

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3665192 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

28.09.2023

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

12.07.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

C07K 14/79 (2006 . 01)

C07K 14/705 (2006 . 01)

A61K 38/00 (2006 . 01)

A61K 38/40 (2006 . 01)

A61K 39/00 (2006 . 01)

A61K 47/68 (2017 . 01)

A61P 25/28 (2006 . 01)

C07K 16/00 (2006 . 01)

C07K 16/28 (2006 . 01)

C07K 16/40 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP18756531.2

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

10.08.2018

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

17.06.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

10.08.2018 PCT/US2018046199

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

10.08.2017 US US201762543658 P

08.11.2017 US US201762583314 P

15.02.2018 WO WOPCT/US2018/018371

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Denali Therapeutics Inc. , 161 Oyster Point Boulevard , South San Francisco, California 94080 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• CHEN, Xiaocheng , c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd. 2nd Floor , South San Francisco California 94080 , (US)

2• DENNIS, Mark S. , c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd. 2nd Floor , South San Francisco California 94080 , (US)

3• KARIOLIS, Mihalios , c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd. 2nd Floor , South San Francisco California 94080 , (US)

4• SILVERMAN, Adam P. , c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd. 2nd Floor , South San Francisco California 94080 , (US)

5• SRIVASTAVA, Ankita , c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd. 2nd Floor , South San Francisco California 94080 , (US)

6• WATTS, Ryan J. , c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd. 2nd Floor , South San Francisco California 94080 , (US)

7• WELLS, Robert C. , c/o Denali Therapeutics Inc. 151 Oyster Point Blvd. 2nd Floor , South San Francisco California 94080 , (US)

8• ZUCHERO, Joy Yu , c/o Denali Therapeutics Inc. 151 OysterPoint Blvd. 2nd Floor , South San Francisco California 94080 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Budde Schou A/S , Dronningens Tværgade 30 , 1302 Copenhagen K , (DK)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

MUUNNELTUJA TRANSFERRIINIRESEPTORIA SITOVIA POLYPEPTIDEJÄ

ENGINEERED TRANSFERRIN RECEPTOR BINDING POLYPEPTIDES

Patenttivaatimukset

1. Polypeptidi, joka sitoutuu spesifisesti transferriinireseptoriin ja joka käsittää sekvenssin, joka on vähintään 85-prosenttisesti, 90-prosenttisesti tai 95-prosenttisesti identtinen jonkin sekvensseistä SEQ ID NO:83, 84, 191, 43 ja 82 kanssa, jossa polypeptidi käsittää Glu:n asemassa 153, Tyr:n tai Phe:n asemassa 157, Thr:n asemassa 159, Glu:n asemassa 160, Trp:n asemassa 161, Val:n, Ser:n tai Ala:n asemassa 162, Asn:n asemassa 163, Thr:n tai Ser:n asemassa 186, Glu:n asemassa 188, Glu:n asemassa 189 ja Phe:n asemassa 194, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen polypeptidi, joka käsittää lisäksi

(a) Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1

(b) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1

(c) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1

(d) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1

(e) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1

(f) Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1

(g) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1

(h) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1

(i) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1 tai

(j) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1.

5 **3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen polypeptidi, joka käsittää**

A. sekvenssin, joka on vähintään 85-prosenttisesti, 90-prosenttisesti tai 95-prosenttisesti identtinen sekvenssin SEQ ID NO:83 kanssa, jolloin polypeptidi käsittää Glu:n asemassa 153, Tyr:n asemassa 157, Thr:n asemassa 159, Glu:n asemassa 160, Trp:n asemassa 161, Val:n asemassa 162, Asn:n asemassa 163, Thr:n
10 asemassa 186, Glu:n asemassa 188, Glu:n asemassa 189 ja Phe:n asemassa 194, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin se käsittää mahdollisesti lisäksi

(a) Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:133 mukaisen sekvenssin

15 (b) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:134 mukaisen sekvenssin

(c) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi
20 käsittää sekvenssin SEQ ID NO:135 mukaisen sekvenssin

(d) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:260 mukaisen sekvenssin

25 (e) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:261 mukaisen sekvenssin

(f) Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin
30 SEQ ID NO:139 mukaisen sekvenssin

(g) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin

mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:140 mukaisen sekvenssin
 (h) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139,
 Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ
 ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:141
 5 mukaisen sekvenssin

(i) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141,
 Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi
 viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin
 SEQ ID NO:263 mukaisen sekvenssin; tai

10 (j) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139,
 Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa
 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi
 käsittää sekvenssin SEQ ID NO:264 mukaisen sekvenssin; tai

B. sekvenssin, joka on vähintään 85-prosenttisesti, 90-prosenttisesti tai 95-
 15 prosenttisesti identtinen sekvenssin SEQ ID NO:84 kanssa, jolloin polypeptidi käsittää
 Glu:n asemassa 153, Tyr:n asemassa 157, Thr:n asemassa 159, Glu:n asemassa
 160, Trp:n asemassa 161, Ser:n asemassa 162, Asn:n asemassa 163, Ser:n
 asemassa 186, Glu:n asemassa 188, Glu:n asemassa 189 ja Phe:n asemassa 194,
 kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin se käsittää mahdollisesti
 20 lisäksi

(a) Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin
 mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:145 mukaisen sekvenssin

(b) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi
 viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin
 25 SEQ ID NO:146 mukaisen sekvenssin

(c) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102 ja Trp:n asemassa
 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi
 käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 147 mukaisen sekvenssin

(d) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201
 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin
 30 mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:267 mukaisen sekvenssin

(e) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Trp:n asemassa 139,

Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:268 mukaisen sekvenssin

5 (f) Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:151 mukaisen sekvenssin

(g) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:152 mukaisen sekvenssin

10 (h) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 153 mukaisen sekvenssin

15 (i) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:270 mukaisen sekvenssin; tai

20 (j) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:271 mukaisen sekvenssin; tai

25 C. sekvenssin, joka on vähintään 85-prosenttisesti, 90-prosenttisesti tai 95-prosenttisesti identtinen sekvenssin SEQ ID NO:191 kanssa, jolloin polypeptidi käsittää Glu:n asemassa 153, Phe:n asemassa 157, Thr:n asemassa 159, Glu:n asemassa 160, Trp:n asemassa 161, Ser:n asemassa 162, Asn:n asemassa 163, Ser:n asemassa 186, Glu:n asemassa 188, Glu:n asemassa 189 ja Phe:n asemassa 194, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin se käsittää mahdollisesti lisäksi

30 (a) Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:232 mukaisen sekvenssin

(b) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin

SEQ ID NO:233 mukaisen sekvenssin

(c) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:234 mukaisen sekvenssin

5 (d) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:309 mukaisen sekvenssin

(e) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:310 mukaisen sekvenssin

(f) Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:238 mukaisen sekvenssin

15 (g) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:239 mukaisen sekvenssin

(h) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:240 mukaisen sekvenssin

20 (i) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:312 mukaisen sekvenssin; tai

25 (j) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:313 mukaisen sekvenssin; tai

30 D. sekvenssin, joka on vähintään 85-prosenttisesti, 90-prosenttisesti tai 95-prosenttisesti identtinen sekvenssin SEQ ID NO:43 kanssa, jolloin polypeptidi käsittää Glu:n asemassa 153, Tyr:n asemassa 157, Thr:n asemassa 159, Glu:n asemassa

160, Trp:n asemassa 161, Ser:n asemassa 162, Asn:n asemassa 163, Thr:n asemassa 186, Glu:n asemassa 188, Glu:n asemassa 189 ja Phe:n asemassa 194, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin se käsittää mahdollisesti lisäksi

- 5 (a) Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:169 mukaisen sekvenssin
- (b) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:170 mukaisen sekvenssin
- 10 (c) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:171 mukaisen sekvenssin
- (d) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:281 mukaisen sekvenssin
- 15 (e) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:282 mukaisen sekvenssin
- 20 (f) Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:175 mukaisen sekvenssin
- (g) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:176 mukaisen sekvenssin
- 25 (h) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 177 mukaisen sekvenssin
- 30 (i) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin

SEQ ID NO:284 mukaisen sekvenssin; tai

(j) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:285 mukaisen sekvenssin; tai

E. sekvenssin, joka on vähintään 85-prosenttisesti, 90-prosenttisesti tai 95-prosenttisesti identtinen sekvenssin SEQ ID NO:82 kanssa, jolloin polypeptidi käsittää Glu:n asemassa 153, Tyr:n asemassa 157, Thr:n asemassa 159, Glu:n asemassa 160, Trp:n asemassa 161, Ala:n asemassa 162, Asn:n asemassa 163, Thr:n asemassa 186, Glu:n asemassa 188, Glu:n asemassa 189 ja Phe:n asemassa 194, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin se käsittää mahdollisesti lisäksi

(a) Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:121 mukaisen sekvenssin

(b) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:122 mukaisen sekvenssin

(c) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102 ja Trp:n asemassa 139, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:123 mukaisen sekvenssin

(d) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:253 mukaisen sekvenssin

(e) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Trp:n asemassa 139, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:254 mukaisen sekvenssin

(f) Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:127 mukaisen sekvenssin

(g) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin

mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:128 mukaisen sekvenssin mukaisen sekvenssin; tai

(h) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141 ja Val:n asemassa 180, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO: 1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 129 mukaisen sekvenssin; tai

(i) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:256 mukaisen sekvenssin; tai

(j) Ala:n asemassa 7, Ala:n asemassa 8, Gly:n asemassa 102, Ser:n asemassa 139, Ala:n asemassa 141, Val:n asemassa 180, Leu:n asemassa 201 ja Ser:n asemassa 207, kun numerointi viittaa sekvenssiin SEQ ID NO:1, jolloin mahdollisesti polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:257.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen polypeptidi, jolloin polypeptidi ei käsitä kolmea ensimmäistä aminohappoa ”PCP” sekvenssin aminoterminalisessa päässä, jolloin se käsittää mahdollisesti lisäksi vasta-aineen raskasketjun vaihtelevan alueen.

5. Polypeptidi, joka sitoutuu spesifisesti transferriinireseptoriin,

(a) joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:347 mukaisen sekvenssin tai

(b) joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO:348 mukaisen sekvenssin

jolloin se käsittää mahdollisesti lisäksi vasta-aineen raskasketjun vaihtelevan alueen.

6. Polypeptidi, joka käsittää N-päästä C-päähän vasta-aineen raskasketjun vaihtelevan alueen, CH1-domeenin, sarana-alueen ja jonkin patenttivaatimuksen 1–5 mukaisen polypeptidin.

7. Fc-polypeptididimeeri tai sen dimeerinen fragmentti, joka käsittää

(a) ensimmäisen Fc-polypeptidin, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1– 6 mukaisen polypeptidin mukaisen sekvenssin ja

(b) toisen Fc-polypeptidin, joka pystyy dimerisoitumaan kohdan (a) ensimmäisen Fc-

polypeptidin kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen Fc-polypeptididimeeri, jossa

(a) dimeeri on monovalentti TfR:ään sitoutumisen suhteen ja/tai

5 (b) toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 351–356 mukaisen sekvenssin.

9. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen Fc-polypeptididimeeri:

10 (a) jossa ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 133, 134 ja 260 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 354–356 mukaisen sekvenssin

(b) jolloin ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 145, 146 ja 267 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 354–356 mukaisen sekvenssin

15 (c) jolloin ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 232, 233 ja 309 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 354–356 mukaisen sekvenssin

20 (d) jolloin ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 169, 170 ja 281 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 354–356 mukaisen sekvenssin

(e) jolloin ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 121, 122 ja 253 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 354–356 mukaisen sekvenssin

25 (f) jolloin ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 139, 140 ja 263 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 351–353 mukaisen sekvenssin

(g) jolloin ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 151, 152 ja 270 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 351–353 mukaisen sekvenssin

30 (h) jolloin ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 238, 239 ja 312 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 351–353 mukaisen sekvenssin

(i) jolloin ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO:175, 176 ja 284 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 351–353 mukaisen sekvenssin

5 (j) jolloin ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO:127, 128 ja 256 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 351–353 mukaisen sekvenssin;

(k) jolloin

10 (i) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:134 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai

(ii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:134 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai

15 (iii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:260 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai

(iv) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:260 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai

20 (v) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:140 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai

25 (vi) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:140 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin tai

(vii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:263 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai

30 (viii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:263 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin;

(l) jolloin

- (i) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:146 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai
- 5 (ii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:146 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai
- (iii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:267 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai
- 10 (iv) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:267 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai
- (v) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:152 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai
- 15 (vi) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:152 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin tai
- (vii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:270 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai
- 20 (viii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:270 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin
- 25 (m) jolloin
- (i) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:233 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai
- (ii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:233 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai
- 30 (iii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:309 mukaisen

sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai

(iv) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:309 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai

(v) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:239 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai

(vi) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:239 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin tai

(vii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:312 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai

(viii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:312 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin;

(n) jolloin

(i) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:170 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai

(ii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:170 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai

(iii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:281 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai

(iv) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:281 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai

(v) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:176 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen

sekvenssin tai

(vi) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:176 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin tai

5 (vii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:284 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai

(viii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:284 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin;

(o) jolloin

(i) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:122 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai

15 (ii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:122 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai

(iii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:253 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin tai

20 (iv) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:253 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin tai

(v) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:128 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai

25 (vi) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:128 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin tai

30 (vii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:256 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:352 mukaisen sekvenssin tai

(viii) ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:256 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:353 mukaisen sekvenssin

(p) jolloin ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:347 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:350 mukaisen sekvenssin tai

(q) jolloin ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:348 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:349 mukaisen sekvenssin.

10. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen Fc-polyeptididimeeri, jossa ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:260 mukaisen sekvenssin ja mahdollisesti toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin.

11. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen Fc-polyeptididimeeri, jossa ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:134 mukaisen sekvenssin ja mahdollisesti toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin.

12. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen Fc-polyeptididimeeri, jossa ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:122 mukaisen sekvenssin ja mahdollisesti toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin.

13. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen Fc-polyeptididimeeri, jossa ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:253 mukaisen sekvenssin ja mahdollisesti toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin.

14. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen Fc-polyeptididimeeri, jossa ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:146 mukaisen sekvenssin ja mahdollisesti toinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:355 mukaisen sekvenssin.

15. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen Fc-polyeptididimeeri, jossa ensimmäinen Fc-polyeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:267 mukaisen sekvenssin ja mahdollisesti toinen

Fc-polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:356 mukaisen sekvenssin.

16. Patenttivaatimuksen 7 mukainen Fc-polypeptididimeeri, jolloin dimeeri on bivalentti TfR:ään sitoutumisen suhteen; jolloin mahdollisesti

5 (a) toinen Fc-polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:347 tai 348 mukaisen sekvenssin

(b) ensimmäinen Fc-polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:347 mukaisen sekvenssin ja toinen Fc-polypeptidi käsittää sekvenssin SEQ ID NO:348 mukaisen sekvenssin ja/tai

10 (c) ensimmäinen ja toinen Fc-polypeptidi käsittävät saman TfR-sitoutumiskohdan.

17. Fc-polypeptididimeerin ja Fab:n fuusioproteiini, joka käsittää

(a) vasta-aineen vaihtelevan alueen, joka pystyy sitomaan antigeeniä tai sen antigeeniä sitovaa fragmenttia; ja

15 (b) jonkin patenttivaatimuksen 7–16 mukaisen Fc-polypeptididimeerin;

jolloin mahdollisesti

(a) vasta-aineen vaihteleva alue muodostaa osan Fab-domeenista ja/tai

(b) vasta-aineen vaihteleva alue käsittää kaksi vasta-aineen raskasketjun vaihtelevaa aluetta ja kaksi vasta-aineen kevytketjun vaihtelevaa aluetta tai niiden vastaavat fragmentit.

20

18. Polynukleotidi, joka käsittää nukleiinihapposekvenssin, joka koodittaa jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukaista polypeptidiä, tai mainittua polynukleotidiä käsittävä vektori tai isäntäsolu.

25

19. Menetelmä transferriinireseptoriin spesifisesti sitoutuvan polypeptidin valmistamiseksi, jolloin menetelmä käsittää isäntäsolun viljelemisen olosuhteissa, joissa patenttivaatimuksen 18 mukaisen polynukleotidin koodittama polypeptidi ilmentyy.

30 **20.** Lääkekoostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukaista polypeptidiä, jonkin patenttivaatimuksen 7–16 mukaista Fc-polypeptididimeeriä tai patenttivaatimuksen 17 mukaista Fc-polypeptididimeeriä ja Fab:n fuusioproteiinia sekä farmaseuttisesti

hyväksyttävää kantoainetta.

5 **21.** Koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukaista polypeptidiä, jonkin patenttivaatimuksen 7–16 mukaista Fc-polypeptididimeeriä tai patenttivaatimuksen 17 mukaista Fc-polypeptididimeeriä ja Fab:n fuusioproteiinia, käytettäväksi menetelmässä koostumuksen endoteelin poikki tapahtuvaa transsytoosia varten, jolloin menetelmä käsittää endoteelin saattamisen kosketuksiin mainitun koostumuksen kanssa jolloin mahdollisesti endoteeli on veri-aivoeste (BBB).