

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48863 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/17; A61P 13/12; A61P 35/00; C07K 16/46; A61P 9/12; C07K 14/71; A61P 9/10**
- (43) Date de publication : **31.08.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **48863**
- (22) Date de Dépôt : **03.05.2018**
- (30) Données de Priorité : **04.05.2017 US 201762501229 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/030816 03.05.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Acceleron Pharma Inc., 128 Sidney Street Cambridge, MA 02139 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KUMAR, Ravindra ; SAKO, Dianne S.**
- (74) Mandataire : **Cabinet boutahar & associés**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP18794202.4**
-
- (54) Titre : **PROTÉINES DE FUSION DU RÉCEPTEUR TGF-BÊTA DE TYPE II ET UTILISATIONS ASSOCIÉES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne, selon certains aspects, des polypeptides de fusion "BR" comprenant une partie hétérologue et une partie tronquée de liaison à un ligand du domaine extracellulaire du polypeptide "BR", utiles pour antagoniser de manière sélective un ligand "BR". L'invention concerne également des compositions et des procédés destinées à être utilisés pour traiter ou prévenir des troubles associés au TGFβ.

Revendications

1. Polypeptide de fusion du récepteur II d'un facteur de croissance transformant β (T β RII) comprenant :

5 a) un domaine extracellulaire d'une portion de T β RII comprenant une séquence d'acides aminés qui est au moins 90 %, 95 %, 97 %, 99 % ou 100 % identique à la SEQ ID NO : 18 ;

b) une portion hétérologue, dans lequel la portion hétérologue est un domaine Fc d'immunoglobuline ; et

10 c) une portion de lieur qui comprend (GGGGS) n , où $n = 4, 5$ ou 6 ;

dans lequel le domaine extracellulaire de la portion de T β RII est relié à la portion hétérologue au moyen de la portion de lieur ; et

où le polypeptide de fusion lie le facteur de croissance transformant β 1 (TGF β 1) et le facteur de croissance transformant β 3 (TGF β 3).

15 2. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel la portion de domaine extracellulaire de T β RII comprend une séquence d'acides aminés qui est au moins 90 %, 95 % ou 97 % identique à la SEQ ID NO : 18.

3. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel la portion de domaine extracellulaire de T β RII comprend la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO :
20 18.

4. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-3, où le polypeptide comprend une séquence de tête N-terminale.

5. Polypeptide selon la revendication 4, dans lequel la séquence de tête N-terminale comprend la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 23.

6. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans lequel la portion hétérologue comprend une séquence d'acides aminés qui est au moins 90
5 %, 95 % ou 97 % identique à la SEQ ID NO : 20.

7. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans lequel la portion hétérologue comprend la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 20.

8. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-7, dans lequel le lieu comprend la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 6.

10 9. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-8, où le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est au moins 90 % ou 95 % identique à la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 13, 53 ou 56.

10. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-8, où le polypeptide comprend la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 13, 53 ou 56.

15 11. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-10, où le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est au moins 90 %, 95 %, 97 % ou 99 % identique à la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 48.

12. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-11, où le polypeptide comprend la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 48.

20 13. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-12, où le polypeptide lie TGF β 1 avec une KD inférieure à 200 pM, inférieure à 150 pM, inférieure à 100 pM, inférieure à 75 pM, inférieure à 50 pM ou inférieure à 25 pM et/ou où le polypeptide lie TGF β 3 avec une KD inférieure à 75 pM, inférieure à 70

pM, inférieure à 60 pM, inférieure à 50 pM, inférieure à 40 pM, inférieure à 35 pM, inférieure à 25 pM, inférieure à 15, inférieure à 10 ou inférieure à 5 pM.

14. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-13, où le polypeptide inhibe TGF β 1 avec une IC50 inférieure à 0,1 nM, comme il est déterminé en utilisant un test de gène rapporteur et/ou où le polypeptide inhibe TGF β 3 avec une IC50 inférieure à 0,05 nM, comme il est déterminé en utilisant un test de gène rapporteur.

15. Polypeptide selon la revendication 14, où le test de gène rapporteur est un test de rapporteur CAGA.

16. Préparation pharmaceutique comprenant le polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1-15 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.