



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3247393 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.09
(86)	European Application Nr.	16704511.1
(86)	European Filing Date	2016.01.20
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.29
(30)	Priority	2015.01.20, US, 201562105490 P 2015.11.20, US, 201562258015 P 2016.01.14, US, 201662278713 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Cytomx Therapeutics Inc., 151 Oyster Point Blvd, Suite 400, South San Francisco CA 94080, USA
(72)	Inventor	MOORE, Stephen James, 218 Country Meadows Lane, Danville, California 94506, USA NGUYEN, Margaret Thy Luu, 501 6th Avenue Unit 1, San Francisco, California 94118, USA HOSTETTER, Daniel R., 3909 Park Blvd., Palo Alto, California 94306, USA VASILJEVA, Olga, 20080 Rodrigues Ave. D, Cupertino, California 95104, USA SAGERT, Jason Gary, 231 Laurie Meadows Rd Apt 153, San Mateo, California 94403, USA TERRETT, Jonathan Alexander, 10678 Maplewood Road, Cupertino, California 95014, USA WEST, James William, 724 Laurel Ave. Apt 404, San Mateo, California 94401, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	MATRIX METALLOPROTEASE-CLEAVABLE AND SERINE PROTEASE CLEAVABLE SUBSTRATES AND METHODS OF USE THEREOF
------	-------	---

(56) References

Cited:

WO-A2-2014/107599, WO-A2-2016/014974, WO-A2-2014/052462, WO-A1-2014/176284
 JEANNETTE GERSPACH ET AL: "Target-selective activation of a TNF prodrug by urokinase-type plasminogen activator (uPA) mediated proteolytic processing at the cell surface", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 55, no. 12, 25 April 2006 (2006-04-25), pages 1590-1600, XP019422516, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-006-0162-6 & GERSPACH J ET AL: "Restoration of membrane TNF-like activity by cell surface targeting and matrix metalloproteinase-mediated processing of a TNF prodrug", CELL DEATH AND DIFFERENTIATION, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 13, no. 2, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 273-284, XP002413275, ISSN: 1350-9047, DOI: 10.1038/SJ.CDD.4401735
 LIU SHIHUI ET AL: "Intermolecular complementation achieves high-specificity tumor targeting by anthrax toxin", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 23, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 725-730, XP002349856, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1091

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 polypeptid omfattende CM1–CM2-substrat omfattende minst en første spaltbar halvdel (CM1) som er et substrat for minst én matrise-metalloprotease (MMP) og minst en andre spaltbar halvdel (CM2) som er et substrat for minst én serin-protease (SP), hvori CM1–CM2-substratet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av: SEQ ID NO: 1, 7, 555 og 557.
2. Det isolerte polypeptidet ifølge krav 1, hvori MMP-et er MMP2, MMP9 eller MMP14.
3. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori SP er uPA eller matriptase.
4. Isolert polypeptid omfattende et antistoff- eller antigen-bindende fragment derav (AB) som binder et mål, og minst en første spaltbar halvdel (CM1) som er et substrat for minst én matrise-metalloprotease (MMP) og minst en andre spaltbar halvdel (CM2) som er et substrat for minst én serin-protease (SP) hvori CM1–CM2 substratet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av: SEQ ID NO: 1, 7, 555 og 557.
5. Det isolerte polypeptidet ifølge krav 4, hvori MMP, SP eller både MMP og SP er ko-lokalisert i et vev med målet.
6. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–5, hvori det antigenbindende fragmentet derav velges fra gruppen bestående av et Fab-fragment, et F(ab')₂-fragment, et scFv, et scAb, et dAb, et enkeltdomene tungkjedet antistoff og et enkeltdomene lett kjedet antistoff.

7. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–6, hvori AB er kjedet til CM1, og/eller eventuelt
 - hvori AB er kjedet direkte til CM1 og/eller eventuelt;
 - hvori AB er kjedet til CM1 via et koblende peptid.
8. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–7, hvori AB er kjedet til CM2, og/eller eventuelt
 - hvori AB er kjedet direkte til CM2 og/eller eventuelt;
 - hvori AB er kjedet til CM2 via et koblende peptid.
9. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–8, hvori MMP er MMP2, MMP9 eller MMP14; og/eller eventuelt
 - hvori SP er uPA eller matriptase.
10. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–9, hvori det isolerte polypeptidet omfatter en maskerende halvdel (MM); og/eller eventuelt
 - hvori MM har en dissosiasjonskonstant for binding til AB som er større enn dissosiasjonskonstanten for AB for binding til målet; og/eller
 - hvori MM er et polypeptid som ikke er mer enn 40 aminosyrer langt.
11. Det isolerte polypeptidet ifølge krav 10, hvori MM er kjedet til CM1 slik at det isolerte polypeptidet i en uspaltet tilstand omfatter det strukturelle arrangementet fra N-terminus til C-terminus som følger: MM-CM1-CM2-AB eller AB-CM2-CM1-MM; og/eller eventuelt
 - hvori det isolerte polypeptidet omfatter et koblende peptid mellom MM og CM1; og/eller eventuelt
 - hvori det isolerte polypeptidet omfatter et koblende peptid mellom CM2 og AB.

- 12.** Det isolerte polypeptidet ifølge krav 10, hvori MM er kjedet til CM2 slik at det isolerte polypeptidet i en uspaltet tilstand omfatter det strukturelle arrangementet fra N-terminus til C-terminus som følger: MM-CM2-CM1-AB eller AB-CM1-CM2-MM; og/eller eventuelt
- hvori det isolerte polypeptidet omfatter et koblende peptid mellom MM og CM2; og/eller eventuelt
 - hvori det isolerte polypeptidet omfatter et koblende peptid mellom CM1 og AB.
- 13.** Det isolerte polypeptidet ifølge krav 10, hvori det isolerte polypeptidet omfatter et første koblende peptid (LP1) og et andre koblende peptid (LP2), og hvori det isolerte polypeptidet har det strukturelle arrangementet fra N-terminus til C-terminus som følger, i den uspaltede tilstanden: MM-LP1-CM1-CM2-LP2-AB, AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM, MM-LP1-CM2-CM1-LP2-AB eller AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM; og/eller eventuelt
- hvori de to koblende peptidene ikke trenger å være identisk med hverandre; og/eller eventuelt
 - hvori hvert av LP1 og LP2 er et peptid som er omtrent 1 til 20 aminosyrer langt.
- 14.** Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 10–13, hvori aminosyresekvensen for MM er forskjellig fra den til målet og er ikke mer enn 10 % identisk med aminosyresekvensen for en naturlig bindende partner til AB.
- 15.** Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 10–14, hvori MM ikke påvirker eller konkurrerer med AB for binding til målet i en spaltet tilstand.
- 16.** Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–15, hvori det isolerte polypeptidet omfatter en lettkjedet aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 420, 432, 561 og 562, og en tungkjedet aminosyresekvens omfattende SEQ ID NO: 67; og/eller eventuelt

hvor det isolerte polypeptidet omfatter en lett kjedet aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 449, 559 og 560, og en tungkjedet aminosyresekvens omfattende SEQ ID NO: 108.

17. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–15, hvor det isolerte polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 420, 432, 561 og 562; og/eller eventuelt hvor det isolerte polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 449, 559 og 560.
18. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 10–17, hvor MMP er MMP2, MMP9 eller MMP14; og/eller eventuelt hvor SP er uPA eller matriptase.
19. Konjugert aktiverbart antistoff omfattende det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–18 konjugert til et middel; og/eller eventuelt hvor midlet konjugeres til AB via et koblingsledd; og/eller eventuelt hvor koblingsleddet er et spaltbart eller ikke-spaltbart koblingsledd.
20. Det konjugerte aktiverbare antistoffet ifølge krav 19, hvor midlet er et toksin; og/eller eventuelt hvor midlet er en mikrotubulin-inhibitor; og/eller eventuelt hvor midlet er et nukleinsyre-skadende middel; og/eller eventuelt hvor midlet velges fra gruppen bestående av et dolastatin, et auristatin, et maytansinoid, et duokarmysin og et kalikemasin; og/eller eventuelt hvor midlet er auristatin E; og/eller eventuelt hvor midlet er monometyl-auristatin E (MMAE); og/eller eventuelt hvor midlet er monometyl-auristatin D (MMAD); og/eller eventuelt hvor midlet er et maytansinoid valgt fra gruppen bestående av DM1 og DM4.

21. Det konjugerte aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst av krav 19 eller krav 20, hvori midlet er en påvisbar halvdel; og/eller eventuelt hvori den påvisbare halvdelen er et diagnostisk middel.
22. Farmasøytisk sammensetning omfattende det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–18 og et bærestoff; og/eller eventuelt omfattende et ytterligere middel; og/eller eventuelt hvori det ytterligere midlet er et terapeutisk middel.
23. Isolert nukleinsyremolekyl som koder for det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–18.
24. Vektor omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 23.
25. Fremgangsmåte for produksjon av et antistoff eller et aktiverbart antistoff ved dyrking av en celle under betingelser som leder til uttrykk av det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–18, hvori cellen omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 23.
26. Fremgangsmåte for produksjon av et aktiverbart antistoff som, i en aktivert tilstand, binder et mål, fremgangsmåten omfattende:
 - (a) dyrking av en celle omfattende en nukleinsyrekonstruksjon som koder det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–18;
 - og
 - (b) gjenvinning av det aktiverbare antistoffet.
27. Det isolerte polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 4–18, det konjugerte aktiverbare antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 19–21, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22 for anvendelse i behandling av kreft, eventuelt med et ytterligere middel som eventuelt er et terapeutisk middel.