



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3053933 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/705 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01)
C07K 14/72 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.20
(86)	European Application Nr.	15199387.0
(86)	European Filing Date	2008.02.04
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.10
(30)	Priority	2007.02.02, US, 899304 P 2007.05.01, US, 927088 P 2007.05.25, US, 931880 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL; BA; MK; RS
(73)	Proprietor	Acceleron Pharma, Inc., 128 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US-USA
(72)	Inventor	KNOPF, John, 147 Robbins Drive, Carlisle, MA 01741, US-USA KUMAR, Ravindra, 421 Arlington Street, Acton, MA 01720, US-USA SEEHRA, Jasbir, 3 Lincoln Terrace, Lexington, MA 02421-6818, US-USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	VARIANTS DERIVED FROM ACTRIIB AND USES THEREFOR
(56)	References Cited:	WO-A-2006/012627, PEARSALL R SCOOT ET AL: "A soluble activin Type IIA receptor induces bone formation and improves skeletal integrity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 105, no. 19, 13 May 2008 (2008-05-13), pages 7082-7087, XP002494788, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0711263105, THOMPSON T B ET AL: "Structures of an ActRIIB:activin A complex reveal a novel binding mode for TGF-beta ligand:receptor interactions", EMBO JOURNAL, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 22, no. 7, 1 April 2003 (2003-04-01), pages 1555-1566, XP002366299, ISSN: 0261-4189, GRAY P C ET AL: "Identification of a binding site on the type II activin receptor for activin and inhibin", JOURNAL OF BIOLOGICAL

CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL BIOLOGISTS, BIRMINGHAM,; US,
vol. 275, no. 5, 4 February 2000 (2000-02-04), pages 3206-3212, XP002366136, ISSN: 0021-
9258

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.** En nukleinsyre som består av en nukleotid-sekvens som koder for et variant ActRIIB-protein, som omfatter en aminosyre-sekvens som er minst 80% identisk med sekvensen til aminosyrene 29-109 i SEQ ID NO: 2, hvori proteinet omfatter en syreholdig aminosyre i posisjonen som samsvarer med posisjon 79 i SEQ ID NO: 2, og hvori variant ActRIIB-protein inhiberer signalisering av myostatin og/eller GDF11 i en cellebasert analyse.
- 2.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter en aminosyre-sekvens som er minst 85% identisk med aminosyrene 29-109 i SEQ ID NO: 2.
- 3.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter:
 - a) en aminosyre-sekvens som er minst 90% identisk med aminosyrene 29-109 i SEQ ID NO: 2;
 - b) en aminosyre-sekvens som er minst 95% identisk med aminosyrene 29-109 i SEQ ID NO: 2;
 - c) en aminosyre-sekvens som er minst 97% identisk med aminosyrene 29-109 i SEQ ID NO: 2; eller
 - d) en aminosyre-sekvens som er minst 99% identisk med aminosyrene 29-109 i SEQ ID NO: 2.
- 4.** Nukleinsyren ifølge krav 1 eller krav 2, hvori variant ActRIIB-protein omfatter minst én N-X-S/T-sekvens i en annen posisjon enn en endogen N-X-S/T-sekvens i ActRIIB, og hvori posisjonen er lokalisert utenfor den ligandbindende lommen.
- 5.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter en N i posisjonen som samsvarer med posisjon 24 i SEQ ID NO: 2 og en S eller T i posisjonen som samsvarer med posisjon 26 i SEQ ID NO: 2.
- 6.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter en R i posisjonen som samsvarer med posisjon 64 i SEQ ID NO: 2.
- 7.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter en K i posisjonen som samsvarer med posisjon 64 i SEQ ID NO: 2.
- 8.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter minst én alternering når det gjelder sekvensen SEQ ID NO: 2 som er en konservativ alternering posisjonert innenfor den ligandbindende lommen.

- 9.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter minst én alternering når det gjelder sekvensen SEQ ID NO: 2 som er en alternering ved én eller flere posisjoner utvalgt fra gruppen bestående av: K74, R40, Q53, K55, og F82.
- 10.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter en aminosyre-sekvens som begynner ved en aminosyre som samsvarer med hvilket som helst av aminosyrene 21-29 i SEQ ID NO: 2 og slutter ved en aminosyre som samsvarer med hvilket som helst av aminosyrene 128-134 i SEQ ID NO: 2.
- 11.** Nukleinsyren ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori variant ActRIIB-protein er et fusjonsprotein som videre omfatter en heterolog del.
- 12.** Nukleinsyren ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori variant ActRIIB-protein er en homodimer.
- 13.** Nukleinsyren ifølge krav 11, hvori den heterologe delen omfatter en konstant region fra en IgG tungkjede.
- 14.** Nukleinsyren ifølge krav 11 eller krav 13, hvori den heterologe delen omfatter et Fc domene.
- 15.** Nukleinsyren ifølge krav 11, hvori variant ActRIIB-protein omfatter et linkdomene posisjonert mellom ActRIIB-delen og den heterologe delen.
- 16.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein omfatter én eller flere restkonsentrasjoner av modifiserte aminosyrer utvalgt fra: en glykosylert aminosyre, en PEGylert aminosyre, en farnesylert aminosyre, en acetylt aminosyre, en biotinyisert aminosyre, og en aminosyre konjugert til en lipiddel.
- 17.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori variant ActRIIB-protein videre omfatter en rensingssekvens utvalgt fra: en epitop tagg, en FLAG tagg, en polyhistidin-sekvens, og en GST-fusjon.
- 18.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori aminosyren ved posisjon 79 i SEQ ID NO: 2 er en D.
- 19.** Nukleinsyren ifølge krav 1, hvori aminosyren ved posisjon 79 i SEQ ID NO: 2 er en E.
- 20.** En vektor som omfatter nukleinsyren ifølge et hvilket som helst av kravene 1-19.
- 21.** En celle som omfatter vektoren ifølge krav 20, hvori cellen ikke er i et menneske.
- 22.** Cellen ifølge krav 21, hvori cellen er en CHO-celle.
- 23.** En metode for å produsere variant ActRIIB-protein, som omfatter å dyrke cellen ifølge krav 21 og uttrykke variant ActRIIB-protein.
- 24.** Metoden ifølge krav 23, hvori cellen er en CHO-celle.

25. Metoden ifølge krav 23 eller 24, hvori variant ActRIIB-protein blir uttrykt ved å bruke en TPA-ledersekvens.