



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3202898 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 2019.02.18

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2018.09.26

(86) European Application Nr. 16198956.1

(86) European Filing Date 2010.11.02

(87) The European Application's Publication Date 2017.08.09

(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

(62) Divided application EP2496691, filing date 2010.11.02

(73) Proprietor University of Washington, Center for Commercialization 4311 11th Avenue NE, Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, USA

(72) Inventor LEDBETTER, Jeffrey, A., University of Washington Center for Commercialization 4311 11th Avenue N.E. Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, USA
HAYDEN-LEDBETTER, Martha, University of Washington Center for Commercialization 4311 11th Avenue N.E. Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, USA
ELKON, Keith, University of Washington Center for Commercialization 4311 11th Avenue N.E. Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, USA
SUN, Xizhang, University Of Washington Center for Commercialization 4311 11th Avenue N.E. Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **THERAPEUTIC NUCLEASE COMPOSITIONS AND METHODS**

(56) References Cited: WO-A1-2009/015345, 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 *

WO-A2-2005/063815, 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 *

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, en DNase, og et variant Fc-domene, hvor RNasen er operativt koplet, eventuelt med en linker, til det varierte Fc-domenet, og hvor
5 DNasen er 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 Fc γ -reseptor eller et komplement-protein eller begge deler, hvor polypeptidet har en redusert effektorfunksjon som eventuelt er valgt fra gruppen bestående av opsonisering,
10 fagocytose, komplement-avhengig cytotoxicitet og antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet.
2. Polypeptidet i følge krav 1, hvor:
- (a) RNasen er en human Rnase, slik som en human-pankreatisk Rnase 1; og/eller
15 (b) DNasen er valgt fra gruppen bestående av Type 1 menneskelig DNase, et menneskelig DNase 1L3, eller menneskelig TREX1; og/eller
(c) Fc-domenet omfatter et hengsel-domene, et CH2-domene og et CH3-domene; og/eller
(d) en ledersekvens, slik som det humane VK3LP peptidet, er koplet til den N-terminale ende av RNasen eller til den N-terminale ende av DNasen.
20
3. Polypeptidet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor:
- (a) Fc-domenet omfatter et modifisert hengsel-domene som omfatter minst én substitusjon, eventuelt hvor det modifiserte hengsel-domenet omfatter en
25 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 substitusjon, eventuelt der substitusjonen er valgt fra gruppen bestående av P238S, P331S, N297S eller en kombinasjon derav.
30
4. Polypeptidet ifølge i krav 1 eller krav 2, hvor
- (a) RNasen omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 % identisk med 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
35 (b) hvori DNasen omfatter en menneskelig DNase, eventuelt DNase 1, eventuelt omfatter aminosyresekvens fremsatt i SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO:143, eller SEQ ID NO:142 eller omfatter en aminosyresekvens i det minste 90% identisk til

aminosyresekvensen fremsatt i SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO:143, eller SEQ ID NO:142; og/eller

(c) Fc-domenet omfatter en aminosyresekvens som er minst 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, eller 98 % identisk med aminosyresekvensen 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 cysteinene, slik som SCC eller SSS; og/eller som eventuelt omfatter én eller flere Fc-mutasjoner valgt fra P238S, P331S, K322S, og N297S.

10

5. Polypeptidet ifølge krav 1, hvor;

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: 153, eventuelt uten dens ledersekvens;

15

eventuelt hvor 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 et modifisert CH₂-domene som omfatter i det minste én substituent valgt fra gruppen bestående av P238S, P331S, N297S eller kombinasjon derav.

20

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

25

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-terminale enden av RNasen.

30

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

DNasen er operativt koplet til Fc-domenet via et andre linker-domene, eventuelt hvori det andre linker-domenet er en polypeptid-linker, slik som en NLG peptid-linker; og/eller

35

hvori DNasen er operativt koplet til den N-terminale enden av Fc-domenet, eventuelt sammen med en linker; og/eller

hvori DNasen er operativt koplet til den C-terminale enden av Fc-domenet, eventuelt sammen med en linker; og/eller

hvor polypeptidet omfatter en menneskelig VK3LP-peptid-ledersekvens koplet til den N-terminale enden av DNasen.

- 5 **8.** En sammensetning som omfatter polypeptidet ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 9.** Et nukleinsyremolekyl som koder for polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7.
- 10 **10.** En rekombinant ekspresjonsvektor omfattende et nukleinsyremolekyl ifølge krav 9.
- 11.** En vertscelle som er transformert med den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 10.
- 15 **12.** En fremgangsmåte for fremstilling av polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, som omfatter tilveiebringelse av en vertscelle omfattende en nukleinsyresekvens som koder for polypeptidet; og opprettholdelse av vertscellen under betingelser hvor polypeptidet blir uttrykt.
- 20 **13.** Et polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, 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
- 25 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
- 30 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, Sjøgrens syndrom, skleroderma, Wegeners granulomatose, polymyositt, dermatomyositt, diskoid LE, systemisk lupus erythematosus (SLE), og
- 35 bindevevssykdommer.
- 14.** Et dimert polypeptid som omfatter et polypeptid ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, eventuelt en homodimer.

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