



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3280441 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
C12N 5/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.29
(86)	European Application Nr.	16777311.8
(86)	European Filing Date	2016.04.07
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.14
(30)	Priority	2015.04.07, US, 201562144270 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
(73)	Proprietor	Alector LLC, 131 Oyster Point Blvd, Suite 600, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	ROSENTHAL, Arnon, 150 Normandy Lane, Woodside, CA 94062, USA SCHWABE, Tina, c/o Alector LLC151 Oyster Point Boulevard Suite 300, South San Francisco, CA 94080, USA KURNELLAS, Michael, c/o Alector LLC151 Oyster Point Boulevard Suite 300, South San Francisco, CA 94080, USA COOPER, Anthony B., 2092 Jericho Street, White River Junction Vermont 05001, USA PEJCHAT, Robert., c/o Adimab LLC7 Lucent Drive, Lebanon New Hampshire 03766, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-SORTILIN ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References
Cited:

US-A1- 2009 055 944
WO-A2-2009/132656
WO-A1-2015/144860
US-A1- 2010 028 333
WO-A2-2010/069331
WO-A2-2008/076262
WO-A1-2017/009327
US-A1- 2012 039 865
US-A1- 2010 092 481

RUDIHOFF S ET AL: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 79, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983, XP007901436, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.79.6.1979

W. C. LEE ET AL: "Targeted manipulation of the sortilin-progranulin axis rescues progranulin haploinsufficiency", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 23, no. 6, 26 October 2013 (2013-10-26), pages 1467-1478, XP055193340, ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/ddt534

DE MUYNCK LOUIS ET AL: "The neurotrophic properties of progranulin depend on the granulin E domain but do not require sortilin binding", NEUROBIOLOGY OF AGING, vol. 34, no. 11, 2013, pages 2541-2547, XP028691739, ISSN: 0197-4580, DOI:

10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2013.04.022 -& Bd Transduction Laboratories: "Purified Mouse Anti-Neurotensin Receptor 3 Product Information - Technical Data Sheet", , 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1-2, XP055304695, Retrieved from the Internet:

URL:<http://www.bdbiosciences.com/ds/pm/tds/612100.pdf> [retrieved on 2016-09-22]

Inbal Sela-Culang ET AL: "The Structural Basis of Antibody-Antigen Recognition", Frontiers in Immunology, vol. 4, 8 October 2013 (2013-10-08), XP055557261, DOI: 10.3389/fimmu.2013.00302

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 anti-Sortilin-antistoff som binder til humant Sortilin, hvori anti-Sortilin-antistoffet øker ekstracellulære nivåer av Progranulin og reduserer celleoverflatenivåer av Sortilin, hvori anti-Sortilin-antistoffet omfatter et variert domene av en lett kjede og et variabelt domene av en tung kjede, og hvori:

a) det variable domenet av den lette kjeden omfatter: en HVR-L1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 508, en HVR-L2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 29, og en HVR-L3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 55, og det variable domenet av den tunge kjeden omfatter: en HVR-H1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 509, en HVR-H2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 510, og en HVR-H3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 511; eller

b) det variable domenet av den lette kjeden omfatter: en HVR-L1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 580, en HVR-L2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 581, og en HVR-L3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 100, og det variable domenet av den tunge kjeden omfatter: en HVR-H1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 582, en HVR-H2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 583, og en HVR-H3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 233.

2. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge krav 1, hvori anti-Sortilin-antistoffet binder med en dissosiasjonskonstant (K_D) for humant Sortilin som er i området fra 100 nM til 0,005 nM, eller mindre enn 0,005 nM og/eller hvori anti-Sortilin-antistoffet binder med en dissosiasjonskonstant (K_D) for mus-Sortilin som er i området fra 100 nM til 0,005 nM, eller mindre enn 0,005 nM.

3. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori anti-Sortilin-antistoffet er et humant antistoff, et humanisert antistoff, et bispesifikt antistoff, et monoklonalt antistoff, et multivalent antistoff, et konjugert antistoff eller et kimært antistoff, eller hvori anti-Sortilin-antistoffet er et antistoffragment, og eventuelt hvori fragmentet er et Fab-, Fab'-, Fab'-SH-, F(ab')₂-, Fv- eller scFv-fragment.

4. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori anti-Sortilin-antistoffet er et bispesifikt antistoff som gjenkjenner et andre antigen, eventuelt hvori det andre antigenet er et antigen som letter transport over blod-hjerne-barrieren, eventuelt hvori det andre antigenet er valgt fra gruppen som består av transferrinreseptor (TR), insulinreseptor (HIR), insulinlignende vekstfaktorreseptor (IGFR), lavtetthetslipoproteinreseptorrelaterte proteiner 1 og 2 (LPR-1 og 2), difteritoksinreseptor, CRM197, TMEM 30(A), et proteintransduksjonsdomene, TAT, Syn-B, penetratin, et poly-argininpeptid, et angiopeptid og ANG1005.

5. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori:

(a) det variable domenet av den lette kjeden omfatter: en HVR-L1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 10, en HVR-L2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30, og en HVR-L3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 100, og det variable domenet av den tunge kjeden omfatter: en HVR-H1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 142, en HVR-H2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 170, og en HVR-H3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 233; eller

(b) det variable domenet av den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 430 og det variable domenet av den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 431.

6. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori:

(a) det variable domenet av den lette kjeden omfatter: en HVR-L1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 9, en HVR-L2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 29, og en HVR-L3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 55, og det variable domenet av den tunge kjeden omfatter: en HVR-H1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 129, en HVR-H2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 155 og en HVR-H3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 190; eller

(b) det variable domenet av den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 343 og det variable domenet av den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 342.

7. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori det variable domenet av den lette kjeden omfatter: en HVR-L1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 9, en HVR-L2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 29, og en HVR-L3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 55, og det variable domenet av den tunge kjeden omfatter: en HVR-H1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 520, en HVR-H2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 533 og en HVR-H3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 553.

8. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4 eller 7, hvori det variable domenet av den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 343 og det variable domenet av den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 648.

9. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, hvori anti-Sortilin-antistoffet har en IgG1- eller IgG4-isotype, eventuelt hvori:

- (a) anti-Sortilin-antistoffet har en human IgG1-isotype og omfatter én eller flere aminosyresubstitusjoner i Fc-regionen i en restposisjon valgt fra gruppen som består av: N297A, N297Q, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, og en hvilken som helst kombinasjon derav, hvori nummereringen av restene er i henhold til EU-nummerering; eller
- (b) anti-Sortilin-antistoffet har en human IgG4-isotype og omfatter én eller flere aminosyresubstitusjoner i Fc-regionen i en restposisjon valgt fra gruppen som består av: E233P, F234V, L234A/F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L236E, S241P, L248E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297Q, og en hvilken som helst kombinasjon derav, hvori nummereringen av restene er i henhold til EU-nummerering, eventuelt hvori:
 - (i) IgG1 Fc-regionen videre omfatter én eller flere ytterligere aminosyresubstitusjoner i en posisjon valgt fra gruppen som består av A330L, L234F, L235E, P331S og en hvilken som helst kombinasjon derav, hvori nummereringen av restene er i henhold til EU-nummerering;

- (ii) IgG1- eller IgG4-Fc-regionen videre omfatter én eller flere ytterligere aminosyresubstitusjoner i en posisjon valgt fra gruppen som består av M252Y, S254T, T256E og en hvilken som helst kombinasjon derav, hvori nummereringen av restene er i henhold til EU-nummerering; eller
- (iii) IgG4 Fc-regionen videre omfatter en S228P-aminosyresubstitusjon i henhold til EU-nummerering.

10. Anti-Sortilin-antistoffet ifølge krav 9, hvori anti-Sortilin-antistoffet har en human IgG4-isotype og omfatter en aminosyresubstitusjon i restposisjoner S228P, F234A og L235A, hvori nummereringen i restposisjonen er i henhold til EU-nummerering.

11. Isolert nukleinsyre omfattende en nukleinsyresekvens som koder for anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10.

12. Vektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 11.

13. Isolert vertscelle omfattende vektoren ifølge krav 12.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15. In vitro-fremgangsmåte for å øke ekstracellulære nivåer av Progranulin, redusere celleoverflatenivåer av Sortilin på én eller flere celler, og/eller redusere ekspresjon på én eller flere pro-inflammatoriske mediatorer, eventuelt hvori den eller flere pro-inflammatoriske mediatorene er valgt fra gruppen som består av IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4 og CCL5, omfattende å bringe én eller flere celler i kontakt med anti-Sortilin-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10.

16. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, for anvendelse i en fremgangsmåte for å forhindre, redusere risiko for eller behandle en sykdom, lidelse eller skade hos et individ med behov derav, hvori sykdommen, lidelsen eller skaden er valgt fra gruppen som består av frontotemporal demens, progressiv supranukleær parese, Alzheimers sykdom, vaskulær demens, anfall, retinal dystrofi, amyotrofisk lateral sklerose, traumatisk hjerneskade,

3280441

5

en ryggmargsskade, demens, hjerneslag, Parkinsons sykdom, akutt spredt encefalomyelitt, retinal degenerasjon, aldersrelatert makuladegenerasjon, glaukom, multippel sklerose, septisk sjokk, bakteriell infeksjon, leddgikt og slitasjegikt.

17. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, for anvendelse i en behandlingsfremgangsmåte omfattende å inhibere én eller flere av nevroinflammasjon, aksonopati karakterisert av kort aksonal utvekst og avvikende forgrening, mikroglial aktivering, og inflammatorisk respons og/eller fremme sårheling.