

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un método para el tratamiento o la prevención de la atrofia muscular en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la atrofia muscular se asocia con una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en: distrofias musculares (tales como DMD, DM de Becker, DM de Limb-Girdle, DM miotónica y FSHD), miositis, miopatías (inclusive miopatía hereditaria y miopatía adquirida), enfermedades de la motoneurona (tales como enfermedad de Lou Gehrig o ALS) y enfermedades neurodegenerativas (tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer).
3. Un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad ósea en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la enfermedad ósea se selecciona del grupo que consiste en: osteoporosis, osteomalacia, osteogénesis imperfecta, fibrodisplasia osificante progresiva, pérdida ósea inducida por corticosteroides, fractura ósea y metástasis de hueso.
5. Un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno metabólico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en: obesidad, dislipidemia, obesidad sarcopénica, enfermedad de hígado graso no alcohólica tal como esteatohepatitis no alcohólica,

enfermedad de hígado graso alcohólica, resistencia a la insulina, diabetes y síndrome metabólico, así como miopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética y hemocromatosis.

7. Un método para el tratamiento o la prevención de fibrosis en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, fibrosis hepática, cirrosis, fibrosis cardíaca, fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal idiopática, dermatopatía fibrosante nefrogénica, enfermedad intestinal inflamatoria, queloide, escleroderma y artrofibrosis.

9. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune/inflamatoria en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: trastornos autoinmunes, inclusive esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, diabetes (tipo 1), glomerulonefritis, miastenia gravis, psoriasis, lupus sistémico eritematoso, polimiositis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y cirrosis biliar primaria.

11. Un método para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca, atrofia cardíaca, hipertensión, miocarditis, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, arritmias

cardíacas, valvulopatía cardíaca, cardiomiopatía, enfermedad pericárdica, enfermedad de la aorta y síndrome de Marfan.

13. Un método para el tratamiento o la prevención del cáncer o la metástasis de cáncer en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, leucemia, síndrome mielodisplásico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer de vejiga, cáncer de cuello y cabeza y rabdomiosarcoma.

15. Un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad renal crónica (CKD) en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la CKD se selecciona del grupo que consiste en: CKD inclusive insuficiencia renal, fibrosis intersticial y diálisis renal así como desgaste proteico energético (PEW) asociado con CKD.

17. Un método para el tratamiento o la prevención de la artritis en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la artritis se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide y osteoartritis.

19. Un método para el tratamiento o la prevención de la anorexia en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida

de función muscular.

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la anorexia se selecciona de anorexia nerviosa y síndrome de anorexia-caquexia.

21. Un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad hepática en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la enfermedad hepática se selecciona del grupo que consiste en esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmune y carcinoma hepatocelular.

23. Un método para el trasplante de órganos o tejidos en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el trasplante se selecciona del grupo que consiste en: trasplante de órganos de corazón, riñones, hígado, pulmones, páncreas, intestino y timo y trasplantes tisulares de huesos, tendones, córneas, piel, válvulas cardíacas, nervios y venas.

25. Un método para el tratamiento o la prevención de la anemia en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

26. Un método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la anemia se selecciona del grupo que consiste en: anemia por falta de hierro, exceso de hierro, talasemia, anemia hemolítica, anemia drepanocítica, anemia perniciosa, anemia de Fanconi y anemia aplásica (tal como anemia asociada a cáncer y anemia inducida por quimioterapia).

27. Un método para el tratamiento del dolor en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la

presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

28. Un método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el dolor se selecciona del grupo que consiste en: dolor neuropático, dolor somático, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor de espalda y dolor de articulaciones.

29. Un método para el tratamiento del envejecimiento en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

30. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la afección del envejecimiento se selecciona del grupo que consiste en: fragilidad del adulto mayor, sarcopenia relacionada con la edad y osteoartritis.

31. Un método para inducir el crecimiento de células madre para la reparación de tejidos o regeneración de órganos en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz (ya sea como monoterapia o en una pauta de tratamiento combinada) de una trap híbrida del ligando de ActRIIB de la presente descripción mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable en donde tal administración atenúa la pérdida de masa muscular y/o la pérdida de función muscular.

32. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la célula madre se selecciona del grupo que consiste en: célula madre muscular (satélite), célula madre cardíaca, célula madre mesenquimal derivada de médula ósea y célula madre pluripotente.

33. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde las proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB comprenden un polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 en donde al menos uno de los residuos de aminoácidos R3, I6, Y7, Y8, L14, E15, S20, L22, R24, E26, E28, Q29, L33, L48, Y36, S38, R40, S42, T45, K51, F58, Q64, E65, A68, T69, E70, E71, N72, Q74, F84, R88, T90, H91, L92, E94, A95, G96, G97, P98, E99, V100, Y102, E103, P105, P106, T107, A108 o T110 se sustituye con otro aminoácido, y en donde el polipéptido ActRIIB-ECD híbrido puede unirse a miostatina y activina A, pero demuestra una baja afinidad de unión por BMP9 con respecto a un polipéptido ActRIIB-ECD de tipo salvaje.

34. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la proteína trap híbrida del ligando ActRIIB comprende un polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble que tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: La SEQ ID NO: 3,

SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116 y SEQ ID NO: 117.

35. Un método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde las proteínas trap híbridas del ligando ActRIIB comprenden un dominio Fc humano que tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: La SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41 y SEQ ID NO: 43 enlazadas al polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble.

36. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde un enlazador que tiene la secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 44 se usa con un enlazador bisagra que tiene la secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 118 para enlazar el dominio Fc humano al polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble.

37. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde la trap híbrida del ligando ActRIIB comprende un polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 16 y la SEQ ID NO: 29 unidas al dominio Fc humano que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41 y SEQ ID NO: 43.

38. Un método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la trap híbrida del ligando ActRIIB comprende un polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble que tiene una secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 unida a un dominio Fc humano que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43.

39. Un método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la trap híbrida del ligando ActRIIB comprende un polipéptido híbrido ActRIIB-ECD soluble que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 unida a un dominio Fc humano que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43.