

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una solución de una proteína, un excipiente, un tampón, y un tensioactivo, donde la composición comprende un pH de 4–12, donde la proteína comprende un polipéptido capaz de ligarse a miostatina, activina A o GDF–11, donde el polipéptido es seleccionado del grupo que consiste en:

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en el grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 6, 12, y 14;

(b) un polipéptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2, y

(c) un polipéptido que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con (a), donde el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2; y

donde la proteína en la composición retiene al menos 80% de estabilidad durante un período de tiempo de más de 1 mes en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a la proteína en la composición al comienzo del período de tiempo (0 meses) o con relación a una proteína idéntica mantenida bajo condiciones de otro modo idénticas durante más de 1 mes a –20 °C o –70 °C;

y, opcionalmente donde la composición comprende además un agente quimioterapéutico o un segundo agente terapéutico.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proteína consiste en la secuencia presentada en la SEQ ID NO:10 a una concentración de 70 mg/mL, el excipiente es 8,8% en peso/volumen (w/v) de sacarosa, el tampón es fosfato de potasio 10 mM, el tensioactivo es 0,006% (p/v) de polisorbato 20, y que comprende un pH de 6,7; y donde la proteína en la composición retiene al menos 90% de estabilidad durante un período de tiempo de más de 6 meses en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a la

proteína en la composición al comienzo del período de tiempo (0 meses) o con relación a una proteína idéntica mantenida bajo condiciones de otro modo idénticas durante más de 6 meses a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un pH de al menos 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, opcionalmente donde el pH es 4–10, 4–8, o 5–7, opcionalmente donde el pH es al menos 6–7, opcionalmente donde el pH es al menos 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 ó 7.0.

4. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el excipiente comprende un azúcar, opcionalmente donde el azúcar es sacarosa, opcionalmente donde la concentración del excipiente en la composición es de al menos 7–11, 8–10, 8–9, 8.8, 7, 8, 9, 10, 11, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.9 ó 9.0% en peso/volumen (p/v).

5. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el tampón comprende un fosfato, opcionalmente donde el fosfato es fosfato de potasio, opcionalmente donde la concentración del tampón en la composición es de al menos 7–13, 8–12, 9–11, 8, 9, 10, 11 ó 12 mM.

6. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico, opcionalmente donde el tensioactivo no iónico es un polisorbato, opcionalmente donde el polisorbato es polisorbato 20, opcionalmente donde la concentración del tensioactivo es 0,001–0,10, 0,05–0,10, 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,010, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 ó 0,10% (p/v).

7. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la proteína en la composición retiene al menos 99,5–80%, 90–85%, 99.5%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, u 80% de estabilidad durante un período de tiempo de más de 1–54, 6–48, 12–36, 24–36, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 ó 54 meses en solución cuando se mantiene a $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ con relación a la proteína en la composición al comienzo del

período de tiempo (0 meses).

8. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la proteína en la composición retiene al menos 99,5–80%, 90–85%, 99.5%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81% u 80% de estabilidad durante un período de tiempo de más de 1–54, 6–48, 12–36, 24–36, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 ó 54 meses en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a una proteína idéntica mantenida bajo condiciones de otro modo idénticas durante un período de tiempo equivalente a –20 °C o –70 °C.

9. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde la proteína en la composición retiene al menos 99,5–80%, 90–85%, 99.5%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81% u 80% de actividad durante un período de tiempo de más de 1–54, 6–48, 12–36, 24–36, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 ó 54 meses en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a la proteína en la composición al comienzo del período de tiempo (0 meses), opcionalmente donde la actividad es determinada usando un bioensayo basado en células.

10. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde la proteína en la composición retiene al menos 99,5–80%, 90–85%, 99.5%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81% u 80% de actividad durante un período de tiempo de más de 1–54, 6–48, 12–36, 24–36, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 ó 54 meses en solución cuando se mantiene a 2–8 °C o 5 °C con relación a una proteína idéntica mantenida bajo condiciones de otro modo idénticas durante un período de tiempo equivalente a –20 °C o –70 °C, opcionalmente donde la actividad es determinada usando un bioensayo basado en células.

11. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el porcentaje de estabilidad de la proteína en la composición es determinado por uno o más de los siguientes: aspecto visual, osmolaridad, pH, volumen, cromatografía líquida de alta performance de exclusión por tamaño (SE–HPLC), enfoque isoelectrico capilar con imágenes (icIEF), electroforesis capilar con dodecil sulfato de sodio (CE–SDS), no reducida (nrCE–SDS), reducida CE–SDS, ensayo inmuno específico ligado a enzimas

(ELISA), bioensayo basado en células, nivel de endotoxina, esterilidad, partículas subvisibles y concentración de polisorbato 20.

12. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el péptido consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:6.

13. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la proteína consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10.

14. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la proteína consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10, el excipiente es sacarosa, el tampón es tampón fosfato de potasio y el tensioactivo es polisorbato 20.

15. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la concentración de la proteína es al menos 50–90, 60–80, 65–70, 70–75, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 u 80 mg/mL.

16. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde el polipéptido comprende la secuencia presentada en la SEQ ID NO:6, el excipiente es 8,8% (p/v) sacarosa, el tampón es fosfato de potasio 10 mM, el tensioactivo es 0,006% (p/v) polisorbato 20, y el pH es 6,7.

17. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente excepto la reivindicación 2, donde la proteína consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10 a una concentración de 70 mg/mL, el excipiente es 8,8% (p/v) sacarosa, el tampón es fosfato de potasio 10 mM, el tensioactivo es 0,006% (p/v) polisorbato 20, y el pH es 6,7.

18. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende el agente quimioterapéutico doxorubicina.

19. Un método para inhibir un crecimiento de un tumor sólido en un sujeto, o para tratar un tumor sólido en un sujeto, o inhibir, reducir, o tratar la caquexia en un sujeto, que comprende administrar una dosis de la composición de cualquiera de las reivindicaciones de la composición arriba mencionadas al sujeto.

20. Un método para inhibir un crecimiento de un tumor sólido en un sujeto o para tratar un tumor sólido en un sujeto, que comprende administrar una dosis fija que oscila entre al menos 0,1 mg/kg y 20 mg/kg de una proteína al sujeto, donde la proteína comprende un polipéptido capaz de ligarse a miostatina, activina A o GDF-11 seleccionado del grupo que consiste en:

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 6, 12, y 14;

(b) un polipéptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2, y

(c) un polipéptido que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2.

21. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde la dosis es al menos 0,1–10 mg/kg, 0,25–5 mg/kg, 1–4 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg o 5 mg/kg.

22. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde la dosis es administrada al sujeto al menos una vez cada 1–5, 2–4, 1, 2, 3 ó 4 semanas.

23. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde la dosis es administrada intravenosamente (IV) al sujeto.

24. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde la

proteína consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10.

25. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde la proteína es formulada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente de la composición.

26. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, que comprende además administrar doxorubicina al sujeto.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, donde la doxorubicina es administrada al sujeto al menos como una infusión de 40 mg/m².

28. El método de acuerdo con la reivindicación 26, donde la doxorubicina es doxorubicina liposomal.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 26, donde la doxorubicina es administrada antes, después o simultáneamente con la proteína.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 26, donde la doxorubicina es administrada con el sujeto al menos cada 4 semanas, opcionalmente durante 6 ciclos o menos.

31. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde el tumor sólido expresa miostatina, activina A, activina B y/o GDF-11.

32. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde el tumor sólido es seleccionado del grupo que consiste en: cáncer ovárico incluyendo las células de la granulosa, tumores de las células claras, serosos, endometrioides y de las células germinales, cáncer de las trompas de falopio, cáncer endometrial, tumor cortical adrenal, cáncer de la vesícula biliar, carcinoma acinar pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de las células no pequeñas, cáncer de pulmón de las células pequeñas, cáncer pancreático, cáncer de próstata, tumores del intestino delgado, cáncer de colon, carcinoma de las células renales, carcinoma quístico adenoide, cáncer gástrico, cáncer esofágico, carcinoma quístico adenoide (ACC), carcinoma de las células escamosas incluyendo cáncer de piel, melanoma, cáncer de mama, carcinoma de vejiga, carcinoma

hepatocelular, y cáncer uterino incluyendo cáncer endometrial, cervical, leiomioma, de vulva y vaginal.

33. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde el tumor sólido es cáncer ovárico.

34. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método, donde el sujeto es seleccionado o excluido en base a al menos un criterio.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, donde los criterios se usan para seleccionar el sujeto para la administración, y los criterios son uno o más de los siguientes: hombres y mujeres postmenopáusicas ≥ 18 años de edad, presencia de tumores sólidos avanzados con diagnóstico histológico que confirma el cáncer, presencia de enfermedad metastásica recurrente o que avanzó localmente considerada refractaria o intolerante a todos los tratamientos estándar disponibles para su tumor, o aquellos con tumores para los cuales no se dispone de tratamiento estándar, sujetos con tumores serosos ováricos / de las trompas de Falopio / peritoneal primario, de las células de la granulosa o tumores de las células claras considerados refractarios / resistentes al platino, definidos como teniendo al menos un régimen de quimioterapia basado en platino previo con un intervalo subsiguiente libre de platino de < 12 meses, que avanzó durante la terapia a base de platino, o que tiene una enfermedad persistente después de la terapia a base de platino, sujetos con intolerancia al platino definidos como incapaces de recibir más platino debido a la toxicidad, enfermedad mensurable usando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1), un estado de performance del grupo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ó 1, capacidad para caminar al menos 30 metros sin ayuda de otra persona (se puede permitir el uso de dispositivos auxiliares, tales como un bastón o un andador), 12 meses de amenorrea espontánea en mujeres postmenopáusicas, 6 meses de amenorrea espontánea con FSH > 40 IU/L en mujeres postmenopáusicas y/u ooforectomía bilateral posquirúrgica con o sin histerectomía en mujeres postmenopáusicas.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 34, donde los criterios se usan para excluir al sujeto de la administración, y los criterios son uno o más de los siguientes: condición médica seria concurrente no controlada o no resuelta (tal como una infección),

cumplimiento limitado del protocolo o exposición al sujeto a toxicidades no resueltas, de riesgo extremo, por la terapia anti-cáncer previa, tales como neuropatía motora o sensorial, con un CTCAE (versión 4.03) Grado ≥ 2 con la excepción de alopecia, historia de hemorragia gastrointestinal dentro de los 6 meses de comenzar el tratamiento, presencia de QTcF > 470 mseg, historia de intervalo QT prolongado hereditario, o cualquier arritmia (tal como bloqueo de ramas) que podría obstaculizar la evaluación del intervalo QT, infarto de miocardio, angina inestable dentro de los 6 meses del Ciclo 1 Día 1, o insuficiencia cardíaca congestiva según la New York Heart Association $\geq$ clase II, pruebas de función hepática elevada, incluyendo bilirrubina total $> 1,5 \times$ el límite superior al normal (ULN; a menos que el sujeto haya documentado la enfermedad de Gilbert), aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) $> 3,0 \times$ ULN (para sujetos con metástasis hepática conocida, AST o ALT $> 5 \times$ ULN), creatinina $> 1,5 \times$ ULN y una depuración de creatinina estimada de < 60 mL/min (usando la ecuación de Cockcroft–Gault), hemoglobina < 9 g/dL; plaquetas $< 100 \times 10^9$ /L; recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 1,5 \times 10^9$ /L (sin soporte del factor estimulante de colonias de granulocitos dentro de las 2 semanas de comenzar el tratamiento), quimioterapia, terapia hormonal o terapia radiante dentro de las 3 semanas de comenzar el tratamiento, terapia con anticuerpos/biológica dentro de 5 vidas medias o 4 semanas (la que sea más prolongada) de comenzar el tratamiento, cirugía mayor dentro de las 8 semanas o cirugía menor dentro de las 4 semanas de comenzar el tratamiento, obstrucción intestinal actual, metástasis del cerebro, presencia de ascitis o efusión pleural que requiere intervención media frecuente (más de 1 $\times$ por semana), presencia de un dispositivo de shunt venoso portal o historia de resección hepática amplia (más de un segmento), infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) conocida, infección activa por hepatitis B o C, tratamiento previo con cualquier producto en investigación dentro de las 4 semanas de comenzar el tratamiento, mujeres con capacidad para tener hijos, u hombres con una pareja femenina con capacidad para tener hijos, que no desean usar un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, uno que resulta en embarazos de menos de 1% por año) cuando se usa en forma consistente y correctamente, tales como implantes, inyectables, anticonceptivos orales combinados, algunos dispositivos anticonceptivos intrauterinos, abstinencia sexual, o una pareja vasectomizada, reacciones de hipersensibilidad a una

formulación convencional de doxorubicina HCl o los componentes de doxorubicina liposomal, dosis acumulativa previa de doxorubicina HCl $> 300 \text{ mg/m}^2$, o dosis acumulativa previa de epirubicina $> 500 \text{ mg/m}^2$, fracción de eyección cardíaca disminuida menor que el límite inferior al normal por una exploración MUGA o un ecocardiograma (ECHO) dentro de los 28 días de comenzar el tratamiento, y/o mujeres que están amamantando.

37. Un método para producir una proteína que comprende un polipéptido capaz de ligarse a la miostatina, la activina A, o el GDF-11, donde el polipéptido es seleccionado del grupo que consiste en: (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 6, 12 y 14; (b) un polipéptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2, y (c) un polipéptido que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2, método que comprende:

cultivar una línea celular de ovario de hámster chino CS9 modificada por ingeniería genética para expresar la proteína en un cultivo celular;

cosechar la proteína del cultivo; y

purificar la proteína.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, donde el paso del cultivo se realiza, al menos en parte, en un biorreactor.

39. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método de producción, donde el paso de cosechar comprende clarificación y/o filtración.

40. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método de producción, donde el paso de purificación comprende cromatografía de la proteína A, inactivación viral de bajo pH, cromatografía de intercambio de cationes, cromatografía de

interacción hidrofóbica, filtración viral y/o ultrafiltración.

41. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método de producción, donde el paso de purificación comprende el uso de cromatografía, inactivación microbiana y/o filtración.

42. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método de producción, que comprende además formular la proteína en una solución acuosa estéril.

43. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método de producción, que comprende además formular la proteína de acuerdo con cualquier reivindicación precedente de la composición.

44. Un método para inhibir, reducir o tratar la caquexia en un sujeto, que comprende administrar una dosis fija que oscila entre al menos 0,1 mg/kg y 20 mg/kg de una proteína al sujeto, donde la proteína comprende un polipéptido capaz de ligarse a la miostatina, la activina A o el GDF-11, donde el polipéptido es seleccionado del grupo que consiste en:

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 6, 12 y 14;

(b) un polipéptido que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2, y

(c) un polipéptido que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con (a), y el polipéptido tiene un W o un Y en la posición correspondiente a la posición 28 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2 y un T en la posición correspondiente a la posición 44 de la secuencia presentada en la SEQ ID NO:2.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, donde la dosis es al menos 0,1–10 mg/kg, 0,25–5 mg/kg, 1–4 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, o 5 mg/kg.

46. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para

inhibir, reducir o tratar la caquexia, donde la dosis fija es administrada al sujeto al menos una vez cada 1–5, 2–4, 1, 2, 3 ó 4 semanas.

47. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, donde la dosis fija es administrada intravenosamente (IV) al sujeto.

48. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, donde la proteína consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10.

49. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, donde la proteína es formulada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente de la composición.

50. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, que comprende además administrar doxorubicina al sujeto.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 50, donde la doxorubicina es administrada al sujeto como al menos una infusión de 40 mg/m^2 .

52. El método de acuerdo con la reivindicación 50, donde la doxorubicina es doxorubicina liposomal.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 50, donde la doxorubicina es administrada antes, después o simultáneamente con la proteína.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 50, donde la doxorubicina es administrada al sujeto al menos cada 1, 2, 3 ó 4 semanas.

55. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, donde el sujeto tiene un tumor, opcionalmente donde el tumor es un tumor sólido, opcionalmente donde el tumor es cáncer ovárico.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 55, donde el tumor expresa miostatina, activina A, activina B y/o GDF-11.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 55, donde el tumor es un tumor sólido seleccionado del grupo que consiste en: cáncer ovárico incluyendo los tumores de las células de la granulosa, las células claras, serosos, endometrioides y de las células germinales, cáncer de las trompas de falopio, cáncer endometrial, tumor cortical adrenal, cáncer de la vesícula biliar, carcinoma acinar pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de las células no pequeñas, cáncer de pulmón de las células pequeñas, cáncer pancreático, cáncer de próstata, tumores del intestino delgado, cáncer de colon, carcinoma de las células renales, carcinoma quístico adenoide, cáncer gástrico, cáncer esofágico, carcinoma quístico adenoide (ACC), carcinoma de las células escamosas incluyendo cáncer de piel, melanoma, cáncer de mama, carcinoma de vejiga, carcinoma hepatocelular, y cáncer uterino incluyendo cáncer endometrial, cervical, leiomioma, de vulva y vaginal.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 55, donde el tumor es cáncer ovárico.

59. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, donde el sujeto es seleccionado o excluido en base a al menos un criterio.

60. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, donde la eficacia de la administración es analizada usando al menos un método de medición, el método de medición comprende la medición de la masa corporal magra, la masa grasa, la densidad mineral ósea, el perfil de lípidos, la glucosa en ayunas y/o insulina en ayunas, la evaluación del modelo homeostático (HOMA), hemoglobina A1c (HbA1c), o una distancia de caminata de seis minutos.

61. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, donde la administración da por resultado una mejora en al menos uno de los valores del sujeto de masa corporal magra, masa grasa, densidad mineral ósea, perfil de lípidos, glucosa y/o insulina en ayunas, evaluación del modelo homeostático (HOMA), hemoglobina A1c (HbA1c), o distancia de caminata de seis

minutos.

62. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para inhibir, reducir o tratar la caquexia, que comprende además el uso de al menos un método de medición, método de medición que comprende la medición de masa corporal magra, masa grasa, densidad mineral ósea, perfil de lípidos, glucosa y/o insulina en ayunas, evaluación del modelo homeostático (HOMA), hemoglobina A1c (HbA1c), o distancia de caminata de seis minutos.

63. Un método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa en un sujeto, que comprende: administrar al sujeto una dosis efectiva de una proteína que inhibe al menos uno de activina, miostatina, y GDF-11, opcionalmente donde la enfermedad asociada con la obesidad es al menos una de un síndrome de obesidad genética, síndrome de Prader Willi, un trastorno hipotalámico, hipercolesterolemia familiar, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Prader-Willi, un síndrome resultante de una pérdida de genes imprintados en 15q11-13, síndrome de Alstrom, síndrome de Cohen, osteodistrofia hereditaria de Albright (pseudohipoparatiroidismo), síndrome de Carpenter, síndrome de MOMO, síndrome de Rubinstein-Taybi, un síndrome resultante de las deleciones de al menos uno de 6q16, 1p36, 2q37, y 9q34, disomia uniparental materna del cromosoma 14, síndrome del X frágil, aterosclerosis, esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad donde la deposición de la grasa visceral resulta en uno o más desenlaces deletéreos, enfermedad cerebrovascular, hígado graso y síndrome de Börjeson-Forssman-Lehman.

64. El método de acuerdo con la reivindicación 63, donde el sujeto es un sujeto humano que lo necesita.

65. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa en un sujeto, donde la proteína es un anticuerpo o una proteína de fusión, opcionalmente donde la proteína de fusión es una proteína de fusión ActRIIB, opcionalmente donde la proteína de fusión ActRIIB comprende una secuencia con al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la

secuencia presentada en los aminoácidos 19–25, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 a 130–134, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 ó 134 de la SEQ ID NO: 2, opcionalmente donde la proteína de fusión comprende Fc, opcionalmente donde Fc es la IgG, opcionalmente donde la IgG es IgG humana, opcionalmente donde ActRIIB y Fc están ligados por un ligador.

66. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa en un sujeto, donde la proteína inhibe al menos dos de activina, miostatina y GDF–11, opcionalmente donde la proteína inhibe la activina, la miostatina y el GDF–11.

67. El método acuerdo con cualquier reivindicación precedente para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde la proteína inhibe la activina.

68. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde la dosis es al menos 0,1–10 mg/kg, 0,25–5 mg/kg, 1–4 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg o 5 mg/kg.

69. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde la dosis es administrada al sujeto al menos una vez cada 1–5, 2–4, 1, 2, 3 ó 4 semanas.

70. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente de un método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde la dosis es administrada intravenosamente (IV) al sujeto.

71. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de

la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde la proteína comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO:10.

72. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde la proteína es formulada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente de la composición.

73. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde el compuesto es formulado en una composición farmacéutica con in excipiente.

74. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde el sujeto tiene al menos uno de un síndrome de obesidad genética, síndrome de Prader Willi, un trastorno hipotalámico, hipercolesterolemia familiar, síndrome de Bardet–Biedl, síndrome de Prader–Willi, un síndrome resultante de una pérdida de genes imprintados en 15q11–13, síndrome de Alstrom, síndrome de Cohen, osteodistrofia hereditaria de Albright (pseudohipoparatiroidismo), síndrome de Carpenter, síndrome de MOMO, síndrome de Rubinstein–Taybi, un síndrome resultante de las deleciones de al menos uno de 6q16, 1p36, 2q37, y 9q34, disomia uniparental materna del cromosoma 14, síndrome del X frágil, aterosclerosis, esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad donde la deposición de la grasa visceral resulta en uno o más desenlaces deletéreos, enfermedad cerebrovascular, hígado graso y síndrome de Börjeson–Forssman–Lehman.

75. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde el método disminuye al menos uno de masa grasa total, masa grasa subcutánea y masa grasa visceral.

76. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde el método da por resultado un mayor porcentaje de disminución de la masa grasa visceral con relación al porcentaje de disminución de la masa grasa total.

77. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde el método aumenta al menos uno de masa corporal magra y masa magra apendicular, o donde el método mantiene al menos uno de masa corporal magra y masa magra apendicular.

78. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde el método da por resultado un aumento en al menos uno de masa corporal magra y masa magra apendicular por al menos 1–50%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, o más.

79. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde el método da por resultado una disminución en al menos uno de masa grasa total, masa grasa subcutánea, y masa grasa visceral por al menos 1–99%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más.

80. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método para tratar la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad, aumento o mantenimiento de la masa muscular o disminución de la masa grasa, donde el sujeto tiene al menos uno de resistencia a la insulina, enfermedad renal crónica, cáncer y a una condición catabólica.

81. Un kit que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes de la composición e instrucciones para el uso, opcionalmente

donde las instrucciones para el uso comprenden un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente del método.

82. El kit de acuerdo con la reivindicación 81, que comprende además un vial que comprende la composición.

83. El kit de acuerdo con la reivindicación 82, donde el vial es diseñado para almacenamiento a 2–8 °C.

84. El kit de acuerdo con la reivindicación 82, donde el vial puede ser almacenado a 2–8 °C.

85. El kit de acuerdo con la reivindicación 82, donde el vial tiene un tapón y donde la composición puede estar en contacto con el tapón, opcionalmente sin impactar sustancialmente en la estabilidad de la proteína.