



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3665192 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

*C07K 14/79 (2006.01)*

*A61K 47/68 (2017.01)*

*C07K 16/00 (2006.01)*

*A61K 38/00 (2006.01)*

*A61P 25/28 (2006.01)*

*C07K 16/28 (2006.01)*

*A61K 38/40 (2006.01)*

*C07K 14/705 (2006.01)*

*C07K 16/40 (2006.01)*

*A61K 39/00 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2023.10.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2023.07.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (86) | European Application Nr.                                             | 18756531.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2018.08.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2020.06.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (30) | Priority                                                             | 2017.08.10, US, 201762543658 P<br>2017.11.08, US, 201762583314 P<br>2018.02.15, WO, PCT/US18/018371                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (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:                                        | KH; 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. 151 Oyster Point Blvd.<br>2nd Floor, South San Francisco California 94080, USA<br>DENNIS, Mark S., c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd.<br>2nd Floor, South San Francisco California 94080, USA<br>KARIOLIS, Mihalís, c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd.<br>2nd Floor, South San Francisco California 94080, USA<br>SILVERMAN, Adam P., c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd.<br>2nd Floor, South San Francisco California 94080, USA<br>SRIVASTAVA, Ankita, c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd.<br>2nd Floor, South San Francisco California 94080, USA<br>WATTS, Ryan J., c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd.<br>2nd Floor, South San Francisco California 94080, USA<br>WELLS, Robert C., c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd.<br>2nd Floor, South San Francisco California 94080, USA<br>ZUCHERO, Joy Yu, c/o Denali Therapeutics Inc. 151 OysterPoint Blvd.<br>2nd Floor, 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-A1-2014/033074

US-A1- 2012 276 125

WO-A1-2016/207240

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

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

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

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]

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

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. Polypeptid som spesifikt binder seg til en transferrinreseptor, omfattende en sekvens som har minst 85 %, 90 % eller 95 % sekvensidentitet med sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 83, 84, 191, 43 og 82, hvori polypeptidet omfatter Glu i posisjon 153, Tyr eller Phe i posisjon 157, Thr i posisjon 159, Glu i posisjon 160, Trp i posisjon 161, Val, Ser eller Ala i posisjon 162, Asn i posisjon 163, Thr eller Ser i posisjon 186, Glu i posisjon 188, Glu i posisjon 189, og Phe i posisjon 194, som nummerert med referanse til SEQ ID NO: 1.

2. Polypeptidet ifølge krav 1, videre omfattende:

- (a) Trp i posisjon 139, som nummerert med referanse til SEQ ID NO: 1;
- (b) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1;
- (c) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1;
- (d) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201, og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1;
- (e) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201, og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1;
- (f) Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1;
- (g) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1;
- (h) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1;
- (i) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1; eller

(j) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201, og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1.

**3. Polypeptidet ifølge krav 1, omfattende:**

A. sekvens som har minst 85 %, 90 % eller 95 % sekvensidentitet med sekvensen ifølge SEQ ID NO: 83, hvori polypeptidet omfatter Glu i posisjon 153, Tyr i posisjon 157, Thr i posisjon 159, Glu i posisjon 160, Trp i posisjon 161, Val i posisjon 162, Asn i posisjon 163, Thr i posisjon 186, Glu i posisjon 188, Glu i posisjon 189 og Phe i posisjon 194, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt videre omfattende:

(a) Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 133;

(b) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 134;

(c) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 135;

(d) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 260;

(e) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 261;

(f) Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 139;

(g) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 140;

(h) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ

ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 141;

(i) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 263; eller

(j) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 264; eller

B. sekvens som har minst 85 %, 90 % eller 95 % sekvensidentitet med sekvensen ifølge SEQ ID NO: 84, hvori polypeptidet omfatter Glu i posisjon 153, Tyr i posisjon 157, Thr i posisjon 159, Glu i posisjon 160, Trp i posisjon 161, Ser i posisjon 162, Asn i posisjon 163, Ser i posisjon 186, Glu i posisjon 188, Glu i posisjon 189 og Phe i posisjon 194, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt videre omfattende:

(a) Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 145;

(b) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 146;

(c) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 147;

(d) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 267;

(e) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 268;

(f) Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 151;

(g) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 152;

(h) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 153;

(i) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 270; eller

(j) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 271; eller

C. sekvens som har minst 85 %, 90 % eller 95 % sekvensidentitet med sekvensen ifølge SEQ ID NO: 191, hvori polypeptidet omfatter Glu i posisjon 153, Phe i posisjon 157, Thr i posisjon 159, Glu i posisjon 160, Trp i posisjon 161, Ser i posisjon 162, Asn i posisjon 163, Ser i posisjon 186, Glu i posisjon 188, Glu i posisjon 189 og Phe i posisjon 194, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt videre omfattende:

(a) Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 232;

(b) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 233;

(c) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 234;

(d) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 309;

(e) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ

ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 310;

(f) Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 238;

(g) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 239;

(h) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 240;

(i) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 312; eller

(j) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 313; eller

D. sekvens som har minst 85 %, 90 % eller 95 % sekvensidentitet med sekvensen ifølge SEQ ID NO: 43, hvori polypeptidet omfatter Glu i posisjon 153, Tyr i posisjon 157, Thr i posisjon 159, Glu i posisjon 160, Trp i posisjon 161, Ser i posisjon 162, Asn i posisjon 163, Thr i posisjon 186, Glu i posisjon 188, Glu i posisjon 189 og Phe i posisjon 194, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt videre omfattende:

(a) Trp i posisjon 139, som nummerert med referanse til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 169;

(b) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 170;

(c) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 171;

(d) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 281;

(e) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 282;

(f) Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 175;

(g) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 176;

(h) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 177;

(i) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 284; eller

(j) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 285; eller

E. sekvens som har minst 85 %, 90 % eller 95 % sekvensidentitet med sekvensen ifølge SEQ ID NO: 82, hvori polypeptidet omfatter Glu i posisjon 153, Tyr i posisjon 157, Thr i posisjon 159, Glu i posisjon 160, Trp i posisjon 161, Ala i posisjon 162, Asn i posisjon 163, Thr i posisjon 186, Glu i posisjon 188, Glu i posisjon 189 og Phe i posisjon 194, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt videre omfattende:

(a) Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 121;

- (b) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 122;
- (c) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102 og Trp i posisjon 139, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 123;
- (d) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 253;
- (e) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Trp i posisjon 139, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 254;
- (f) Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 127;
- (g) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 128; eller
- (h) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141 og Val i posisjon 180, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 129; eller
- (i) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 256; eller
- (j) Ala i posisjon 7, Ala i posisjon 8, Gly i posisjon 102, Ser i posisjon 139, Ala i posisjon 141, Val i posisjon 180, Leu i posisjon 201 og Ser i posisjon 207, som nummerert med henvisning til SEQ ID NO: 1, eventuelt hvori polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 257.

**4.** Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori polypeptidet ikke omfatter de første tre aminosyrene "PCP" ved den aminoterminalen enden av

sekvensen, eventuelt videre omfattende en variabel region for tungkjeden til et antistoff.

**5.** Polypeptid som spesifikt binder seg til en transferrinreseptor,

(a) omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 347; eller

(b) omfattende sekvensen ifølge SEQ ID NO: 348;

eventuelt videre omfattende en variabel region for tungkjeden til et antistoff.

**6.** Polypeptid omfattende fra N- til C-enden: en variabel region for tungkjeden til et antistoff, et CH1-domene, en hengselregion og polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.

**7.** Fc-polypeptiddimer, eller et dimert fragment derav, omfattende:

(a) første Fc-polypeptid omfattende polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6; og

(b) andre Fc-polypeptid som er i stand til å dimerisere med det første Fc-polypeptidet i (a).

**8.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7, hvori:

(a) dimeren er enverdig for TfR-binding; og/eller

(b) det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 351–356.

**9.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7 eller 8:

(a) hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 133, 134 og 260; og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 354–356;

(b) hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 145, 146 og 267; og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 354–356;

(c) hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 232, 233 og 309; og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 354–356;

- (d) hvori det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 169, 170 og 281; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 354–356;
- (e) hvori det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 121, 122 og 253; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 354–356;
- (f) hvori det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 139, 140 og 263; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 351–353;
- (g) hvori det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 151, 152 og 270; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 351–353;
- (h) hvori det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 238, 239 og 312; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 351–353;
- (i) hvori det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 175, 176 og 284; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 351–353;
- (j) hvori det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 127, 128 og 256; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 351–353;
- (k) hvori:
  - (i) det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 134 og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller
  - (ii) det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 134 og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller
  - (iii) det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 260; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller
  - (iv) det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 260; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller
  - (v) det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 140 og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller
  - (vi) det første Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 140; og det andre Fc-polyeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353; eller

(vii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 263 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller  
(viii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 263; og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353;

(l) hvori:

(i) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 146 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller  
(ii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 146 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller  
(iii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 267 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller  
(iv) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 267; og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller  
(v) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 152 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller  
(vi) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 152 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353; eller  
(vii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 270 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller  
(viii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 270; og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353;

(m) hvori:

(i) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 233 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller  
(ii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 233 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller  
(iii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 309 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller  
(iv) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 309 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller  
(v) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 239 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller  
(vi) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 239 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353; eller

(vii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 312 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller

(viii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 312 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353;

(n) hvori:

(i) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 170 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller

(ii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 170 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller

(iii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 281 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller

(iv) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 281 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller

(v) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 176 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller

(vi) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 176 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353; eller

(vii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 284 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller

(viii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 284; og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353;

(o) hvori:

(i) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 122 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller

(ii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 122 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller

(iii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 253 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355; eller

(iv) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 253 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356; eller

(v) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 128 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller

(vi) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 128 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353; eller

- (vii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 256 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 352; eller
- (viii) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 256; og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 353;
- (p) hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 347 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 350; eller
- (q) hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 348 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 349.

**10.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7 eller 8, hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 260, og eventuelt det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356.

**11.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7 eller 8, hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 134, og eventuelt det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355.

**12.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7 eller 8, hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 122, og eventuelt det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355.

**13.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7 eller 8, hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 253, og eventuelt det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356.

**14.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7 eller 8, hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 146, og eventuelt det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 355.

**15.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7 eller 8, hvori det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 267, og eventuelt det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 356.

**16.** Fc-polypeptiddimeren ifølge krav 7, hvori dimeren er toverdig for TfR-binding; eventuelt hvori:

- (a) det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 347 eller 348;
- (b) det første Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 347 og det andre Fc-polypeptidet omfatter sekvensen ifølge SEQ ID NO: 348; og/eller
- (c) det første og det andre Fc-polypeptidet omfatter det samme TfR-bindingssetet.

**17.** Fc-polypeptiddimer-Fab-fusjonsprotein omfattende:

- (a) variabel region til et antistoff som er i stand til binding av et antigen, eller antigenbindende fragment derav; og
- (b) Fc-polypeptiddimer ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 16; eventuelt hvori:
  - (a) den variable regionen til antistoffet danner en del av et Fab-domene; og/eller
  - (b) den variable regionen til antistoffet omfatter to variable regioner til tungkjeden til et antistoff og to variable regioner til lettkjeden til et antistoff, eller respektive fragmenter derav.

**18.** Polynukleotid omfattende en nukleinsyresekvens som koder for polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6; eller en vektor eller en vertscelle omfattende polynukleotidet.

**19.** Fremgangsmåte for fremstilling av et polypeptid som spesifikt binder til en transferrinreseptor, omfattende dyrking av en vertscelle under betingelser der polypeptidet kodet av polynukleotidet ifølge krav 18 uttrykkes.

**20.** Farmasøytisk sammensetning omfattende: polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, Fc-polypeptiddimeren ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 16, eller Fc-polypeptiddimer-Fab-fusjonsproteinet ifølge krav 17; og en farmasøytisk akseptabel bærer.

**21.** Sammensetning omfattende polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, Fc-polypeptiddimeren ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 16, eller

Fc-polypeptiddimer-Fab-fusjonsproteinet ifølge krav 17, for anvendelse i en fremgangsmåte for transcytose av en sammensetning over et endotel, fremgangsmåten omfattende å bringe endotelet i kontakt med sammensetningen; eventuelt hvori endotelet er blod-hjerne-barrieren (BBB).