



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3601358 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 16/28 (2006.01)**  
**A61K 39/395 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2023.08.28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2023.05.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 18759461.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2018.08.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2020.02.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (30) | Priority                                                                   | 2017.08.03, US, 201762541019 P<br>2018.02.27, US, 201862636095 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (73) | Proprietor                                                                 | Alector LLC, 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South San Francisco CA<br>94080, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (72) | Inventor                                                                   | SCHWABE, Tina, c/o Alector LLC 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South<br>San Francisco, CA 94080, USA<br>BROWN, Eric, c/o Alector LLC 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South San<br>Francisco, CA 94080, USA<br>KONG, Philip, c/o Alector LLC 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South San<br>Francisco, CA 94080, USA<br>TASSI, Ilaria, c/o Alector LLC 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South San<br>Francisco, CA 94080, USA<br>LEE, Seung-Joo, c/o Alector LLC 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South<br>San Francisco, CA 94080, USA<br>ROSENTHAL, Arnon, c/o Alector LLC 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600,<br>South San Francisco, CA 94080, USA<br>PEJCHAL, Robert, c/o Alector LLC 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South<br>San Francisco, CA 94080, USA<br>NIELSON, Nels P., c/o Alector LLC 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South<br>San Francisco, CA 94080, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

---

|      |                      |                                                          |
|------|----------------------|----------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>ANTI-TREM2 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF</b>  |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-01/27160<br>WO-A2-2017/062672<br>WO-A2-2016/023019 |

LAZAR ET AL: "A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization", MOLECULAR IMMUNOL, PERGAMON, GB, vol. 44, no. 8, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 1986-1998, XP005792736, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2006.09.029

WARK K L ET AL: "Latest technologies for the enhancement of antibody affinity", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 5-6, 7 August 2006 (2006-08-07), pages 657-670, XP024892147, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2006.01.025 [retrieved on 2006-08-07]

Olivier L?ger ET AL: "Antibody Drug Discovery Chapter 1: "Humanization of Antibodies"" In: "Molecular Medicine and Medicinal Chemistry", 1 January 2011 (2011-01-01), XP055119233, pages 1-23, the whole document

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

COLONNA M: "TREMS IN THE IMMUNE SYSTEM AND BEYOND", NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY, NATURE PUB. GROUP, GB, vol. 3, no. 6, 1 June 2003 (2003-06-01), pages 445-453, XP008055962, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/NRI1106

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. Antistoff som binder seg til et TREM2-protein, hvori antistoffet omfatter en variabel region med tung kjede og en variabel region med lett kjede, hvori:

(a) den variable regionen med den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen

5 ifølge SEQ ID NO: 64; og den variable regionen med den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 108; eller

(b) den variable regionen med den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 59; og den variable regionen med den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 112.

10

2. Antistoffet ifølge krav 1, hvori den variable regionen med den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64 og den variable regionen med den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 108.

15 3. Antistoffet ifølge krav 1, hvori den variable regionen med den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 59; og den variable regionen med den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 112.

20 4. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori antistoffet er av IgG-klassen, IgM-klassen eller IgA-klassen.

5. Antistoffet ifølge krav 4, hvori antistoffet er av IgG-klassen og har en IgG1-, IgG2-, IgG3- eller IgG4-isotype.

25 6. Antistoffet ifølge krav 5, hvori antistoffet omfatter én eller flere aminosyresubstitusjoner i Fc-regionen i en restposisjon valgt fra gruppen som består av C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, og en hvilken som helst kombinasjon derav, hvori nummereringen av restene er i henhold til EU- eller Kabat-nummerering.

30

7. Antistoffet ifølge krav 6, hvori:

- (a) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene E430G, L234A, L235A og P331S, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- 5 (b) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene E430G og P331S, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- (c) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene E430G og K322A, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- (d) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene E430G, A330S og  
10 P331S, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- (d) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene E430G, K322A, A330S og P331S, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- (e) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene E430G, K322A og  
15 A330S, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- (f) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene E430G, K322A og P331S, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- (g) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene S267E og L328F, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- 20 (h) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjon C127S, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;
- (i) Fc-regionen omfatter en aminosyresubstitusjon i posisjonene E345R, E430G og S440Y, hvori nummereringen av restposisjonen er i henhold til EU-nummerering;  
eller
- 25 (j) Fc-regionen omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 146–156.

8. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori TREM2-proteinet er et humant protein.

9. Antistoffet ifølge krav 8, hvori TREM2-proteinet er et villtypeprotein.

5

10. Antistoffet ifølge krav 8, hvori TREM2-proteinet er en naturlig forekommende variant.

10 11. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvori antistoffet er et antistofffragment som binder til ett eller flere humane proteiner valgt fra gruppen som består av humant TREM2, en naturlig forekommende variant av humant TREM2, og en sykdomsvariant av humant TREM2, og eventuelt hvori antistofffragmentet er kryssbundet til et andre antistofffragment som binder seg til ett eller flere humane proteiner valgt fra gruppen som består av humant TREM2, en naturlig  
15 forekommende variant av humant TREM2, og en sykdomsvariant av humant TREM2.

12. Antistoffet ifølge krav 11, hvori fragmentet er et Fab-, Fab'-, Fab'-SH-, F(ab')<sub>2</sub>-, Fv- eller scFv-fragment.

20

13. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–12, hvori antistoffet er et bispesifikt antistoff som gjenkjenner et første antigen og et andre antigen, hvori det første antigenet er humant TREM2 eller en naturlig forekommende variant derav, og det andre antigenet er:

25 (a) antigen som letter transport over blod-hjerne-barrieren;

(b) antigen som letter transport over blod-hjerne-barrieren valgt fra gruppen som består av transferrinreseptor (TR), insulinreseptor (HIR), insulinlignende vekstfaktorreseptor (IGFR), lipoproteinreseptorrelaterte proteiner 1 og 2 (LPR-1 og -2) med lav tetthet, difteritoksinreseptor, CRM197, et lamaenkeltdomeneantistoff,

TMEM 30(A), et proteintransduksjonsdomene, TAT, Syn-B, penetratin, et poly-argininpeptid, et angiopeptid og ANG1005;

(c) sykdomsfremkallende middel valgt fra gruppen som består av sykdomsfremkallende peptider eller proteiner og sykdomsfremkallende nukleinsyrer,

- 5 hvori de sykdomsfremkallende nukleinsyrene er antisense GGCCCC (G2C4)-repetisjonsekspansjons-RNA, og de sykdomsfremkallende peptidene eller proteinene velges fra gruppen som består av amyloid beta, oligomeramyloid beta, amyloid betaplakk, amyloid forløperprotein eller fragmenter derav, Tau, IAPP, alfa-synuklein, TDP-43, FUS-protein, C9orf72 (kromosom 9 åpen leseramme 72),
- 10 c9RAN-protein, prionprotein, PrPSc, huntingtin, kalsitonin, superoksiddismutase, ataksin, ataksin 1, ataksin 2, ataksin 3, ataksin 7, ataksin 8, ataksin 10, Lewy-legeme, atrial natriuretisk faktor, amyloid polypeptid fra celleøy, insulin, apolipoprotein AI, serumamyloid A, medin, prolaktin, transtyrelin, lysozym, beta 2-mikroglobulin, gelsolin, keratoepitelin, cystatin, immunglobulinlettkjede AL, S-IBM-
- 15 protein, repetisjonsassosierte ikke-ATG (RAN)-translasjonsprodukter, DiPeptide (DPR)-repetisjonspeptider, glysin-alanin (GA)-repetisjonspeptider, glysin-prolin (GP)-repetisjonspeptider, glysin-arginin (GR)-repetisjonspeptider, prolin-alanin (PA)-repetisjonspeptider, ubikvitin og prolin-arginin (PR)-repetisjonspeptider;

- (d) ligand og/eller protein uttrykt på immunceller, hvori liganden og/eller proteinet
- 20 velges fra gruppen som består av CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3 og fosfatidylserin; eller

(e) protein, lipid, polysakkarid eller glykolipid uttrykt på én eller flere tumorceller.

25

14. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet binder spesifikt til både humant TREM2 og cynomolgusape TREM2.

15. Antistoffet ifølge krav 14, hvori antistoffet har en dissosiasjonskonstant ( $K_D$ ) for
- 30 cynomolgusape TREM2 som varierer fra 50 nM til 100 pM, eller mindre enn 100 pM,

hvor  $K_D$  bestemmes ved en temperatur på 25 °C.

16. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor antistoffet reduserer plasmanivåer av løselig TREM2 *in vivo* med minst 20 %.

5

17. Antistoffet ifølge krav 16, hvor antistoffet reduserer plasmanivåer av løselig TREM2 *in vivo* ved å blokkere spaltning og/eller ved å indusere internalisering.

18. Antistoffet ifølge krav 1, omfattende en tung kjede og en lett kjede, hvor:

10 (a) den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 198, og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214;

(b) den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 199; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214;

15 (c) den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 200; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214;

(d) den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 201; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214;

(e) den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 202; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 215;

20 (f) den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 203; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 215;

(g) den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 204; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 215; eller

25 (h) den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 205; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 215.

19. Antistoffet ifølge krav 1, hvor:

den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 198, og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214; eller

den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 199; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214.

5

20. Antistoffet ifølge krav 1, hvori:

den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 200, og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214; eller

10 den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 201; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 214.

21. Antistoffet ifølge krav 1, hvori:

15 den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 204; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 215; eller

den tunge kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 205; og den lette kjeden omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 215.

20

22. Isolert nukleinsyre omfattende en nukleinsyresekvens som koder for antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

23. Vektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 22.

25

24. Isolert vertscelle omfattende vektoren ifølge krav 23.



25. Fremgangsmåte for å fremstille et antistoff som binder seg til TREM2, omfattende dyrking av cellen ifølge krav 24 slik at antistoffet fremstilles, eventuelt videre omfattende utvinning av antistoffet fremstilt av cellen.

- 5    26. Isolert antistoff som binder til TREM2 fremstilt av fremgangsmåten ifølge krav 25.

27. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

- 10    28. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21, for anvendelse i en fremgangsmåte for å forebygge, redusere risikoen for eller behandle et individ som har en sykdom, lidelse eller skade valgt fra gruppen som består av demens, frontotemporal demens, Alzheimers sykdom, kognitiv svikt, hukommelsestap, ryggmargsskade, traumatisk hjerneskade, multippel sklerose, kronisk kolitt, ulcerøs  
15    kolitt og kreft.

29. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 28, hvori sykdommen, lidelsen eller skaden velges fra gruppen som består av demens, frontotemporal demens, Alzheimers sykdom, kognitiv svikt, hukommelsestap, ryggmargsskade, traumatisk hjerneskade  
20    og multippel sklerose.

30. Antistoffet for anvendelse ifølge krav 28, hvori sykdommen, lidelsen eller skaden er Alzheimers sykdom.