

	50	60	70	80
5E20VH	P	D	K	R
IGHV3-21*01	L	E	W	V
AEX29086 VH	A	I	S	S
5E20VHV1	G	G	S	Y
5E20VHV2	T	Y	S	D
5E20VHV3	T	V	K	G
5E20VHV4	R	F	T	I
5E20VHV5	S	R	D	N
5E20VHV6	A	K	N	T
5E20VHV7	L	Y		

FILE

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

FIG. 1B

2. GL

8H24_VH	Q A Y L Q Q S G T E L V R P G A S V K M S C K A S G Y T F T S Y S M H W V K Q T	40
IGHV1-60*08_IGHJ1*01	. V Q . V . . . A . V K K . . S . . . V G . . . S . . . T I S . . R . A	40
AAC51714VH_Frwk	. V Q . V . . . A . V K K . . S . . . V G . . . S . . . A I S . . R . A	40
h8H24VHv1	. . Q . V . . . A . V K K . . S . . . V R . A	40
h8H24VHv2	. . Q . V . . . A . V . K . . S . . . V R . A	40
8H24_VH	P R G L E W I G A I Y P G N D A T S Y N Q K F K G K A T L T V D K S S T A Y	80
IGHV1-60*08_IGHJ1*01	. G M . R . I . I L G T A N . A . . . Q . R V . I . A . . . T	80
AAC51714VH_Frwk	. G M . G . I . I F G T A N . A . . . Q . R V . I . A . . . T	80
h8H24VHv1	. G . R T	80
h8H24VHv2	. G . R T	80
8H24_VH	M Q L S S L T S E D S A V Y F C A R E G Y Y C - S S F E A W F A S W G Q G T L V	119
IGHV1-60*08_IGHJ1*01	. E R T Y A - - - E Y . Q H - - -	111
AAC51714VH_Frwk	. E R T Y A - - - E Y . Q H - - -	119
h8H24VHv1	. E R T . T .	119
h8H24VHv2	. E R T . T .	119
8H24_VH	T V S A	123
IGHV1-60*08_IGHJ1*01	. . . S	115
AAC51714VH_Frwk	. . . S	123
h8H24VHv1	. . . S	123
h8H24VHv2	. . . S	123

FIG. 3

8H24 VL	D	V	L	M	T	Q	T	P	L	S	L	P	V	S	L	G	D	Q	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	I	V	H	S	N	-	G	N	T	Y	L	E	39
IGKV2-40*01_IGKJ4*01	.	I	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	40
ABC66914VL Fwk	.	I	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39	
h8H24VLv1	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39	
h8H24VLv2	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39	
8H24 VL	W	Y	L	Q	K	P	G	Q	S	P	K	L	L	I	Y	K	V	S	N	R	F	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	T	D	E	T	L	K	79		
IGKV2-40*01_IGKJ4*01	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	80	
ABC66914VL Fwk	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	79	
h8H24VLv1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	79	
h8H24VLv2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	79	
8H24 VL	I	S	R	V	E	A	E	D	L	G	V	Y	Y	C	T	Q	G	S	H	V	L	P	T	F	G	G	T	K	L	E	I	K	.	.	.	.	.	.	112		
IGKV2-40*01_IGKJ4*01	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	113	
ABC66914VL Fwk	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	112	
h8H24VLv1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	112	
h8H24VLv2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	112	

FIG. 4

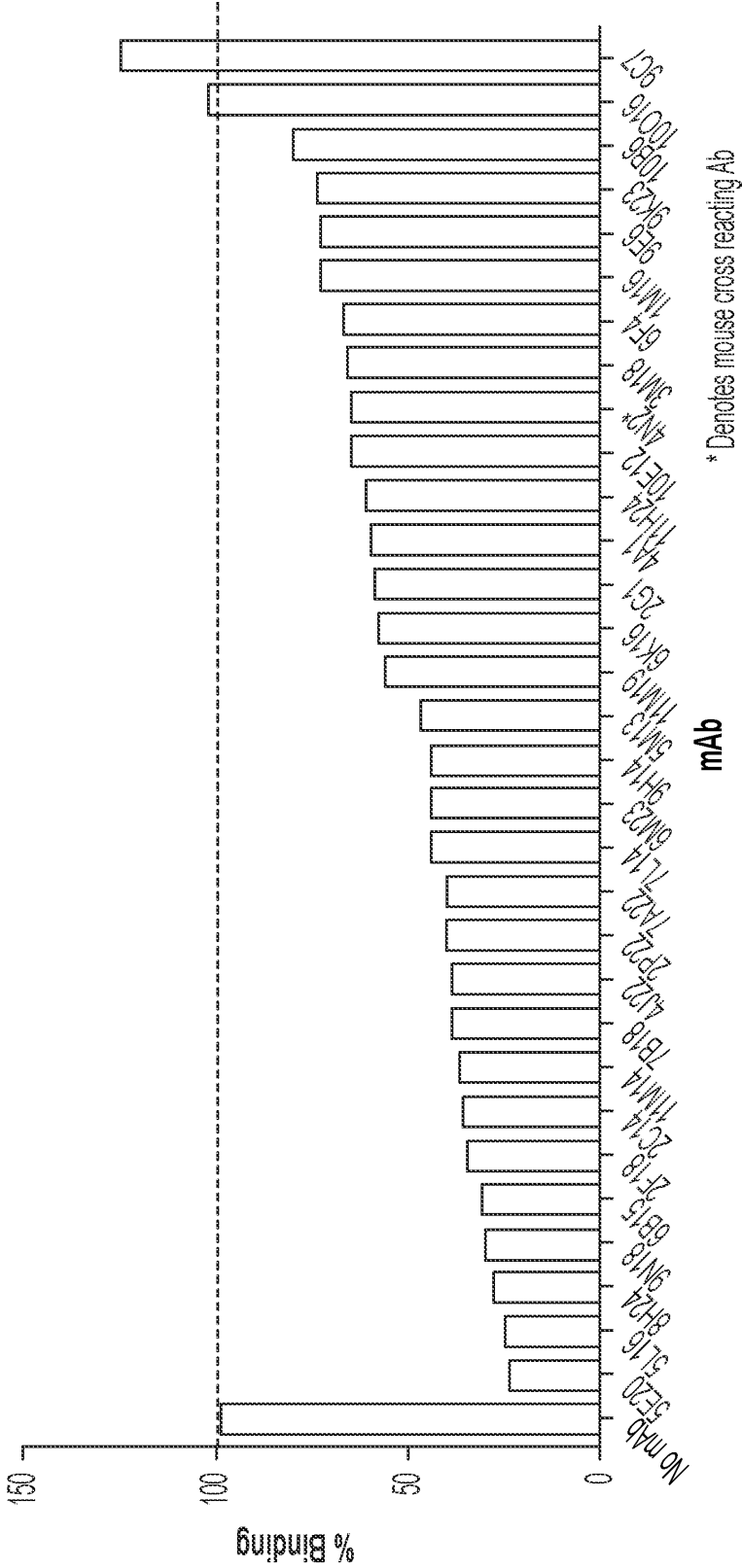
11M14_VH	EVQLVESGGDLV	KPGGSLKLS	CAASGFT	FN	IYGM	SV	VRQT	40
IGHV3-48*03		G	R		SS . E .	N	A	40
ACS96198 VH hFrwk		G	Q	R		SS . E .	N	40
11M14VHv2b		G	Q	R			A	40
11M14VHv1b		G	Q	R			A	40
11M14VHv3b		G	Q	R			A	40
11M14_VH	PDKRLLEWVA	TISSGGIYTY	YPDI	LKGR	FTISR	DN	AKNTLY	80
IGHV3-48*03	. G . G . .	. SY . . .	. S . STI .	. A . SV .			S	80
ACS96198 VH hFrwk	. G . G . .	. SY . . .	. S . STI .	. A . SV .			S	80
11M14VHv2b	. G . G . .						S	80
11M14VHv1b	. G . G . .						S	80
11M14VHv3b	. G . G . .						S	80
11M14_VH	LQMS	SLKSEDTAM	YVCARY	HPGG	AMDY	WGQ	GTSVTVSS	117
IGHV3-48*03	. . . N . .	. RA . . .	. V . . .		. F . . .		L	113
ACS96198 VH hFrwk	. . . N . .	. RA . . .	. V . . .		. ENIA .	. F . . .	L	117
11M14VHv1b	. . . N . .	. RA . . .	. V . . .				L	117
11M14VHv2b	. . . N . .	. GRA . .					L	117
11M14VHv3b	G . . N . .	. RA . . .					L	117

FIG. 5

[illegible]

8/32

Sortilin-Progranulin Blocking ELISA



○ Data represents 4 fold dilution of saturated supernatants

FIG. 7

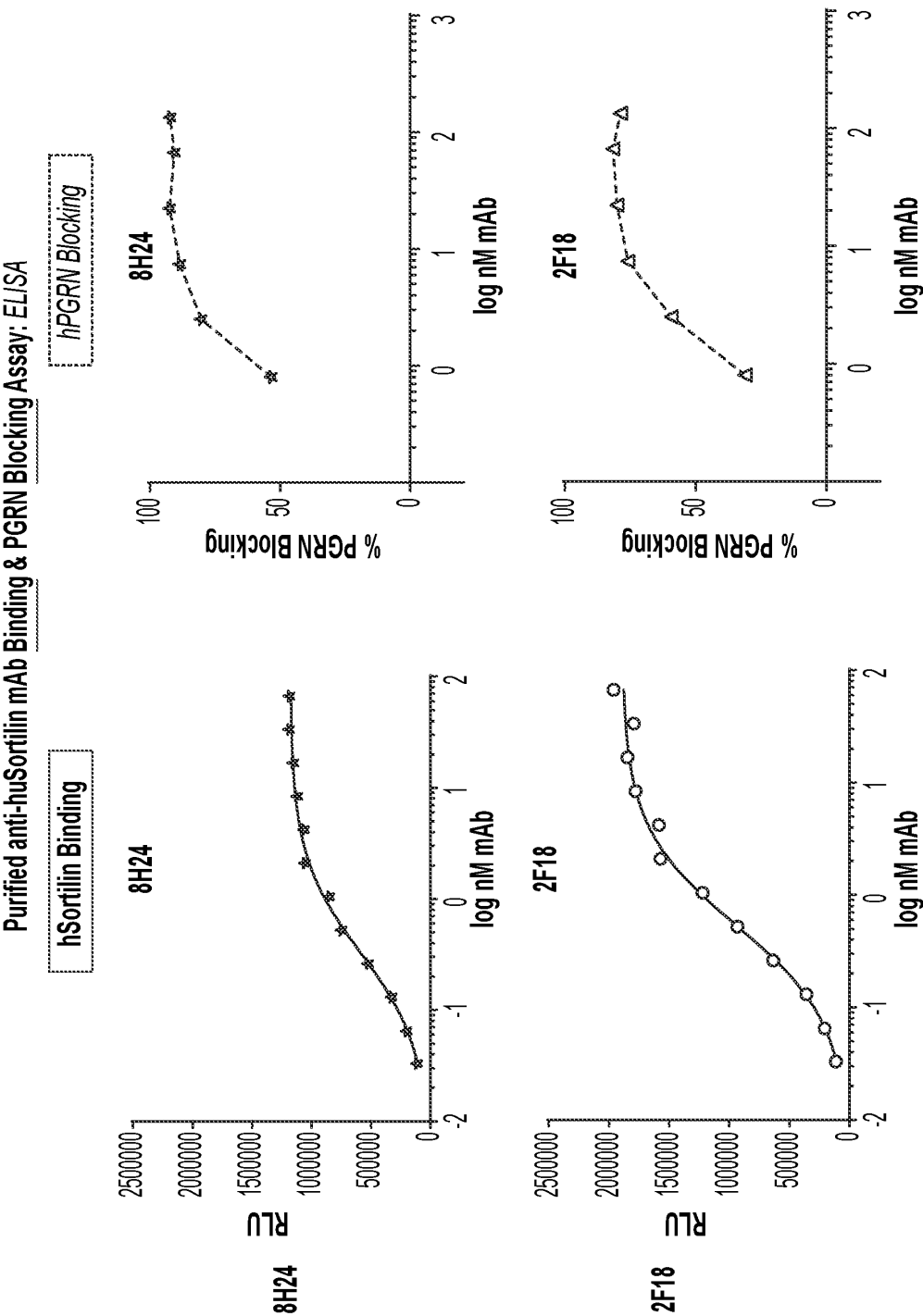


FIG. 8A

10/32

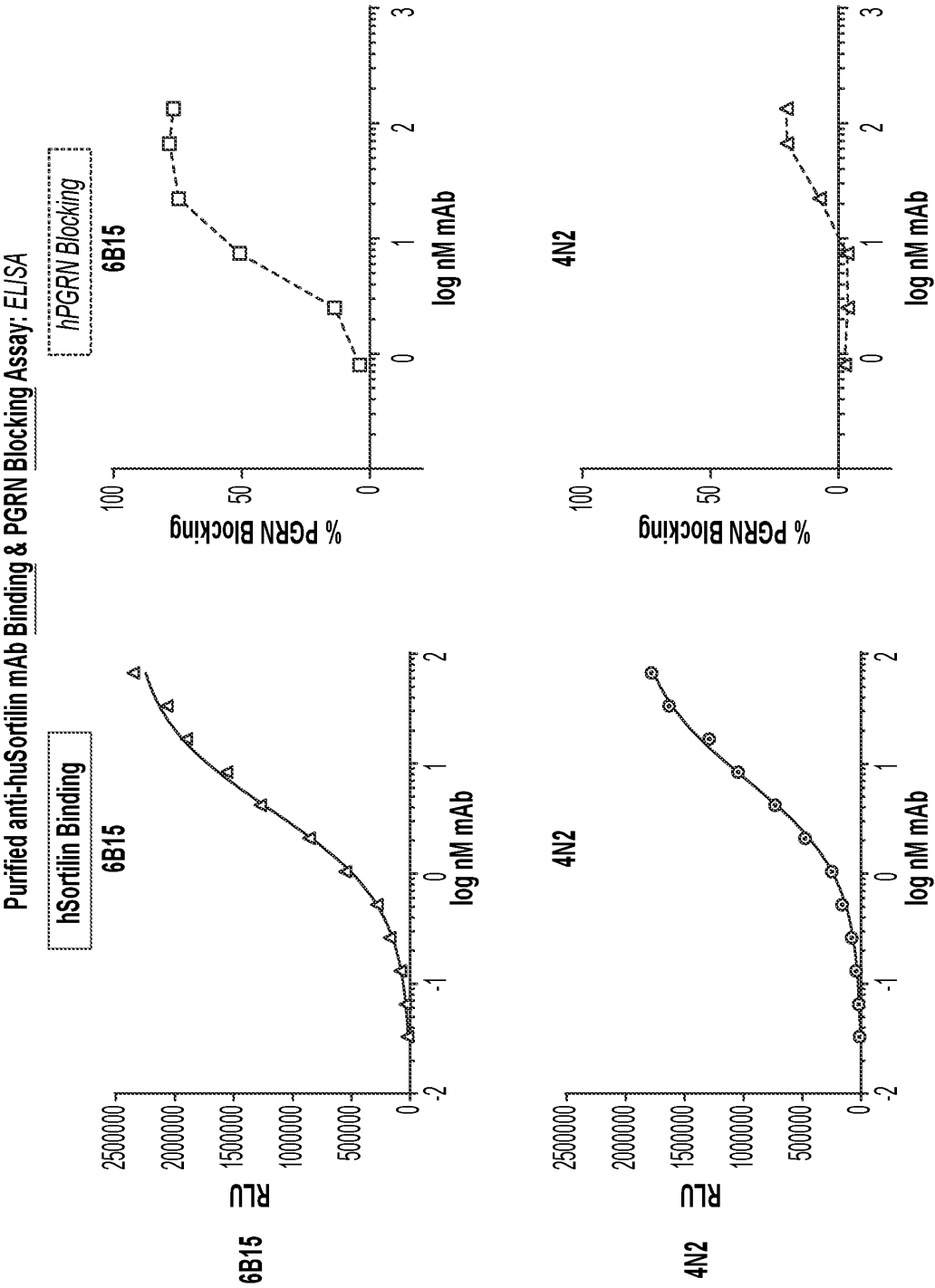


FIG. 8B

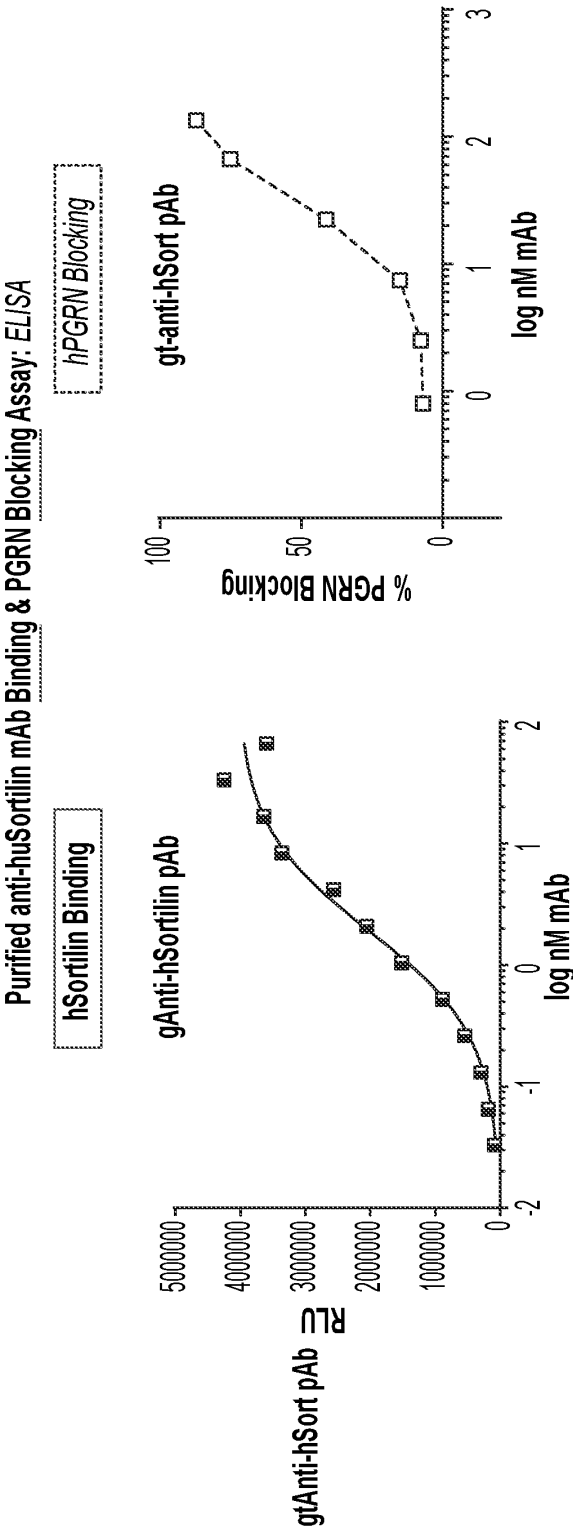


FIG. 8C

12/32

Purified anti-huSortilin mAb Binding & PGRN Blocking Assay: *ELISA*

Clone Name	EC50 (nM) Ab Binding to hSortilin-ECD	% Blocking at 7.4nM mAb
8H24	0.4	89
2C14	1	79
2F18	0.7	76
5E20	1.1	76
11M14	0.8	75
2P22	0.8	67
9N18	0.8	65
2G1	3.1	59
11H24	1.6	54
6B15	3.8	51
10B6	0.6	50
5L16	3.6	40
6M23	4	34
3M18	2.2	30
9E6	0.6	30
7A22	8.3	29
5M13	2.7	27
4J22	0.6	24
6F4	0.5	23
4A1	0.4	22
goat α -hSortilin	2.4	15
10E12	2.7	14
6K16	2.3	12
7B18	2.5	4
7L14	1	1
4N2	5.8	-3
9C7	1	-4
1M16	3.1	-7
10O16	1.1	-8

FIG. 8D

13/32

Most anti-Sort mAbs do not compete with Neurotensin for binding to Sortilin

Clone Name	Competes with Neurotensin	Potentially low Affinity mAb
2C14	No	
2F18	No	
2P22	No	
5E20	No	
6B15	No	
8H24	No	
9N18	No	
4A1	No	
6F4	No	
10B6	No	
11H24	No	
11M14	No	
2G1	No	Yes
5L16	No	Yes
4N2	No	Yes
9C7	No	Yes
3M18	No	Yes
5M13	No	Yes
9E6	Weakly	
7B18	Weakly	
7A22	Weakly	Yes
1M16	Weakly	Yes
6K16	Weakly	Yes
7L14	Weakly	Yes
4J22	Yes	
6M23	Yes	Yes
10E12	Yes	Yes

FIG. 9A

Most anti-Sort mAbs do not compete with Neurotensin for binding to Sortilin

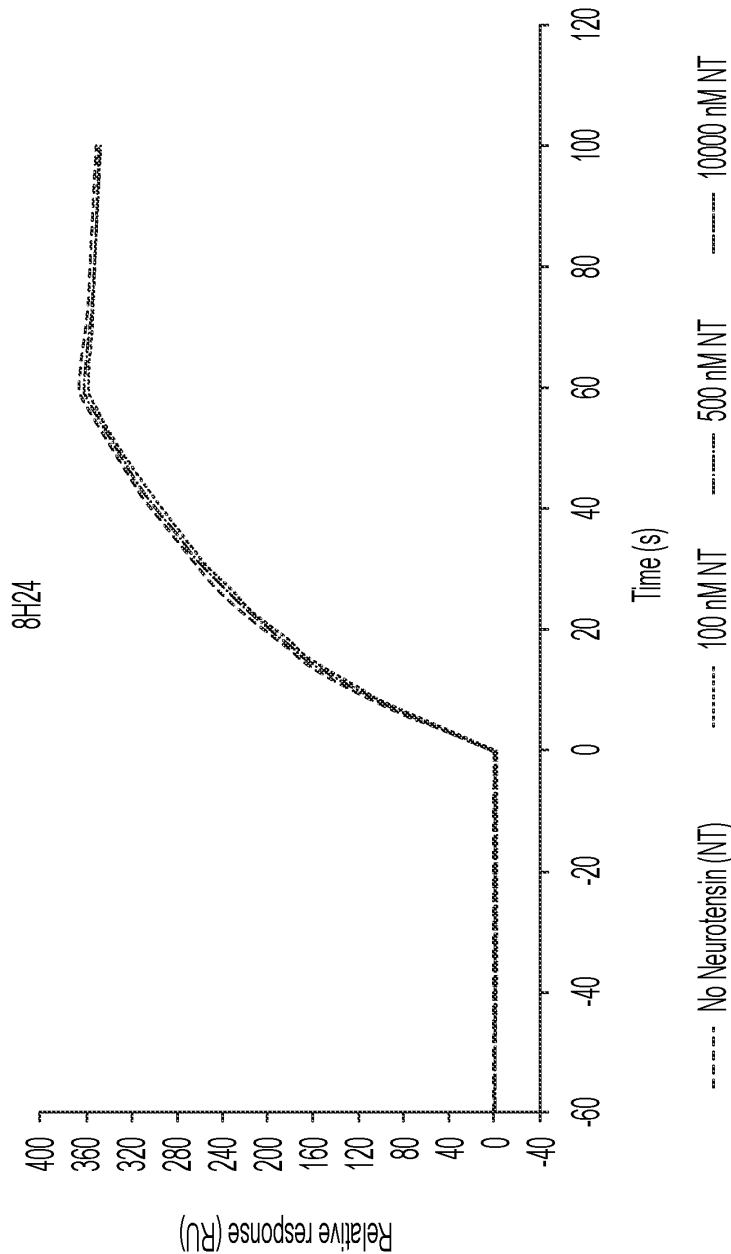


FIG. 9B

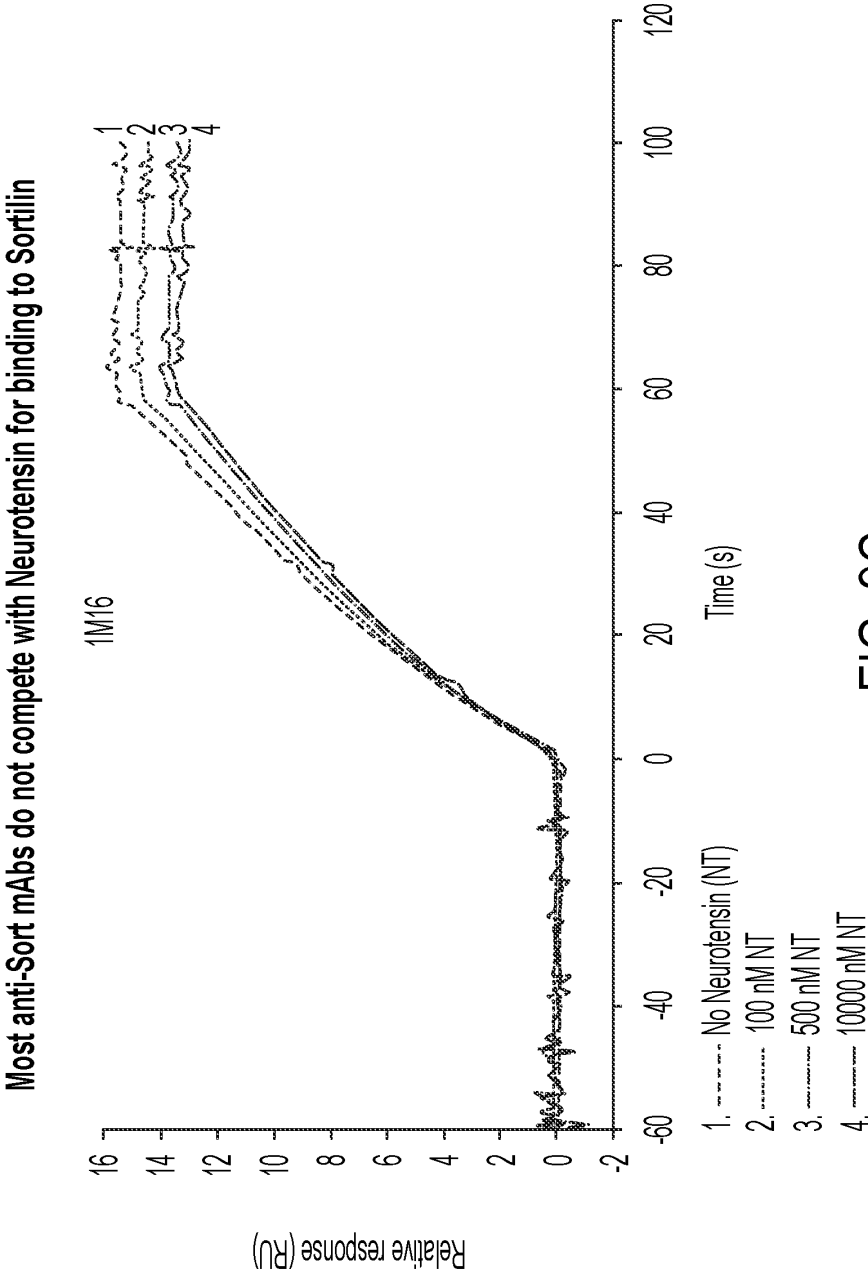


FIG. 9C

Most anti-Sort mAbs do not compete with Neurotensin for binding to Sortilin

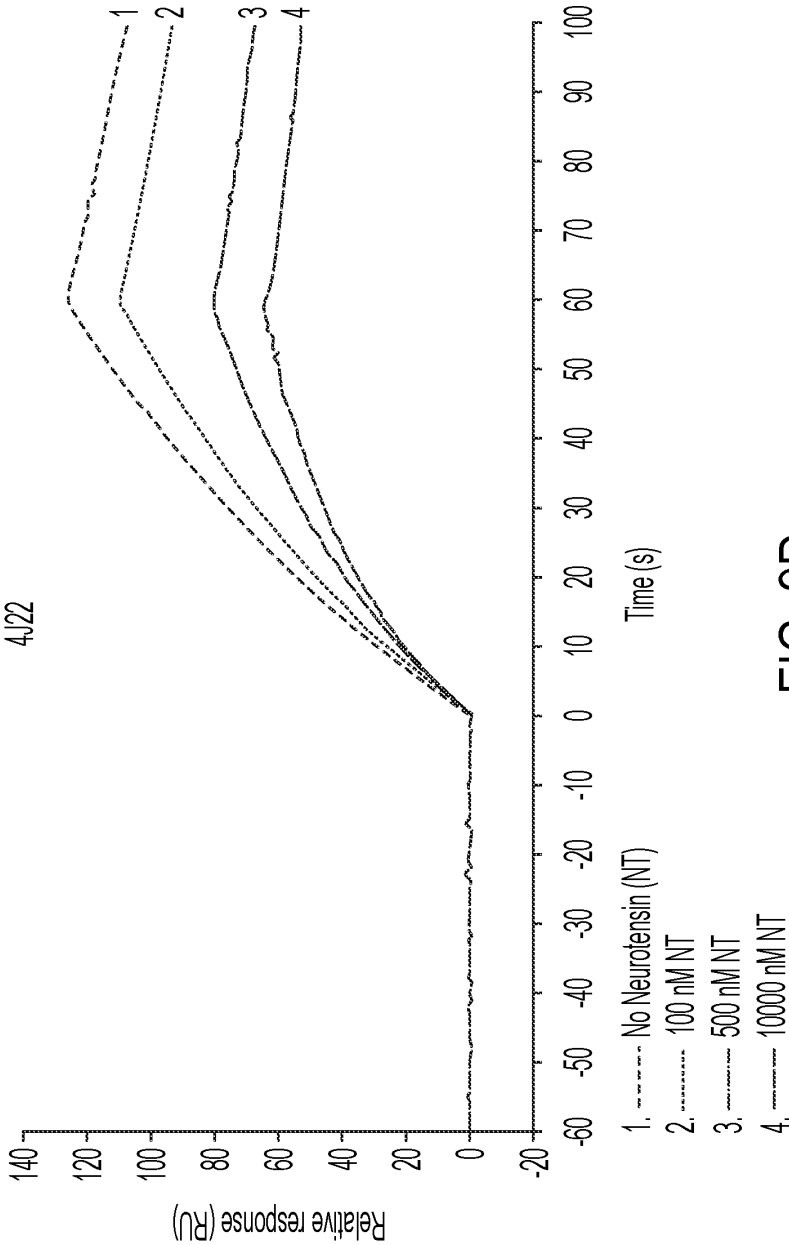


FIG. 9D

17/32

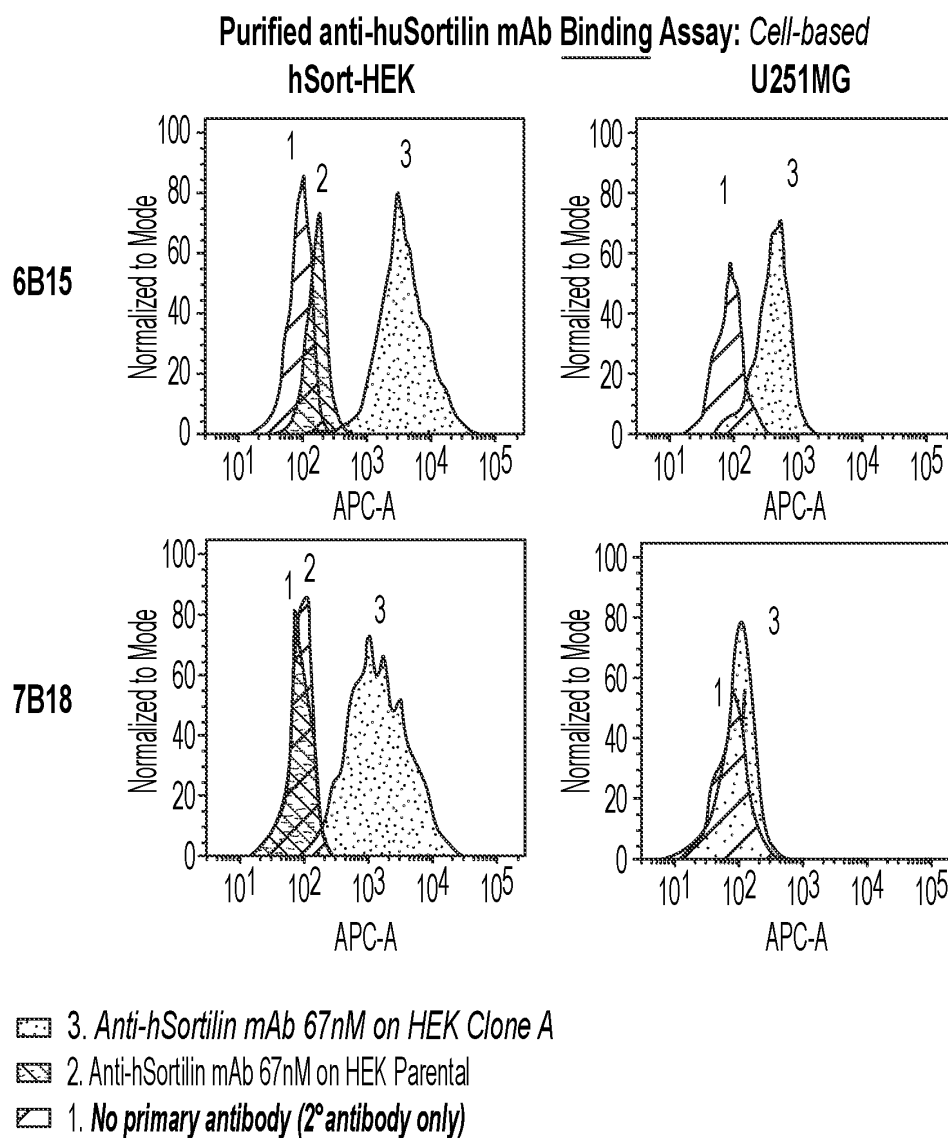
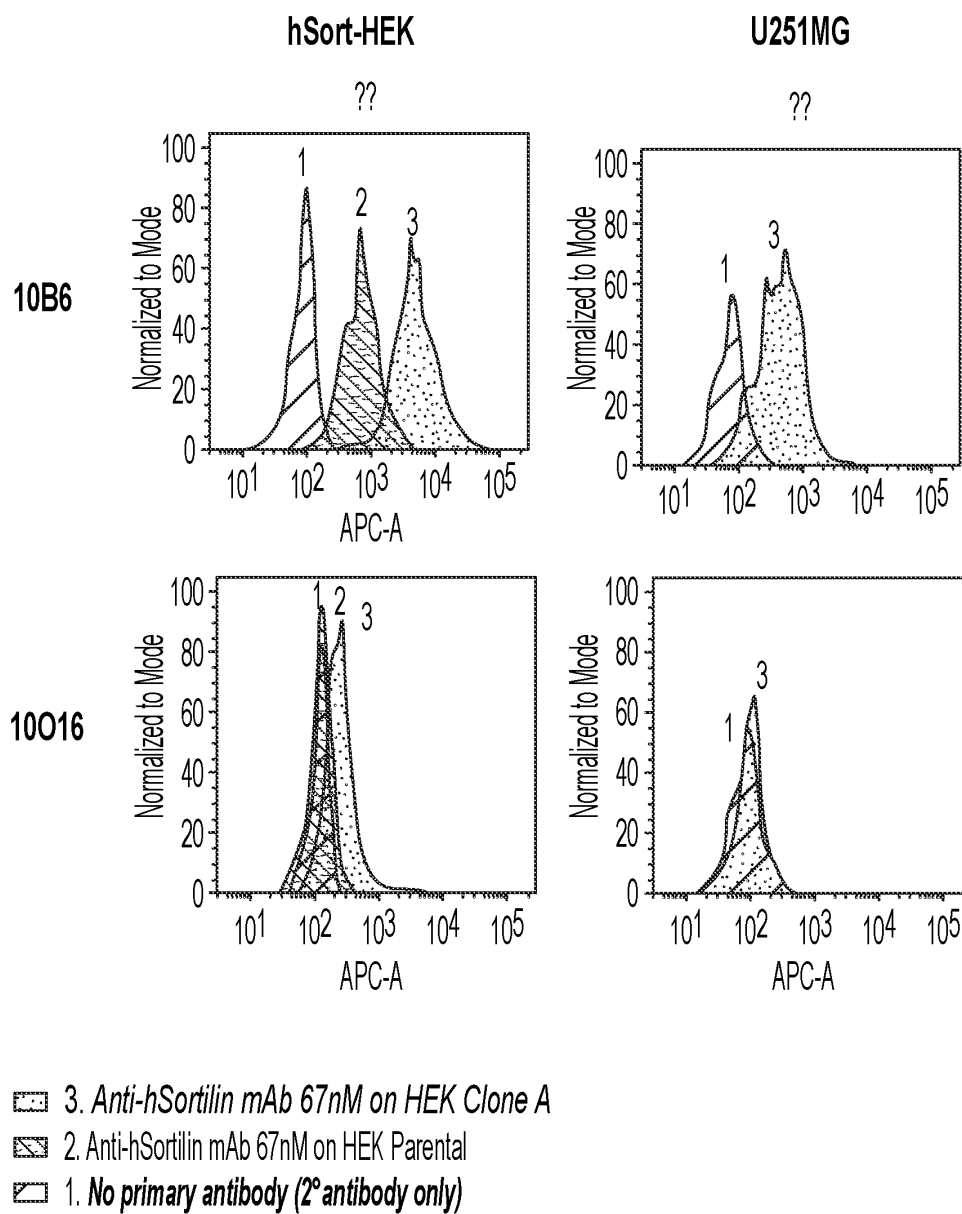


FIG. 10A

18/32

Purified anti-huSortilin mAb Binding Assay: Cell-based**FIG. 10B**

19/32

Purified anti-huSortilin mAb Binding Assay: Cell-based

Ab Name	Binding to hSortilin clone A (67nM)	Binding to U251MG (67nM)	Comments
2C14	Yes	Yes	
2F18	Yes	Yes	
5E20	Yes	Yes	
6B15	Yes	Yes	
8H24	Yes	Yes	
9N18	Yes	Yes	
11M14	Yes	Yes	
1M16	Yes	Yes	
7L14	Yes	Yes	
9E6	Yes	Yes	
4N2	Yes	Yes	
11H24	Yes	Yes	Background binding to HEK WTcells
10B6	Yes	Yes	Background binding to HEK WTcells
7A22	Yes	Yes	Background binding to HEK WTcells
3M18	Yes	Slight	
4A1	Yes	Slight	
6F4	Yes	Slight	
2P22	Yes	Slight	
5L16	Yes	Slight	
6M23	Yes	Minimal	
2G1	Yes	Minimal	
5M13	Yes	Minimal	
7B18	Yes	No	
9C7	Yes	No	
4J22	Yes	No	
6K16	Yes	No	
10E12	Yes	No	
10C16	minimal	No	Almost no binding in cell-based assay

FIG. 10C

Purified anti-huSortilin mAb PGRN Blocking Assay: Cell-based

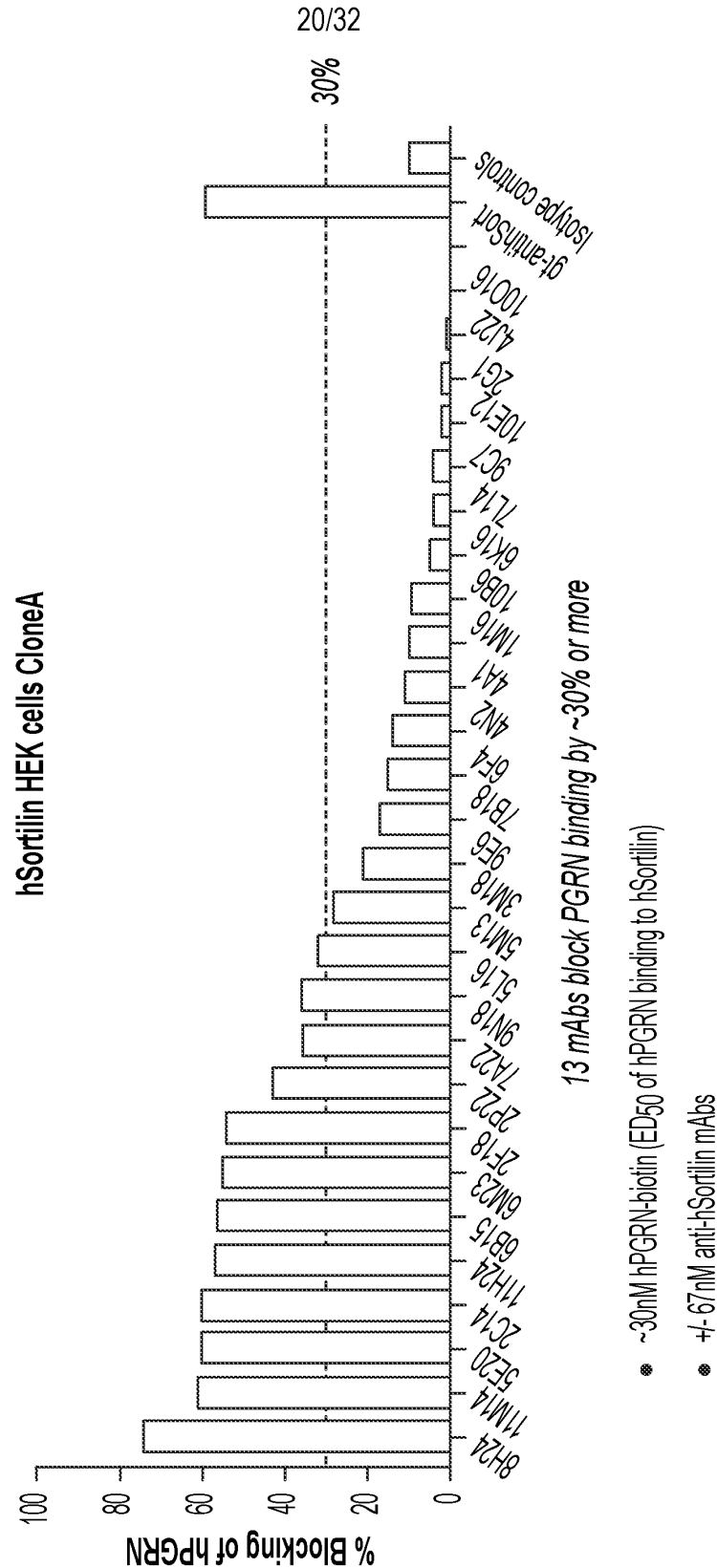


FIG. 11

Purified anti-huSortilin mAb PGRN Blocking Assay: Cell-based Titration

- mAbs which blocked ≥30% in single concentration cell-based assay (67nM)
- mAbs which showed discrepancies between single-mAb concentration PGRN Blocking ELISA and Cell-based blocking assay

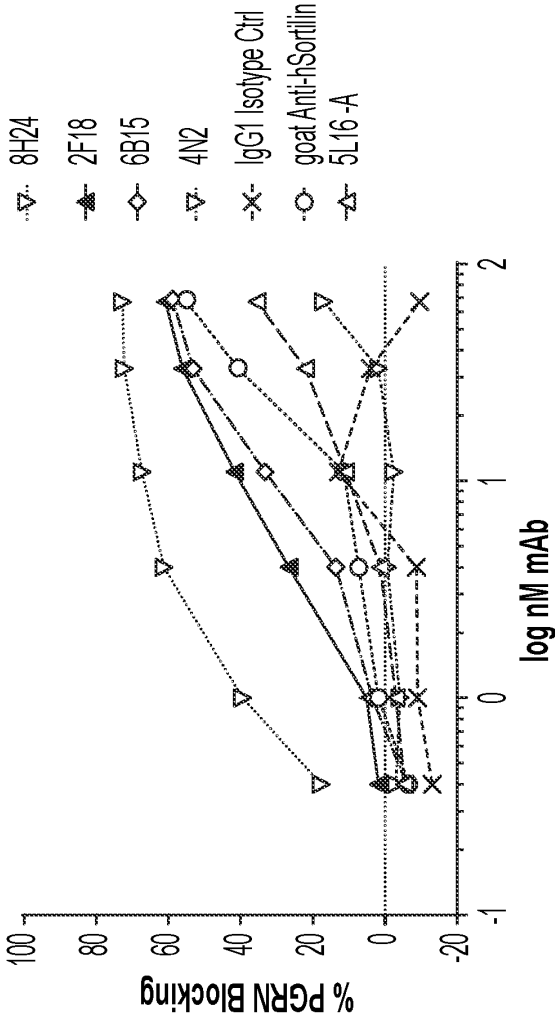


FIG. 12A

22/32

Purified anti-huSortilin mAb PGRN Blocking Assay: *Cell-based* Titration

Clone Name	% Max blocking at 11nM mAb
8H24	66
2C14	64
5E20	54
11M14	48
9N18	45
2F18	41
2P22	40
6B15	33
6M23	32
11H24	28
5L16	11
7A22	7
goat α - hSortilin	11
4A1	-3
3M18	6
6K16	-6
4N2	-2
9C7	1
5M13	0
2G1	-1
6F4	-10
10B6	-1
9E6	-12
1M16	-4
10E12	-10

FIG. 12B

23/32

Extracellular PGRN & Surface Sortilin Levels after 72 hr mAb treatment at 50nM

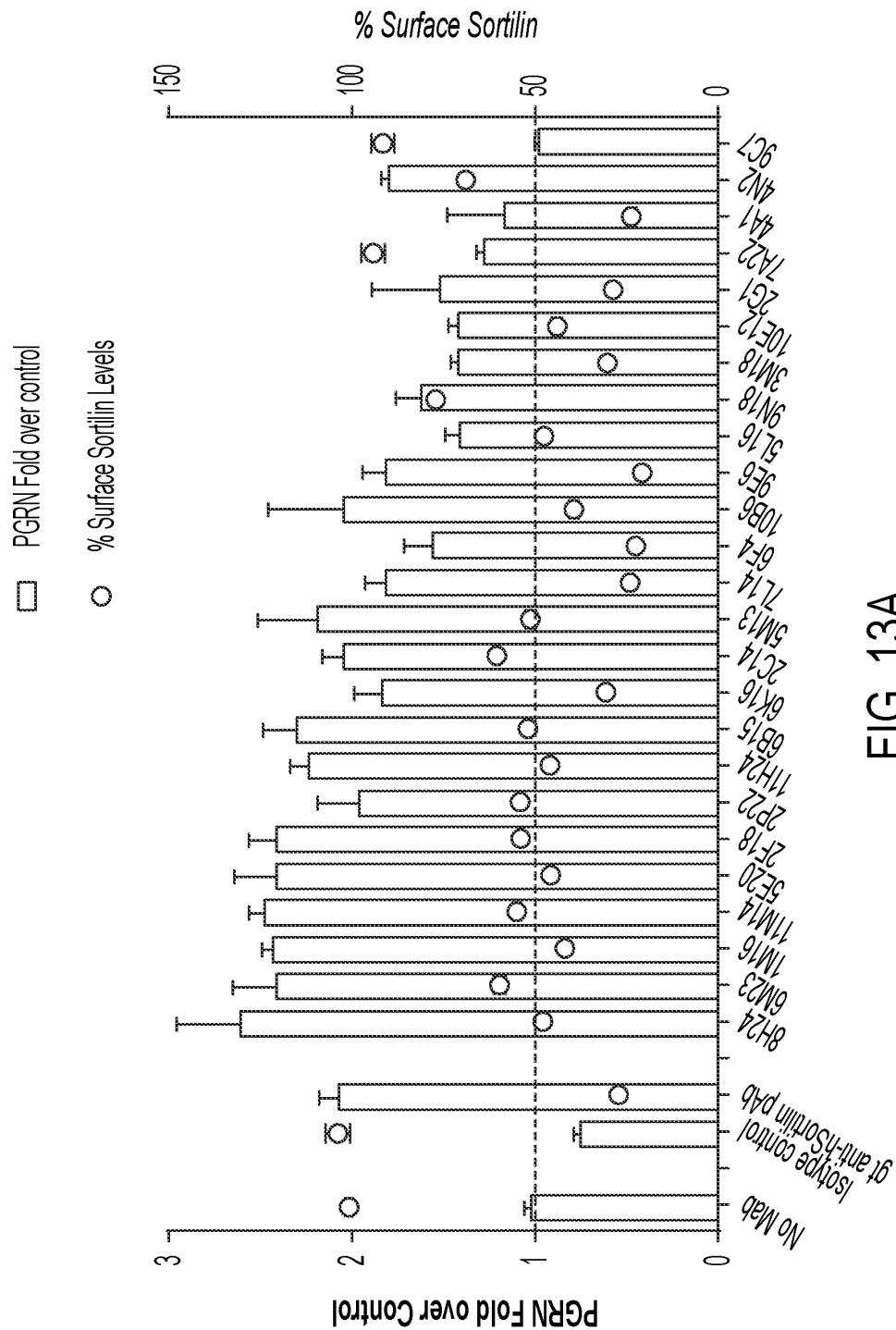


FIG. 13A

24/32

Extracellular PGRN & Surface Sortilin Levels after 72 hr mAb treatment at 50nM

Ab Name	PGRN Fold over control	% Surface Sortilin Levels
8H24	2.6	48
6M23	2.4	60
1M16	2.4	42
11M14	2.5	55
5E20	2.4	46
2F18	2.4	54
2P22	2.0	54
11H24	2.2	46
6B15	2.3	52
6K16	1.8	31
2C14	2.0	61
5M13	2.2	51
7L14	1.8	24
6F4	1.6	23
10B6	2.0	39
9E6	1.8	21
5L16	1.4	48
9N18	1.6	77
3M18	1.4	30
10E12	1.4	44
2G1	1.5	29
7A22	1.3	94
4A1	1.2	24
4N2	1.8	69
9C7	1.0	92
Isotype control	0.8	104
No Mab	1.0	101
gt anti-hSortilin pAb	2.1	27

FIG. 13B

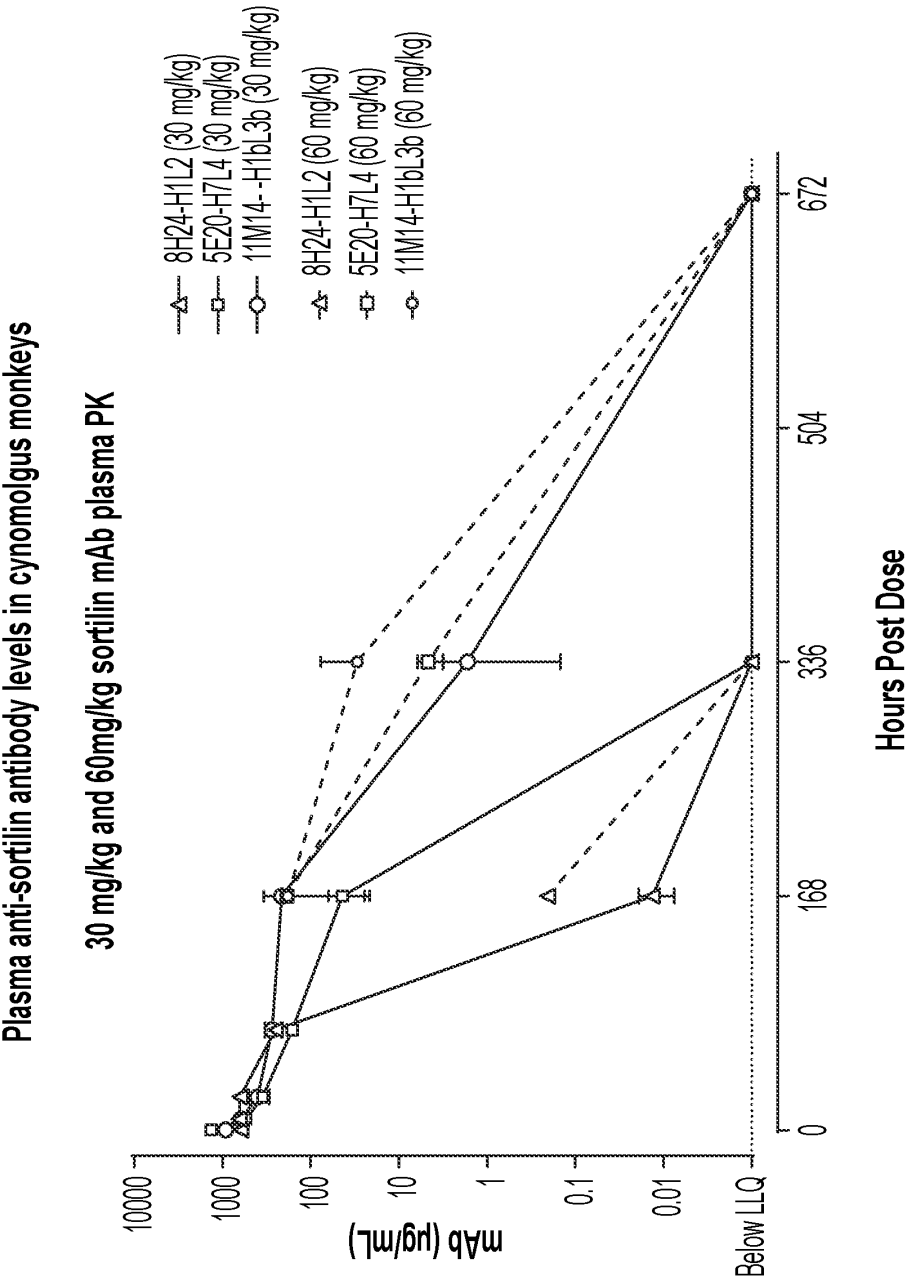


FIG. 14

Plasma PGRN levels increase to over 2 fold with 60mg/kg dose at Day 7 in cynomolgus monkeys

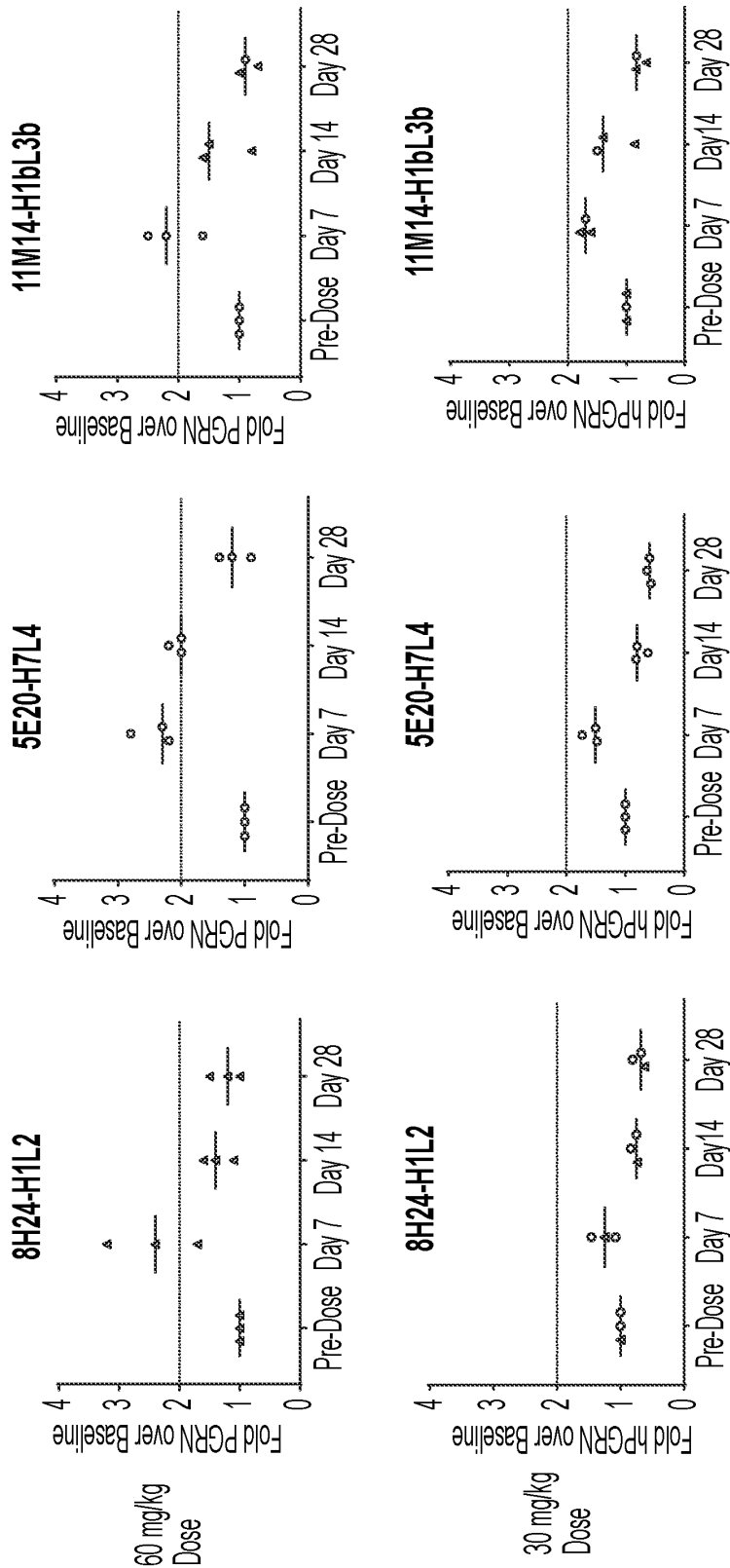


FIG. 15

CSF PGRN levels in cynomolgus monkeys after a single administration of anti-sortilin antibodies

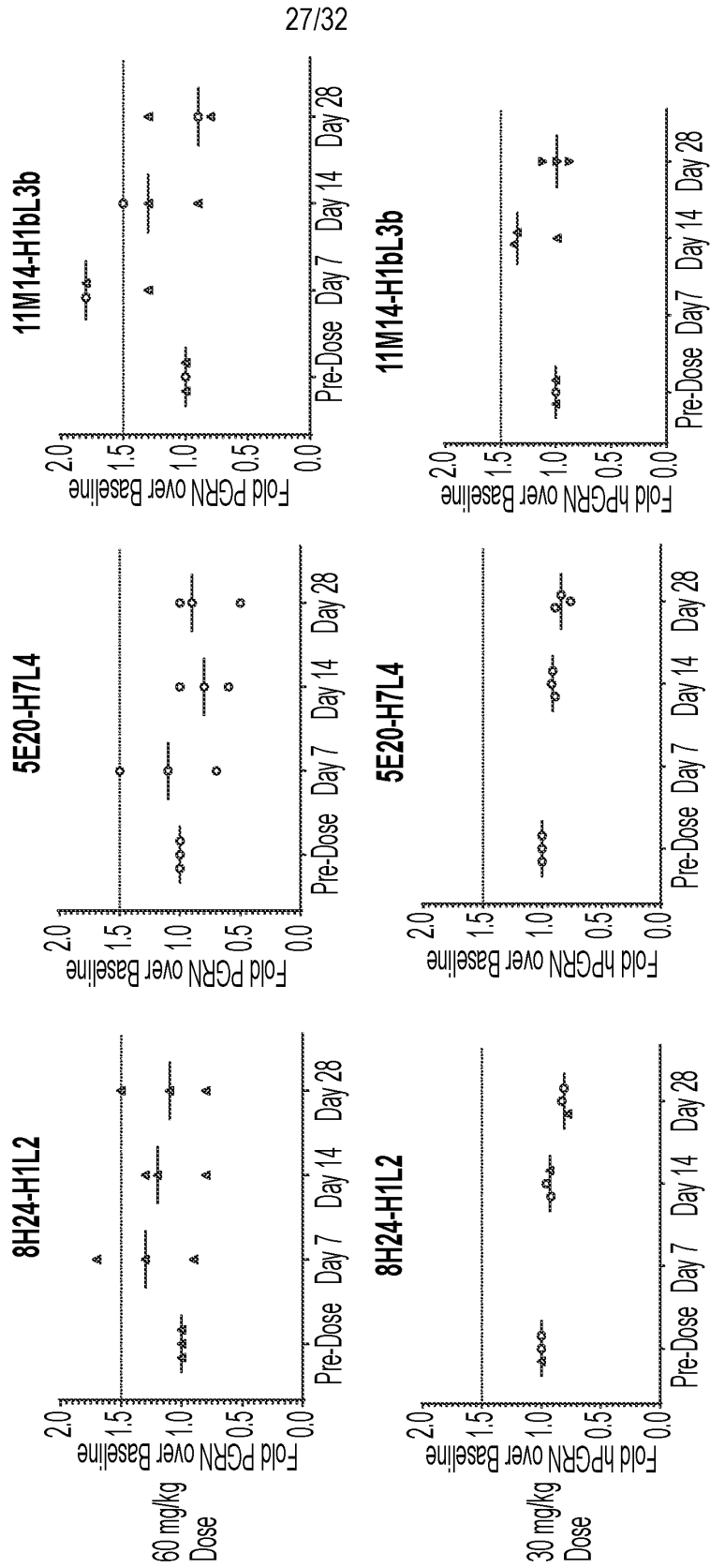


FIG. 16

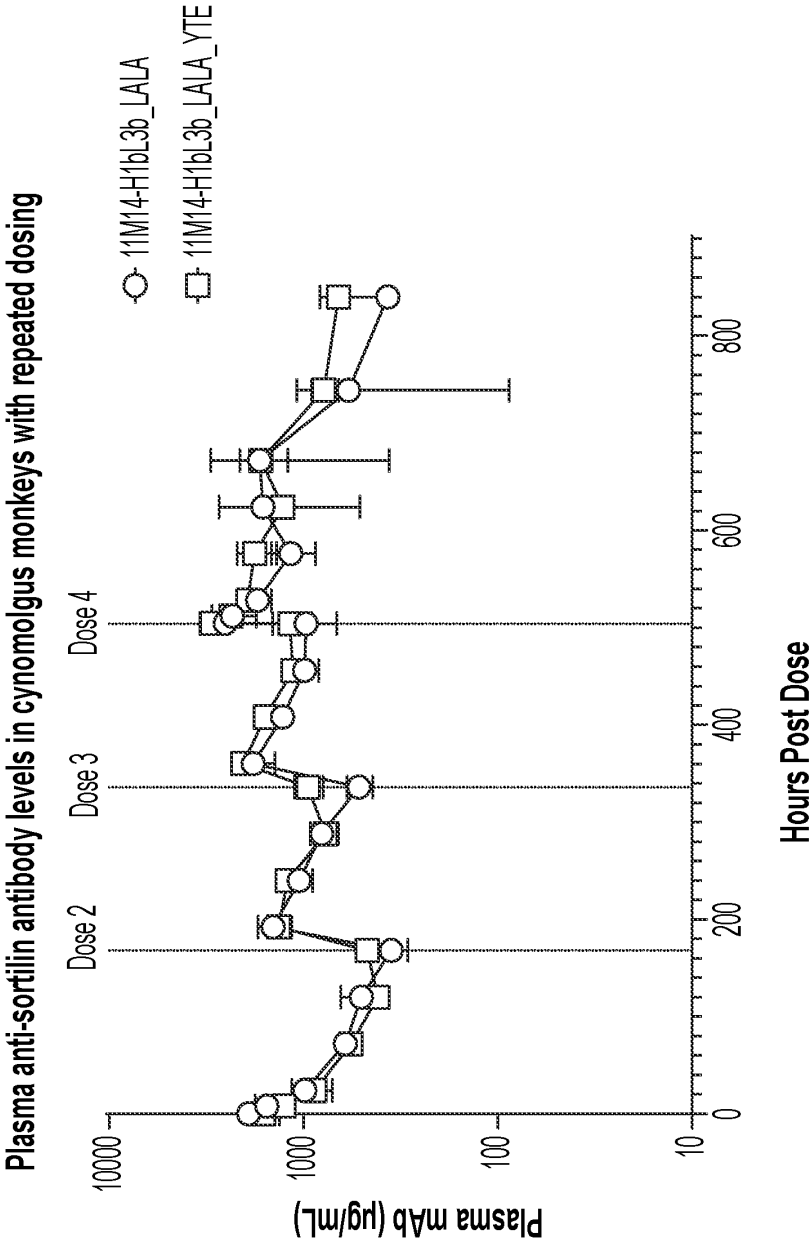


FIG. 17

CSF Anti-sortilin antibody levels in cynomolgus monkeys with repeated dosing

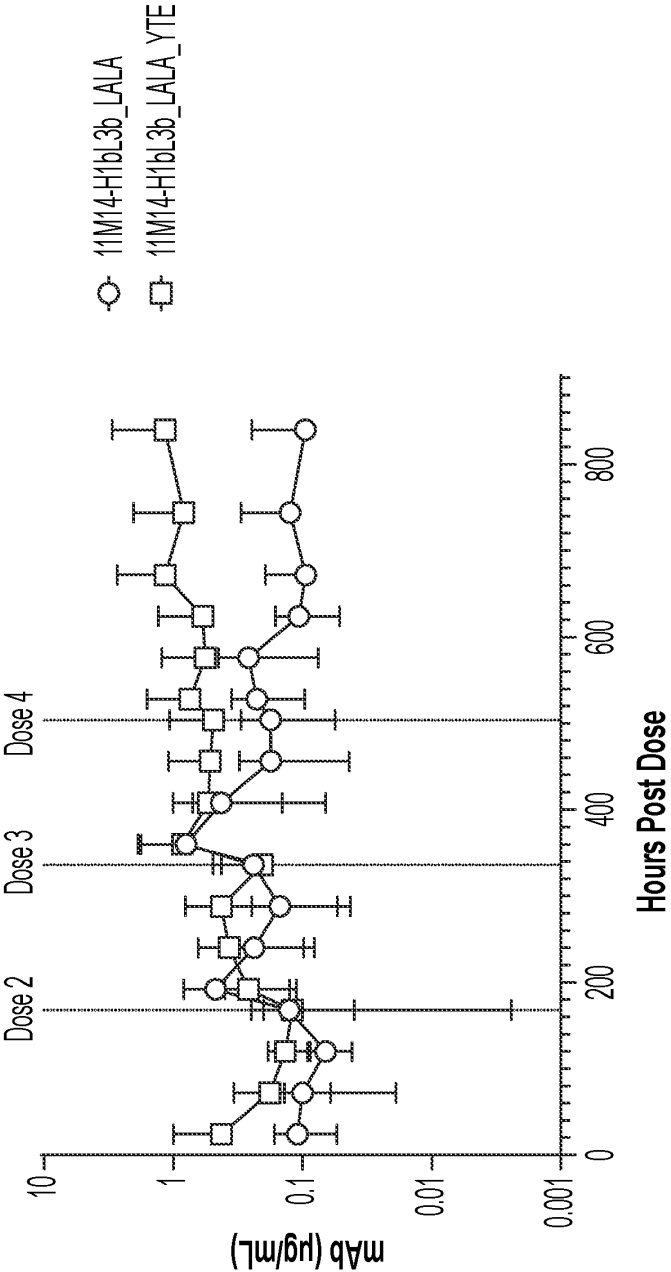


FIG. 18

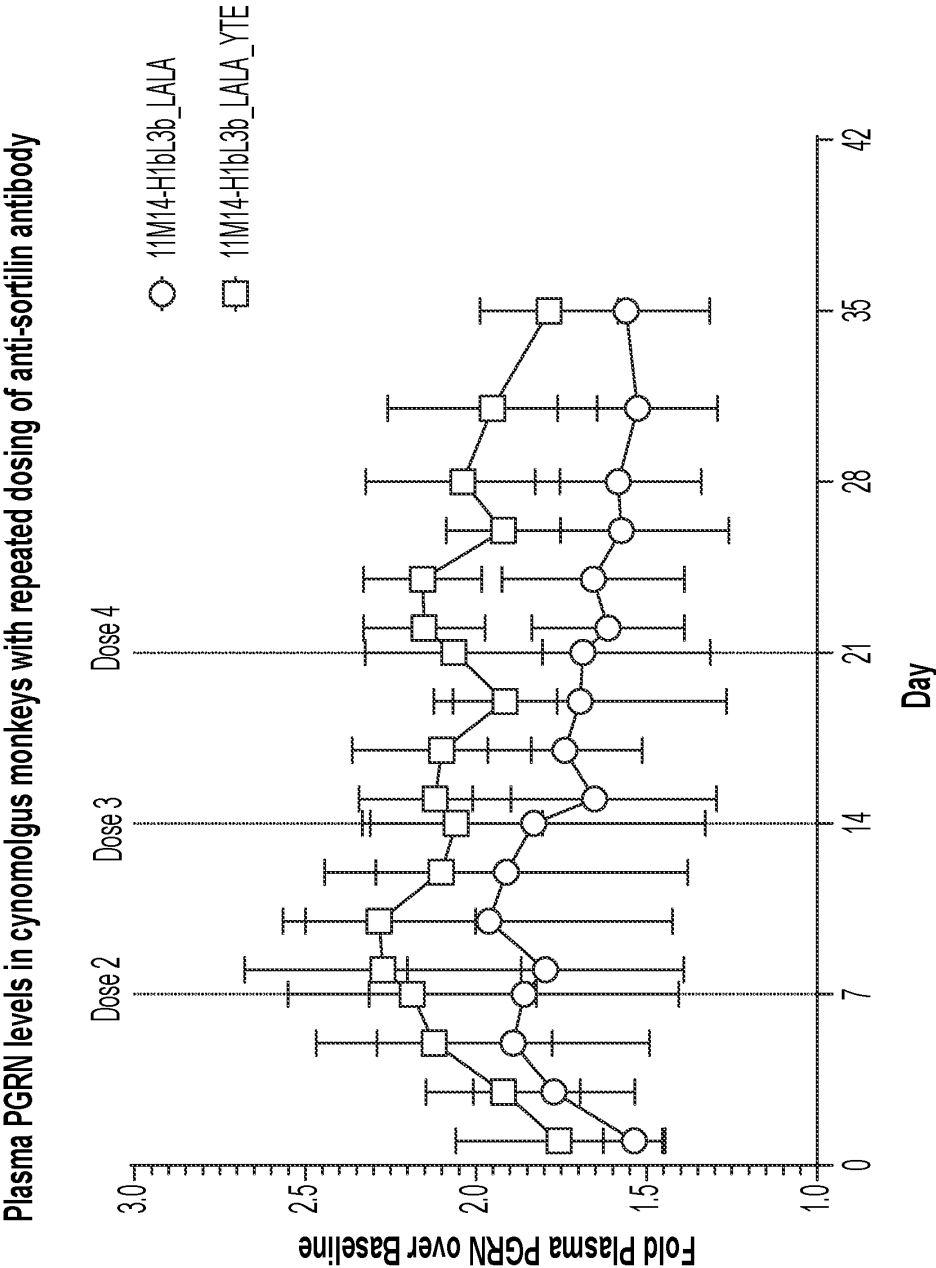


FIG. 19

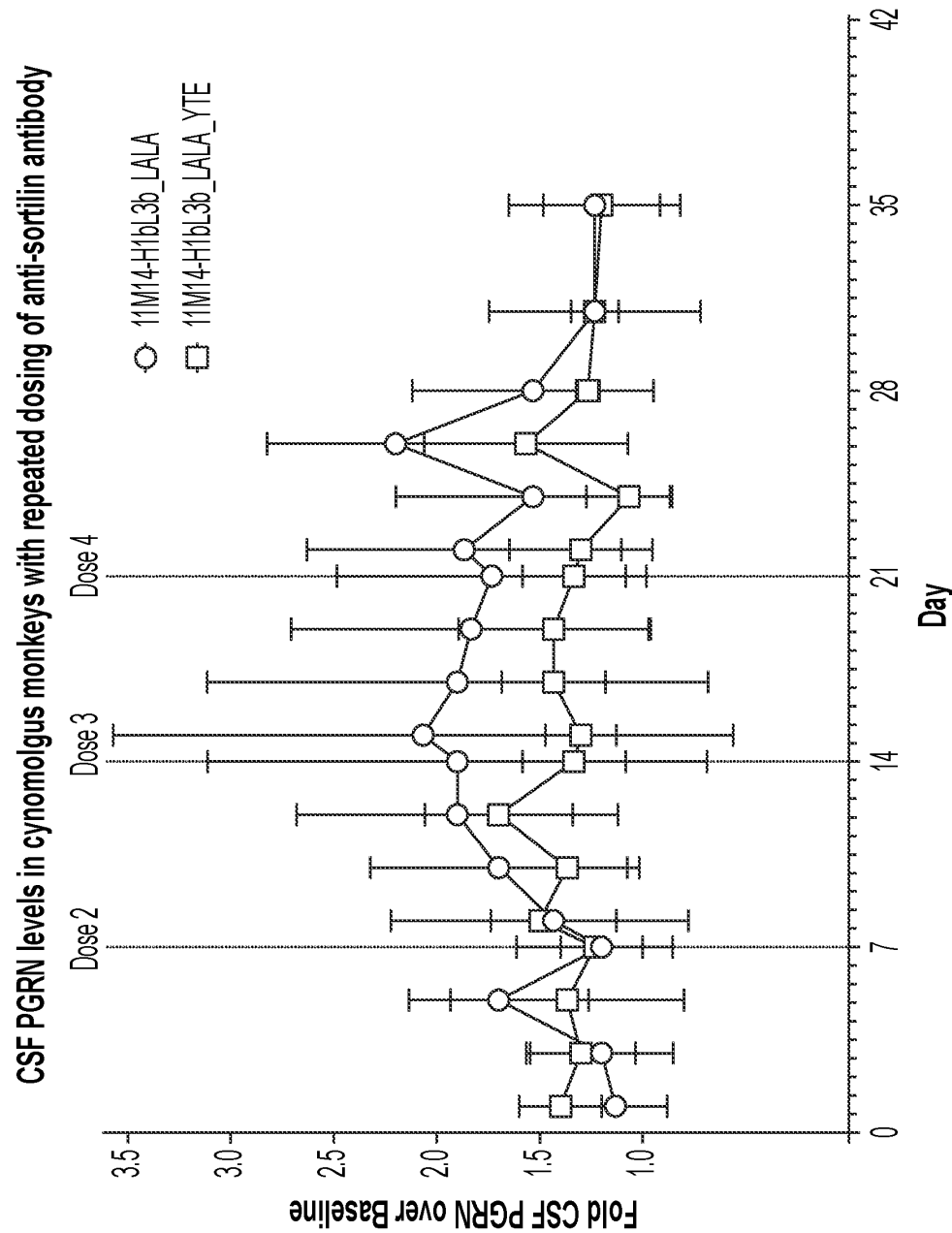


FIG. 20

Levels of sortilin in PBMCs from cynomolgus monkeys administered anti-sortilin antibodies

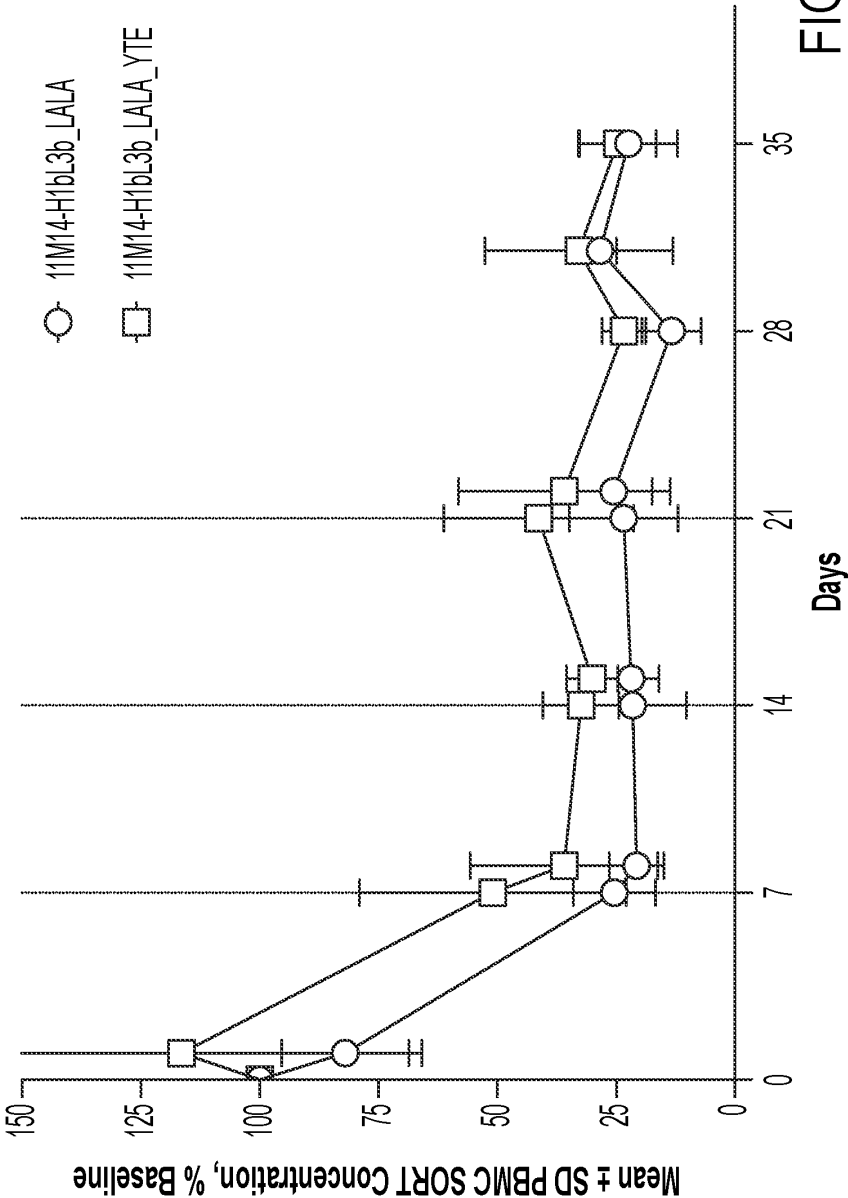


FIG. 21