



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3583120 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 14/79 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.05
(86)	European Application Nr.	18708025.4
(86)	European Filing Date	2018.02.15
(87)	The European Application's Publication Date	2019.12.25
(30)	Priority	2017.02.17, US, 201762460692 P 2017.08.10, US, 201762543658 P 2017.11.08, US, 201762583314 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; TN
(73)	Proprietor	Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Boulevard, South San Francisco, California 94080, USA
(72)	Inventor	CHEN, Xiaocheng, c/o Denali Therapeutics Inc. 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080, USA DENNIS, Mark S., c/o Denali Therapeutics Inc. 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080, USA KARIOLIS, Mihalis, c/o Denali Therapeutics Inc. 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080, USA SILVERMAN, Adam P., c/o Denali Therapeutics Inc. 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080, USA SRIVASTAVA, Ankita, c/o Denali Therapeutics Inc. 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080, USA WATTS, Ryan J., c/o Denali Therapeutics Inc. 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080, USA WELLS, Robert C., c/o Denali Therapeutics Inc. 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080, USA ZUCHERO, Joy Yu, c/o Denali Therapeutics Inc. 161 Oyster Point Blvd., South San Francisco California 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	ENGINEERED TRANSFERRIN RECEPTOR BINDING POLYPEPTIDES
------	-------	---

(56) References

Cited:

WO-A1-2016/207240

US-A1- 2012 276 125

WO-A1-2014/033074

PARK HYE IN ET AL: "The Highly Evolvable Antibody Fc Domain", TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, vol. 34, no. 11, November 2016 (2016-11), pages 895-908, XP029778354, ISSN: 0167-7799, DOI: 10.1016/J.TIBTECH.2016.04.005

PARDRIDGE WILLIAM M: "Blood-brain barrier drug delivery of IgG fusion proteins with a transferrin receptor monoclonal antibody", EXPERT OPINION ON DRUG DELI, INFORMA HEALTHCARE, UK, vol. 12, no. 2, 1 February 2015 (2015-02-01), pages 207-222, XP009183494, ISSN: 1744-7593, DOI: 10.1517/17425247.2014.952627

WOZNIAK-KNOPP G ET AL: "Introducing antigen-binding sites in structural loops of immunoglobulin constant domains: Fc fragments with engineered HER2/neu-binding sites and antibody properties", PROTEIN ENGINEERING, DESIGN AND SELEC, OXFORD JOURNAL, LONDON, GB, vol. 23, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 289-297, XP009137665, ISSN: 1741-0126, DOI: 10.1093/PROTEIN/GZQ005 [retrieved on 2010-02-11]

ELISABETH LOBNER ET AL: "Engineered IgG1-Fc - one fragment to bind them all", IMMUNOLOGICAL REVIEWS., vol. 270, no. 1, 1 March 2016 (2016-03-01) , pages 113-131, XP055416736, US ISSN: 0105-2896, DOI: 10.1111/imr.12385

DATABASE Geneseq [Online] 3 February 2011 (2011-02-03), "Immunostimulatory fusion protein production related protein, SEQ ID 6.", XP002779799, retrieved from EBI accession no.

GSP:AYM52804 Database accession no. AYM52804

HONGYAN LIU ET AL: "Fc Engineering for Developing Therapeutic Bispecific Antibodies and Novel Scaffolds", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 8, 26 January 2017 (2017-01-26), XP055396345, DOI: 10.3389/fimmu.2017.00038

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. Fc-region omfattende et modifisert CH3-domene som binder til et humant transferrinreseptorprotein 1 (TfR1) og er i stand til å bli transportert over blod-hjernebarrieren (BBB).
2. Fc-regionen ifølge krav 1, som konkurrerer om binding til et humant TfR1 med hvilken som helst av SEKV. ID NR: 4-46, 236-299, 302 og 347-553.
3. Fc-regionen ifølge krav 1 eller 2, hvori det modifiserte CH3-domenet binder til det apikale domenet til det humane TfR1.
4. Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det modifiserte CH3-domenet binder til en epitop som omfatter aminosyre 208 av det humane TfR1 med sekvensen SEKV. ID NR: 235.
5. Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori det modifiserte CH3-domenet binder til det humane TfR1 uten å hemme binding av transferrin til det humane TfR1.
6. Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori det modifiserte CH3-domenet kobles til en Fab.
7. Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori Fc-regionen kobles til en variabel antistoffregion eller til et terapeutisk polypeptid.
8. Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori et sett med aminosyrer i et CH3-domene substitueres for å generere det modifiserte CH3-domenet.
9. Fc-regionen ifølge krav 8, hvori settet med aminosyrer inkluderer løsemiddel-eksponerte rester i CH3-domenet.
10. Fc-regionen ifølge krav 8 eller 9, hvori det modifiserte CH3-domenet omfatter fem, seks, syv, åtte eller ni substitusjoner i et sett med aminosyreposisjoner omfattende 157, 159, 160, 161, 162, 163, 186, 189 og 194; og hvori substitusjonene og posisjonene bestemmes med henvisning til aminosyrene 114-220 i SEKV ID NR:1.
11. Fc-regionen ifølge krav 10, hvori det modifiserte CH3-domenet videre omfatter én, to, tre eller fire substitusjoner ved posisjoner omfattende 153, 164, 165 og 188; og hvori substitusjonene og posisjonene bestemmes med referanse til aminosyrene 114-220 i SEKV. ID NR:1.
12. Fc-regionen ifølge krav 11, hvori det modifiserte CH3-domenet omfatter minst én substitusjon valgt fra følgende: posisjon 153 er Trp, Leu eller Glu; posisjon 157 er Tyr eller Phe; posisjon 159 er Thr; posisjon 160 er Glu; posisjon 161 er Trp; posisjon 162 er Ser, Ala, Val eller Asn; posisjon 163 er Ser eller Asn; posisjon 186 er Thr eller

Ser; posisjon 188 er Glu eller Ser; posisjon 189 er Glu; og posisjon 194 er Phe.

13. Polynukleotid omfattende en nukleinsyresekvens som koder for Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller en vektor eller en vertscelle omfattende polynukleotidet.

14. Fremgangsmåte for å produsere en Fc-region omfattende et modifisert CH3-domene, omfattende dyrking av en vertscelle under betingelser hvor Fc-regionen kodet av polynukleotidet ifølge krav 13 uttrykkes.

15. Fremgangsmåte for å forsterke binding av en Fc-region omfattende et modifisert CH3-domene som omfatter et ikke-nativt bindingssted til et humant TfR1, fremgangsmåten omfattende:

- (a) innføring av én eller flere substitusjoner i én eller flere posisjoner innenfor 10 Å fra det ikke-native bindingstedet; og
- (b) testing av det modifiserte CH3-domenet for binding av det humane TfR1, eventuelt hvori det ikke-native bindingsstedet omfatter substitusjoner ved én eller flere av følgende posisjoner: 157, 159, 160, 161, 162, 163, 186, 189 og 194; og hvori substitusjonene og posisjonene bestemmes med henvisning til aminosyrene 114-220 i SEKV. ID NR:1.

16. Fremgangsmåte for å manipulere et CH3-domene i en Fc-region til å binde til en human TfR1, fremgangsmåten omfattende:

- (a) modifisere et polynukleotid som koder for CH3-domenet ved en løsningsmiddeleksponert overflatelapp;
- (b) uttrykke et polypeptid omfattende det modifiserte CH3-domenet; og
- (c) bestemme om det modifiserte CH3-domenet binder til det humane TfR1.

17. Polypeptid omfattende Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en nevrologisk lidelse hos et individ, hvori polypeptidet er i stand til å levere et terapeutisk middel over BBB for å behandle den nevrologiske lidelsen, eventuelt hvori polypeptidet konjugeres til det terapeutiske midlet.

18. Polypeptid omfattende Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en nevrologisk lidelse hos et individ, hvori polypeptidet transporterer et terapeutisk middel over BBB for å behandle den nevrologiske lidelsen.

19. Polypeptidet for anvendelse ifølge krav 18, hvori det terapeutiske midlet omfatter en antistoffvariabel region eller et terapeutisk polypeptid.

20. Sammensetning omfattende Fc-regionen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, for anvendelse i en fremgangsmåte for transcytose av en sammensetning over BBB for behandling, fremgangsmåten omfattende å bringe BBB i kontakt med sammensetningen.