{-7} M, under 10^{-8} M eller under 10^{-9} M.

5 **4.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori antigenet A1 og/eller antigenet A2 er et antigen uttrykt på overflaten av celler til en svulst eller på overflaten av progenitor-/forløperceller til en svulst.

10 **5.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori kombinasjonen av antigen A1 og antigen A2 bare er funnet på cancerfremkallende celler, og ikke på celler som ikke er cancerfremkallende.

6. Settet av polypeptider ifølge krav 5, hvori kombinasjonen av antigen A1 og antigen A2 er spesifikk for cancerfremkallende celler av en viss type cancer.

15 **7.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori antigenet A1 er et MHC-antigen som er en allelvariant valgt fra gruppen bestående av:

HLA-A2, HLA-Cw6, HLA-A1, HLA-A3, HLA-A25, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B35, HLA-B44, HLA-Cw3, HLA-Cw4 og HLA-Cw7; og/eller

20 antigenet A2 er et antigen som er spesifikt for en viss celletype eller cellelineage valgt fra gruppen bestående av:

CD45, CD34, CD33, CD138, CD15, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD20, CD23, CD31, CD43, CD56, CD57, CD68, CD79a, CD146, surfaktantproteiner, synaptofysin, CD56, CD57, nikotin-acetylkolinreseptor, muskelspesifikk kinase MUSK, spenningsgatet kalsiumkanal (P/Q-type), spenningsgatet kaliumkanal (VGKC), N-metyl-D-aspartatreseptor (NMDA), TSH, amfifysin, HepPar-1, gangliosid GQ1B, GD3 eller GM1; og glykoforin-A.

30 **8.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori hvilke som helst av antigenene A1 og A2 er valgt fra gruppen bestående av:

HLA-A2, HLA-Cw6, EpCAM, CD20, CD33, CD38, CD45, Her2, EGFR, CD138, CEA, CD19, PSMA, E-cadherin, Ca-125, Her-2/neu, stor cystisk sykdomsvæskeprotein, BCA-225, CA 19-9, CD117, CD30, epitelantigen BER-EP4, epitelmembranantigen og epitelrelatert antigen MOC-31, epidermal vekstfaktorreseptor HER1, blodplateavledet vekstfaktorreseptor PDGFR alfa, melanomassosiert markør/Mart 1/Melan-A, CD133, TAG 72, aquaporin-2 og et klonotypisk antistoff på overflaten av en B-celle.

9. Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori

(i) ett av antigenene A1 og A2 er EpCAM og det andre er EGFR, HER2/neu, CD10, VEGF-R eller MDR;

5 (ii) ett av antigenene A1 og A2 er MCSP og det andre er melanoferrin eller EpCAM;

(iii) ett av antigenene A1 og A2 er CA125 og det andre er CD227;

(iv) ett av antigenene A1 og A2 er CD56 og det andre er CD140b eller GD3 gangliosid;

10 (v) ett av antigenene A1 og A2 er EGFR og det andre er HER2;

(vi) ett av antigenene A1 og A2 er PSMA og det andre er HER2;

(vii) ett av antigenene A1 og A2 er Sialyl Lewis og det andre er EGFR;

(viii) ett av antigenene A1 og A2 er CD44 og det andre er ESA, CD24, CD133, MDR eller CD117;

15 (ix) ett av antigenene A1 og A2 er CD34 og det andre er CD19, CD79a, CD2, CD7, HLA-DR, CD13, CD117, CD33 eller CD15;

(x) ett av antigenene A1 og A2 er CD33 og det andre er CD19, CD79a, CD2, CD7, HLA-DR, CD13, CD117 eller CD15;

(xi) ett av antigenene A1 og A2 er MUC1 og det andre er CD10, CEA eller CD57;

20 (xii) ett av antigenene A1 og A2 er CD38 og det andre er CD138;

(xiii) ett av antigenene A1 og A2 er CD 24 og det andre er CD29 eller CD49f;

(xiv) ett av antigenene A1 og A2 er karbonanhydrase IX og det andre er aquaporin-2;

(xv) ett av antigenene A1 og A2 er HLA-A2 og det andre er EpCAM;

25 (xvi) ett av antigenene A1 og A2 er HLA-A2 og det andre er CD45;

(xvii) ett av antigenene A1 og A2 er HLA-A2 og det andre er EGFR;

(xviii) ett av antigenene A1 og A2 er HLA-A2 og det andre er Her2;

(xix) ett av antigenene A1 og A2 er HLA-A2 og det andre er CEA;

(xx) ett av antigenene A1 og A2 er EpCAM og det andre er CEA;

30 (xxi) ett av antigenene A1 og A2 er CD45 eller CD38 og det andre er CD138;

(xxii) ett av antigenene A1 og A2 er EGFR og det andre er CEA;

(xxiii) ett av antigenene A1 og A2 er Her2 og det andre er CEA; eller

(xxiv) ett av antigenene A1 og A2 er CD19 og det andre er et klonotypisk antistoff på overflaten av en B-celle.

35

10. Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori målrettingsenheten T1 og/eller T2 omfatter en immunglobulinmodul; eller

hvor i målrettingsenheten T1 og/eller T2 omfatter et aptamer eller en naturlig ligand av henholdsvis antigenet A1 og antigenet A2.

5 **11.** Settet av polypeptider ifølge krav 10, hvor i målrettingsenheten T1 omfatter en immunglobulinmodul I1 omfattende et V_L -domene bundet til et V_H -domene eller omfattende et variabelt domene V_HH av et Iamaantistoff, kamelantistoff eller haiantistoff; og/eller målrettingsenheten T2 omfatter en immunglobulinmodul I2 omfattende et V_L -domene bundet til et V_H -domene eller omfattende et variabelt domene V_HH av et Iamaantistoff, kamelantistoff eller haiantistoff.

15 **12.** Settet av polypeptider ifølge krav 11, hvor i immunglobulinmodulen I1 omfatter et scFv (enkeltkjedet variantfragment), et Fab eller et $F(ab')_2$ av et antistoff eller et fullstendig antistoff; og/eller immunglobulinmodulen I2 omfatter et scFv (enkeltkjedet variantfragment), et Fab eller et $F(ab')_2$ av et antistoff eller et fullstendig antistoff.

20 **13.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 og 6 til 12, hvor i en hvilken som helst av målrettingsenheten T1 og T2 omfatter et allergen eller substrat som binder til et klonotypisk antistoff på overflaten av en B-celle.

25 **14.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor i det funksjonelle domenet F er eller omfatter en immunglobulinmodul.

15. Settet av polypeptider ifølge krav 14, hvor i det funksjonelle domenet F er et Fv (variantfragment) eller et scFv (enkeltkjedet variantfragment) av et antistoff.

30 **16.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor i fragmentet F1 omfatter et V_L -domene av et anti-CD3, anti-His- eller anti-DIG-antistoff og fragmentet F2 omfatter et V_H -domene av samme antistoff, eller hvor i fragmentet F1 omfatter et V_H -domene av et anti-CD3-anti-His- eller anti-DIG-antistoff og fragmentet F2 omfatter et V_L -domene av samme antistoff.

35 **17.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 16, hvor i immunglobulinmodulen omfatter et V-domene valgt fra gruppen bestående av:

- (i) et V-domene av et anti-CD3-antistoff omfattende et V_L-domene omfattende SEQ ID NO: 2 og/eller et V_H-domene omfattende SEQ ID NO: 1;
- (ii) et V-domene av et anti-CD3-antistoff omfattende et V_L-domene omfattende SEQ ID NO: 4 og/eller et V_H-domene omfattende SEQ ID NO: 3;
- 5 (iii) et V-domene av et anti-CD3-antistoff omfattende et V_L-domene omfattende SEQ ID NO: 6 og/eller et V_H-domene omfattende SEQ ID NO: 5;
- (iv) et V-domene av et anti-CD3-antistoff omfattende et V_L-domene omfattende SEQ ID NO: 8 og/eller et V_H-domene omfattende SEQ ID NO: 7;
- 10 (v) et V-domene av et anti-CD3-antistoff omfattende et V_L-domene omfattende SEQ ID NO: 10 og/eller et V_H-domene omfattende SEQ ID NO: 9); og
- (vi) et V-domene av et anti-His-antistoff omfattende et V_L-domene omfattende SEQ ID NO: 12 og/eller et V_H-domene omfattende SEQ ID NO: 11;
- (vii) et V-domene av et anti-DIG-antistoff omfattende et V_L-domene omfattende SEQ ID NO: 14 og/eller et V_H-domene omfattende SEQ ID NO: 30.
- 15
- 18.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvori hvilke som helst av polypeptidene P1 og P2 er eller omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 114–129 og 197.
- 20
- 19.** Settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18 for bruk i behandlingen av en pasient som lider av cancer og/eller en svulst eller for bruk i diagnose av en pasient som lider av cancer og/eller en svulst.
- 25
- 20.** Nukleinsyremolekyl eller et sett av nukleinsyremolekyler som koder for settet av polypeptider eller én av polypeptidene i settet av polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18.
- 30
- 21.** Nukleinsyremolekylet eller settet av nukleinsyremolekyler ifølge krav 20 omfattende en nukleotidsekvens som illustrert i en hvilken som helst av SEQ ID NO: 135–150 og 196.
- 35
- 22.** Farmasøytisk sammensetning omfattende enten settet av polypeptider ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 18 eller nukleinsyremolekylet/settet av nukleinsyremolekyler ifølge krav 20 eller 21, idet den farmasøytiske sammensetningen videre omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer.

23. Kit omfattende settet av polypeptider ifølge hvilke som helst av kravene 1–18 eller nukleinsyremolekylet eller settet av nukleinsyremolekyler ifølge krav 20 eller 21.