



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2981822 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/53 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.02
(86)	European Application Nr.	14795041.4
(86)	European Filing Date	2014.05.06
(87)	The European Application's Publication Date	2016.02.10
(30)	Priority	2013.05.06, US, 201361819840 P 2013.05.15, US, 201361823552 P 2013.11.06, US, 201361900438 P
(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
(73)	Proprietor	Scholar Rock, Inc., 620 Memorial Drive, 2nd Floor, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	SCHURPF, Thomas, 18 Cottage Park Avenue, CambridgeMassachusetts 02140, USA MAHANTHAPPA, Nagesh K., 7 Old Dee Road, CambridgeMassachusetts 02138, USA STRAUB, Michelle Marie, 21 Trapelo Street 1, BrightonMassachusetts 02135, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR GROWTH FACTOR MODULATION
(56)	References Cited:	US-A1- 2008 038 748 US-A1- 2011 053 221 DREWS F ET AL: "Disruption of the latent transforming growth factor-beta binding protein-1 gene causes alteration in facial structure and influences TGF-beta bioavailability", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR CELL RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 1783, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 34-48, XP023783720, ISSN: 0167-4889, DOI: 10.1016/J.BBAMCR.2007.08.004 [retrieved on 2008-01- 01] KWAK JOON HYEOK ET AL: "Expression and regulation of latent TGF-beta binding protein-1 transcripts and their splice variants in human glomerular endothelial cells", JOURNAL OF KOREAN MEDICAL SCIENCE, vol. 20, no. 4, August 2005 (2005-08), pages 628-635,

XP002761963, ISSN: 1011-8934

KANZAKI TETSUTO ET AL: "Latent transforming growth factor-beta binding protein-1, a component of latent transforming growth factor-beta complex, accelerates the migration of aortic smooth muscle cells in diabetic rats through integrin-beta3.", DIABETES, vol. 52, no. 3, March 2003 (2003-03), pages 824-828, XP002761961, ISSN: 0012-1797

NUNES I ET AL: "LATENT TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA BINDING PROTEIN DOMAINS INVOLVED IN ACTIVATION AND TRANSFLUTAMINASE-DEPENDENT CROSS-LINKING OF LATENT TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA", THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY : JCB, THE ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 136, no. 5, 10 March 1997 (1997-03-10), pages 1151-1163, XP000680352, ISSN: 0021-9525, DOI: 10.1083/JCB.136.5.1151

BISWAS ET AL.: 'Inhibition of TGF-beta with neutralizing antibodies prevents radiation-induced acceleration of metastatic cancer progression.' J CLIN INVEST vol. 117, no. 5, May 2007, pages 1305 - 1313, XP055155586

MAEDA S ET AL: "The first stage of transforming growth factor beta1 activation is release of the large latent complex from the extracellular matrix of growth plate chondrocytes by matrix vesicle stromelysin-1 (MMP-3)", CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, vol. 70, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 54-65, XP002761962, ISSN: 0171-967X

PENTTINEN ET AL.: 'Secretion of human latent TGF-beta-binding protein-3 (LTBP-3) is dependent on co-expression of TGF-beta.' J CELL SCI vol. 115, no. 17, 01 September 2002, pages 3457 - 3468, XP055289911

OKLU R ET AL: "Expression of alternatively spliced human latent transforming growth factor beta binding protein-1", FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 435, no. 23, 18 September 1998 (1998-09-18), pages 143-148, XP004258319, ISSN: 0014-5793, DOI: 10.1016/S0014-5793(98)01054-0

DATABASE GENBANK [Online] 17 April 2013 'latent-transforming growth factor beta-binding protein 3 isoform 1 precursor [Homo sapiens]', XP055289926 Retrieved from NCBI Database accession no. NP_001123616.1

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. Antistoff som er i stand til å binde et rekombinant antigen omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1 eller et vekstfaktor-prodomene-kompleks (GPC) som omfatter SEQ ID NO: 38;
- 5 hvor nevnte antistoff modulerer frigjøringen av TGF- β 1 fra et GPC;
- hvor eventuelt nevnte rekombinante antigen er et proteinkompleks omfattende:
 - i. et protein valgt fra gruppen bestående av latent TGF- β -bindende protein 1S (LTBP1S), hovedsakelig glykoprotein A repetisjoner (GARP), LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, fibrillin-1, fibrillin-2, fibrillin-3, fibrillin-4, leucin-rike repetisjoner
10 inneholdende (LRRC33) perlecan, decorin, elastin og kollagen og/eller
 - ii. et protein omfattende en eller flere aminosyresekvenser valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 156, 159, 143-155, 157, 158, 160, 161, 286-294 og en kombinasjon eller et fragment derav.
2. Antistoff ifølge krav 1, hvor nevnte antistoff er et stabiliserende antistoff
15 som reduserer eller forhindrer vekstfaktor-frigjøring fra GPC og/eller GPC-frigjøring fra en eller flere protein-interaksjoner.
3. Antistoff ifølge krav 1, hvor nevnte antistoff er et frigjørende antistoff som forsterker vekstfaktor-frigjøring fra GPC og/eller GPC-frigjøring fra en eller flere
20 protein-interaksjoner.
4. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor nevnte antistoff er et monoklonalt antistoff, hvor eventuelt antistoffet er humant eller humanisert.
- 25 5. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4, som binder til TGF- β 1 latensløkke som vist i SEQ ID NO: 58.
6. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5 for anvendelse i en fremgangsmåte for å modulere vekstfaktor-aktivitet i et biologisk system
30 omfattende å kontakte nevnte biologiske system med antistoffet.

7. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 6 som binder selektivt en eller flere kombinatoriske epitoper mellom GARP og proTGF- β 1.
8. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 6 som binder en
5 konformasjons-avhengig epitop på GPC, eventuelt hvor antistoffet aktiverer eller inhiberer selektivt TGF- β 1 vekstfaktoraktivitet avhengig av identiteten av bundet protein.
9. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket som
10 helst av kravene 1 – 8 og minst en farmasøytisk akseptabel eksipient.
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en TGF- β -relatert indikasjon hos et individ omfattende å kontakte nevnte individ med nevnte sammensetning,
15 hvor eventuelt nevnte TGF- β -relaterte indikasjon omfatter
- (a) en fibrotisk indikasjon valgt fra gruppen bestående av lungefibrose, nyrefibrose, leverfibrose, kardiovaskulær fibrose, hudfibrose og benmargsfibrose eller
- (b) myelofibrose eller
- 20 (c) en eller flere typer av kreft eller kreft-relaterte tilstander så som lymfomer/leukemier, karsinomer og sarkomer og krefttyper og svulster funnet i endetarmen, blæren, gallegangen, ben, hjerne, bryst, cervix, tarm/rektum, endometrium, spiserør, øye, galleblære, hode og hals, lever, nyre, strupe, lunge, mediastinum, munn, ovarier, bukspyttkjertel, penis, prostata, hud, tynntarm,
25 mage, ryggmarg, haleben, testikler, tyroid og uterus;
- hvor nente ene eller flere typer av kreft eller kreftrelaterte tilstander videre er eventuelt valgt fra gruppen bestående av tykktarmkreft, nyrekreft, brystkreft, ondartet melanoma og glioblastoma eller
- (d) en eler flere muskelsykdom og/eller skade;

hvor ytterligere eventuelt nevnte ene eller flere muskelsykdom og/eller skade er valgt fra gruppen bestående av kakeksia, muskulær dystrofi, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), motornevron-sykdom, traume, nevrodegenerativ sykdom, infeksjon, rheumatoid artritt, immobilisering, atrofi grunnet mangel på anvendelse, 5 sarkopeni, inklusjonslegeme-myositt og diabetes eller

(e) en eller flere immune og/eller autoimmune sykdommer.

11. Sett omfattende den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9 samt instruksjoner for anvendelse derav.

10 12. Fremgangsmåte for generering av et antistoff som definert i et hvilket som helst av kravene 1 – 8, hvor antistoffet fremstilles ved å anvende et rekombinant antigen omfattende SEQ ID NO: 1 eller et fragment derav eller et rekombinant antigen omfattende et vekstfaktor-prodomenekompleks (GPC) som omfatter SEQ ID NO: 38.

15 13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor nevnte rekombinante antigen omfatter eller er kompleksbundet med:

i. et protein valgt fra gruppen bestående av latent TGF- β -bindende protein (LTBP1S), i det vesentlige glykoprotein A-repetisjoner (GARP), LTBP1, LTBP2, 20 LTBP3, LTBP4, fibrillin-1, fibrillin-2, fibrillin-3, fibrillin-4, leucin-rike repetisjoner inneholdende (LRRC33), perlecan, decorin, elastin og kollagen og/eller

ii. et protein omfattende en eller flere aminosyresekvenser valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 156, 159, 143-155, 157, 158, 160, 161, 286-294 og en kombinasjon eller fragment derav.

25 14. Fremgangsmåte for generering av et antistoff som modulerer frigjøringen av TGF- β 1 fra et vekstfaktor-prodomene-kompleks (GPC) omfattende trinnene å:

a) velge ut et antistoff fra en samling av to eller flere aktuelle antistoffer basert på egenskapen å assosiere med et antigen, hvor antigenet omfatter en GPC, som omfatter et TGF- β 1 prodomene og en TGF- β 1 vekstfaktor og

30 b) velge ut et antistoff fra samlingen av to eller flere aktuelle antistoff basert på egenskapen å modulere TGF- β 1 vekstfaktornivåer og/eller aktivitet.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor antigenet av trinn (a) ytterligere omfatter:
- i. et protein valgt fra gruppen bestående av LTBP1S, GARP, LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, fibrillin-1, fibrillin-2, fibrillin-3, fibrillin-4, leucin-rike repetisjoner
5 inneholdende (LRRC33), perlecan, decorin, elastin og kollagen og/eller
 - ii. et protein omfattende en eller flere aminosyresekvenser valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 156, 159, 143-155, 157, 158, 160, 161, 286-294 og en kombinasjon eller fragment derav.
- 10 16. Fremgangsmåte ifølge krav 14 eller krav 15, hvor trinn (b) omfatter å anvende et cellebasert vekstfaktor-frigjørende assay for å velge ut et antistoff for egenskapen å modulere vekstfaktorfrigjøring fra GPC.
- 15 17. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 14 – 16, hvor det utvalgte antistoffet er et stabiliserende antistoff som reduserer eller forhindrer vekstfaktorfrigjøring fra GPC.
- 20 18. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 15 – 16, hvor det valgte antistoffet er et frigjørende antistoff som forsterker vekstfaktor-frigjøring fra GPC.
- 25 19. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller krav 13 eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 14 – 18, hvor antistoffet fremstilles ved en fremgangsmåte ifølge krav 12 eller krav 13, omfattende immunisering av en vertsorganisme med det rekombinante antigenet, hvor eventuelt det rekombinante antigenet er et celle-basert antigen.
- 30 20. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 12 – 19, hvor antistoffet fremstilles ved å bruke hybridomceller.
21. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 12 – 20, hvor antistoffet fremstilles ved å bruke høy-effekt fremvisning bibliotek-utvelgende teknikker, eventuelt ved å bruke fag-fremvisningsteknologi.