



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3256580 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/54 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2022.11.21

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.07.06

(86) European Application Nr. 16707653.8

(86) European Filing Date 2016.02.12

(87) The European Application's Publication Date 2017.12.20

(30) Priority 2015.02.12, GB, 201502306

(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 Hansa Biopharma AB, Box 785, 220 07 Lund, Sverige

(72) Inventor KJELLMAN, Christian, P.O. Box 785, 220 07 Lund, Sverige
JARNUM, Sofia, P.O. Box 785, 220 07 Lund, Sverige
NORDAHL, Emma, P.O. Box 785, 220 07 Lund, Sverige

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **CYSTEINE PROTEASE**

(56) References Cited: WO-A2-2006/131347
WO-A1-2013/037824
NANDAKUMAR ET AL: "Therapeutic cleavage of IgG: new avenues for treating inflammation", TRENDS IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER LTD. * TRENDS JOURNALS, GB, vol. 29, no. 4, 6 March 2008 (2008-03-06), pages 173-178, XP022575981, ISSN: 1471-4906
DATABASE PDBe [Online] EBI; 28 February 2006 (2006-02-28), Agniswamy J, Nagiec MJ, Liu M, Schuck P, Musser JM, Sun PD: "Crystal structure of group A streptococcus Mac-1 orthorhombic form", XP002757116, Database accession no. 2au1
PERSSON HELENA ET AL: "Proteolytic processing of the streptococcal IgG endopeptidase IdeS modulates the functional properties of the enzyme and results in reduced immunorecognition", MOLECULAR IMMUNOLOGY, vol. 68, no. 2, Part A, December 2015 (2015-12), pages 176-184, XP002757117, ISSN: 0161-5890

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. Polypeptid som har IgG-cysteinproteaseaktivitet og omfatter en variant av sekvensen av SEQ ID NO:2, hvor varianten:

- (a) er i det minste 50% identisk med SEQ ID NO: 2;
- 5 (b) har et cystein (C) på den posisjon i nevnte variantsekvens som svarer til posisjon 94 av SEQ ID NO: 1; og
- (c) har, på de posisjoner i nevnte variantsekvens som svarer til posisjon 84, 262, 284 og 286 av SEQ ID NO: 1, henholdsvis et lysin (K), et histidin (H), en asparaginsyre (D) og en asparaginsyre (D);
- 10 hvor nevnte polypeptid er i det minste 1,5 ganger mer virksom ved spalting av IgG enn IdeS når målt i det samme assay, og er mindre immunogent enn IdeS; videre hvor nevnte variant av sekvensen av SEQ ID NO: 2:
 - (1) har en positivt ladet aminosyre på den posisjon i nevnte variant som svarer til posisjon 130 av SEQ ID NO: 1, valgfritt hvor nevnte positivt ladede
 - 15 aminosyre er arginin (R) eller lysin (K); og/eller
 - (2) har en positivt ladet aminosyre på den posisjon i nevnte variant som svarer til posisjon 131 av SEQ ID NO: 1, valgfritt hvor nevnte positivt ladede aminosyre er arginin (R) eller lysin (K); og/eller
 - (3) innbefatter ikke den sammenhengende sekvens NQTN; og/eller
 - 20 (4) har deletert i sin helhet de første tjue rester på N-terminalen av SEQ ID NO: 2 (omfattende den sammenhengende sekvens DSFSANQEIR YSEVTPYHVT; SEQ ID NO: 19).

2. Polypeptid ifølge krav 1, hvor nevnte variant av sekvensen av SEQ ID NO: 2 er i

25 det minste 80%, 90%, 95% eller 99% identisk med SEQ ID NO: 2.

3. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som omfatter eller består av sekvensen av en hvilket som helst av SEQ ID NO: 3 til 16, valgfritt hvor nevnte sekvens innbefatter et ytterligere metionin på N-terminalen og/eller en

30 histidin-tag på C-terminalen.

4. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte polypeptid er i det minste 2,0 ganger, 2,5 ganger, 3,0 ganger, 4,0 ganger, 4,5 ganger, 5,0 ganger, 6,0 ganger, 7,0 ganger eller 7,5 ganger mer virksom enn IdeS til å spalte IgG, når målt i det samme assay.
- 5
5. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som er mindre immunogent enn IdeS, hvor immunogenisiteten av nevnte polypeptid fortrinnsvis er ikke mer enn 85% av immunogenisiteten av IdeS når målt i det samme assay.
- 10
6. Polynukleotid eller ekspresjonsvektor, som omfatter en nukleinsyresekvens som koder for et polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav.
7. Vertselle som omfatter polynukleotidet eller ekspresjonsvektoren ifølge krav 6, som fortrinnsvis er en bakteriecelle, mest foretrukket en celle av *E. coli*.
- 15
8. Sammensetning som omfatter et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, og i det minste én farmasøytisk akseptert bærer eller et farmasøytisk akseptert fortynningsmiddel.
- 20
9. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 for anvendelse i behandlingen av menneske- eller dyrekroppen.
10. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 for anvendelse i en fremgangsmåte for forebyggingen eller behandlingen av en sykdom eller en tilstand hos et individ, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere polypeptidet til individet i en profylaktisk eller terapeutisk virksom mengde.
- 25
11. Polypeptid for anvendelse ifølge krav 10, hvor nevnte sykdom eller tilstand er en sykdom eller tilstand som i sin helhet eller delvis medieres av patogene IgG-antistoffer, fortrinnsvis hvor nevnte sykdom eller tilstand er Addisons sykdom, anti-GBM-glomerulonefritt, med antinøytrofile cytoplasmatiske antistoffer assosierte vaskulitider, anti-NMDAR encefalitt, anti-fosfolipid-antistoff-syndrom, katastrofalt APS, autoimmune bulløse hudsykdommer, Pemphigus foliaceus, fogo selvagem,
- 30

pemphigus vulgaris, autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun hepatitt, autoimmun nøytropeni, bulløs pemfigoid, cøliaki, kronisk urticaria, komplett kongenital hjerteblokk, diabetes type 1A, epidermolysis bullosa acquisita, essensiell blandet kryoglobulinemi, Goodpastures syndrom, Basedows sykdom, struma, 5 hypertyreoidisme, infiltrativ eksoftalmos, infiltrativ dermati, Guillain-Barres sykdom, akutt inflammatorisk demyeliniserende polynevropati, akutt motorisk aksonal nevropati, hemofili - ervervet FVIII-mangel, idiopatisk trombocytopenisk purpura, Lambert-Eaton myastenisk syndrom, blandet bindevevssykdom, multiple myomer, myasthenia gravis, myastenisk krise, myokarditt, dilatert kardiomyopati, 10 neuromyelitis optica, primær biliær cirrhose, primær progressiv multippel sklerose, revmatisk hjertesykdom, revmatisk feber, revmatoid artritt, serumsykdom, immunkompleks hypersensitivitet (type III), Sjögrens syndrom, SLE innbefattende lupusnefritt, Stiff-person-syndrom, systemisk sklerose, transplantatavstøtning, trombotisk trombocytopenisk purpura.

15

12. *Ex vivo*-fremgangsmåte for spalting av IgG, idet fremgangsmåten omfatter å bringe en IgG-holdig prøve i kontakt med et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 under betingelser som tillater at IgG-cysteinproteaseaktivitet kan oppstå.

20

13. *Ex vivo*-fremgangsmåte ifølge krav 12, som gjennomføres for å generere Fc- og Fab-fragmenter og/eller hvor prøven er en blodprøve tatt fra et individ som lider av en sykdom eller en tilstand som definert i krav 11.