

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41920 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/00; A61P 19/00; A61P 21/00; C07K 14/71; A61P 43/00; A61P 7/00; A61P 9/00; A61P 3/00**
- (43) Date de publication : **31.05.2021**

- 
- (21) N° Dépôt : **41920**
- (22) Date de Dépôt : **06.04.2016**
- (30) Données de Priorité : **06.04.2015 US 201562143579 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/026275 06.04.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Acceleron Pharma Inc., 128 Sidney Street Cambridge, MA 02139 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KUMAR, Ravindra ; GRINBERG, Asya ; SAKO, Dianne, S.**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16777227.6**
- 
- (54) Titre : **PROTÉINES DE FUSION DE RÉCEPTEUR TYPE I ET TYPE II À BRAS UNIQUE ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : Dans certains aspects, l'invention concerne des complexes de polypeptides hétéromères à bras unique solubles comprenant un domaine extracellulaire d'un récepteur à sérine/thréonine kinase type I de la famille de TGF-bêta ou un domaine extracellulaire d'un récepteur à sérine/thréonine kinase type II de la famille de TGF-bêta. Dans certains modes de réalisation, l'invention concerne des complexes de polypeptides à bras unique solubles comprenant un domaine extracellulaire d'un récepteur de type II choisi parmi : ActRIIA, ActRIIB, TGFBR1, BMPRI1 et MISRI1. Dans certains modes de réalisation, l'invention concerne des complexes de polypeptides à bras unique solubles comprenant un domaine extracellulaire d'un récepteur de type I choisi parmi : ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6 et ALK7. Facultativement, le complexe soluble est un hétérodimère. Dans certains aspects, ces complexes de polypeptides solubles peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention de diverses affections associées au TGF-bêta, incluant, sans limitation, des maladies et des troubles associés à, par exemple, le cancer, les muscles,

les os, la graisse, les globules rouges, le métabolisme, la fibrose et d'autres tissus qui sont affectés par un ou plusieurs ligands de la superfamille de TGF- $\beta$ .

## Revendications

1. Complexe protéique comprenant un premier polypeptide associé de manière covalente ou non covalente à un second polypeptide, dans lequel :

a. le premier polypeptide comprend la séquence d'acides aminés d'un premier membre d'une paire d'interaction et la séquence d'acides aminés d'un polypeptide récepteur de la superfamille TGF $\beta$  de type II, dans lequel le polypeptide récepteur de la superfamille TGF $\beta$  de type II est un polypeptide ActRIIB, dans lequel le polypeptide ActRIIB comprend une séquence d'acides aminés identique à au moins 85 % aux acides aminés 29-109 de SEQ ID N° : 1, et dans lequel le premier polypeptide comprend une leucine à la position d'acide aminé correspondant à la position 79 de SEQ ID N° : 1 ; et

b. le second polypeptide comprend la séquence d'acides aminés d'un second membre de la paire d'interaction, et dans lequel le second polypeptide ne comprend pas de polypeptide récepteur de la superfamille TGF $\beta$  de type II :

dans lequel le premier membre de la paire d'interaction est un Fc comprenant un domaine de multimérisation, et dans lequel le second membre de la paire d'interaction est un Fc comprenant un domaine de multimérisation et dans lequel le polypeptide ActRIIB est capable de se lier à GDF8 et/ou GDF11.

2. Complexe protéique selon la revendication 1, dans lequel le polypeptide récepteur de la superfamille TGF $\beta$  de type II est un polypeptide ActRIIB qui comprend, est constitué ou est constitué essentiellement d'une séquence d'acides aminés qui est :

a. au moins 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % ou 100 % identique à la séquence de l'une quelconque des SEQ ID N°: 1, 2, 3, 4, 5, et 6 ; ou

b. au moins 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % ou 100 % identique à un polypeptide qui commence à l'un quelconque des acides aminés 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, ou 29 de SEQ ID N° : 1, et se termine à l'un quelconque des acides aminés 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, ou 134 de SEQ ID N° : 1.

3. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans lequel le complexe protéique est un hétérodimère recombinant.

4. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le premier membre de la paire d'interaction comprend une première région constante d'une

chaîne lourde d'IgG, et/ou dans lequel le second membre de la paire d'interaction comprend une seconde région constante d'une chaîne lourde d'IgG.

5. Complexe protéique selon la revendication 4, dans lequel la région constante est un domaine Fc d'immunoglobuline.

6. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le premier polypeptide et/ou le second polypeptide comprend un ou plusieurs résidus d'acides aminés modifiés choisis parmi : un acide aminé glycosylé, un acide aminé PEGylé, un acide aminé farnésylé, un acide aminé acétylé, un acide aminé biotinylé, un acide aminé conjugué à un fragment lipidique et un acide aminé conjugué à un agent de dérivation organique.

7. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le complexe protéique a une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : i) il se lie à un ligand de la superfamille TGF- $\beta$  avec un KD inférieur ou égal à 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-8</sup>, 10<sup>-9</sup>, ou 10<sup>-10</sup> M ; et ii) il inhibe une transduction de signalisation médiée par un récepteur de la superfamille TGF- $\beta$  de type I et/ou de type II d'une cellule.

8. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le complexe protéique se lie à un ou plusieurs parmi BMP10, GDF8, GDF11/BMP11, activine A, activine B, activine C, activine E, activine AB, activine AC, activine AE, activine BC, ou activine BE.

9. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel le complexe protéique inhibe l'activité d'un ou de plusieurs ligands de la superfamille TGF- $\beta$  dans un test à base de cellules ; dans lequel le ligand de la superfamille TGF- $\beta$  est choisi parmi : BMP10, GDF8, GDF11/BMP11, activine A, activine B, activine C, activine E, activine AB, activine AC, activine AE, activine BC, ou activine BE.

10. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le polypeptide ActRIIB comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 95 % aux acides aminés 29-109 de SEQ ID N° : 1.

11. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel le polypeptide ActRIIB comprend les acides aminés 29-109 de SEQ ID N° : 1.

12. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel le premier polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins

95 % à la SEQ ID N° : 404, et dans lequel le second polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 95 % à la SEQ ID N°: 426.

13. Complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel le premier polypeptide comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 404, et dans lequel le second polypeptide comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 426.

14. Complexe protéique selon la revendication 5, dans lequel le domaine Fc d'immunoglobuline est un domaine d'immunoglobuline Fc d'IgG1.

15. Préparation pharmaceutique comprenant le complexe protéique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 et un support pharmaceutiquement acceptable.