



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2949666 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.19
(86)	European Application Nr.	15166032.1
(86)	European Filing Date	2009.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.02
(30)	Priority	2008.12.19, EP, 08022188 2008.12.19, US, 13925308 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)	Divided application	EP2370466, 2009.12.21
(73)	Proprietor	Biogen International Neuroscience GmbH, Neuhofstrasse 30, 6340 Baar, Sveits University of Zurich, Rämistr. 71, 8006 Zurich, Sveits
(72)	Inventor	Weihofen, Andreas, Thurwiesenstrasse 15a, 8037 Zürich, Sveits Grimm, Jan, Bürglistrasse 16, 8600 Dübendorf, Sveits Nitsch, Roger, Langwisstrasse 27, 8126 Zumikon, Sveits Hock, Christoph, Seestrasse 116, 8703 Erlenbach, Sveits
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, 5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	HUMAN ANTI-ALPHA-SYNUCLEIN ANTIBODIES
(56)	References Cited:	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 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 GIASSON B I ET AL: "A Panel of Epitope-Specific Antibodies Detects Protein Domains Distributed Throughout Human alpha-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 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

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]

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

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

ZHANG L ET AL: "Semi-quantitative analysis of alpha-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]

ELISA A WAXMAN ET AL: "Characterization of antibodies that selectively detect α -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

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. Isolert menneskelig monoklonalt antistoff eller antigen-bindende fragment derav som binder til menneskelig α -synuclein i aggregert form og ikke spesielt binder til β -synuclein eller γ -synuclein.
2. Antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav ifølge krav 1, hvori antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav konkurrerer for binding av menneskelig α -synuclein med et antistoff som har den tunge kjede variable regionen (VH) fremsatt i SEKV. ID-NR. 10 og den lette kjede variable regionen (VL) fremsatt i SEKV. ID-NR. 13.
3. Antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav ifølge krav 1, hvori antistoffet eller antigen-bindende fragmentet binder til et N-terminall-60 fragment av menneskelig α synuclein.
4. Antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav ifølge krav 1, som er et IgG-antistoff omfattende i sin variable region (i) komplementaritet som bestemmer region (CDRer) 1, 2 og 3 av VH variable regionen med aminosyresekvensene fremsatt henholdsvis i rest 31-35 av SEKV. ID-NR.9, rest 50-68 av SEKV. ID-NR.:9, og rest 101-102 av SEKV. ID-NR.:9, og (ii) CDRer 1, 2 og 3 av VL variable region med aminosyresekvensene fremsatt i henholdsvis rest 23-33 av SEKV. ID-NR.12, rest 49-55 av SEKV ID -NR.12, og rest 88-98 av SEKV.ID-NR:12..
5. Antistoffet ifølge krav 4, hvori VH består av aminosyresekvensen fremsatt i SEKV. ID-NR. 10 og VL består av aminosyresekvensen fremsatt i SEKV. ID-NR. 13.
6. Antistoffet ifølge krav 4 eller 5, hvori immunoglobulin tunge kjeden omfatter en menneskelig IgG1 tung kjede konstant region og immunoglobulin lett kjeden

omfatter en menneskelig lambda lett kjede konstant region.

7. Polynukleotid eller polynukleotider som koder antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav av hvilket som helst av krav 1 til 6.

8. cDNA eller cDNAer omfattende den lette og den tunge kjeden av antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav ifølge hvilket som helst av krav 1 til 6.

9. Uttrykksvektor eller uttrykksvektorer omfattende polynukleotidet eller polynukleotidene ifølge krav 7 eller cDNA eller cDNAene ifølge krav 8.

10. Vertcelle omfattende uttrykksvektoren eller uttrykksvektorene ifølge krav 9.

11. Fremgangsmåte for å forberede et anti-humant alfa-synucleinantistoff eller humant alfa-synuclein-bindende fragment derav, fremgangsmåten omfattende:
dyrke vertcellen ifølge krav 10 i en cellekultur; og
isolere det anti-humane alfa-synucleinantistoff eller humane alfa-synuclein-bindende fragmentet derav fra cellekulturen.

12. Antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav ifølge hvilket som helst av krav 1 til 6 for anvendelse i behandling eller forebyggelse av en synucleinopathy-sykdom i en pasient, hvori synucleinopathy-sykdommen velges fra gruppen som består av Parkinsons sykdom (PD), Parkinsons sykdom demens (PDD), demens med Lewylegemer (DLB), Lewylegemevarianten av Alzheimers sykdom (LBV AD), flersystem atrofi (MSA), ren autonom svikt (PAF), nevrodegenerasjon med hjernejernakkumulering type-1 (NBIA-1), Alzheimers sykdom, Picks sykdom, juvenil-debut generalisert nevroaksonal dystrofi (Hallervorden-Spatz-sykdom), amyotrofisk lateral sklerose, traumatisk hjerneskade og Downs syndrom..

13. Antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav for anvendelse ifølge krav 12, hvori den synecleinoopatiske sykdommen er Parsinsons sykdom.

14. Farmasøytisk forbindelse omfattende antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav ifølge hvilket som helst av krav 1 til 6 og et farmasøytisk akseptabel hjelpestoff..

15. Forbindelse omfattende antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav ifølge hvilket som helst av krav 1 til 6 festet til et terapeutisk middel eller et diagnostisk middel.

16. Forbindelse omfattende antistoffet eller antigen-bindende fragmentet derav ifølge hvilket som helst av krav 1 til 6 festet til et diagnostisk middel for anvendelse i den in vivo deteksjonen av α -synuclein i menneskekroppen.

17. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 16, hvori α -synuclein detekteres med positronkamerateknikk (PET), enkel fotonemisjontomografi (SPECT), nær infrarød (NIR) optisk avbildning, magnetisk resonans avbildning (MRI) eller en kombinasjon derav.