



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3365373 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2021.05.10
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.03.10
- (86) European Application Nr. 16794080.8
- (86) European Filing Date 2016.10.21
- (87) The European Application's Publication Date 2018.08.29
- (30) Priority 2015.10.23, EP, 15191343
2016.05.06, EP, 16168647
- (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 Merus N.V., Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland
Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Kloveniersburgwal 29, 1011 JV Amsterdam, Nederland
Ocello B.V., J.H. Oortweg 21, 2333 CH Leiden, Nederland
Fundació Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), Baldiri Reixac 10, 08028 Barcelona, Spania
Institutió Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Passeig Lluís Companys, 23, 08010 Barcelona, Spania
- (72) Inventor THROSBY, Mark, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland
LOGTENBERG, Ton, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland
CLEVERS, Johannes Carolus, c/o Hubrecht InstituutUppsalalaan 8, 3584 CT Utrecht, Nederland
VRIES, Robert Gerhardus Jacob, c/o Hubrecht InstituutUppsalalaan 8, 3684 CT Utrecht, Nederland
BATLLE, Eduard, c/o Baldiri Reixac 10, 08028 Barcelona, Spania
HERPERS, Bram, c/o J.H. Oortweg 21, 2333 CH Leiden, Nederland

(74) Agent or Attorney

Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Denmark

(54) Title **BINDING MOLECULES THAT INHIBIT CANCER GROWTH**
(56) References
Cited:

WO-A1-2013/149159

WO-A1-2014/159580

TON LOGTENBERG: "Hub for organoids Can we take it beyond the buzz", INTERNET CITATION, 22 March 2016 (2016-03-22), pages 1-29, XP002756240, Retrieved from the Internet: URL:https://www.innovationforhealth.nl/index.php/page/getFileUID/uid/82364b177dfed9754d785aafffb21363/cr_usedb/25 [retrieved on 2016-04-07]Weng Peng ET AL: "A MOLECULAR TRIAD GOVERNING ADULT STEM CELLS ACTIVATION: CRYSTALLOGRAPHIC STUDIES OF LGR5, R-SPONDIN 1 AND E3 LIGASE ZNRF3", , 12 November 2014 (2014-11-12), XP055373200, Retrieved from the Internet: URL:<https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/308080/peng.pdf?sequence=1> [retrieved on 2017-05-16]

MORITA H ET AL: "Neonatal lethality of LGR5 null mice is associated with ankyloglossia and gastrointestinal distension", MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, US, vol. 24, no. 22, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 9736-9743, XP002609363, ISSN: 0270-7306, DOI: 10.1128/MCB.24.22.9736-9743.2004

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. Bispesifikt antistoff som omfatter et variabelt domene som binder en ekstracellulær del av et membranassosiert medlem av reseptorfamilien av epidermal vekstfaktor (EGF) og et variabelt domene som binder en ekstracellulær del av et membranassosiert medlem av en WNT-signalbane, hvori det bispesifikke antistoffet omfatter variable domener som binder EGFR og leucinrik gjentakelse som inneholder G-proteinkoblet reseptor 5 (LGR5).
2. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1, omfattende et variabelt domene som binder EGFR og et variabelt domene som binder LGR5
 - hvori VH-kjeden til det variable domenet som binder EGFR omfatter aminosyresekvensen til VH-kjeden MF3755 som avbildet i figur 1; eller aminosyresekvensen til VH-kjeden MF3755 som avbildet i figur 1 som har høyst 15, fortrinnsvis ikke mer enn 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 og fortrinnsvis som ikke har mer enn 5, 4, 3, 2 eller 1 aminosyreinnsettelse, -slettinger, -substitusjoner eller en kombinasjon derav i forhold til VH-en; og
 - hvori VH-kjeden til det variable domenet som binder LGR5 omfatter aminosyresekvensen til VH-kjeden MF5816 som avbildet i figur 1; eller aminosyresekvensen til VH-kjeden MF5816 som avbildet i figur 1 som har høyst 15, fortrinnsvis ikke mer enn 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 og fortrinnsvis som ikke har mer enn 5, 4, 3, 2 eller 1 aminosyreinnsettelse, -slettinger, -substitusjoner eller en kombinasjon derav i forhold til VH-en..
3. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1 eller 2, for anvendelse ved behandling av et individ som har kreft.
4. Det bispesifikke antistoffet ifølge kravene 1 eller 2, for anvendelse ifølge krav 3, hvori kreften er et adenokarsinom.
5. Det bispesifikke antistoffet ifølge kravene 1 eller 2, for anvendelse ifølge krav 3 eller 4, hvori kreften er kolorektal kreft; bukspyttkjertelkreft; lungekreft; brystkreft; leverkreft; prostatakreft; eggstokkreft; livmorhalskreft; livmorkreft; hode- og halskreft; melanom; testikkelkreft; urotelial kreft; nyrekreft; magekreft; eller karsinoidkreft.

6. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1 eller 2, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvori kreften er en kolorektal kreft.
7. Cellesystem omfattende det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1 eller 2, og en celle som uttrykker et membranassosiert medlem av reseptorfamilien av epidermal vekstfaktor (EGF) og som uttrykker et membranassosiert medlem av WNT-banen, hvori det membranassosierte medlemmet av reseptorfamilien av epidermal vekstfaktor (EGF) er EGFR og hvori det membranassosierte medlemmet av WNT-banen er LGR5.
8. Anvendelse av det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1 eller 2 i en *in vitro*-fremgangsmåte for å inhibere proliferasjon av en celle som uttrykker et membranassosiert medlem av reseptorfamilien av epidermal vekstfaktor (EGF) og som uttrykker et membranassosiert medlem av WNT-banen i et system som er tillatt for spredning av cellen, fremgangsmåten omfattende å tilveiebringe systemet med det bispesifikke antistoffet, hvori det membranassosierte medlemmet av reseptorfamilien av epidermal vekstfaktor (EGF) er EGFR og hvori det membranassosierte medlemmet av WNT-banen er LGR5.