



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3460056 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 9/22 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C12N 9/96 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.01.11

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.08.19

(86) European Application Nr. 18190143.0

(86) European Filing Date 2010.11.02

(87) The European Application's Publication Date 2019.03.27

(30) Priority 2009.11.02, US, 25745809 P
2010.08.04, US, 37075210 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 EP3202898, 2010.11.02

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

(72) Inventor LEDBETTER, Jeffrey, A., University of WashingtonCenter for Commercialization4311 11th Avenue N.E.Suite 500Seattle, WA / US, Seattle, WA 98105-4608, USA
HAYDEN-LEDBETTER, Martha, University of WashingtonCenter for Commercialization4311 11th Avenue N.E.Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, USA
ELKON, Keith, University of WashingtonCenter for Commercialization4311 11th Avenue N.E.Suite 500, Seattle, WA 98105-4608, USA
SUN, Xizhang, University Of WashingtonCenter for Commercialization4311 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-A2-2005/063815
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 *

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 et første nuklease-domene, et andre nuklease-domene og
5 et variant Fc-domene, hvor det første og andre nuklease-domenet er operativt koblet,
eventuelt med en linker, til hverandre i serier for å danne et tandem-array, hvor nevnte
tandem-array av nuklease-domener er operativt koblet, eventuelt med en linker, til enten
C-terminalen eller N-terminalen av det varierte Fc-domenet, hvor de første og andre
nuklease domeneene er valgt fra en RNase og en DNase, og hvor det varierte Fc domenet
10 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, og hvor polypeptidet har en redusert effektorfunksjon som
eventuelt er valgt fra gruppen bestående av opsonisering, fagocytose, komplement-
avhengig cytotoksisitet og antistoffavhengig cellulær cytotoksisitet.

2. Polypeptidet ifølge krav 1, hvor det første og det andre nuklease-domenet er valgt fra:
(a) en human RNase, slik som en human-pankreatisk RNase 1; og/eller
(b) human DNase valgt fra gruppen bestående av en Type 1 human DNase, en
human DNase 1L3, eller human TREX1.

3. Polypeptidet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor:

(a) det varierte Fc-domenet omfatter et hengsel-domene, et CH2-domene og et
CH3-domene; og/eller

(b) det varierte Fc-domenet omfatter et modifisert hengsel-domene som omfatter
minst én aminosyresubstitusjon, eventuelt hvor det modifiserte hengsel-domenet
omfatter en substitusjon av én eller flere av de tre hengsel-cysteinene med serin,
slik som SCC eller SSS; og/eller

(c) det varierte Fc-domenet omfatter et modifisert CH2-domene som omfatter
minst én substitusjon, eventuelt hvor substitusjonen er valgt fra gruppen
bestående av P238S, P331S, N297S eller en kombinasjon derav.

4. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor:

det første eller andre nuklease-domenet er operativt koblet til det varierte Fc-
domenet via et linker-domene, eventuelt hvor linker-domenet er en
polypeptidlinker, slik som en Gly-Ser-linker; og/eller

hvor det første eller andre nuklease-domenet er operativt koblet til N-terminalen
av det varierte Fc-domenet, eventuelt med en linker; og/eller

hvor det første eller andre nuklease-domenet er operativt koblet til C-terminalen av det variante Fc-domenet, eventuelt med en linker.

5. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor

(a) RNasen omfatter en aminosyresekvens som er minst 90% identisk med aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 149, eventuelt uten dens ledersekvens, eller omfatter 100 eller flere sammenhengende aminosyrer fra SEQ ID NO: 149; og/eller

(b) DNasen omfatter en aminosyresekvens angitt i SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 142 eller SEQ ID NO: 143, eller omfatter en aminosyresekvens som er minst 90% identisk med aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 142, eller SEQ ID NO: 143; og/eller

(c) det variante 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 NR: 145, som eventuelt omfatter et modifisert hengsel-domene som omfatter minst en aminosyresubstitusjon, eventuelt hvor det modifiserte hengsel-domenet omfatter en substitusjon av ett eller flere av de tre hengsel-cysteinene med serin, slik som SCC eller SSS; og/eller som eventuelt omfatter én eller flere Fc-mutasjoner som er valgt fra P238S, P331S, K322S og N279S.

6. En sammensetning som omfatter polypeptidet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene og en farmasøytisk akseptabel bærer.

7. Et nukleinsyremolekyl som koder for polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5.

8. En rekombinant ekspresjonsvektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 7.

9. En vertscelle som er transformert med den rekombinante ekspresjonsvektoren ifølge krav 8.

10. En fremgangsmåte for å fremstille polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, som omfatter: å tilveiebringe en vertscelle omfattende en nukleinsyresekvens som koder for polypeptidet; og å opprettholde vertscellen under betingelser der polypeptidet blir uttrykt.

11. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av en tilstand assosiert med en unormal immunrespons;

eventuelt hvor tilstanden er en autoimmun sykdom, eventuelt systemisk lupus

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 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 bindevevssykdommer.

12. Et dimert polypeptid som omfatter polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, eventuelt en homodimer.

13. En sammensetning som omfatter det dimere polypeptidet ifølge krav 12 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

14. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, sammensetningen ifølge krav 6, det dimere polypeptidet ifølge krav 12 eller sammensetningen ifølge krav 13, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av systemisk lupus erythematosus (SLE).

15. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, sammensetningen ifølge krav 6, det dimere polypeptidet ifølge krav 12 eller sammensetningen ifølge krav 13, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av Sjøgrens syndrom.