

PROTEÍNAS ACTRII Y USOS DE LAS MISMAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud provisional estadounidense nro. 63/209,871, presentada el 11 de junio de 2021. La solicitud anterior se incorpora en su totalidad en el presente documento a manera de referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta solicitud se refiere a polipéptidos de ActRII, composiciones y métodos que comprenden polipéptidos de ActRII para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)), en particular para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones asociadas con hipertensiones pulmonares asociadas con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad caracterizada por presión arterial alta en la vasculatura pulmonar, incluyendo las arterias pulmonares, las venas pulmonares y los capilares pulmonares. En general, la HP se define como la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 20 mm Hg en reposo o ≥ 30 mm Hg con ejercicio [Hill *et al.*, Respiratory Care 54(7):958-68 (2009)]. Uno de los principales síntomas de la HP es la dificultad para respirar o falta de aliento, y otros síntomas incluyen fatiga, mareos, desmayos, edema periférico (hinchazón en pies, piernas o tobillos), labios y piel azulados, dolor en el pecho, angina de pecho, mareos durante el ejercicio, tos no productiva, pulso acelerado y palpitaciones. La HP puede ser una enfermedad grave que causa insuficiencia cardíaca, que es una de las causas más comunes de muerte en personas que padecen hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar posoperatoria puede complicar muchos tipos de cirugías o procedimientos y presentar un desafío asociado con una alta mortalidad.

La HP se puede agrupar según diferentes manifestaciones de la enfermedad que comparten similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica y los

enfoques terapéuticos [Simonneau *et al.*, JACC 54(1):S44-54 (2009)]. La clasificación clínica de HP se propuso por primera vez en 1973, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó una clasificación clínica actualizada recientemente en 2018. De acuerdo con la clasificación clínica actualizada de HP, existen cinco grupos principales de HP: hipertensión arterial pulmonar (HAP), caracterizada por una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PEAP) ≤ 15 mmHg; HP debida a una enfermedad del corazón izquierdo (también conocida como hipertensión venosa pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva), caracterizada por PEAP >15 mmHg; HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxia; HP debido a obstrucciones de la arteria pulmonar; y HP con etiologías poco claras y/o multifactoriales [Simonneau *et al.*, JACC 54(1):S44-54 (2009); Hill *et al.*, Respiratory Care 54(7):958-68 (2009)]. HAP se clasifica además en HAP idiopática (HAPI), una enfermedad esporádica en la que no existen antecedentes familiares de HAP ni un factor de riesgo identificado; HAP hereditaria; HAP inducida por fármacos y toxinas; HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica; y HP persistente de los recién nacidos [Simonneau *et al.*, (2019) Eur Respir J: 53:1801913]. El diagnóstico de varios tipos de HP requiere una serie de pruebas.

En general, el tratamiento de la HP depende de la causa o clasificación de HP. Cuando la HP es causada por un medicamento o afección médica conocida, se la conoce como HP secundaria y su tratamiento generalmente se dirige a la enfermedad subyacente. El tratamiento de la hipertensión pulmonar del Grupo 3 ha consistido tradicionalmente en optimizar el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente y administrar oxigenoterapia a largo plazo a quienes padecen hipoxia. La eficacia de los vasodilatadores pulmonares en este grupo de pacientes no está clara. Además, ha habido resultados mixtos en el metaanálisis que evalúa los efectos de los vasodilatadores sobre la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. Se necesitan más estudios para establecer los grupos de pacientes que se beneficiarán más de la terapia vasodilatadora, pero el consejo actual es tratar el pulmón, no la presión. Ver, por ejemplo, McGettrick M. *et al.*, Glob Cardiol Sci Pract. 30 de abril de 2020; 2020(1).

Existe una gran necesidad insatisfecha de terapias eficaces para tratar la hipertensión pulmonar. Por consiguiente, un objeto de la presente divulgación es proporcionar métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de HP, en particular tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones asociadas con la HP.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método reduce la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en al menos 10 %.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se selecciona del grupo que consiste en tos persistente, tos productiva, sibilancias, intolerancia al ejercicio, infecciones respiratorias, bronquiectasias, infecciones crónicas, pólipos nasales, hemoptisis, neumotórax, enfermedades respiratorias, insuficiencia respiratoria, disnea, dolor torácico, hemoptisis, neumotórax, remodelado vascular pulmonar, fibrosis pulmonar, disfunción endotelial vascular pulmonar, hipoxia debida a lesión pulmonar crónica, vasoconstricción pulmonar hipóxica, inflamación, hipertrofia del músculo liso e hipertrofia del ventrículo derecho.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91

%, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, la enfermedad pulmonar obstructiva se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, asma, enfisema, linfangioleiomiomatosis y bronquitis crónica. En algunas modalidades, la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva se selecciona del grupo que consiste en una mayor necesidad de oxígeno suplementario, una movilidad reducida y una supervivencia reducida.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar restrictiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión

pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar restrictiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, la enfermedad pulmonar restrictiva se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis, obesidad, escoliosis, miastenia gravis y derrame pleural. En algunas modalidades, la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar restrictiva se selecciona del grupo que consiste en dificultad para respirar con el esfuerzo, dificultad para respirar durante el reposo, dificultad para respirar con actividad mínima, tos, tos seca, tos productiva, tos crónica, fatiga, pérdida de peso, ansiedad, depresión y fibrosis.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva combinada, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, o 135 de SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, la enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva combinada es un trastorno del parénquima pulmonar. En algunas modalidades, el trastorno del parénquima pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: sarcoidosis, EPOC y EPI, EPOC y fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis, EPI, histiocitosis de células de Langerhans, FPI, proteinosis alveolar pulmonar, linfangioleiomiomatosis y síndrome de bronquiolitis obliterante. En algunas modalidades, la neumoconiosis se selecciona del grupo que consiste en silicosis, pulmón del minero de carbón y beriliosis. En algunas modalidades, la EPI está

asociada con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad del tejido conectivo, neumonitis intersticial, bronquiolitis constrictiva o neumonía organizada criptogénica.

En algunas modalidades, la enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva combinada es una combinación de trastorno del parénquima pulmonar y una enfermedad no pulmonar. En algunas modalidades, la combinación de trastorno del parénquima pulmonar y enfermedad no pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: EPOC y otras enfermedades no parenquimatosas, ICC y otras enfermedades no pulmonares, asma y otros trastornos, EPI y obesidad, EPI e ICC, e hipoplasia pulmonar y escoliosis.

En algunas modalidades, EPOC y otras enfermedades no parenquimatosas se seleccionan del grupo que consiste en EPOC e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), EPOC y obesidad, EPOC y cirugía torácica, EPOC y parálisis del diafragma, EPOC y escoliosis, y EPOC y pleurodesis. En algunas modalidades, ICC y otras enfermedades no pulmonares se selecciona del grupo que consiste en ICC y escoliosis, ICC y resección pulmonar, e ICC y obesidad. En algunas modalidades, el asma y otros trastornos se seleccionan del grupo que consiste en asma y obesidad, asma y resección pulmonar, asma y fibrosis por radiación, asma y pulmón atrapado, y asma e ICC.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método reduce la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en al menos 10 %.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita un eficaz cantidad de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de

aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

5 En algunas modalidades, la EPI está asociada con una afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad del tejido conectivo, sarcoidosis, destrucción vascular debido a fibrosis parenquimatosa progresiva, inflamación vascular, fibrosis perivascular, angiopatía trombótica y disfunción endotelial. En algunas modalidades, la enfermedad del tejido conectivo se selecciona del grupo que consiste en esclerosis sistémica, artritis reumatoide, 10 polimiositis, dermatomiositis y síndrome de Sjogren.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 15 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, o 135 de SEQ ID NO: 1.

20 En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 25 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

30 En algunas modalidades, la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se selecciona del grupo que consiste en sibilancias, tos productiva, tos frecuente, opresión en el pecho, dificultad para respirar sin

actividad física, dificultad para respirar. aliento con actividad física, infección respiratoria, pérdida de peso, debilidad en los músculos de las extremidades inferiores, hinchazón en las extremidades inferiores y enfermedades cardíacas. En algunas modalidades, el paciente tiene EPOC con grado Gold 1, grado Gold 2, grado Gold 3 o grado Gold 4 según lo reconoce la

5 Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En algunas modalidades, el paciente tiene EPOC del Grupo A, EPOC del Grupo B, EPOC del Grupo C o EPOC del Grupo D. En algunas modalidades, los pacientes tienen con EPOC seleccionados del grupo que consiste en: Etapa 1, Etapa 2, Etapa 3 y Etapa 4. En algunas modalidades, el paciente tiene deficiencia de alfa-1-antitripsina.

10 En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos el 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %

15 idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o

20 reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), que comprende administrar a un paciente que lo necesita. una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %

25 idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124. 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión

30 pulmonar asociada con la neumonía intersticial idiopática fibrótica (NII), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos el 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %,

89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, o 135 de SEQ ID NO: 1.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la neumonía intersticial idiopática fibrótica (NII), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el paciente tiene uno o más parámetros de diagnóstico seleccionados del grupo que consiste en una puntuación fibrótica alta y una baja capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}).

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita un medicamento eficaz. cantidad de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una

secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se selecciona del grupo que consiste en una mayor necesidad de oxígeno suplementario, una movilidad reducida y una supervivencia reducida.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial por fibrosis pulmonar no idiopática (EPI no FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial por fibrosis pulmonar no idiopática (EPI no FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la EPI no FPI se selecciona del grupo que consiste en EPI relacionada con el tabaquismo, EPI relacionada con neumonitis por hipersensibilidad, EPI relacionada con el tejido conectivo, EPI relacionada con la ocupación y EPI inducida por medicamentos. En algunas modalidades, la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con EPI no FPI se selecciona del grupo que consiste en una mayor necesidad de oxígeno suplementario, una movilidad reducida y una supervivencia reducida.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con neumonía intersticial no específica (NINE), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la neumonía intersticial no específica (NINE), que comprende administrar a un paciente que lo necesita un medicamento eficaz. cantidad de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el paciente tiene una presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) superior a 35 mmHg antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método disminuye la PSVD en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PSVD en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o al menos 50 %. En algunas modalidades, el método reduce la PSVD en el paciente a menos de 25 mmHg.

En algunas modalidades, el paciente tiene una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) superior a 25 mmHg antes del tratamiento. En algunas modalidades, el paciente tiene una PSAP de al menos 35 mmHg, 40 mmHg, 45 mmHg, 50 mmHg, 55 mmHg o 60 mmHg antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método disminuye la PSAP en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 % o al menos 50 %. En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 5 mmHg (p. ej., al menos 5 mmHg, 10 mmHg, 15 mmHg, 20 mmHg o 25 mmHg).

En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente a menos de 25 mmHg. En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente a menos de 20 mmHg.

En algunas modalidades, el paciente tiene una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor o igual a 3 Unidades de Wood antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método disminuye la RVP en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP a menos de 3 Unidades de Wood.

En algunas modalidades, el paciente tiene una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) antes del tratamiento seleccionada del grupo que consiste en una PAPm de al menos 17 mmHg, una PAPm de al menos 20 mmHg, una PAPm de al menos 25 mmHg, una PAPm de al menos 30 mmHg, una PAPm de al menos 35 mmHg, una PAPm de al menos 40 mmHg, una PAPm de al menos 45 mmHg y una PAPm de al menos 50 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una PAPm antes del tratamiento entre 21 a 24 mmHg y una RVP antes del tratamiento de al menos 3 Unidades de Wood.

En algunas modalidades, el paciente tiene una PAPm antes del tratamiento superior a 25 mmHg con un índice cardíaco (IC) inferior a 2,0 l/min/m². En algunas modalidades, el paciente tiene una PAPm antes del tratamiento superior a 25 mmHg con un IC inferior a 2,5 l/min/m².

En algunas modalidades, el método reduce la PAPm en el paciente en al menos 10 %, 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 % o al menos 50 %. En algunas modalidades, el método reduce la PAPm en al menos 3 mmHg, 5, 7, 10, 12, 15, 20 o 25 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PAPm a un valor seleccionado del grupo que consiste en menos de 17 mmHg, menos de 20 mmHg, menos de 25 mmHg y menos de 30 mmHg.

En algunas modalidades, el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) antes del tratamiento seleccionada del grupo que consiste en una PADm de al menos 5 mmHg, una PADm de al menos 6 mmHg, una PADm de al menos 8 mmHg, una PADm de al menos 10 mmHg, una PADm de al menos 12 mmHg, una PADm de al menos 14 mmHg y una PADm de al menos 16 mmHg. En algunas modalidades, el método mejora la PADm en el paciente. En algunas modalidades, la mejora en la PADm es una reducción en la PADm. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30

30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mm Hg en el paciente.

5 En algunas modalidades, el paciente tiene un gasto cardíaco inferior a 4 l/min antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 0,5 l/min, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5 o 4 l/min en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente hasta al menos 4 l/min.

10 En algunas modalidades, el paciente tiene un índice cardíaco (IC) inferior a 2,5 l/min/m², 2,0, 1,5 o 1 l/min/m² antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 0,2 l/min/m², 0,4; 0,6; 0,8; 1; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8 o 2 l/min/m² en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente al menos a 2,5 l/min/m².

15 En algunas modalidades, el método aumenta la capacidad de ejercicio del paciente. En algunas modalidades, el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 0,5 puntos de índice, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 9,5 o 10 puntos de índice antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método reduce el BDI del paciente. En algunas modalidades, el método reduce el BDI del paciente en al menos 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 9,5 o 10 puntos de índice.

25 En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 550 metros, 500, 450, 440, 400, 380, 350, 300, 250, 200 o 150 metros antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 10 metros, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300 o 400 metros.

30 En algunas modalidades, el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la Organización Mundial de la Salud (OMS). En algunas modalidades, el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional I a la hipertensión pulmonar de la Clase II, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional

II a la hipertensión pulmonar de la Clase III, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional III a la hipertensión pulmonar de la Clase IV, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase IV a la de hipertensión pulmonar de la Clase III, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase III a la hipertensión pulmonar de la Clase II, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase II a la hipertensión pulmonar de la Clase I, tal como lo reconoce la OMS.

En algunas modalidades, el paciente tiene niveles elevados de NT-proBNP en comparación con un paciente sano antes del tratamiento. En algunas modalidades, el paciente tiene niveles normales de NT-proBNP. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 100 pg/ml, 150, 200, 300, 400, 500, 1.000, 3.000, 5.000, 10.000, 15.000 o 20.000 pg/ml antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % u 80 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP a niveles normales. En algunas modalidades, el nivel normal de NT-proBNP es <100 pg/ml.

En algunas modalidades, el paciente tiene niveles elevados de péptido natriurético cerebral (PNC) en comparación con un paciente sano antes del tratamiento. En algunas modalidades, el paciente tiene niveles normales de PNC antes del tratamiento. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 100 pg/ml, 150, 200, 300, 400, 500, 1.000, 3.000, 5.000, 10.000, 15.000 o 20.000 pg/ml antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % o al menos 80 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC a niveles normales (es decir, <100 pg/ml).

En algunas modalidades, el paciente tiene un gradiente de presión diastólica (GPD) superior a 7 mmHg antes del tratamiento. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 7 mmHg (p. ej., al menos 7, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mmHg) antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce el GPD en el paciente en al menos 10 % (p. ej., 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o al menos 50 %). En algunas modalidades, el método reduce el GPD en el paciente a menos de 7 mmHg.

En algunas modalidades, el método aumenta la calidad de vida del paciente en al menos 1 % (p. ej., 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %). En algunas modalidades, la calidad de vida del paciente se mide utilizando Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR).

En algunas modalidades, el paciente tiene fibrosis pulmonar. En algunas modalidades, el método disminuye la fibrosis pulmonar en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 % o 20 % antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} al menos al 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o 65 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene un coeficiente de transferencia de monóxido de carbono (K_{CO}) menos del 60 % de los valores previstos, menos del 55 % de los valores previstos, menos del 50 % de los valores previstos, menos del 45 % de los valores previstos, menos del 40 % de los valores previstos, menos del 35 % de los valores previstos, menos del 30 % de los valores previstos, menos del 25 % de los valores previstos o menos del 20 % de los valores previstos. En algunas modalidades, el método aumenta el K_{CO} en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta el K_{CO} en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta el K_{CO} al menos al 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o 65 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene un índice fisiológico compuesto (IFC) superior a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 y 80 antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5.

En algunas modalidades, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior a 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 % o 30 % antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o al menos 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial hasta al menos el 85 %, el 90 % o el 95 %. En algunas modalidades, la saturación de oxígeno arterial se mide en reposo.

En algunas modalidades, el paciente tiene un TAPSE inferior a 20 mm, 18, 16, 14 o 12 mm. En algunas modalidades el método aumenta el TAPSE al menos a 20 mm, 22, 24, 26, 28 o 30 mm.

En algunas modalidades, el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) seleccionado del grupo que consiste en más de 70 %, entre el 60 % y el 69 %, entre el 50 % y el 59 %, entre el 35 % y el 49 % y menos del 35 % antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad vital forzada (CVF) seleccionada del grupo que consiste en más del 80 %, más del 70 %, entre el 60 % y el 69 %, entre el 50 % y el 59 %, entre el 35 % y el 49 % y menos del 35 % antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF al menos al 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %.

En algunas modalidades, el método mejora la función ventricular derecha en el paciente. En algunas modalidades, la mejora en la función ventricular derecha se debe a un aumento en el cambio del área fraccional del ventrículo derecho. En algunas modalidades, la mejora en la función ventricular derecha se debe a una disminución en la hipertrofia ventricular derecha. En algunas modalidades, la mejora en la función ventricular derecha se debe a un aumento en la fracción de eyección. En algunas modalidades, la mejora en la función ventricular derecha se debe a un aumento en el cambio del área fraccional del ventrículo derecho y la fracción de eyección. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia ventricular derecha en el paciente. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia ventricular derecha en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte. En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión arterial pulmonar en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

En algunas modalidades, el método trata una o más comorbilidades de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar. En algunas modalidades, la o las comorbilidades de hipertensión pulmonar asociadas con enfermedad pulmonar se seleccionan del grupo que consiste en hipertensión sistémica, función renal disminuida, diabetes mellitus, hiperlipidemia, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias (EAC), apnea obstructiva del sueño, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y anemia.

En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos que corresponde a los residuos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al

menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3.

En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII es una proteína de fusión que comprende además un dominio Fc de una inmunoglobulina. En algunas modalidades, el dominio Fc de la inmunoglobulina es un dominio Fc de una inmunoglobulina IgG1. En algunas modalidades, la proteína de fusión Fc comprende además un dominio enlazador colocado entre el dominio polipeptídico de ActRII y el dominio Fc de la inmunoglobulina. En algunas modalidades, el dominio enlazador se selecciona del grupo que consiste en: TGGG (SEQ ID NO: 20), TGGGG (SEQ ID NO: 18), SGGGG (SEQ ID NO: 19), GGGGS (SEQ ID NO: 22), GGG (SEQ ID NO: 16), GGGG (SEQ ID NO: 17) y SGGG (SEQ ID NO: 21).

En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.

En algunas modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que corresponde a los residuos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1, en donde el polipéptido se une a activina y/o GDF11. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que corresponde a los residuos 21 a 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el polipéptido se une a activina y/o GDF11.

En algunas modalidades, el polipéptido está liofilizado. En algunas modalidades, el polipéptido es soluble. En algunas modalidades, el polipéptido se administra mediante inyección subcutánea. En algunas modalidades, el polipéptido se administra aproximadamente cada 3 semanas. En algunas modalidades, el polipéptido se administra aproximadamente cada 4 semanas.

En algunas modalidades, el polipéptido es parte de un complejo proteico homodímero. En algunas modalidades, el polipéptido está glicosilado. En algunas modalidades, el polipéptido tiene un patrón de glicosilación que se puede obtener mediante expresión en una célula de ovario de hámster chino.

5 En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII se une a uno o más ligandos seleccionados del grupo que consiste en: activina A, activina B y GDF11. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII se une además a uno o más ligandos seleccionados del grupo que consiste en: BMP10, GDF8 y BMP6.

10 En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII se administra a una dosis de 0,1 mg/kg a 2,0 mg/kg. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII se administra a una dosis de 0,3 mg/kg. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII se administra a una dosis de 0,7 mg/kg.

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento comprenden administrar además al paciente un agente activo adicional y/o terapia de apoyo. En algunas modalidades, el agente activo adicional y/o la terapia de apoyo se selecciona del grupo que consiste en: betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs), agentes diuréticos, medicamentos hipolipemiantes, bloqueadores de endotelina, inhibidores de la PDE5 y prostaciclina. En algunas modalidades, el agente activo adicional y/o la terapia de apoyo se selecciona del grupo que consiste en: prostaciclina y derivados de la misma (p. ej., epoprostenol, treprostinil e iloprost); agonistas del receptor de prostaciclina (p. ej., selexipag); antagonistas del receptor de endotelina (p. ej., telina, ambrisentan, macitentan y bosentan); bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipino, diltiazem y nifedipino); anticoagulantes (p. ej., warfarina); digoxina, diuréticos; terapia de oxígeno; septostomía auricular; tromboendarterectomía pulmonar; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej., sildenafil y tadalafil); activadores de la guanilato ciclasa soluble (p. ej., cinaciguat y riociguat); inhibidores de ASK-1 (p. ej., CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-nafto[1,2,3-de]quinilina-2,7-dionas, NQDI-1; 2-tioxotiazolidinas, 5-bromo-3-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidina-5-iliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona); antagonistas de NF- κ B (p. ej., dh404, epóxido de CDDO; 2,2-difluoropropionamida; imidazol C28 (CDDO-Im); ácido 2-ciano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oico (CDDO); ácido 3-acetiloleanólico; ácido 3-trifluoroacetiloleanólico; 28-metil-3-acetiloleanano; 28-metil-3-trifluoroacetiloleanano; ácido 28-metiloxioleanólico; SZC014;

SCZ015; SZC017; derivados PEGilados de ácido oleanólico; ácido 3-O-(beta-D-glucopiranosil)oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[a-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[alfa-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; ácido 28-O-beta-D-glucopiranosil-oleanólico; ácido 3-O-beta-D-glucopiranosil (1→3)-beta-D-glucopiranosidurónico (CS1); ácido oleanólico; ácido 3-O-beta-D-glucopiranosil (1→3)-beta-D-glucopiranosidurónico (CS2); 3,11-dioxolean-12-en-28-olato de metilo (DIOXOL); ZCVI₄-2; 3-dehidroxi-1,2,5-oxadiazolo[3',4':2,3]oleanolato de bencilo); un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), oxigenoterapia y trasplante de pulmón y/o corazón.

En algunas modalidades, el paciente ha sido tratado con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, estimuladores de guanilato ciclasa soluble, agonistas del receptor de prostaciclina y antagonistas del receptor de endotelina. En algunas modalidades, el o los agentes se seleccionan del grupo que consiste en: bosentan, sildenafil, beraprost, macitentan, selexipag, epoprostenol, treprostinil, iloprost, ambrisentan y tadalafil. En algunas modalidades, el método comprende además la administración de uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, estimuladores de guanilato ciclasa soluble, agonistas del receptor de prostaciclina y antagonistas del receptor de endotelina. En algunas modalidades, el o los agentes se seleccionan del grupo que consiste en: bosentan, sildenafil, beraprost, macitentan, selexipag, epoprostenol, treprostinil, iloprost, ambrisentan y tadalafil.

En algunas modalidades, el paciente ha sido tratado con uno o más vasodilatadores antes de la administración del polipéptido. En algunas modalidades, el método comprende además la administración de uno o más vasodilatadores. En algunas modalidades, el o los vasodilatadores se seleccionan del grupo que consiste en prostaciclina, epoprostenol y sildenafil. En algunas modalidades, el vasodilatador es prostaciclina.

En algunas modalidades, el paciente ha estado recibiendo una o más terapias para la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar. En algunas modalidades, la o

las terapias para la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: treprostinil, pirfenidona, nintedanib, prostaciclina y derivados de los mismos (p. ej., epoprostenol, treprostinil e iloprost); agonistas del receptor de prostaciclina (p. ej., selexipag); antagonistas del receptor de endotelina (p. ej., telina, ambrisentan, macitentan y bosentan); bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipino, diltiazem y nifedipino; 5 y bosentan); anticoagulantes (p. ej., warfarina); diuréticos; terapia de oxígeno; septostomía auricular; tromboendarterectomía pulmonar; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej., sildenafil y tadalafil); activadores de la guanilato ciclasa soluble (p. ej., cinaciguat y riociguat); inhibidores de ASK-1 (p. ej., CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-nafto[1,2,3-de]quinilina-2,7-dionas, NQDI-1; 2-tioxotiazolidinas, 5-bromo-3-(4-oxo-2-tioxotiazolidin-5-iliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona); antagonistas de NF-κB (p. ej., dh404, epóxido de CDDO; 2,2-difluoropropionamida; imidazol C28 (CDDO-Im); ácido 2-ciano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oico (CDDO); ácido 3-acetiloleanólico; ácido 3-trifluoroacetiloleanólico; 28-metil-3-acetiloleanano; 28-metil-3-trifluoroacetiloleanano; ácido 28-metiloxioleanólico; SZC014; 15 SCZ015; SZC017; derivados PEGilados de ácido oleanólico; ácido 3-O-(beta-D-glucopiranosil)oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[a-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[alfa-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; ácido 28-O-β-D-glucopiranosil-oleanólico; ácido 3-O-β-D-glucopiranosil (1→3)-β-D-glucopiranosidurónico (CS1); ácido oleanólico; ácido 3-O-β-D-glucopiranosil (1→3)-β-D-glucopiranosidurónico (CS2); 3,11-dioxoolean-12-en-28-olato de metilo (DIOXOL); ZCVI4-2; 3-dehidroxi-1,2,5-oxadiazolo[3',4':2,3]oleanolato de bencilo); un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), oxigenoterapia y trasplante de pulmón y/o corazón.

En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII se administra al paciente 30 aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas o aproximadamente cada cuatro semanas. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII se administra al paciente cada tres semanas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El expediente de esta patente contiene al menos un dibujo/fotografía realizado a color. La Oficina proporcionará copias de esta patente con dibujos/fotografías a color, previa solicitud y pago de la tasa necesaria.

5 La **Figura 1** muestra una alineación de dominios extracelulares de ActRIIB humano (SEQ ID NO: 31) y ActRIIA humano (SEQ ID NO: 2) con los residuos que se deducen en el presente documento, basándose en el análisis compuesto de múltiples estructuras cristalinas de ActRIIB y ActRIIA, para contactarse directamente con el ligando indicado con casillas.

10 La **Figura 2** muestra una alineación de secuencia múltiple de diversas proteínas ActRIIA de vertebrados y ActRIIA humana (SEQ ID NO: 6 a 10 y 36 a 38).

15 La **Figura 3** muestra la alineación de secuencias múltiples de dominios Fc de isotipos de IgG humana utilizando Clustal 2.1. Las regiones bisagra se indican mediante un subrayado con una línea de puntos. El doble subrayado indica ejemplos de posiciones diseñadas en Fc de IgG1 (SEQ ID NO: 32) para promover el emparejamiento asimétrico de cadenas y las posiciones correspondientes con respecto a otros isotipos IgG2 (SEQ ID NO: 33), IgG3 (SEQ ID NO: 34) e IgG4 (SEQ ID NO: 35).

20 Las **Figuras 4A y 4B** muestran la purificación de ActRIIA-hFc expresada en células de CHO. La proteína se purifica como un pico único y bien definido, como se visualiza mediante la columna de tamaño (Figura 4A) y SDS-PAGE teñida con Coomassie (Figura 4B) (carril izquierdo: estándares de peso molecular; carril derecho: ActRIIA-hFc).

11 Las **Figuras 5A y 5B** muestran la unión de ActRIIA-hFc a activina (Figura 5A) y GDF-11 (Figura 5B), según lo medido por el ensayo Biacore^{MT}.

25 Las **Figuras 6A-6D** muestran el efecto del tratamiento con ActRIIA-mFc de la hipertensión pulmonar y la hipertrofia del VD en el modelo de rata Bleo-MCT HP-EPI. Rx: ActRIIA-mFc s.c. 5mpk, BIW; Bleo: bleomicina; MCT: Monocrotalina.

 Las **Figuras 7A-7C** muestran el efecto del tratamiento con ActRIIA-mFc de la hipertensión pulmonar y la hipertrofia del VD en el modelo de rata Bleo/Su/Hx HP-EPI. Rx: ActRIIA-mFc s.c. 5mpk, BIW; Bleo: bleomicina; MCT: Monocrotalina.

30 Las **Figuras 8A-8C** muestran el efecto del tratamiento con ActRIIA-mFc sobre la hipertensión pulmonar del Grupo 3 en un modelo de rata con EPOC inducida por LPS.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

1. Descripción general

La presente divulgación se refiere a composiciones y métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE)) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido de ActRII como se describe en el presente documento. En ciertas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar o prevenir la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con EPOC, EPI o CPFE) en un individuo que los necesite, mediante la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de ActRII como se describe en el presente documento.

La mayoría de las enfermedades pulmonares se pueden clasificar como obstructivas o restrictivas. Las enfermedades pulmonares que se caracterizan tanto por obstrucción como por restricción ocurren con poca frecuencia y comúnmente son causadas por una combinación de trastornos del parénquima pulmonar y no pulmonares. Las enfermedades pulmonares obstructivas (p. ej., EPOC, bronquitis crónica, asma, bronquiectasias, bronquiolitis y fibrosis quística) se caracterizan por una obstrucción en las vías respiratorias y se definen por una exhalación más lenta y superficial que en un individuo sano. Las enfermedades pulmonares restrictivas (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), neumoconiosis, neumonía, neumonía eosinofílica, tuberculosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática, derrame pleural y pleuresía) se caracterizan por una capacidad pulmonar total reducida y se definen por inhalaciones que llenan los pulmones mucho menos de lo que se espera en un individuo sano. Una de las complicaciones más importantes de la enfermedad pulmonar es la hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con EPOC, EPI o CPFE) [HP del Grupo 3 de la Organización Mundial de la Salud] es una enfermedad progresiva marcada por inflamación y cicatrización irreversible del tejido pulmonar. La enfermedad pulmonar crónica es la segunda causa principal de hipertensión pulmonar. Las tasas de mortalidad de pacientes con hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con EPOC, EPI o CPFE) es la más alta reportada de cualquiera de los cinco grupos diagnósticos de hipertensión pulmonar. Actualmente, sólo existe un tratamiento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) para la

hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares, el treprostinil, que también está aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP; hipertensión pulmonar del Grupo 1 de la OMS). Todos los demás tratamientos en la práctica clínica de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se basan en el manejo de la enfermedad pulmonar subyacente, así como en el uso no autorizado de ciertos tratamientos aprobados para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) [HP del Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)].

Hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con EPOC, EPI o CPFE) se pueden diagnosticar definitivamente mediante cateterismo cardíaco derecho; sin embargo, la ecocardiografía sigue siendo una buena herramienta de cribado y seguimiento para pacientes que se cree que están en riesgo. La ecocardiografía se utiliza para detectar presiones sistólicas de la arteria pulmonar elevadas (ePSAP), así como una estructura o disfunción alterada del ventrículo derecho y evidencia de enfermedad cardíaca del lado izquierdo. Otras evaluaciones y/o herramientas (p. ej., prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), tomografía computarizada (CT) y pruebas de función pulmonar). A pesar de ser la única prueba definitiva para la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, el cateterismo cardíaco derecho no es necesario para todos los pacientes con sospecha de padecer esta enfermedad. Sin embargo, en casos de sospecha de hipertensión pulmonar moderada o grave, así como de sospecha de etiologías alternativas de hipertensión pulmonar, se recomienda el cateterismo cardíaco derecho.

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos relacionados con el tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., una enfermedad pulmonar obstructiva, una enfermedad pulmonar restrictiva o una enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva combinada), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. La o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se selecciona del grupo que consiste en tos persistente, tos productiva, sibilancias,

intolerancia al ejercicio, infecciones respiratorias, bronquiectasias, infecciones crónicas, pólipos nasales, hemoptisis, neumotórax, insuficiencia respiratoria, disnea, dolor torácico, hemoptisis, neumotórax, remodelación vascular pulmonar, fibrosis pulmonar, disfunción endotelial vascular pulmonar, hipoxia debida a lesión pulmonar crónica, vasoconstricción pulmonar hipóxica, inflamación, hipertrofia del músculo liso e hipertrofia del ventrículo derecho.

Los términos utilizados en esta memoria descriptiva generalmente tienen sus significados habituales en la materia, dentro del contexto de esta divulgación y en el contexto específico donde se usa cada término. Ciertos términos se analizan a continuación o en otra parte de la memoria descriptiva para proporcionar orientación adicional al profesional en la descripción de las composiciones y métodos de la divulgación y la forma de prepararlos y usarlos. El alcance o significado de cualquier uso de un término será evidente a partir del contexto específico en el que se utiliza.

El término “similitud de secuencia”, en todas sus formas gramaticales, se refiere al grado de identidad o correspondencia entre secuencias de ácidos nucleicos o aminoácidos que pueden compartir o no un origen evolutivo común.

El “porcentaje (%) de identidad de secuencia” con respecto a una secuencia de polipéptido (o nucleótidos) de referencia se define como el porcentaje de residuos de aminoácidos (o ácidos nucleicos) en una secuencia candidata que son idénticos a los residuos de aminoácidos (o ácidos nucleicos) en la secuencia del polipéptido (nucleótido) de referencia, después de alinear las secuencias e introducir espacios, si es necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia, y sin considerar ninguna sustituciones conservadoras como parte de la identidad de secuencia. La alineación con el fin de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos se puede lograr de diversas maneras que están dentro de los conocimientos especializados en la materia, por ejemplo, utilizando software informático disponible públicamente como por ejemplo el software BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Las personas con conocimientos básicos en la materia pueden determinar los parámetros apropiados para alinear secuencias, incluyendo cualquier algoritmo necesario para lograr una alineación máxima en toda la longitud de las secuencias que se comparan. Sin embargo, para los fines del presente documento, los valores de % de identidad de secuencia de aminoácidos (ácido nucleico) se generan utilizando el programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2. El programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2 fue creado por Genentech, Inc., y el código fuente se ha archivado con la

documentación del usuario en la Oficina de Derechos de Autor de EE. UU., Washington DC, 20559, donde está registrado con el número de registro de derechos de autor estadounidense TXU510087. El programa ALIGN-2 está disponible públicamente en Genentech, Inc., South San Francisco, California, o se puede compilar a partir del código fuente. El programa ALIGN-2 se debe compilar para su uso en un sistema operativo UNIX, incluyendo UNIX digital V4.0D. Todos los parámetros de comparación de secuencias son establecidos por el programa ALIGN-2 y no varían.

“Agonizar”, en todas sus formas gramaticales, se refiere al proceso de activación de una proteína y/o gen (p. ej., activando o amplificando la expresión genética de esa proteína o induciendo que una proteína inactiva entre en un estado activo) o aumentando la actividad de una proteína y/o de un gen.

“Antagonizar”, en todas sus formas gramaticales, se refiere al proceso de inhibir una proteína y/o gen (p. ej., inhibiendo o disminuyendo la expresión genética de esa proteína o induciendo a una proteína activa a entrar en un estado inactivo) o disminuyendo la actividad de una proteína y/o de un gen.

Los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, tal como se usan en relación con un valor numérico en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, indican un intervalo de precisión, familiar y aceptable para una persona experta en la materia. En general, dicho intervalo de precisión es $\pm 10\%$. Alternativamente, y particularmente en sistemas biológicos, los términos “alrededor de” y “aproximadamente” pueden significar valores que están dentro de un orden de magnitud, preferiblemente ≤ 5 veces y más preferiblemente ≤ 2 veces de un valor dado.

Los rangos numéricos descritos en el presente documento incluyen los números que definen los rangos. El término “entre”, tal como se utiliza en la presente solicitud, incluye los números que definen los rangos. Además, se debe entender que todos los rangos descritos en el presente documento abarcan todos y cada uno de los subrangos incluidos en ellos. Por ejemplo, se debe considerar que un rango establecido de “1 a 10” o “entre 1 y 10” incluye todos y cada uno de los subrangos comprendidos entre el valor mínimo de 1 o más, por ejemplo, 1 a 6,1, y terminando con un valor máximo de 10 o menos, por ejemplo, 5,5 a 10.

Los términos “un” y “una” incluyen referentes plurales a menos que el contexto en el que se usa el término indique claramente lo contrario. Los términos “un” (o “una”), así como los términos “uno o más” y “al menos uno” se pueden usar indistintamente en el presente

documento. Además, “y/o” cuando se utiliza en el presente documento, se debe considerar una divulgación específica de cada una de las dos o más características o componentes especificados con o sin el otro. Por consiguiente, el término “y/o” tal como se utiliza en una frase como por ejemplo “A y/o B” en el presente documento pretende incluir “A y B”, “A o B”, “A” (solo) y “B” (solo). Asimismo, el término “y/o” tal como se utiliza en una frase como por ejemplo “A, B y/o C”, pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

A lo largo de esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra “comprender” o variaciones como por ejemplo “comprende” o “que comprende” implican la inclusión de un número entero o grupos de números enteros establecidos pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros.

2. Polipéptidos de ActRII

En ciertos aspectos, la divulgación se relaciona con polipéptidos de ActRII y sus usos (p. ej., de tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con EPOC, EPI o CPFE) o una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con EPOC, EPI o CPFE). Tal como se utiliza en el presente documento, el término “ActRII” se refiere a la familia de receptores de activina de tipo II. Esta familia incluye el receptor de activina tipo IIA (ActRIIA) y el receptor de activina tipo IIB (ActRIIB).

En ciertas modalidades, la presente divulgación se refiere a polipéptidos de ActRII que tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos como se indica en cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 23, 27, 30 y 41. Como se usa en el presente documento, el término “ActRII” se refiere a una familia de proteínas del receptor de activina de tipo IIA (ActRIIA), una familia de proteínas del receptor de activina de tipo IIB (ActRIIB), o combinaciones y/o variantes de las mismas. Los polipéptidos de ActRII se pueden derivar de cualquier especie e incluyen variantes derivadas de dichas proteínas ActRII mediante mutagénesis u otra modificación. La referencia a ActRII en el presente documento se entiende como una referencia a cualquiera de las formas actualmente identificadas. Los miembros de la familia ActRII son generalmente proteínas transmembrana, compuestas por un dominio extracelular de unión a ligando que comprende

una región rica en cisteína, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático con actividad serina/treonina quinasa prevista.

El término polipéptido de ActRII incluye polipéptidos que comprenden cualquier polipéptido natural de un miembro de la familia ActRII, así como cualquier variante del mismo (incluyendo mutantes, fragmentos, fusiones y formas peptidomiméticas) que conservan una actividad útil. La numeración de aminoácidos para todos los polipéptidos relacionados con ActRII descritos en el presente documento se basa en la numeración de la secuencia de la proteína precursora de ActRII humana proporcionada a continuación (SEQ ID NO: 1), a menos que se indique específicamente lo contrario.

La secuencia canónica de la proteína precursora ActRII humana es la siguiente:

```
1  MGAAAKLAFA  VFLISCSSGA  ILGRSETQEC  LFFNANWEKD  RTNQTGVEPC
51 YGDKDKRRHC  FATWKNISGS  IEIVKQGCWL  DDINCYDRTD  CVEKKDSPEV
101 YFCCCEGNMC  NEKFSYFPEM  EVTQPTSNPV  TPKPPYYNIL  LYSLVPLMLI
151 AGIVICAFWV  YRHHKMAYPP  VLVPTQDPGP  PPPSPLLGLK  PLQLLEVkar
15  201 GRFGCVWKAQ  LLNEYVAVKI  FPIQDKQSWQ  NEYEVYSLPG  MKHENILQFI
251 GAEKRGTSVD  VDLWLITAFH  EKGSLSDFLK  ANVVSWNELC  HIAETMARGL
301 AYLHEDIPGL  KDGHKPAISH  RDIKSKNVLL  KNNLTACIAD  FGLALKFEAG
351 KSAGDTHGQV  GTRRYMAPEV  LEGAINFQRD  AFLRIDMYAM  GLVLWELASR
401 CTAADGPVDE  YMLPFEEEIG  QHPSLEDMQE  VVVKKKRPV  LRDIWQKHAG
20  451 MAMLCETIEE  CWDHDAEARL  SAGCVGERIT  QMQRLTNIIT  TEDIIVTVVTM
501 VTNVDFPPKE  SSL (SEQ ID NO: 1)
```

El péptido señal se indica con un subrayado simple; el dominio extracelular se indica en **negrilla**; y los posibles sitios endógenos de glicosilación ligada a N se indican mediante un subrayado doble.

Una secuencia de polipéptido humano extracelular ActRII procesado (maduro) es la siguiente:

```
ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD
INCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPMEEVTQPTSNPVTPKPP (SEQ ID
NO: 2)
```

La “cola” del extremo C-terminal del dominio extracelular se indica mediante subrayado simple. La secuencia con la “cola” eliminada (una secuencia $\Delta 15$) es la siguiente:

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD
 INCYDRDTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM (SEQ ID NO: 3)

A continuación, se muestra una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína precursora ActRII humana (SEQ ID NO: 4), los nucleótidos 159 a 1700 de la secuencia de referencia de Genbank NM_001616.4. La secuencia de señales es subrayada.

	1	ATGGGAGCTG	CTGCAAAGTT	GGCGTTTGCC	GTCTTTCTTA	TCTCCTGTTC
	51	<u>TTCAGGTGCT</u>	ATACTTGGTA	GATCAGAAAC	TCAGGAGTGT	CTTTTCTTTA
	101	ATGCTAATTG	GGAAAAAGAC	AGAACCAATC	AAACTGGTGT	TGAACCGTGT
	151	TATGGTGACA	AAGATAAACG	GCGGCATTGT	TTTGCTACCT	GGAAGAATAT
10	201	TTCTGGTTCC	ATTGAAATAG	TGAAACAAGG	TTGTTGGCTG	GATGATATCA
	251	ACTGCTATGA	CAGGACTGAT	TGTGTAGAAA	AAAAAGACAG	CCCTGAAGTA
	301	TATTTTTGTT	GCTGTGAGGG	CAATATGTGT	AATGAAAAGT	TTTCTTATTT
	351	TCCGGAGATG	GAAGTCACAC	AGCCCCTTC	AAATCCAGTT	ACACCTAAGC
	401	CACCCTATTA	CAACATCCTG	CTCTATTCCT	TGGTGCCACT	TATGTTAATT
15	451	GCGGGGATTG	TCATTTGTGC	ATTTTGGGTG	TACAGGCATC	ACAAGATGGC
	501	CTACCCTCCT	GTA CTTGTTC	CAACTCAAGA	CCCAGGACCA	CCCCACCTT
	551	CTCCATTACT	AGGTTTGAAA	CCACTGCAGT	TATTAGAAGT	GAAAGCAAGG
	601	GGAAGATTTG	GTTGTGTCTG	GAAAGCCCAG	TTGCTTAACG	AATATGTGGC
	651	TGTCAAAATA	TTTCCAATAC	AGGACAAACA	GTCATGGCAA	AATGAATACG
20	701	AAGTCTACAG	TTTGCCTGGA	ATGAAGCATG	AGAACATATT	ACAGTTCATT
	751	GGTGCAGAAA	AACGAGGCAC	CAGTGTTGAT	GTGGATCTTT	GGCTGATCAC
	801	AGCATTTTCAT	GAAAAGGGTT	CACTATCAGA	CTTTCTTAAG	GCTAATGTGG
	851	TCTCTTGGA	TGAACTGTGT	CATATTGCAG	AAACCATGGC	TAGAGGATTG
	901	GCATATTTAC	ATGAGGATAT	ACCTGGCCTA	AAAGATGGCC	ACAAACCTGC
25	951	CATATCTCAC	AGGGACATCA	AAAGTAAAAA	TGTGCTGTTG	AAAAACAACC
	1001	TGACAGCTTG	CATTGCTGAC	TTTGGGTTGG	CCTTAA AATT	TGAGGCTGGC
	1051	AAGTCTGCAG	GCGATACCCA	TGGACAGGTT	GGTACCCGGA	GGTACATGGC
	1101	TCCAGAGGTA	TTAGAGGGTG	CTATAAACTT	CCAAAGGGAT	GCATTTTTGA
	1151	GGATAGATAT	GTATGCCATG	GGATTAGTCC	TATGGGAACT	GGCTTCTCGC
30	1201	TGTACTGCTG	CAGATGGACC	TGTAGATGAA	TACATGTTGC	CATTTGAGGA
	1251	GGAAATTGGC	CAGCATCCAT	CTCTTGAAGA	CATGCAGGAA	GTTGTTGTGC
	1301	ATAAAAAAAA	GAGGCCTGTT	TTAAGAGATT	ATTGGCAGAA	ACATGCTGGA
	1351	ATGGCAATGC	TCTGTGAAAC	CATTGAAGAA	TGTTGGGATC	ACGACGCAGA
	1401	AGCCAGGTTA	TCAGCTGGAT	GTGTAGGTGA	AAGAATTACC	CAGATGCAGA

1451 GACTAACAAA TATTATTACC ACAGAGGACA TTGTAACAGT GGTCAACAATG
 1501 GTGACAAATG TTGACTTTCC TCCCAAAGAA TCTAGTCTA (SEQ ID NO:
 4)

Una secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de ActRII humano
 5 soluble (extracelular) procesado es la siguiente:

1 ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTCTTTA ATGCTAATTG
 51 GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAAGTGGTGT TGAACCGTGT TATGGTGACA
 101 AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT TTCTGGTTCC
 151 ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA ACTGCTATGA
 10 201 CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAGACAG CCCTGAAGTA TATTTTTGTT
 251 GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT TCCGGAGATG
 301 GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC CACCC (SEQ
 ID NO: 5)

15 En la Figura 1 se ilustra una alineación de las secuencias de aminoácidos del dominio
 extracelular ActRIIA humano y del dominio extracelular ActRIIB humano. Esta alineación
 indica residuos de aminoácidos dentro de ambos receptores que se cree que se contactan
 directamente con los ligandos de ActRII. Por ejemplo, las estructuras compuestas de ActRII
 indicaron que el bolsillo de unión ActRIIA-ligando está definido, en parte, por los residuos
 20 F31, N33, N35, K38 a T41, E47, Y50, K53 a K55, R57, H58, F60, T62, K74, W78 a N83, Y85,
 R87, E92 y K94 a F101. En estas posiciones, se espera que se toleren mutaciones
 conservadoras.

ActRII está bien conservado entre los vertebrados, con grandes extensiones
 completamente conservadas del dominio extracelular. Por ejemplo, la Figura 2 representa una
 25 alineación de múltiples secuencias de un dominio extracelular ActRIIA humano en
 comparación con varios ortólogos de ActRIIA. Muchos de los ligandos que se unen a ActRIIA
 también están muy conservados. Por consiguiente, a partir de estos alineamientos es posible
 predecir posiciones de aminoácidos esenciales dentro del dominio de unión al ligando que son
 importantes para las actividades normales de la unión de ActRII-ligando, así como para
 30 predecir posiciones de aminoácidos que probablemente sean tolerantes a la sustitución sin
 alterar significativamente las actividades normales de la unión de ActRII-ligando. Por lo tanto,
 un polipéptido variante de ActRII humano activo y útil de acuerdo con los métodos actualmente
 descritos, puede incluir uno o más aminoácidos en posiciones correspondientes de la secuencia

de otro ActRII de vertebrado o puede incluir un residuo que es similar al del ser humano u otras secuencias de vertebrados.

Sin pretender ser limitantes, los siguientes ejemplos ilustran este enfoque para definir una variante activa de ActRII. Como se ilustra en la Figura 2, F13 en el dominio extracelular humano es Y en ActRIIA de *Ovis aries* (SEQ ID NO: 7), *Gallus gallus* (SEQ ID NO: 10), *Bos Taurus* (SEQ ID NO: 36), *Tyto alba* (SEQ ID NO: 37) y *Myotis davidii* (SEQ ID NO: 38), lo que indica que se toleran residuos aromáticos en esta posición, incluyendo F, W e Y. Q24 en el dominio extracelular humano es R en ActRIIA de *Bos Tauro*, lo que indica que se tolerarán residuos cargados en esta posición, incluyendo D, R, K, H y E. S95 en el dominio extracelular humano es F en ActRIIA de *Gallus gallus* y *Tyto alba*, lo que indica que este sitio puede tolerar una amplia variedad de cambios, incluyendo residuos polares, como por ejemplo E, D, K, R, H, S, T, P, G, Y, y probablemente residuos hidrofóbicos como por ejemplo L, I, o F. E52 en el dominio extracelular humano es D en ActRIIA de *Ovis aries*, lo que indica que se toleran residuos ácidos en esta posición, incluyendo D y E. P29 en el dominio extracelular humano está relativamente mal conservado y aparece como S en ActRIIA de *Ovis aries* y L en ActRIIA de *Myotis davidii*, por ende, esencialmente se debe tolerar cualquier aminoácido en esta posición.

Además, como se analizó anteriormente, las proteínas ActRII se han caracterizado en la materia en términos de características estructurales/funcionales, particularmente con respecto a la unión a ligando [Attisano *et al.* (1992) Cell 68(1):97-108; Greenwald *et al.* (1999) Nature Structural Biology 6(1): 18-22; Allendorph *et al.* (2006) PNAS 103(20: 7643-7648; Thompson *et al.* (2003) The EMBO Journal 22(7): 1555-1566; así como las patentes estadounidenses nros. 7.709.605, 7.612.041 y 7.842.663]. Por ejemplo, un motivo estructural definitorio conocido como pliegue de toxina de tres dedos es importante para la unión del ligando por los receptores de tipo I y tipo II y está formado por residuos de cisteína conservados ubicados en posiciones variables dentro del dominio extracelular de cada receptor monomérico [Greenwald *et al.* (1999) Nat Struct Biol 6:18-22; y Hinck (2012) FEBS Lett 586:1860-1870]. Además de las enseñanzas contenidas en el presente documento, estas referencias proporcionan una amplia orientación sobre cómo generar variantes de ActRII que retengan una o más actividades deseadas (p. ej., actividad de unión a ligando).

Por ejemplo, un motivo estructural definitorio conocido como pliegue de toxina de tres dedos es importante para la unión del ligando por los receptores de tipo I y tipo II y está formado por residuos de cisteína conservados, que están ubicados en posiciones variables dentro del

dominio extracelular de cada receptor monomérico [Greenwald *et al.* (1999) Nat Struct Biol 6:18-22; y Hinck (2012) FEBS Lett 586:1860-1870]. Por consiguiente, los dominios de unión al ligando central de ActRII humano, como están demarcados por la más externa de estas cisteínas conservadas, corresponden a las posiciones 30 a 110 de SEQ ID NO: 1 (precursor de ActRII). Por lo tanto, los aminoácidos estructuralmente menos ordenados que flanquean estas secuencias centrales delimitadas por cisteína se pueden truncar en aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29 residuos en el extremo N-terminal y por aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 residuos en el extremo C-terminal sin alterar necesariamente la unión del ligando. Los truncamientos de dominios extracelulares de ActRII, a modo de ejemplo, incluyen las SEQ ID NO: 2 y 3.

Por consiguiente, una fórmula general para una porción activa (p. ej., unión a ligando) de ActRII es un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1. Por lo tanto, los polipéptidos de ActRII pueden, por ejemplo, comprender, consistir esencialmente en o consistir en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una porción de ActRII que comienza en un residuo correspondiente a cualquiera de los aminoácidos 21 a 30 (p. ej., comenzando en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) de SEQ ID NO: 1 y terminando en una posición correspondiente a cualquiera de los aminoácidos 110 a 135 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135) de SEQ ID NO: 1. Otros ejemplos incluyen construcciones que comienzan en una posición seleccionada entre 21 y 30 (p. ej., comenzando en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30), 22 a 30 (p. ej., comenzando en cualquiera de los aminoácidos 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30), 23 a 30 (p. ej., comenzando en cualquiera de los aminoácidos 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30), 24 a 30 (p. ej., comenzando en cualquiera de los aminoácidos 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) de SEQ ID NO: 1, y terminando en una posición seleccionada de 111 a 135 (p. ej., que termina en cualquiera de los aminoácidos 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135), 112 a 135 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135), 113 a 135 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122,

123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135), 120 a 135 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135), 130 a 135 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 130, 131, 132, 133, 134 o 135), 111 a 134 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134), 111 a 133 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132 o 133), 111 a 132 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131 o 132) o 111 a 131 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, o 131) de SEQ ID NO: 1. También se contemplan variantes dentro de estos rangos, particularmente aquellas que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la porción correspondiente de SEQ ID NO: 1. Por lo tanto, en algunas modalidades, un polipéptido de ActRII puede comprender, consiste esencialmente en, o consiste en un polipéptido que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntico a los aminoácidos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1. Opcionalmente, los polipéptidos de ActRII comprenden un polipéptido que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntico a los aminoácidos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1, y que comprende no más de 1, 2, 5, 10 o 15 cambios de aminoácidos conservadores en el bolsillo de unión al ligando. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII es parte de un complejo proteico homodímero.

En ciertas modalidades, la divulgación se refiere a un polipéptido de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos), que incluye fragmentos, variantes funcionales y formas modificadas de los mismos, así como sus usos (p. ej., tratar, prevenir o reducir la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con EPOC, EPI o CPFE). Preferiblemente, los polipéptidos de ActRII son solubles (p. ej., un dominio extracelular de ActRII). En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII inhiben (p. ej., señalización Smad) de uno o más ligandos GDF/BMP [por ejemplo, GDF11, GDF8, activina A, activina B, GDF3, BMP4,

BMP6, BMP10 y/o BMP15]. En algunas modalidades, los polipéptidos ActRII se unen a uno o más ligandos GDF/BMP [por ejemplo, GDF11, GDF8, activina A, activina B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 y/o BMP15]. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación comprenden, consisten esencialmente en o consisten en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una porción de ActRII que comienza en un residuo correspondiente a los aminoácidos 21 a 30 (p. ej., comenzando en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) de SEQ ID NO: 1 y terminando en una posición correspondiente a cualquiera de los aminoácidos 110 a 135 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135) de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII comprenden, consisten o consisten esencialmente en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a los aminoácidos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1. En ciertas modalidades los polipéptidos de ActRII comprenden, consisten o consisten esencialmente en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a los aminoácidos 21 a 135 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII comprenden, consisten o consisten esencialmente en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 23, 27, 30 y 41.

En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII comprenden, consisten o consisten esencialmente en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: En algunas modalidades alternativas, el polipéptido de ActRII (p. ej., SEQ ID NO: 23) pueden carecer de lisina C-terminal. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII que carece de lisina C-terminal es SEQ ID NO: 41. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII comprenden, consisten o consisten esencialmente en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41. En algunas modalidades, a un

paciente se le administra un polipéptido de ActRII que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En algunas modalidades, a un

5 paciente se le administra un polipéptido de ActRII que comprende, consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41. En algunas modalidades, a un paciente se le administra una combinación de SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 41.

10 En ciertos aspectos, la presente divulgación se relaciona con polipéptidos de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos). En algunas modalidades, las trampas de ActRII de la presente divulgación son polipéptidos variantes de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) que comprenden una o más mutaciones (p. ej., adiciones, eliminaciones,

15 sustituciones y combinaciones de aminoácidos de los mismos) en el dominio extracelular (también conocido como dominio de unión a ligando) de un polipéptido de ActRII (p. ej., un polipéptido de ActRII “de tipo salvaje” o no modificado) de manera que el polipéptido variante de ActRII tiene una o más actividades alteradas de unión a ligando que el correspondiente polipéptido de ActRII de tipo salvaje. En algunas modalidades, los polipéptidos variantes de

20 ActRII de la presente divulgación conservan al menos una actividad similar a la de un polipéptido de ActRII de tipo salvaje correspondiente. Por ejemplo, los polipéptidos de ActRII preferibles se unen e inhiben (p. ej., antagonizan) la función de activina, GDF11 y/o GDF8. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la presente divulgación se unen además e inhiben uno o más ligandos GDF/BMP [por ejemplo, GDF11, GDF8, activina A, activina B,

25 GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 y/o BMP15]. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona polipéptidos de ActRII que tienen una especificidad de unión alterada para uno o más ligandos de ActRII.

Como ilustración, se pueden seleccionar una o más mutaciones que aumentan la selectividad del dominio alterado de unión a ligando para GDF11 y/o GDF8 sobre uno o más

30 ligandos de unión a ActRII como por ejemplo las activinas (activina A o activina B), particularmente activina A. Opcionalmente, el dominio alterado de unión a ligando tiene una proporción de K_d para la unión de activina a K_d para la unión de GDF11 y/o GDF8 que es al menos 2, 5, 10, 20, 50, 100 o incluso 1000 veces mayor en relación con la proporción para el

dominio de unión a ligando de tipo salvaje. Opcionalmente, el dominio alterado de unión a ligando tiene una proporción de IC₅₀ para inhibir la activina de IC₅₀ para inhibir GDF11 y/o GDF8 que es al menos 2, 5, 10, 20, 50, 100 o incluso 1000 veces mayor en relación con el dominio de unión a ligando de tipo salvaje. Opcionalmente, el dominio alterado de unión a ligando inhibe GDF11 y/o GDF8 con un IC₅₀ al menos 2, 5, 10, 20, 50, 100 o incluso 1000 veces menos que el IC₅₀ para inhibir la activina.

En ciertas modalidades, la presente divulgación contempla mutaciones específicas de un polipéptido de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) para alterar la glicosilación del polipéptido. Dichas mutaciones se pueden seleccionar para introducir o eliminar uno o más sitios de glicosilación, como por ejemplo los sitios de glicosilación unidos por O o por N. Los sitios de reconocimiento de glicosilación unida a asparagina generalmente comprenden una secuencia tripeptídica, asparagina-X-treonina o asparagina-X-serina (donde “X” es cualquier aminoácido) que es reconocida específicamente por enzimas de glicosilación celular apropiadas. La alteración también se puede realizar mediante la adición o sustitución por uno o más residuos de serina o treonina a la secuencia del polipéptido (para sitios de glicosilación unidos a O). Una variedad de sustituciones o eliminaciones de aminoácidos en una o ambas de la primera o tercera posición de aminoácidos de un sitio de reconocimiento de glicosilación (y/o eliminación de aminoácidos en la segunda posición) dan como resultado la no glicosilación en la secuencia tripeptídica modificada. Otro medio de aumentar el número de fracciones de carbohidratos en un polipéptido es mediante acoplamiento químico o enzimático de glucósidos al polipéptido. Dependiendo del modo de acoplamiento utilizado, los azúcares se pueden unir a (a) arginina e histidina; (b) grupos carboxilo libres; (c) grupos sulfhidrilo libres como los de cisteína; (d) grupos hidroxilo libres como por ejemplo los de serina, treonina o hidroxiprolina; (e) residuos aromáticos como por ejemplo los de fenilalanina, tirosina o triptófano; o (f) el grupo amida de la glutamina. La eliminación de una o más fracciones de carbohidratos presentes en un polipéptido se puede lograr química y/o enzimáticamente. La deglicosilación química puede implicar, por ejemplo, la exposición de un polipéptido al compuesto ácido trifluorometanosulfónico o un compuesto equivalente. Este tratamiento da como resultado la escisión de la mayoría o todos los azúcares, excepto el azúcar de enlace (N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina), dejando intacta la secuencia de aminoácidos. La escisión enzimática de fracciones de carbohidratos en polipéptidos se puede lograr mediante el uso de una variedad de endo y exoglicosidasas como lo describe Thotakura. *et al.* [Meth. Enzymol. (1987)

138:350]. La secuencia de un polipéptido se puede ajustar, según sea apropiado, dependiendo del tipo de sistema de expresión utilizado, ya que las células de mamíferos, levaduras, insectos y plantas pueden introducir diferentes patrones de glicosilación que se pueden ver afectados por la secuencia de aminoácidos del péptido. En general, los polipéptidos de la presente divulgación para el uso en humanos se pueden expresar en una línea celular de mamífero que proporciona una glicosilación adecuada, como por ejemplo las líneas celulares HEK293 o CHO, aunque se espera que también sean útiles otras líneas celulares de expresión de mamíferos.

La presente divulgación contempla además un método para generar mutantes, particularmente conjuntos de mutantes combinatorios de un polipéptido de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) así como mutantes de truncamiento. Los grupos de mutantes combinatorios son especialmente útiles para identificar secuencias de ActRII funcionalmente activas (p. ej., unión a ligando GDF/BMP). El propósito de identificar tales bibliotecas combinatorias puede ser generar, por ejemplo, variantes de polipéptidos que tengan propiedades alteradas, como por ejemplo farmacocinética alterada o unión alterada a ligando. A continuación, se proporciona una variedad de ensayos de identificación, y dichos ensayos se pueden usar para evaluar variantes. Por ejemplo, se pueden seleccionar variantes de ActRII para determinar su capacidad para unirse a uno o más ligandos GDF/BMP [por ejemplo, GDF11, GDF8, activina A, activina B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 y/o BMP15], para evitar la unión de un ligando GDF/BMP a un polipéptido de ActRII, así como a sus heteromultímeros, y/o para interferir con señalización causada por un ligando GDF/BMP.

La actividad de los polipéptidos de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) o variantes de los mismos también se pueden probar en una base celular o ensayo *in vivo*. Por ejemplo, se puede evaluar el efecto de un polipéptido de ActRII sobre la expresión de genes implicados en la hipertensión pulmonar asociada con la patogénesis de la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE)). Esto se puede realizar, según sea necesario, en presencia de una o más proteínas ligando recombinantes [por ejemplo, GDF11, GDF8, activina A, activina B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 y/o BMP15], y las células se pueden transfectar para producir un polipéptido de ActRII y, opcionalmente, un ligando GDF/BMP. Asimismo, se puede administrar un polipéptido de

ActRII a un ratón u otro animal y se pueden observar efectos sobre la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con EPOC, EPI o CPFE) la patogénesis se puede evaluar utilizando métodos reconocidos en la materia. De manera similar, la actividad de un polipéptido de ActRII o variante del mismo se puede probar en células precursoras de células sanguíneas para detectar cualquier efecto sobre el crecimiento de estas células, por ejemplo, mediante los ensayos descritos en el presente documento y los de conocimiento común en la materia. Se puede usar un gen reportero que responde a SMAD en dichas líneas celulares para monitorear los efectos en la señalización aguas abajo.

Se pueden generar variantes derivadas de combinaciones que tienen una selectividad aumentada o una potencia generalmente aumentada en relación con un polipéptido de ActRII de referencia (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos). Estas variantes, cuando se expresan a partir de construcciones de ADN recombinante, se pueden usar en protocolos de terapia génica. Asimismo, la mutagénesis puede dar lugar a variantes que tienen vidas medias intracelulares dramáticamente diferentes a las del correspondiente polipéptido no modificado de ActRII. Por ejemplo, la proteína alterada se puede volver más estable o menos estable frente a la degradación proteolítica u otros procesos celulares que dan como resultado la destrucción, o de otro modo la inactivación, de un polipéptido no modificado. Dichas variantes, y los genes que las codifican, se pueden utilizar para alterar los niveles del complejo polipeptídico modulando la vida media del polipéptido. Por ejemplo, una vida media corta puede dar lugar a efectos biológicos más transitorios y, cuando forma parte de un sistema de expresión inducible, puede permitir un control más estricto de los niveles del complejo polipeptídico recombinante dentro de la célula. En una proteína de fusión Fc, se pueden realizar mutaciones en el enlazador (si los hay) y/o la porción Fc para alterar la vida media del polipéptido de ActRII.

Se puede producir una biblioteca combinatoria por medio de una biblioteca degenerada de genes que codifican una biblioteca de polipéptidos, cada uno de los cuales incluye al menos una porción de secuencias potenciales de polipéptido de ActRII. Por ejemplo, una mezcla de oligonucleótidos sintéticos se puede ligar enzimáticamente en secuencias genéticas de manera que el conjunto degenerado de posibles secuencias de nucleótidos que codifican ActRII sean expresables como polipéptidos individuales o, alternativamente, como un conjunto de proteínas de fusión más grandes, por ejemplo, para la presentación en fago).

Hay muchas formas mediante las cuales se puede generar la biblioteca de homólogos potenciales a partir de una secuencia degenerada de oligonucleótidos. La síntesis química de una secuencia genética degenerada se puede llevar a cabo en un sintetizador automático de ADN y luego los genes sintéticos se pueden ligar en un vector apropiado para su expresión. La síntesis de oligonucleótidos degenerados es muy conocida en la materia [Narang, SA (1983) Tetrahedron 39:3; Itakura *et al.* (1981) Recombinant DNA, Proc. 3rd Cleveland Sympos. Macromolecules, ed. AG Walton, Amsterdam: Elsevier pp273-289; Itakura *et al.* (1984) Annu. Rev. Biochem. 53:323; Itakura *et al.* (1984) Science 198:1056; e Ike *et al.* (1983) Nucleic Acid Res. 11:477]. Estas técnicas se han empleado en la evolución dirigida de otras proteínas [Scott *et al.*, (1990) Science 249:386-390; Roberts *et al.* (1992) PNAS USA 89:2429-2433; Devlin *et al.* (1990) Science 249: 404-406; Cwirla *et al.*, (1990) PNAS USA 87: 6378-6382; así como las patentes estadounidenses nros. 5.223.409, 5.198.346 y 5.096.815].

Alternativamente, se pueden utilizar otras formas de mutagénesis para generar una biblioteca combinatoria. Por ejemplo, los polipéptidos de ActRII de la divulgación (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) se pueden generar y aislar a partir de una biblioteca mediante cribado usando, por ejemplo, mutagénesis de barrido de alanina [Ruf *et al.* (1994) Biochemistry 33:1565-1572; Wang *et al.* (1994) J. Biol. Chem. 269:3095-3099; Balint *et al.* (1993) Gene 137:109-118; Grodberg *et al.* (1993) Eur. J. Biochem. 218:597-601; Nagashima *et al.* (1993) J. Biol. Chem. 268:2888-2892; Lowman *et al.* (1991) Biochemistry 30:10832-10838; y Cunningham *et al.* (1989) Science 244:1081-1085], por mutagénesis de barrido de enlazadores [Gustin *et al.* (1993) Virology 193:653-660; y Brown *et al.* (1992) Mol. Cell Biol. 12:2644-2652; McKnight *et al.* (1982) Science 232:316], por mutagénesis de saturación [Meyers *et al.*, (1986) Ciencia 232:613]; por mutagénesis por PCR [Leung *et al.* (1989) Método Cell Mol Biol 1:11-19]; o por mutagénesis aleatoria, incluyendo la mutagénesis química [Miller *et al.* (1992) A Short Course in Bacterial Genetics, CSHL Press, Cold Spring Harbor, NY; y Greener *et al.* (1994) Strategies in Mol Biol 7:32-34]. La mutagénesis de barrido de enlazadores, particularmente en un entorno combinatorio, es un método atractivo para identificar formas truncadas (bioactivas) de polipéptidos de ActRII.

Se conoce en la materia una amplia gama de técnicas para identificar productos génicos de bibliotecas combinatorias obtenidas mediante mutaciones puntuales y truncamientos y, de hecho, para identificar bibliotecas de ADNc en busca de productos génicos que tengan una determinada propiedad. Estas técnicas serán generalmente adaptables para la identificación rápida de bibliotecas de genes generadas por la mutagénesis combinatoria de polipéptidos de

ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos). Las técnicas más utilizadas para identificar grandes bibliotecas de genes normalmente comprenden clonar la biblioteca de genes en vectores de expresión replicables, transformar células apropiadas con la biblioteca de vectores resultante y expresar los genes combinatorios bajo condiciones en las que la detección de una actividad deseada facilita el aislamiento relativamente fácil del vector que codifica el gen cuyo producto se detectó. Los ensayos ejemplares incluyen ensayos de unión a ligando [por ejemplo, GDF11, GDF8, activina A, activina B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 y/o BMP15] y/o ensayos de señalización celular mediada por ligando.

Como reconocerá una persona con conocimientos básicos en la materia, la mayoría de las mutaciones, variantes o modificaciones descritas en el presente documento se pueden realizar a nivel de ácido nucleico o, en algunos casos, mediante modificación postraducciona l o síntesis química. Estas técnicas son muy conocidas en la materia y algunas de ellas se describen en el presente documento. En parte, la presente divulgación identifica porciones (fragmentos) funcionalmente activas y variantes de polipéptidos de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) que se pueden usar como guía para generar y usar otros polipéptidos variantes de ActRII dentro del alcance de la divulgación proporcionada en el presente documento.

En ciertas modalidades, se pueden obtener fragmentos funcionalmente activos de polipéptidos de ActRII de la presente divulgación mediante la identificación de polipéptidos producidos de forma recombinante a partir del fragmento correspondiente del ácido nucleico que codifica un polipéptido de ActRII. Además, los fragmentos se pueden sintetizar químicamente usando técnicas conocidas en la materia como por ejemplo la química convencional de f-Moc o t-Boc en fase sólida de Merrifield. Los fragmentos se pueden producir (de forma recombinante o mediante síntesis química) y probar para identificar aquellos fragmentos de peptidilo que pueden funcionar como antagonistas (inhibidores) de los receptores de ActRII y/o uno o más ligandos [por ejemplo, GDF11, GDF8, activina A, activina B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 y/o BMP15].

En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la presente divulgación (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) pueden comprender además modificaciones postraduccionales además de cualquiera que esté presente de forma natural en el polipéptido de ActRII. Dichas modificaciones incluyen, entre otras, acetilación, carboxilación, glicosilación, fosforilación, lipidación y acilación. Como resultado,

el polipéptido de ActRII puede contener elementos que no son aminoácidos, como por ejemplo polietilenglicoles, lípidos, polisacáridos o monosacáridos y fosfatos. Los efectos de dichos elementos que no son aminoácidos sobre la funcionalidad de un polipéptido de captura de ligando se pueden probar como se describe en el presente documento para otras variantes de ActRII. Cuando un polipéptido de la divulgación se produce en células escindiendo una forma
5
naciente del polipéptido, el procesamiento postraduccional también puede ser importante para el plegamiento y/o la función correctos de la proteína. Diferentes células (p. ej., CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38, NIH-3T3 o HEK293) tienen maquinaria celular específica y mecanismos
10
característicos para tales actividades postraduccionales y se pueden elegir para garantizar la modificación y el procesamiento correctos de los polipéptidos de ActRII.

En ciertos aspectos, los polipéptidos de ActRII de la presente divulgación (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) incluyen proteínas de fusión que tienen al menos una porción (dominio) de un polipéptido de ActRII y una o más porciones (dominios) heterólogas. Ejemplos muy conocidos de dichos dominios de
15
fusión incluyen, entre otros, polihistidina, Glu-Glu, glutatión S-transferasa (GST), tiorredoxina, proteína A, proteína G, una región constante de cadena pesada (Fc) de inmunoglobulina, proteína de unión a maltosa (MBP) o albúmina sérica humana. Se puede seleccionar un dominio de fusión para conferir una propiedad deseada. Por ejemplo, algunos dominios de fusión son particularmente útiles para el aislamiento de las proteínas de fusión
20
mediante cromatografía de afinidad. Para la purificación por afinidad, se utilizan matrices relevantes para la cromatografía de afinidad, como por ejemplo resinas conjugadas con glutatión, amilasa y níquel o cobalto. Muchas de estas matrices están disponibles en forma de “kit”, como por ejemplo el sistema de purificación Pharmacia GST y el sistema QIAexpress^{MT} (Qiagen) útiles con (HIS₆) socios de fusión. Como otro ejemplo, se puede seleccionar un
25
dominio de fusión para facilitar la detección del polipéptido de ActRII. Ejemplos de dichos dominios de detección incluyen las diversas proteínas fluorescentes (p. ej., GFP), así como “marcadores de epítomos”, que suelen ser secuencias peptídicas cortas para las que está disponible un anticuerpo específico. Los marcadores de epítomos más conocidos, para los que se encuentran disponibles anticuerpos monoclonales específicos, incluyen FLAG,
30
hemaglutinina (HA) del virus de la influenza y marcadores c-myc. En algunos casos, los dominios de fusión tienen un sitio de escisión de proteasa, como por ejemplo para el factor Xa o la trombina, que permite a la proteasa relevante digerir parcialmente las proteínas de fusión y liberar así las proteínas recombinantes de las mismas. A continuación, las proteínas liberadas

se pueden aislar del dominio de fusión mediante separación cromatográfica posterior. Otros tipos de dominios de fusión que se pueden seleccionar incluyen multimerización (p. ej., dimerizantes, tetramerizantes) y dominios funcionales (que confieren una función biológica adicional), incluyendo, por ejemplo, dominios constantes de inmunoglobulinas (p. ej., dominios Fc).

En ciertos aspectos, los polipéptidos de ActRII de la presente divulgación (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) contienen una o más modificaciones que son capaces de “estabilizar” los polipéptidos. La palabra “estabilizar” se entiende como cualquier cosa que aumente la vida media *in vitro*, vida media sérica, independientemente de si esto se debe a una disminución de la destrucción, una disminución del aclaramiento renal u otro efecto farmacocinético del agente. Por ejemplo, dichas modificaciones mejoran la vida útil de los polipéptidos, mejoran la vida media circulatoria de los polipéptidos y/o reducen la degradación proteolítica de los polipéptidos. Dichas modificaciones estabilizantes incluyen, entre otras, proteínas de fusión (incluyendo, por ejemplo, proteínas de fusión que comprenden un dominio polipeptídico de ActRII y un dominio estabilizador), modificaciones de un sitio de glicosilación (incluyendo, por ejemplo, la adición de un sitio de glicosilación a un polipéptido de la divulgación) y modificaciones de la fracción de carbohidrato (incluyendo, por ejemplo, la eliminación de fracciones de carbohidrato de un polipéptido de la divulgación). Como se usa en el presente documento, el término “dominio estabilizador” no solo se refiere a un dominio de fusión (p. ej., un dominio Fc de inmunoglobulina) como en el caso de las proteínas de fusión, pero también incluye modificaciones no proteicas como por ejemplo una fracción de carbohidrato o una fracción no proteica, como por ejemplo el polietilenglicol. En ciertas modalidades, un polipéptido de ActRII se fusiona con un dominio heterólogo que estabiliza el polipéptido (un dominio “estabilizador”), preferiblemente un dominio heterólogo que aumenta la estabilidad del polipéptido *in vivo*. Fusiones con un dominio constante de una inmunoglobulina (p. ej., un dominio Fc) confieren propiedades farmacocinéticas deseables a una amplia gama de proteínas. Asimismo, las fusiones con albúmina sérica humana pueden conferir propiedades deseables.

A continuación, se muestra un ejemplo de una secuencia de aminoácidos nativa que se puede usar para la porción Fc de IgG1 humana (G1Fc) (SEQ ID NO: 11). El subrayado punteado indica la región bisagra y el subrayado sólido indica posiciones con variantes que ocurren naturalmente. En parte, la divulgación proporciona polipéptidos que comprenden, consisten en, o consisten en secuencias de aminoácidos con 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87

%, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con SEQ ID NO: 11. Las variantes naturales en G1Fc incluirían E134D y M136L de acuerdo con el sistema de numeración utilizado en SEQ ID NO: 11 (ver Uniprot P01857).

```

1  THTCPPCPAP  ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
5      51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
      101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSREEEMTKNQ VSLTCLVKGF
      151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
      201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 11)

```

Opcionalmente, el dominio Fc de IgG1 tiene una o más mutaciones en residuos como por ejemplo Asp-265, lisina 322 y Asn-434. En ciertos casos, el dominio Fc de IgG1 mutante que tiene una o más de estas mutaciones (p. ej., mutación Asp-265) tiene una capacidad reducida de unión al receptor Fcγ en relación con un dominio Fc de tipo salvaje. En otros casos, el dominio Fc mutante que tiene una o más de estas mutaciones (p. ej., mutación Asn-434) tiene una mayor capacidad de unión al receptor Fc relacionado con el MHC de clase I (FcRN) en relación con un dominio Fc de IgG1 de tipo salvaje.

A continuación, se muestra un ejemplo de una secuencia de aminoácidos nativa que se puede usar para la porción Fc de IgG2 humana (G2Fc) (SEQ ID NO: 12). El subrayado punteado indica la región bisagra y el subrayado doble indica posiciones donde existen conflictos de bases de datos en la secuencia (de acuerdo con UniProt P01859). En parte, la divulgación proporciona polipéptidos que comprenden, consisten en, o consisten en secuencias de aminoácidos con 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con SEQ ID NO: 12.

```

1  VECPPCPAPP  VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCV VV DVSHEDPEVQ
      51  FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYKCKVS
25      101  NKGLPAPIEK TISKTKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
      151  SDIAVEWESN  GQPENNYKTT PPMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
      201  CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 12)

```

A continuación, se muestran dos ejemplos de secuencias de aminoácidos que se pueden usar para la porción Fc de IgG3 humana (G3Fc). La región bisagra en G3Fc puede ser hasta cuatro veces más larga que en otras cadenas Fc y contiene tres segmentos idénticos de 15 residuos, precedidos por un segmento similar de 17 residuos. La primera secuencia de G3Fc que se muestra a continuación (SEQ ID NO: 13) contiene una región bisagra corta que consiste

en un único segmento de 15 residuos, mientras que la segunda secuencia de G3Fc (SEQ ID NO: 14) contiene una región bisagra de longitud completa. En cada caso, el subrayado de puntos indica la región bisagra y el subrayado sólido indica posiciones con variantes naturales de acuerdo con UniProt P01859. En parte, la divulgación proporciona polipéptidos que comprenden, consisten en, o consisten en secuencias de aminoácidos con 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con las SEQ ID NO: 13 y 14.

```

1  EPKSCDTPPP CPRCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
51 VSHEDPEVQF KQYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTFRVVS SV LTVLHQDWLN
101 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKTGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
151 TCLVKGFYPS DIAVEWESSG QPENNYNTTP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS
201 RWQQGNIFSC SVMHEALHNR FTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 13)

```

```

1  ELKTPLGDTT HTCPRCPEPK SCDTPPPCPR CPEPKSCDTP PPCPRCPEPK
51 SCDTPPPCPR CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
101 EDPEVQFKWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TFRVVS SVLTV LHQDWLNGKE
151 YKCKVSNKAL PAPIEKTISK TKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL
201 VKGFYPSDIA VEWESSGQPE NNYNTTPML DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ
251 QGNIFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

```

Las variantes naturales en G3Fc (p. ej., ver Uniprot P01860) incluyen E68Q, P76L, E79Q, Y81F, D97N, N100D, T124A, S169N, S169del, F221Y cuando se convierten al sistema de numeración usado en SEQ ID NO: 13, y la presente divulgación proporciona proteínas de fusión que comprenden dominios G3Fc que contienen una o más de estas variaciones. Además, el gen de la inmunoglobulina humana IgG3 (*IGHG3*) muestra un polimorfismo estructural caracterizado por diferentes longitudes de bisagra (ver Uniprot P01860). Específicamente, a la variante WIS le falta la mayor parte de la región V y toda la región CH1. Tiene un enlace disulfuro intercatenario adicional en la posición 7, además del 11 normalmente presente en la región bisagra. La variante ZUC carece de la mayor parte de la región V, toda la región CH1 y parte de la bisagra. La variante OMM puede representar una forma alélica u otra subclase de cadena gamma. La presente divulgación proporciona proteínas de fusión adicionales que comprenden dominios G3Fc que contienen una o más de estas variantes.

A continuación, se muestra un ejemplo de una secuencia de aminoácidos nativa que se puede usar para la porción Fc de IgG4 humana (G4Fc) (SEQ ID NO: 15). El subrayado

punteado indica la región bisagra. En parte, la divulgación proporciona polipéptidos que comprenden, consisten en, o consisten en secuencias de aminoácidos con 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con SEQ ID NO: 15.

5 1 ESKYGPPCPS_CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ
 51 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
 101 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL
 151 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ
 201 EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 15)

10 En el presente documento se presentan una variedad de mutaciones diseñadas en el dominio Fc con respecto a la secuencia G1Fc (SEQ ID NO: 11) y se pueden derivar mutaciones análogas en G2Fc, G3Fc y G4Fc a partir de su alineación con G1Fc en la Figura 3. Debido a longitudes de bisagra desiguales, las posiciones Fc análogas basadas en la alineación de isotipos (Figura 3) poseen diferentes números de aminoácidos en las SEQ ID NO: 11, 12, 13,
 15 14 y 15. También se puede apreciar que una posición de aminoácido dada en una secuencia de inmunoglobulina que consiste en regiones bisagra, C_H2 y C_H3 (p. ej., SEQ ID NO: 11, 12, 13, 14 y 15) se identificarán mediante un número diferente al de la misma posición cuando la numeración abarque todo el dominio constante de la cadena pesada de IgG1 (que consiste en las regiones C_H1, bisagra, C_H2 y C_H3) como en la base de datos Uniprot. Por ejemplo, la
 20 correspondencia entre las posiciones de C_H3 seleccionadas en una secuencia de G1Fc humana (SEQ ID NO: 11), el dominio constante de la cadena pesada de IgG1 humana (Uniprot P01857) y la cadena pesada de IgG1 humana es la siguiente.

Correspondencia de posiciones C _H 3 en diferentes sistemas de numeración		
G1Fc (La numeración comienza en la primera treonina en la región bisagra)	Dominio constante de la cadena pesada de IgG1 (Numeración comienza en C _H 1)	Cadena pesada de IgG1 (Esquema de numeración de Kabat de la UE <i>et al.</i> , 1991*)
Y127	Y232	Y349
S132	S237	S354
E134	E239	E356
T144	T249	T366
L146	L251	L368
K170	K275	K392

D177	D282	D399
Y185	Y290	Y407
K187	K292	K409
* Kabat <i>et al.</i> (eds) 1991; págs. 688-696 en <i>Sequences of Proteins of Immunological Interest</i> , 5ª ed., vol. 1, NIH, Bethesda, MD.		

Se conocen varios métodos en la materia que aumentan el emparejamiento deseado de cadenas polipeptídicas de fusión que contienen Fc en una única línea celular, para producir una proteína de fusión asimétrica con rendimientos aceptables [Klein *et al.* (2012) mAbs 4:653-663; y Spiess *et al.* (2015) Molecular Immunology 67(2A): 95-106]. Los métodos para obtener el emparejamiento deseado de cadenas que contienen Fc incluyen, entre otros, emparejamiento basado en carga (dirección electrostática), emparejamiento estérico “botones en ojales” (knobs-into-holes), emparejamiento de cuerpo SEED y emparejamiento basado en cremallera de leucina [Ridgway *et al.* (1996) Protein Eng 9:617-621; Merchant *et al.* (1998) Nat Biotech 16:677-681; Davis *et al.* (2010) Protein Eng Des Sel 23:195-202; Gunasekaran *et al.* (2010); 285:19637-19646; Wranik *et al.* (2012) J Biol Chem 287:43331-43339; US5932448; WO 1993/011162; WO 2009/089004 y WO 2011/034605].

Se entiende que diferentes elementos de las proteínas de fusión (p. ej., proteínas de fusión Fc de inmunoglobulina) se pueden disponer de cualquier manera que corresponda a la funcionalidad deseada. Por ejemplo, un dominio polipeptídico de ActRII se puede colocar en el extremo C-terminal de un dominio heterólogo, o alternativamente, un dominio heterólogo se puede colocar en el extremo C-terminal de un dominio polipeptídico de ActRII. No es necesario que el dominio polipeptídico de ActRII y el dominio heterólogo sean adyacentes en una proteína de fusión, y se pueden incluir dominios o secuencias de aminoácidos adicionales en el extremo C o N-terminal de cualquiera de los dominios o entre los dominios.

Por ejemplo, una proteína de fusión del receptor ActRII puede comprender una secuencia de aminoácidos como se indica en la fórmula ABC. La porción B corresponde a un dominio polipeptídico ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos). Las porciones A y C pueden ser independientemente cero, uno o más de un aminoácido, y tanto las porciones A como C, cuando están presentes, son heterólogas a B. Las porciones A y/o C pueden estar unidas a la porción B mediante una secuencia enlazadora. Un enlazador puede ser rico en glicina (p. ej., 2-10, 2-5, 2-4, 2-3 residuos de glicina) o residuos de glicina y prolina y pueden contener, por ejemplo, una secuencia única

de treonina/serina y glicinas o secuencias repetidas de treonina/serina y/o glicinas, por ejemplo, GGG (SEQ ID NO: 16), GGGG (SEQ ID NO: 17), TGGGG (SEQ ID NO: 18), SGGGG (SEQ ID NO: 19), TGGG (SEQ ID NO: 20), SGGG (SEQ ID NO: 21), o GGGGS (SEQ ID NO: 22), singletes o multiplicadores. En ciertas modalidades, una proteína de fusión ActRII comprende una secuencia de aminoácidos como se indica en la fórmula ABC, en donde A es una secuencia líder (señal), B consiste en un dominio polipeptídico de ActRII y C es una porción polipeptídica que potencia uno o más características como la estabilidad *in vivo*, vida media *in vivo*, captación/administración, localización o distribución tisular, formación de complejos proteicos y/o purificación. En ciertas modalidades, una proteína de fusión ActRII comprende una secuencia de aminoácidos como se indica en la fórmula ABC, en donde A es una secuencia líder de TPA, B consiste en un dominio polipeptídico del receptor ActRII y C es un dominio Fc de inmunoglobulina. Las proteínas de fusión ejemplares comprenden la secuencia de aminoácidos como se indica en cualquiera de las SEQ ID NO: 23, 27, 30 y 41.

En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII que se usarán de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento son polipéptidos aislados. Como se usa en el presente documento, una proteína o polipéptido aislado es uno que ha sido separado de un componente de su entorno natural. En algunas modalidades, un polipéptido de la divulgación se purifica a más del 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de pureza según se determina, por ejemplo, mediante electroforesis (p. ej., SDS-PAGE, enfoque isoeléctrico (IEF), electroforesis capilar) o cromatográfica (p. ej., intercambio iónico o HPLC de fase inversa). Los métodos para evaluar la pureza son muy conocidos en la materia [ver, por ejemplo, Flatman *et al.*, (2007) J. Chromatogr. B 848:79-87]. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII que se usarán de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento son polipéptidos recombinantes.

Los polipéptidos de ActRII de la divulgación se puede producir mediante una variedad de técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, los polipéptidos de la divulgación se pueden sintetizar usando técnicas de química de proteínas estándar como por ejemplo las descritas en Bodansky, M. Principles of Peptide Synthesis, Springer Verlag, Berlín (1993) y Grant GA (ed.), Synthetic Peptides: A User's Guide, W. H. Freeman and Company, New York (1992). Además, existen sintetizadores de péptidos automatizados disponibles comercialmente (p. ej., Advanced ChemTech Model 396; Milligen/Bioscience 9600). Alternativamente, los polipéptidos de la divulgación, incluyendo fragmentos o variantes de los mismos, se pueden producir de forma recombinante usando diversos sistemas de expresión [por ejemplo, E. coli,

células de ovario de hámster chino (CHO), células COS, baculovirus] como es muy conocido en la materia. En una modalidad adicional, los polipéptidos modificados o no modificados de la divulgación se pueden producir mediante digestión de polipéptidos de ActRII de longitud completa producidos recombinantemente usando, por ejemplo, una proteasa, por ejemplo, tripsina, termolisina, quimotripsina, pepsina o enzima convertidora de aminoácidos básicos emparejados (PACE). Análisis informático (utilizando software disponible comercialmente, por ejemplo, MacVector, Omega, PCGene, Molecular Simulation, Inc.) se pueden utilizar para identificar sitios de escisión proteolítica. Alternativamente, dichos polipéptidos se pueden producir a partir de polipéptidos de ActRII de longitud completa generados recombinantemente mediante escisión química (p. ej., bromuro de cianógeno, hidroxilamina, etc.).

3. Ácidos nucleicos que codifican polipéptidos de ActRII

En ciertas modalidades, la presente divulgación proporciona ácidos nucleicos aislados y/o recombinantes que codifican polipéptidos de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) incluyendo fragmentos, variantes funcionales y proteínas de fusión de los mismos.

Como se usa en el presente documento, ácido(s) nucleico(s) aislado(s) se refiere(n) a una molécula de ácido nucleico que ha sido separada de un componente de su entorno natural. Un ácido nucleico aislado incluye una molécula de ácido nucleico contenida en células que normalmente contienen la molécula de ácido nucleico, pero la molécula de ácido nucleico está presente extracromosómicamente o en una ubicación cromosómica que es diferente de su ubicación cromosómica natural.

En ciertas modalidades, se entiende que los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de ActRII de la divulgación incluyen ácidos nucleicos que son variantes de cualquiera de las SEQ ID NO: 4, 5 o 28. Las secuencias de nucleótidos variantes incluyen secuencias que difieren en una o más sustituciones, adiciones o eliminaciones de nucleótidos, incluyendo variantes alélicas y, por lo tanto, incluirán secuencias codificantes que difieren de la secuencia de nucleótidos designada en cualquiera de las SEQ ID NO: 4, 5 o 28.

En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación están codificados por secuencias de ácido nucleico aisladas y/o recombinantes que son al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idénticas a cualquiera de las SEQ ID NO: 4, 5 o 28. Una persona con conocimientos básicos en la materia

apreciará que las secuencias de ácidos nucleicos que son al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idénticas a las secuencias complementarias a SEQ ID NO: 4, 5 o 28, y variantes de las mismas, también están dentro del alcance de la presente divulgación. En modalidades adicionales, las secuencias de ácidos nucleicos de la divulgación se pueden aislar, recombinar y/o fusionar con una secuencia de nucleótidos heteróloga, o en una biblioteca de ADN.

En otras modalidades, los ácidos nucleicos de la presente divulgación también incluyen secuencias de nucleótidos que se hibridan bajo condiciones altamente estrictas con la secuencia de nucleótidos designada en SEQ ID NO: 4, 5 o 28, secuencias complementarias de SEQ ID NO: 4, 5 o 28, o fragmentos de las mismas. Como se explicó anteriormente, una persona con conocimientos básicos en la materia comprenderá fácilmente que se pueden variar las condiciones estrictas apropiadas que promueven la hibridación del ADN. Una persona con conocimientos básicos en la materia comprenderá fácilmente que se pueden variar las condiciones estrictas apropiadas que promueven la hibridación del ADN. Por ejemplo, se podría realizar la hibridación a 6,0 x cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) a aproximadamente 45 °C, seguido de un lavado de 2,0 x SSC a 50 °C. Por ejemplo, la concentración de sal en el paso de lavado se puede seleccionar entre una rigurosidad baja de aproximadamente 2,0 x SSC a 50 °C hasta un alto rigor de aproximadamente 0,2 x SSC a 50 °C. Además, la temperatura en la etapa de lavado se puede aumentar desde condiciones de baja rigurosidad a temperatura ambiente, aproximadamente 22 °C, a condiciones de alta rigurosidad a aproximadamente 65 °C. Se pueden variar tanto la temperatura como la sal, o la temperatura o la concentración de sal se pueden mantener constantes mientras se cambia la otra variable. En una modalidad, la divulgación proporciona ácidos nucleicos que se hibridan bajo condiciones de baja rigurosidad de 6 x SSC a temperatura ambiente seguido de un lavado a 2 x SSC a temperatura ambiente.

Los ácidos nucleicos aislados que difieren de los ácidos nucleicos como se indica en las SEQ ID NO: 4, 5 o 28 por la degeneración en el código genético, también están dentro del alcance de la divulgación. Por ejemplo, varios aminoácidos están designados por más de un triplete. Los codones que especifican el mismo aminoácido o sinónimos (p. ej., CAU y CAC son sinónimos de histidina) pueden dar lugar a mutaciones “silenciosas” que no afectan la secuencia de aminoácidos de la proteína. Sin embargo, se espera que existan polimorfismos en la secuencia de ADN que conduzcan a cambios en las secuencias de aminoácidos de las proteínas en cuestión entre las células de mamíferos. Una persona con conocimientos básicos

en la materia apreciará que estas variaciones en uno o más nucleótidos (hasta aproximadamente el 3 a 5 % de los nucleótidos) de los ácidos nucleicos que codifican una proteína particular, pueden existir entre individuos de una especie determinada debido a la variación alélica natural. Todas y cada una de estas variaciones de nucleótidos y polimorfismos de aminoácidos resultantes están dentro del alcance de esta divulgación.

En ciertas modalidades, los ácidos nucleicos recombinantes de la presente divulgación pueden estar unidos operativamente a una o más secuencias de nucleótidos reguladoras en una construcción de expresión. Las secuencias de nucleótidos reguladoras generalmente serán apropiadas para la célula huésped utilizada para la expresión. En la materia se conocen numerosos tipos de vectores de expresión apropiados y secuencias reguladoras adecuadas y se pueden usar en una variedad de células huésped. Normalmente, una o más secuencias de nucleótidos reguladoras pueden incluir, entre otras, secuencias promotoras, secuencias líder o señal, sitios de unión ribosómica, secuencias de inicio y terminación de la transcripción, secuencias de inicio y terminación de la traducción y secuencias potenciadoras o activadoras. La divulgación contempla promotores constitutivos o inducibles como se conocen en la materia. Los promotores pueden ser promotores naturales o promotores híbridos que combinan elementos de más de un promotor. Una construcción de expresión puede estar presente en una célula en un episoma, como por ejemplo un plásmido, o la construcción de expresión puede estar insertada en un cromosoma. En algunas modalidades, el vector de expresión contiene un gen marcador seleccionable para permitir la selección de células huésped transformadas. Los genes marcadores seleccionables son muy conocidos en la materia y pueden variar según la célula huésped utilizada.

En ciertos aspectos, el ácido nucleico en cuestión que ha sido descrito en el presente documento se proporciona en un vector de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de ActRII (p. ej., polipéptidos de ActRIIA, polipéptidos de ActRIIB o combinaciones de los mismos) operativamente unidos al menos a una secuencia reguladora. Las secuencias reguladoras están reconocidas en la materia y se seleccionan para dirigir la expresión del polipéptido de ActRII. Por consiguiente, el término secuencia reguladora incluye promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión. Secuencias reguladoras ejemplares se describen en Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Academic Press, San Diego, CA (1990). Por ejemplo, cualquiera de una amplia variedad de secuencias de control de expresión que controlan la expresión de una secuencia de ADN cuando se une operativamente a ella, se puede usar en

estos vectores para expresar secuencias de ADN que codifican un polipéptido de ActRII. Dichas secuencias de control de expresión útiles incluyen, por ejemplo, los promotores tempranos y tardíos de SV40, promotor *tet*, promotor temprano inmediato de adenovirus o citomegalovirus, promotores de RSV, sistema lac, sistema *trp*, sistema TAC o TRC, promotor T7 cuya expresión está dirigida por la ARN polimerasa T7, operador principal y regiones promotoras del fago lambda, regiones de control para la proteína de cubierta fd, promotor de la 3-fosfoglicerato quinasa u otras enzimas glicolíticas, promotores de la fosfatasa ácida, por ejemplo, Pho5, promotores de los factores de emparejamiento α de levadura, promotor poliedro del sistema baculovirus y otras secuencias conocidas por controlar la expresión de genes de células procariotas o eucariotas o sus virus, y diversas combinaciones de los mismos. Se debe entender que el diseño del vector de expresión puede depender de factores como la elección de la célula huésped a transformar y/o el tipo de proteína que se desea expresar. Además, también se debe considerar el número de copias del vector, la capacidad de controlar ese número de copias y la expresión de cualquier otra proteína codificada por el vector, como por ejemplo los marcadores antibióticos.

Se puede producir un ácido nucleico recombinante de la presente divulgación ligando el gen clonado, o una porción del mismo, en un vector adecuado para la expresión en células procariotas, células eucariotas (de levadura, aviar, insecto o mamífero), o ambas. Los vehículos de expresión para la producción de un polipéptido de ActRII recombinante incluyen plásmidos y otros vectores. Por ejemplo, los vectores adecuados incluyen plásmidos de los siguientes tipos: plásmidos derivados de pBR322, plásmidos derivados de pEMBL, plásmidos derivados de pEX, plásmidos derivados de pBTac y plásmidos derivados de pUC para la expresión en células procariotas, como por ejemplo *E. coli*.

Algunos vectores de expresión de mamíferos contienen secuencias procariotas para facilitar la propagación del vector en bacterias y una o más unidades de transcripción eucariotas que se expresan en células eucariotas. Los vectores derivados de pcDNA1/amp, pcDNA1/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo y pHyg son ejemplos de vectores de expresión de mamíferos adecuados para la transfección de células eucariotas. Algunos de estos vectores están modificados con secuencias de plásmidos bacterianos, como por ejemplo pBR322, para facilitar la replicación y la selección de resistencia a fármacos tanto en células procariotas como eucariotas. Alternativamente, se pueden usar derivados de virus como por ejemplo el virus del papiloma bovino (BPV-1) o el virus de Epstein-Barr (pHEBo, derivado de pREP y p205) para la expresión transitoria de

proteínas en células eucariotas. A continuación, se pueden encontrar ejemplos de otros sistemas de expresión virales (incluyendo los retrovirales) en la descripción de los sistemas de administración de terapia génica. Los diversos métodos empleados en la preparación de plásmidos y en la transformación de organismos huéspedes son muy conocidos en la materia.

- 5 Para otros sistemas de expresión adecuados para células tanto procariotas como eucariotas, así como procedimientos recombinantes generales, por ejemplo, *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, 3a Ed., ed. por Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001). En algunos casos, puede ser deseable expresar los polipéptidos recombinantes mediante el uso de un sistema de expresión de baculovirus. Ejemplos de dichos
- 10 sistemas de expresión de baculovirus incluyen vectores derivados de pVL (como por ejemplo pVL1392, pVL1393 y pVL941), vectores derivados de pAcUW (como por ejemplo pAcUW1) y vectores derivados de pBlueBac (como por ejemplo β -gal que contiene pBlueBac III).

- En una modalidad, se diseñará un vector para la producción de los polipéptidos de ActRII en cuestión en células CHO, como por ejemplo un vector Pcmv-Script (Stratagene, La
- 15 Jolla, CA), vectores pcDNA4 (Invitrogen, Carlsbad, CA) y vectores pCI-neo (Promega, Madison, Wisconsin). Como será evidente, las construcciones genéticas en cuestión se pueden usar para provocar la expresión de los polipéptidos de ActRII en cuestión en células propagadas en cultivo, por ejemplo, para producir proteínas, incluyendo proteínas de fusión o proteínas variantes, para su purificación.

- 20 Esta divulgación también se refiere a una célula huésped transfectada con un gen recombinante que incluye una secuencia codificante para uno o más de los polipéptidos de ActRII en cuestión. La célula huésped puede ser cualquier célula procariota o eucariota. Por ejemplo, un polipéptido de ActRII de la divulgación se puede expresar en células bacterianas como por ejemplo *E. coli*, células de insectos (p. ej., utilizando un sistema de expresión de
- 25 baculovirus), levadura o células de mamíferos [por ejemplo, una línea celular de ovario de hámster chino (CHO)]. Las personas con conocimientos básicos en la materia conocen otras células huésped adecuadas.

- Por consiguiente, la presente divulgación se refiere además a métodos para producir los polipéptidos de ActRII en cuestión. Por ejemplo, una célula huésped transfectada con un vector
- 30 de expresión que codifica un polipéptido de ActRII se puede cultivar en condiciones apropiadas para permitir que se produzca la expresión del polipéptido de ActRII. El polipéptido se puede secretar y aislar a partir de una mezcla de células y un medio que contenga el polipéptido. Alternativamente, el polipéptido de ActRII se puede retener citoplasmáticamente o en una

fracción de membrana y las células se pueden recolectar, lisar y aislar la proteína. Un cultivo celular incluye células huésped, medios y otros subproductos. Los medios adecuados para el cultivo celular son muy conocidos en la materia. Los polipéptidos en cuestión se pueden aislar de un medio de cultivo celular, células huésped o ambos, usando técnicas conocidas en la materia para purificar proteínas, incluyendo cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de filtración en gel, ultrafiltración, electroforesis, purificación por inmunoadfinidad con anticuerpos específicos para epítopos particulares de los polipéptidos de ActRII, y purificación por afinidad con un agente que se une a un dominio fusionado al polipéptido de ActRII (p. ej., se puede utilizar una columna de proteína A para purificar proteínas de fusión de ActRII-Fc). En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII es una proteína de fusión que contiene un dominio que facilita su purificación.

En algunas modalidades, la purificación se logra mediante una serie de pasos de cromatografía en columna, que incluyen, por ejemplo, tres o más de las siguientes, en cualquier orden: cromatografía de proteína A, cromatografía de Q-sefarosa, cromatografía de fenilsefarosa, cromatografía de exclusión por tamaño y cromatografía de intercambio catiónico. La purificación se podría completar con filtración viral e intercambio de tampón. Una proteína ActRII se puede purificar hasta una pureza de >90 %, >95 %, >96 %, >98 %, o >99 % según se determina por cromatografía de exclusión por tamaño y >90 %, >95 %, >96 %, >98 %, o >99 % según se determina por SDS PAGE. El nivel objetivo de pureza debe ser uno que sea suficiente para lograr resultados deseables en sistemas mamíferos, particularmente primates no humanos, roedores (ratones) y humanos.

En otra modalidad, un gen de fusión que codifica una secuencia líder de purificación, como por ejemplo una secuencia del sitio de escisión de poli-(His)/enteroquinasa en el extremo N-terminal de la porción deseada del polipéptido de ActRII recombinante, puede permitir la purificación de la proteína de fusión expresada por cromatografía de afinidad utilizando una resina metálica Ni^{2+} . La secuencia líder de purificación se puede eliminar posteriormente mediante tratamiento con enteroquinasa, para proporcionar el polipéptido de ActRII purificado. Ver, por ejemplo, Hochuli *et al.* (1987) *J. Chromatography* 411:177; y Janknecht *et al.* (1991) *PNAS EE. UU.* 88:8972.

Las técnicas para preparar genes de fusión son muy conocidas. Esencialmente, la unión de varios fragmentos de ADN que codifican diferentes secuencias polipeptídicas se realiza de acuerdo con técnicas convencionales, empleando extremos romos o escalonados para la ligación, digestión con enzimas de restricción para proporcionar extremos apropiados, relleno

de extremos cohesivos según sea apropiado, tratamiento con fosfatasa alcalina para evitar uniones indeseables y ligadura enzimática. En otra modalidad, el gen de fusión se puede sintetizar mediante técnicas convencionales que incluyen sintetizadores de ADN automatizados. Alternativamente, la amplificación por PCR de fragmentos de genes se puede llevar a cabo utilizando cebadores de anclaje que dan lugar a salientes complementarios entre dos fragmentos de genes consecutivos, que posteriormente se pueden hibridar para generar una secuencia de gen quimérica. Ver, por ejemplo, *Current Protocols in Molecular Biology*, eds. Ausubel *et al.*, John Wiley & Sons: 1992.

10 4. **Métodos de uso**

En parte, la presente divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido de ActRII como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, la divulgación contempla métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido de ActRII como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, el polipéptido de ActRII se administra en un rango de dosificación de 0,1 mg/kg a 2,0 mg/kg (p. ej., 0,3 mg/kg o 0,7 mg/kg). En algunas modalidades, la administración de un polipéptido de ActRII da como resultado un cambio de uno o más parámetros hemodinámicos o funcionales (p. ej., una reducción de la resistencia vascular pulmonar (RVP); un aumento en la distancia caminada de 6 minutos (6MWD); una disminución de los niveles del propéptido natriurético tipo B del extremo N-terminal (NT-proBNP); una prevención o retraso en la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la Organización Mundial de la Salud (OMS); una promoción o aumento de la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la OMS; una mejora en la función ventricular derecha; y una mejora en la presión de la arteria pulmonar).

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método reduce la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en al menos 10 %.

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se selecciona del grupo que consiste en tos persistente, tos productiva, sibilancias, intolerancia al ejercicio, infecciones respiratorias, bronquiectasias, infecciones crónicas, pólipos nasales, hemoptisis, neumotórax, enfermedades respiratorias, insuficiencia respiratoria, disnea, dolor torácico, hemoptisis, neumotórax, remodelado vascular pulmonar, fibrosis pulmonar, disfunción endotelial vascular pulmonar, hipoxia debida a lesión pulmonar crónica, vasoconstricción pulmonar hipóxica, inflamación, hipertrofia del músculo liso e hipertrofia del ventrículo derecho.

Estos métodos están particularmente destinados a tratamientos terapéuticos y profilácticos de animales y, más particularmente, de seres humanos. Los términos “sujeto”, “individuo” o “paciente” son intercambiables en toda la memoria descriptiva y se refieren a un ser humano o un animal no humano. Estos términos incluyen mamíferos, como por ejemplo humanos, primates no humanos, animales de laboratorio, animales de ganado (incluyendo bovinos, porcinos, camellos, etc.), animales de compañía (p. ej., caninos, felinos, otros

animales domesticados, etc.) y roedores (p. ej., ratones y ratas). En modalidades particulares, el paciente, sujeto o individuo es un ser humano.

Los términos “tratamiento”, “tratar”, “aliviar”, “reducir la tasa de progresión”, “reducir la gravedad de” y similares, se usan en el presente documento para decir en general que se
5 obtiene un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado, y también se pueden usar para referirse a mejorar, aliviar y/o disminuir la gravedad de una o más complicaciones clínicas de una afección que se está tratando (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar). El efecto puede ser profiláctico en términos de retrasar total o parcialmente la
10 aparición o recurrencia de una enfermedad, afección o complicaciones de la misma, y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad o afección y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad o condición. “Tratamiento”, tal como se utiliza en el presente documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad o afección de un mamífero, particularmente un ser humano. Como se usa en el presente documento, un producto terapéutico que “previene” un trastorno o afección se refiere a un compuesto que, en una
15 muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en una muestra tratada en relación con una muestra de control no tratada, o retrasa la aparición del enfermedad o condición, en relación con una muestra de control no tratada.

En general, tratamiento o prevención de una enfermedad o afección como se describe en la presente divulgación (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad
20 pulmonar) se logra administrando uno o más polipéptidos de ActRII de la presente divulgación en una “cantidad eficaz”. Una cantidad eficaz de un agente se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico o profiláctico deseado. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un agente de la presente divulgación puede variar de acuerdo con factores como por ejemplo el estado de la enfermedad,
25 edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del agente para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una “cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado.

En ciertos aspectos, la divulgación contempla el uso de un polipéptido de ActRII, en
30 combinación con uno o más agentes activos adicionales u otra terapia de apoyo para tratar o prevenir una enfermedad o afección (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar). Como se usa en el presente documento, “en combinación con”, “combinaciones de”, “combinado con” o administración “conjunta” se refiere a cualquier forma de administración de manera que agentes activos adicionales o terapias de apoyo (p. ej.,

segundo, tercero, cuarto, etc.) siguen siendo eficaces en el cuerpo (p. ej., múltiples compuestos son simultáneamente efectivos en el paciente durante algún período de tiempo, lo que puede incluir efectos sinérgicos de esos compuestos). Es posible que la eficacia no se correlacione con la concentración mensurable del agente en sangre, suero o plasma. Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones separadas, de forma concomitante o secuencial, y en diferentes esquemas. Por consiguiente, un sujeto que recibe dicho tratamiento se puede beneficiar de un efecto combinado de diferentes agentes activos o terapias. Uno o más polipéptidos de ActRII de la divulgación se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de uno o más agentes adicionales o terapias de apoyo, como por ejemplo las descritas en el presente documento. En general, cada agente activo o terapia se administrará en una dosis y/o en un cronograma determinado para ese agente en particular. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del polipéptido de ActRII de la presente divulgación con el agente activo o terapia adicional y/o el efecto deseado.

Esquema de clasificación de la OMS

Las afecciones de hipertensión pulmonar tratadas mediante los métodos descritos en el presente documento, pueden comprender una o más de las afecciones reconocidas de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ver, por ejemplo, Simonneau (2019) Eur Respir J: 53:1801913.

Tabla 1: Clasificación clínica de hipertensión pulmonar

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
1.1 HAP idiopática 1.2 HAP hereditaria 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 Desconocida 1.3 HAP inducida por fármacos y toxinas 1.4 Asociada con: 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo 1.4.2 Infección por VIH 1.4.3 Hipertensión portal 1.4.4 Cardiopatías congénitas 1.4.5 Esquistosomiasis

1.5 HAP que responden a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio 1.6 HAP con características manifiestas de afectación venosa/capilar (PVOD/PCH) 1.7 Síndrome de HP persistente del recién nacido
Grupo 2: Hipertensión pulmonar por enfermedad del corazón izquierdo
2.1 HP por insuficiencia cardíaca con FEVI preservada ¹ (HFpEF) 2.2 HP por insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (HFrEF) 2.3 Enfermedad valvular cardíaca 2.4 Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar
Grupo 3: Hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar y/o hipoxia
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstructivo 3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar 3.5 Trastornos pulmonares del desarrollo
Grupo 4: Hipertensión pulmonar debido a obstrucciones de la arteria pulmonar
4.1 HP tromboembólica crónica 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar 4.2.1 Sarcoma (grado alto o intermedio) o angiosarcoma 4.2.2 Otros tumores malignos - Carcinoma renal - Carcinoma uterino - Tumores de células germinales de testículo. - Otros tumores 4.2.3 Tumores no malignos - Leiomioma uterino 4.2.4 Arteritis sin enfermedad del tejido conectivo 4.2.5 Estenosis congénitas de la arteria pulmonar 4.2.6 Parásitos - Hidatidosis
Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros y/o multifactoriales.
5.1 Trastornos hematológicos (p. ej., anemia hemolítica crónica y trastornos mieloproliferativos)

¹ Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

5.2 Trastornos sistémicos y metabólicos (p. ej., la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, enfermedad de Gaucher, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, neurofibromatosis y sarcoidosis)

5.3 Otros (p. ej., insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis y mediastinitis fibrosante)

5.4 Cardiopatías congénitas complejas

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “parámetro hemodinámico pulmonar” se refiere a cualquier parámetro utilizado para describir o evaluar el flujo sanguíneo a través del corazón y la vasculatura pulmonar. Ejemplos de parámetros hemodinámicos pulmonares incluyen, entre otros, presión media de la arteria pulmonar (PAPm), presión diastólica de la arteria pulmonar (PAPd) [también conocida como presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP)], presión de la arteria pulmonar sistólica (PAPs) [también conocida como presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)], presión media de la aurícula derecha (PADm), presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP) [también conocida como presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PEAP)], resistencia vascular pulmonar (RVP) y gasto cardíaco (GC).

Muchos de los parámetros hemodinámicos pulmonares descritos anteriormente están interrelacionados. Por ejemplo, RVP está relacionada con PAPm, PECP y GC de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$RVP = (PAPm - PECP) / GC \text{ [Unidades de Wood]}$$

La RVP mide la resistencia al flujo impuesta por la vasculatura pulmonar sin la influencia de la presión de llenado del lado izquierdo. La RVP también se puede medir de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$RVP = TPG \times 80 / GC \text{ [unidad: dinas-seg-cm}^{-5}\text{]} \text{ O } RVP = (PAPm - PECP) \times 80 / GC \text{ [unidad: dinas-seg-cm}^{-5}\text{]}$$

En algunas modalidades, la RVP total se puede medir usando la siguiente ecuación:

$$TPR = PAPm / GC.$$

En algunas modalidades, la RVP normal es de 20 a 180 dinas-seg-cm⁻⁵ o normalmente menos de 0,5 a 2 unidades de Wood. De acuerdo con algunas modalidades, una RVP elevada se puede referir a una RVP por encima de 2 unidades de Wood, por encima de 2,5 unidades de Wood, por encima de 3 unidades de Wood o por encima de 3,5 unidades de Wood.

Como otro ejemplo más, PAPm está relacionado con PAPd y PAPs de acuerdo con la siguiente ecuación: $PAPm = (\frac{2}{3}) PAPd + (\frac{1}{3}) PAPs$.

En algunas modalidades, los parámetros hemodinámicos pulmonares se miden directamente, como por ejemplo durante un cateterismo del corazón derecho. En otras modalidades, los parámetros hemodinámicos pulmonares se estiman y/o evalúan mediante otras técnicas como por ejemplo imágenes por resonancia magnética (IRM) o ecocardiografía.

Los parámetros hemodinámicos pulmonares ejemplares incluyen PAPm, PEAP y RVP. El o los parámetros hemodinámicos pulmonares se pueden medir mediante cualquier procedimiento apropiado, como por ejemplo el uso de un cateterismo del corazón derecho o ecocardiografía. Varias características hemodinámicas de HP y la hipertensión pulmonar asociadas con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Características hemodinámicas de la hipertensión pulmonar (HP) y la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar

	Características hemodinámicas
Hipertensión pulmonar	PAPm >20 mmHg
Hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar	PAPm >20 mmHg
	PEAP ≤15 mmHg
	RVP ≥3 unidades de Wood

La clasificación clínica o las características hemodinámicas de HAP descritas en el presente documento y los parámetros de diagnóstico asociados se pueden actualizar o variar según la disponibilidad de fuentes de datos nuevas o existentes o cuando se consideren entidades clínicas adicionales.

Características de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar

La hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE)) (HP del Grupo 3 de la OMS) es la segunda forma más común de hipertensión pulmonar y se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad. Los pacientes con hipertensión pulmonar del Grupo 3 tienen peores resultados que los pacientes con hipertensión pulmonar del Grupo 1. De manera similar, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar del Grupo 1 y enfermedad pulmonar asociada sufren resultados aún peores en comparación con los pacientes que solo tienen hipertensión arterial pulmonar del Grupo 1.

Una variedad de factores contribuye a la patogénesis de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar. Estos factores varían según la enfermedad pulmonar subyacente. Por ejemplo, en la hipertensión pulmonar causada por EPOC, la etiología más destacada de la hipertensión pulmonar es la vasoconstricción pulmonar hipóxica (HPVC) con remodelación del lecho vascular pulmonar. Los cambios iniciales durante la remodelación vascular incluyen neomuscularización distal de las arteriolas, engrosamiento de la íntima e hipertrofia medial. Esta remodelación eventualmente conduce a una menor cantidad de vasos sanguíneos y, en consecuencia, a un aumento de la resistencia vascular periférica que se observa en la hipertensión pulmonar. Los mecanismos adicionales que subyacen a la hipertensión pulmonar asociada con la EPI incluyen destrucción vascular debido a fibrosis parenquimatosa progresiva, inflamación vascular, fibrosis perivascular, angiopatía trombótica y disfunción endotelial. Más específicamente, los pacientes con hipertensión pulmonar asociada con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) pueden tener un fenotipo vascular anormal, caracterizado por perfiles de expresión genética aberrantes que promueven la remodelación vascular.

La hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se puede diagnosticar con una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) de 25 mmHg o más. La hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares puede provocar tos persistente, tos productiva, sibilancias, intolerancia al ejercicio, infecciones respiratorias, bronquiectasias, infecciones crónicas, pólipos nasales, hemoptisis, neumotórax, insuficiencia respiratoria, disnea, dolor torácico, hemoptisis, neumotórax, remodelación vascular pulmonar, fibrosis pulmonar, disfunción endotelial vascular pulmonar, hipoxia debida a lesión pulmonar crónica, vasoconstricción pulmonar hipóxica, inflamación, hipertrofia del músculo liso e hipertrofia del ventrículo derecho. Las enfermedades pulmonares asociadas con la hipertensión pulmonar se

pueden clasificar como enfermedad pulmonar obstructiva o enfermedad pulmonar restrictiva. Enfermedades pulmonares obstructivas (p. ej., EPOC, fibrosis quística, asma, enfisema y bronquitis crónica) se caracteriza por la dificultad para exhalar. Alternativamente, las enfermedades pulmonares restrictivas, que se pueden separar en intrínsecas (p. ej., fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática) y extrínsecas (obesidad, escoliosis, miastenia gravis y derrame pleural), se caracteriza por la restricción de la expansión pulmonar completa.

Hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar) puede ser difícil de diagnosticar debido a la heterogeneidad de la afección pulmonar subyacente. Muchos síntomas de la enfermedad pulmonar imitan los síntomas de la hipertensión pulmonar. Sin embargo, existen varias características clínicas que impulsan el diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., disnea de esfuerzo o hipoxemia que no se explica completamente por enfermedad pulmonar parenquimatosa o un trastorno del sueño, disminución rápida de la oxigenación arterial durante el ejercicio, cualquier característica clínica que sugiera insuficiencia cardíaca derecha, agrandamiento de las arterias pulmonares, atenuación de la vasculatura pulmonar periférica o agrandamiento del ventrículo derecho como demostrado por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), reducciones severas en la capacidad de difusión como lo demuestran las pruebas de función pulmonar y la biopsia de pulmón). Klings, E. S. (2021). Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia (hipertensión pulmonar de grupo 3): Epidemiología, patogénesis y evaluación diagnóstica en adultos. *UpToDate*. Recuperado el 6 de abril de 2021 de <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-due-to-lung-disease-and-or-hypoxemia-group-3-pulmonary-hypertension-epidemiology-pathogenesis-and-diagnostic-evaluation-in-adults>.

Si bien la ecocardiografía es una prueba estándar cuando se investiga a pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar de etiología desconocida por enfermedad pulmonar subyacente y/o trastornos respiratorios durante el sueño, la ecocardiografía puede no ser tan confiable para diagnosticar con precisión la hipertensión pulmonar en un paciente con enfermedad pulmonar grave. En tales casos, el cateterismo cardíaco derecho (CCD) puede brindar una evaluación más precisa.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En algunas modalidades, la divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (también enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar inflamatoria que obstruye el flujo de aire desde los pulmones. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran el enfisema y la bronquitis crónica. De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, millones de personas padecen de EPOC, 16 millones de las cuales se encuentran en los Estados Unidos de América.

La gravedad de la EPOC se determina utilizando el sistema de clasificación o estadificación de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), determinado por los resultados de la espirometría (GOLD 1: leve, GOLD 2: moderada, GOLD 3: grave y GOLD 4: muy grave). Este sistema basa el estadio de EPOC en varios factores (p. ej., síntomas generales, número de veces que EPOC ha empeorado, hospitalizaciones por empeoramiento de EPOC y resultados de la espirometría). La mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar causada por EPOC presentan obstrucción grave o muy grave del flujo aéreo (estadios espirométricos GOLD 3 o 4, VEF-1 < 50 % de lo previsto) o enfisema grave e hipertensión pulmonar precapilar de leve a moderada. Los tratamientos actuales para EPOC incluyen broncodilatadores de acción corta, broncodilatadores de acción prolongada, esteroides inhalados, inhaladores combinados que incluyen broncodilatadores y esteroides inhalados o más de un tipo de broncodilatador, esteroides orales, inhibidores de la fosfodiesterasa-4, teofilina, antibióticos, varios tipos de terapias pulmonares y terapia de ventilación no invasiva en el hogar.

Enfermedades pulmonares intersticiales

En algunas modalidades, la divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una

secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. La enfermedad pulmonar intersticial, o EPI, es una enfermedad pulmonar crónica que se produce como resultado de un daño entre los alvéolos de los pulmones que provoca cicatrices pulmonares, inflamación y problemas respiratorios. Las EPI pueden ser causadas por infecciones, medicamentos y la inhalación de partículas nocivas en el aire. La causa subyacente de EPI determina el curso del tratamiento. En general, las EPI disminuyen la calidad de vida de la persona que vive con la enfermedad y pueden acortar la vida de la persona por completo.

Hay aproximadamente cinco categorías de EPI según sus causas subyacentes: EPI causadas por exposición o relacionadas con el trabajo (p. ej., asbestosis, silicosis, neumonitis por hipersensibilidad), EPI relacionadas con medicamentos y/o tratamientos médicos (p. ej., quimioterapia, radioterapia), EPI asociadas con trastornos autoinmunes y/o enfermedades del tejido conectivo (p. ej., lupus, esclerodermia, poli o dermatomiositis, artritis reumatoide), sarcoidosis e EPI idiopáticas. Fuera de las cinco categorías generales quedan EPI, como por ejemplo la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), bronquiolitis obliterante, histiocitosis X, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad vascular del colágeno, vasculitis granulomatosa, síndrome de Goodpasture y proteinosis alveolar pulmonar.

Los síntomas de las EPI pueden variar de persona a persona, así como también según la EPI en particular; sin embargo, el vínculo común entre las diversas formas de EPI es que todas las EPI comienzan con una inflamación en los bronquiolos (p. ej., bronquiolitis), alvéolos (p. ej., alveolitis) o capilares (vasculitis). Los síntomas más comunes de las EPI, como por ejemplo dificultad para respirar (especialmente con el esfuerzo), fatiga y debilidad, pérdida de apetito, pérdida de peso, tos seca que no produce flema, malestar en el pecho, dificultad para respirar y hemorragia en los pulmones, se puede parecer a otras afecciones pulmonares o problemas médicos.

La fibrosis produce la destrucción permanente de los alvéolos, el tejido pulmonar entre y alrededor de los alvéolos y los capilares pulmonares. La progresión de la enfermedad puede ser gradual o rápida y presentarse con síntomas muy leves, moderados o muy graves. El curso de las EPI es impredecible, pero puede mejorar con intervención médica.

Las enfermedades pulmonares intersticiales se diagnostican mediante pruebas de función pulmonar (PFT), radiografías de tórax, análisis de sangre (p. ej., análisis de gases en sangre arterial para determinar la cantidad de dióxido de carbono y oxígeno en la sangre), tomografía computarizada de alta resolución (TCAR, CT o CAT scan), broncoscopia, lavado broncoalveolar y biopsia de pulmón.

Los planes de tratamiento para las EPI generalmente se determinan en función de la edad, salud general e historial médico de una persona, extensión de la enfermedad, tolerancia de una persona a medicamentos, procedimientos y/o terapias específicos, expectativas para el curso de la enfermedad, así como la opinión o preferencia de una persona. Estos planes de tratamiento pueden incluir medicamentos orales (p. ej., corticosteroides), suplementos de oxígeno y trasplante de pulmón.

Fibrosis pulmonar idiopática y otras neumonías intersticiales idiopáticas

En algunas modalidades, la divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (también, alveolitis fibrosante criptogénica, alveolitis fibrosante idiopática crónica, neumonía intersticial) es una de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) diagnosticadas con mayor frecuencia y afecta aproximadamente de 13 a 20 por cada 100.000 personas en todo el mundo, con 30.000 a 40.000 nuevas casos diagnosticados cada año. Aunque existen tratamientos médicos disponibles para la FPI, la enfermedad sigue siendo grave y se espera que disminuya clínicamente.

Existen varios factores subyacentes que influyen en la progresión de la FPI, uno de los cuales se cree que son microlesiones crónicas y/o repetitivas del epitelio alveolar (p. ej., exposición a contaminantes ambientales, aspiración ácida por reflujo gastroesofágico e infecciones virales). El daño al epitelio va seguido de lesión y/o activación de las células que recubren los compartimentos vascular e intersticial del pulmón, el epitelio de las vías

respiratorias distales y los macrófagos residentes. Los factores genéticos pueden contribuir a la FPI, lo que se sugiere por la aparición de enfermedades similares a la FPI en pacientes con trastornos genéticos raros y por casos de neumonía intersticial idiopática familiar.

Actualmente no existen tratamientos que hayan demostrado ser eficaces para detener la progresión de la enfermedad, pero sí medicamentos más nuevos (p. ej., pirfenidona y nintedanib) han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para ayudar a ralentizar la progresión de la enfermedad.

Enfermedad pulmonar intersticial por fibrosis pulmonar no idiopática

En algunas modalidades, la divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial por fibrosis pulmonar no idiopática (EPI no FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. La enfermedad pulmonar intersticial por fibrosis pulmonar no idiopática (no FPI) causa inflamación y fibrosis del intersticio pulmonar que conduce a un intercambio de gases deficiente. Se estima que la prevalencia estimada de FPI no oscila entre 25 y 74 por 100.000 personas. Hay más de 200 causas conocidas de FPI que normalmente se pueden clasificar como exposiciones ocupacionales y ambientales, sustancias orgánicas que causan neumonitis por hipersensibilidad, toxicidad pulmonar inducida por medicamentos, enfermedades del tejido conectivo y enfermedades sistémicas.

La patogénesis de la no FPI es similar entre las no FPI que resultan de cualquiera de las más de 200 causas conocidas, que involucran fases de lesión (p. ej., lesión epitelial/endotelial directa y recurrente de los espacios aéreos distales y destrucción de la membrana basal alveolar-capilar), inflamación causada por la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias por los macrófagos (p. ej., factor de crecimiento transformante beta) y reparación (p. ej., formación de miofibroblastos y secreción de proteínas fibrosas y sustancia fundamental que forma la matriz extracelular). Sin embargo, este proceso repetido en el tiempo da como resultado un engrosamiento continuo y una fibrosis irreversible del parénquima pulmonar.

El tratamiento y manejo de la enfermedad implica cuidados de apoyo, oxígeno suplementario y, en determinadas condiciones, corticosteroides. Un trasplante de pulmón se puede considerar como una opción en casos graves o progresivos. Las tasas de mortalidad pueden llegar al 100 % durante una exacerbación aguda de una no FPI.

5

Fibrosis pulmonar y enfisema combinados

En algunas modalidades, la divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido
10 que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos el 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,
15 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE) se caracteriza por disnea, enfisema del lóbulo superior, fibrosis del lóbulo inferior y anomalías del intercambio de gases. La CPFE se puede complicar aún más por hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda y cáncer de pulmón. Se utilizan pruebas de función pulmonar (PFT) diferentes para diagnosticar CPFE que las PFT utilizadas para
20 diagnosticar fibrosis o enfisema solos. Además, la exploración por TCAR se puede utilizar para detectar la aparición simultánea de enfisema y fibrosis pulmonar.

La CPFE se ha relacionado con el tabaquismo, exposición al amianto y al polvo mineral, neumonitis por hipersensibilidad (o pulmón de granjero), además de ser hombre, y tiene una mortalidad significativa. La mediana de supervivencia ha oscilado entre 2,1 y 8,5 años, y si
25 hay hipertensión pulmonar, la supervivencia a 1 año es sólo del 60 %. A pesar de esta disparidad, no existe un tratamiento específico para el CPFE, aparte de los cuidados de apoyo (p. ej., dejar de fumar).

Diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar

El diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej.,
30 la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE)),

incluyendo el grupo funcional, se puede determinar basándose en los síntomas y el examen físico mediante una revisión de un examen completo. conjunto de parámetros para determinar si se cumplen los criterios hemodinámicos y de otro tipo. Algunos de los criterios que se pueden considerar incluyen la presentación clínica del paciente (p. ej., dificultad para respirar, fatiga, debilidad, angina, síncope, sofá seco, náuseas y vómitos inducidos por el ejercicio), resultados de electrocardiograma (ECG), resultados de radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar, gases en sangre arterial, resultados de ecocardiografía, ventilación/perfusión pulmonar resultados de exploración, resultados de tomografía computarizada de alta resolución, resultados de tomografía computarizada con contraste, resultados de angiografía pulmonar, imágenes de resonancia magnética cardíaca, análisis de sangre (p. ej., biomarcadores como por ejemplo PNC o NT-proBNP), inmunología, ecografía abdominal, cateterismo cardíaco derecho (CCD), vasorreactividad y pruebas genéticas. Galie N., *et al.* Euro Heart J. (2016) 37, 67–119.

Un diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (hipertensión pulmonar del Grupo 3) se determina cuando hay enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxemia en una persona que tiene hipertensión pulmonar, y no se puede identificar una causa alternativa de hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar del Grupo 3 puede realizarse con base en evaluaciones clínicas y resultados ecocardiográficos, y confirmarse definitivamente mediante cateterismo cardíaco derecho. Aunque la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar tiene una superposición sintomática y etiológica con otros tipos de hipertensión pulmonar, varias características distinguen a este grupo de los demás (p. ej., deterioro de moderado a grave ($VEF_1 < 60\%$ en pacientes con EPOC y $CVF < 70\%$ en pacientes con fibrosis pulmonar), imágenes características de un trastorno pulmonar o hallazgos polisomnográficos de un trastorno del sueño, reserva respiratoria reducida, pulso de oxígeno normal, saturación venosa mixta de oxígeno por encima del límite inferior normal y aumento de la presión arterial parcial. de dióxido de carbono durante el ejercicio (especialmente en la EPOC) y presencia de hipertensión pulmonar leve a moderada en la ecocardiografía o el cateterismo del corazón derecho).

Mediciones de HP del Grupo 3

Varios parámetros hemodinámicos pulmonares son útiles para evaluar la progresión de la enfermedad y la capacidad de respuesta del paciente a los protocolos de tratamiento. Normalmente, estos parámetros describen o evalúan el flujo sanguíneo a través del corazón y la vasculatura pulmonar. Ejemplos de parámetros hemodinámicos pulmonares incluyen, entre otros, presión media de la arteria pulmonar (PAPm), presión diastólica de la arteria pulmonar

- (PAPd) [también conocida como presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP)], presión de la arteria pulmonar sistólica (PAPs) [también conocida como presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)], presión media de la aurícula derecha (PADm), presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP) [también conocida como presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PEAP)], resistencia vascular pulmonar (RVP) y gasto cardíaco (GC). En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método altera o modifica uno o más de los siguientes parámetros:
- a) reduce la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD);
 - b) reduce PAPm
 - c) reduce PADm;
 - d) disminuye RVP;
 - e) disminuye el gradiente de presión diastólica (GPD);
 - f) disminuye los niveles de PNC;
 - g) disminuye los niveles de NT-proBNP;
 - h) disminuye la hipertrofia del músculo liso;
 - i) disminuye la puntuación de CAMPHOR de un paciente;
 - j) mejora la función ventricular;
 - k) disminuye la hipertrofia ventricular derecha;
 - l) aumenta el índice cardíaco;
 - m) aumenta el gasto cardíaco;
 - n) disminuye el índice fisiológico compuesto;
 - o) aumenta la saturación de oxígeno arterial;

- p) aumenta la capacidad de ejercicio;
- q) aumenta el volumen espiratorio forzado;
- r) aumenta la capacidad vital forzada (CVF);
- s) aumenta la DL_{CO} ;

- 5 t) reduce la fibrosis pulmonar; y/o
- u) aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente.

PAPm

La presión arterial pulmonar normalmente es mucho más baja que la presión arterial sistémica. La presión normal de la arteria pulmonar suele estar entre 8 y 20 mm Hg en reposo.

10 Si la presión en la arteria pulmonar es superior a 25 mm Hg en reposo o 30 mm Hg durante la actividad física, es anormalmente alta y se caracteriza como hipertensión pulmonar.

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita

15 una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119,

20 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde la PAPm del paciente se reduce en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm de al menos 17 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm de al menos 20 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm de al menos 25

25 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm entre 25 y 34 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm de al menos 30 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm de al menos 35 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm de al menos 40 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a

pacientes que tienen una PAPm de al menos 45 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm de al menos 50 mmHg.

En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm entre 21 y 24 mmHg y una RVP de al menos 3 unidades de Wood. En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm superior a 25 mmHg con un índice cardíaco (IC) inferior a 2,0 l/min/m². En algunas modalidades, el método se refiere a pacientes que tienen una PAPm superior a 25 mmHg con un IC inferior a 2,5 l/min/m².

En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 10 % (p. ej., 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o al menos 50 %). En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en el paciente en al menos 50 %.

En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en al menos 3 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en al menos 5 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en al menos 7 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en al menos 10 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en al menos 12 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en al menos 15 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en al menos 20 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm en al menos 25 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm a menos de 17 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm a menos de 20 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm a menos de 25 mmHg. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PAPm a menos de 30 mmHg.

PADm

La presión auricular derecha (RAP) es la presión arterial en la aurícula derecha del corazón. RAP refleja la cantidad de sangre que regresa al corazón y la capacidad del corazón para bombear sangre al sistema arterial. La presión normal de la aurícula derecha suele estar entre 2 mmHg y 6 mmHg. La presión elevada de la aurícula derecha refleja una sobrecarga del ventrículo derecho (VD) y es un factor de riesgo establecido.

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde la PADm del paciente se reduce en al menos 10 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) de al menos 5 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) de al menos 6 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) de al menos 8 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) de al menos 10 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) de al menos 12 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) de al menos 14 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) de al menos 16 mmHg. En algunas modalidades, el método mejora la presión auricular derecha media (PADm) en el paciente. En algunas modalidades, la mejora en la PADm es una reducción en PADm.

En algunas modalidades, el método reduce la PADm en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PADm en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PADm en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PADm en el paciente en al menos 40 %.

%. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PADm en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método se refiere a reducir la PADm en el paciente en al menos 50 %.

En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 1 mmHg. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 1 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 2 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 3 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 4 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 5 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 6 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 7 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 8 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 9 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 10 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 11 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 12 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 13 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 14 mmHg en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la PADm en al menos 15 mmHg en el paciente.

RVP

La resistencia vascular es la resistencia que se debe superar para impulsar la sangre a través del sistema circulatorio y crear flujo. La resistencia vascular pulmonar es la resistencia contra el flujo sanguíneo desde la arteria pulmonar hacia la aurícula izquierda. El flujo sanguíneo total representa el gasto cardíaco (5 a 6 l/min). Un valor normal de resistencia vascular pulmonar utilizando unidades convencionales es de 0,25 a 1,6 mmHg·min/l. La resistencia vascular pulmonar también se puede representar en unidades de dinas/seg/cm⁵ (normal = 37-250 dinas/seg/cm⁵). Uno de los factores que contribuye a un aumento de la RVP es la hipoxemia. En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido, que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la proteína humana.

94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde la RVP del paciente disminuye en al menos 10 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor o igual a 3 Unidades de Wood. En algunas modalidades, el método disminuye la RVP en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método reduce la RVP a menos de 3 Unidades de Wood.

GPD

El gradiente de presión diastólica de la arteria pulmonar, GPD, se ha utilizado históricamente para determinar la diferencia entre la presión diastólica de la arteria pulmonar y la presión de enclavamiento. En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1 en donde el GPD del paciente disminuye en al menos 10 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene un gradiente de presión diastólica (GPD) superior a 7 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 7 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 10 mmHg. En algunas

modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 15 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 20 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 25 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 30 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 35 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 40 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 45 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene un GPD de al menos 50 mmHg.

En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método disminuye el GPD en el paciente a menos de 7 mmHg.

20 PNC

El péptido natriurético cerebral (PNC) y el NT-proBNP son marcadores de distensión auricular y ventricular debido al aumento de la presión intracardiaca. La New York Heart Association (NYHA) desarrolló un sistema de clasificación funcional de 4 etapas para la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) según la gravedad de los síntomas. Los estudios han demostrado que las concentraciones medidas de PNC y NT-proBNP circulantes aumentan con la gravedad de ICC según la clasificación de NYHA. En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde los niveles de PNC del paciente están disminuidos.

En algunas modalidades, el paciente tiene niveles elevados de PNC en comparación con un paciente sano (p. ej., una persona sana, de edad y sexo similares). En algunas modalidades, el paciente tiene niveles normales de PNC. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 100 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 150 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 200 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 300 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 400 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 500 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 1000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 3000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 5000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 10.000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 15.000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 20.000 pg/ml.

En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 55 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 60 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 65 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 70 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 75 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 80 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de PNC a niveles normales (es decir, < 100 pg/ml).

NT-proBNP

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1 en donde los niveles de NT-proBNP del paciente están disminuidos.

En algunas modalidades, el paciente tiene niveles elevados de NT-proBNP en comparación con un paciente sano (p. ej., una persona sana, de edad y sexo similares). En algunas modalidades, el paciente tiene niveles normales de NT-proBNP. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 100 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 150 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 200 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 300 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 400 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 500 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 1000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 3000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 5000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 10.000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 15.000 pg/ml. En algunas modalidades, el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 20.000 pg/ml.

En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método

disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 55 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 60 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 65 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 70 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 75 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 80 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye los niveles de NT-proBNP a niveles normales. En algunas modalidades, el nivel normal de NT-proBNP es <100 pg/ml.

Hipertrofia del músculo liso

Los pacientes con EPOC a menudo experimentan remodelación de la pared de las vías respiratorias, principalmente en las vías respiratorias pequeñas, lo que provoca un engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias y una obstrucción del flujo aéreo. De manera similar, la hipertrofia del músculo liso bronquial, caracterizada por un aumento de las células del músculo liso y un engrosamiento de la capa de músculo liso alrededor de las vías respiratorias, es una característica de la remodelación de la pared de las vías respiratorias en estados patológicos similares al asma crónica. En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido, que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128,

129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método disminuye la hipertrofia del músculo liso.

En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 50 %.

Calidad de vida

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método mejora la calidad de vida de un paciente.

En algunas modalidades, la calidad de vida del paciente se mide utilizando Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). CAMPHOR es una medida de resultado informada por el paciente, la cual es específica de la enfermedad que evalúa la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar. Existen tres dimensiones de CAMPHOR que evalúan los síntomas, el funcionamiento y la calidad de vida. La escala de calidad de vida (QoL) tiene veinticinco ítems que se centran en socialización, rol, aceptación, autoestima, independencia y seguridad. De manera similar, la dimensión de los síntomas consiste en

veinticinco síntomas divididos en tres subescalas: energía, dificultad para respirar y estado de ánimo. La escala de actividad tiene quince ítems. Las puntuaciones de calidad de vida y síntomas oscilan entre 0 y 25, y las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida. Las puntuaciones de actividad varían de 0 a 30, y las puntuaciones más altas indican más limitaciones físicas. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 1 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 2 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 3 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 4 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 5 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 55 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 60 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 65 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 70 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 75 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 80 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 85 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 90 %. En algunas modalidades, el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 95 %. En algunas modalidades, el método

disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 100 %. En algunas modalidades, la calidad de vida del paciente mejora según lo medido utilizando Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR).

Función ventricular

5 En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para mejorar o mantener la función ventricular (p. ej., función ventricular izquierda o función ventricular derecha). En algunas modalidades, el método mejora la función ventricular derecha en el paciente. En algunas modalidades, la mejora en la función ventricular derecha se debe a un aumento en el cambio del área fraccional del ventrículo derecho. En algunas modalidades, la mejora en la
10 función ventricular derecha se debe a una disminución en la hipertrofia ventricular derecha. En algunas modalidades, la mejora en la fracción de eyección. En algunas modalidades, la mejora de la hipertrofia ventricular derecha en el paciente.

 En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a pruebas y métodos de diagnóstico para la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión
15 pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)). La ecocardiografía es una herramienta de cribado no invasivo que es útil para determinar la gravedad de la hipertensión pulmonar en un paciente. Mejora o mantenimiento de la función ventricular (p. ej., función ventricular izquierda o función ventricular derecha) se pueden
20 evaluar mediante muchas mediciones ecocardiográficas. Uno de esos enfoques cuantitativos para evaluar la función ventricular es la medición de la excursión sistólica del plano anular tricúspide (TAPSE). TAPSE estima la función sistólica del VD midiendo el nivel de excursión sistólica del anillo de la válvula tricúspide lateral hacia el ápex. Otras mediciones ecocardiográficas que se pueden usar para evaluar el mantenimiento y/o mejoras en la función
25 ventricular incluyen, entre otras, cambio de área fraccional del ventrículo derecho (CAFVD), área telediastólica del ventrículo derecho (ATDVD), área telesistólica del ventrículo derecho (ATSVD), espesor de la pared libre del ventrículo derecho (EPLVD), fracción de eyección del ventrículo derecho (VEFD), acoplamiento de la arteria pulmonar - ventrículo derecho (AP-VD), presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), presión sistólica del ventrículo derecho
30 (PSVD), presión pulmonar tiempo de aceleración arterial (PAAT), velocidad de regurgitación tricúspide (VRT), hipertrofia ventricular izquierda e hipertrofia ventricular derecha.

TAPSE

La excursión sistólica del plano anular tricúspide (TAPSE) se puede obtener mediante ecocardiografía y representa una medida de la función longitudinal del VD. Anteriormente se ha demostrado que TAPSE tiene buenas correlaciones con los parámetros que estiman la función sistólica global del VD. Una TAPSE <17 mm es altamente sugestiva de disfunción sistólica del VD. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una TAPSE inferior a 20 mm. En algunas modalidades, el paciente tiene una TAPSE inferior a 18 mm. En algunas modalidades, el paciente tiene una TAPSE inferior a 16 mm. En algunas modalidades, el paciente tiene una TAPSE inferior a 14 mm. En algunas modalidades, el paciente tiene una TAPSE inferior a 12 mm.

En algunas modalidades, el método aumenta la TAPSE hasta al menos 20 mm. En algunas modalidades, el método aumenta la TAPSE hasta al menos 22 mm. En algunas modalidades, el método aumenta la TAPSE hasta al menos 24 mm. En algunas modalidades, el método aumenta la TAPSE hasta al menos 26 mm. En algunas modalidades, el método aumenta la TAPSE hasta al menos 28 mm. En algunas modalidades, el método aumenta la TAPSE hasta al menos 30 mm.

PSAP y PSVD

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método reduce la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en al menos 10 %.

En algunas modalidades, la PSAP es una PSAP en reposo. En algunas modalidades, la PSAP se determina utilizando la velocidad de regurgitación tricúspide (VRT) y la presión arterial derecha (RA). En algunas modalidades, la PSAP se determina usando la siguiente fórmula:

$$PSAP = TRV^2 \times 4 + \text{presión RA}$$

Se ha demostrado que VRT se correlaciona con PSAP en reposo y con ejercicio. El gradiente de presión entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha se puede calcular utilizando la ecuación de Bernoulli modificada ($\Delta p = 4V^2$).

En algunas modalidades, la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) es igual a PSAP. En algunas modalidades, PSVD se mide en ausencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho. En algunas modalidades, PSVD se determina usando la siguiente fórmula:

$$PSVD = 4V^2 + RAP$$

En la fórmula anterior, V representa la velocidad máxima del chorro regurgitante tricúspide y RAP es la presión auricular derecha media. PSVD se utiliza con frecuencia para estimar la PSAP.

En algunas modalidades, el paciente tiene una presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) superior a 35 mmHg. En algunas modalidades, el método disminuye la PSVD en el paciente. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSVD en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método disminuye la PSVD en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSVD en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método disminuye la PSVD en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSVD en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye la PSVD en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSVD en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método disminuye la PSVD en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSVD en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSVD en el paciente a menos de 25 mmHg.

En algunas modalidades, el paciente tiene una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) superior a 20 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una PSAP superior a 25 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una PSAP de al menos 35 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una PSAP de al menos 40 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una PSAP de al menos 50 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una PSAP de al menos 55 mmHg. En algunas modalidades, el paciente tiene una PSAP de al menos 60 mmHg.

En algunas modalidades, el método disminuye la PSAP en el paciente. En algunas modalidades, el método reduce el PSAP en el paciente en al menos 10 %. En algunas

modalidades, el método disminuye la PSAP en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSAP en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método disminuye la PSAP en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSAP en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye la PSAP en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSAP en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método disminuye la PSAP en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, los métodos reducen la PSAP en el paciente en al menos 50 %.

En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 5 mmHg.

- 10 En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 10 mmHg. En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 15 mmHg. En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 20 mmHg. En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 25 mmHg. En algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente a menos de 25 mmHg. En
- 15 algunas modalidades, el método reduce la PSAP en el paciente a menos de 20 mmHg.

Hipertrofia ventricular derecha

- La hipertrofia ventricular derecha (RVH) es un aumento patológico de la masa muscular del ventrículo derecho en respuesta a una sobrecarga de presión, más comúnmente
- 20 debido a una enfermedad pulmonar grave. Los síntomas de RVH debido a hipertensión pulmonar incluyen dolor torácico por esfuerzo, edema periférico, síncope por esfuerzo y dolor en el cuadrante superior derecho. En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a
- 25 un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114,
- 30 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en el paciente. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 10 %. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 15 %. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 20 %. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 25 %. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 30 %. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 35 %. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 40 %. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 45 %. En algunas modalidades, los métodos disminuyen la hipertrofia ventricular derecha en al menos 50 %.

Índice cardíaco

El índice cardíaco (IC) es una evaluación del gasto cardíaco basada en el tamaño del paciente. Tanto el gasto cardíaco como el índice cardíaco son importantes para determinar si el corazón bombea suficiente sangre y suministra suficiente oxígeno a las células. El índice cardíaco permite comparar la función cardíaca entre individuos de diferentes tamaños. En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método aumenta el índice cardíaco.

En algunas modalidades, el paciente tiene un índice cardíaco inferior a 2,5 l/min/m². En algunas modalidades, el paciente tiene un índice cardíaco inferior a 2,0 l/min/m². En algunas modalidades, el paciente tiene un índice cardíaco inferior a 1,5 l/min/m². En algunas modalidades, el paciente tiene un índice cardíaco inferior a 1,0 l/min/m². En algunas

- modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 0,2 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 0,4 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 0,6 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 0,8 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 1 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 1.2 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 1.4 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 1.6 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 1.8 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente en al menos 2 l/min/m². En algunas modalidades, el método aumenta el IC en el paciente al menos a 2,5 l/min/m².

Gasto cardíaco

- En general, el gasto cardíaco normal en reposo es de aproximadamente 2,5 a 4,2 l/min/m², y el gasto cardíaco puede disminuir casi un 40 % sin desviarse de los límites normales. Un índice cardíaco inferior a aproximadamente 2,5 l/min/m² suele indicar una alteración en el rendimiento cardiovascular. El gasto cardíaco se puede utilizar para calcular el índice cardíaco (p. ej., índice cardíaco = gasto cardíaco/área de superficie corporal). El gasto cardíaco también se puede utilizar para calcular el volumen sistólico (p. ej., volumen sistólico = GC/frecuencia cardíaca). En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un

paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método aumenta el gasto cardíaco.

En algunas modalidades, el paciente tiene un gasto cardíaco inferior a 4 l/min. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 10 %.

En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 0,5 l/min. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 1 l/min. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 1,5 l/min. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 2 l/min. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 2,5 l/min. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 3 l/min. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 3,5 l/min. En algunas modalidades, el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 4 l/min.

Índice fisiológico compuesto (IFC)

El índice fisiológico compuesto (IFC) se puede utilizar para determinar el grado de fibrosis pulmonar. Es difícil predecir el curso clínico de las enfermedades pulmonares fibróticas (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática). Los modelos de IFC se pueden utilizar como un predictor de la progresión de la enfermedad fibrótica. En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una

o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método disminuye el índice fisiológico compuesto.

En algunas modalidades, el paciente tiene un IFC superior a 15. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 20. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 25. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 30. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 35. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 40. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 45. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 50. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 55. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 60. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 65. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 70. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 75. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el paciente tiene un IFC superior a 80. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 10 %. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 15 %. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 20 %. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 25 %. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 30 %. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 35 %. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 40 %. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 45 %. En algunas modalidades, el método disminuye el IFC en el paciente en un 50 %. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 70. En

algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 65. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 60. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 55. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 50. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 45. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 40. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 35. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 30. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 25. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 20. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 15. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 10. En algunas modalidades, el método reduce el IFC a menos de 5.

Saturación de oxígeno en reposo

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método aumenta la saturación de oxígeno arterial.

En algunas modalidades, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 95 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 90 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 85 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 80 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 75 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 70 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 65 %. En algunas modalidades de los métodos

descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 60 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 55 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 50 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 45 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 40 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 35 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 30 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en un paciente. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 5 %.

En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 55 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 60 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 65 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 70 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 75 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 80 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 85 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 90 %. En algunas modalidades, el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 95 %. En algunas modalidades, la saturación de oxígeno arterial se mide en reposo.

Capacidad de ejercicio (6MWD Y BDI)

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de hipertensión pulmonar

asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde los métodos aumentan la capacidad de ejercicio en el paciente.

Se puede utilizar cualquier medida adecuada de capacidad de ejercicio. Por ejemplo, la capacidad de ejercicio en una prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), que mide qué distancia puede caminar el sujeto en 6 minutos, es decir, la distancia de caminata de 6 minutos (6MWD), se utiliza con frecuencia para evaluar la gravedad de la hipertensión pulmonar y la progresión de la enfermedad. BDI es una escala numérica para evaluar la disnea percibida (malestar respiratorio) y se puede usar para medir la capacidad de ejercicio. Mide el grado de dificultad para respirar, por ejemplo, después de completar la 6MWT, donde un BDI de 0 indica que no hay dificultad para respirar y 10 indica dificultad para respirar máxima. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 550 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 550 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 500 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 450 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 400 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 350 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 300 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 250 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 200 metros. En algunas modalidades, el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 150 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 10 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 15 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 20 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 25 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del

paciente en al menos 30 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 35 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 40 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 45 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del

5 paciente en al menos 50 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 55 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 60 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 65 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 70 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del

10 paciente en al menos 75 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 80 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 85 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 90 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 95 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del

15 paciente en al menos 100 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 125 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 150 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 175 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 200 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del

20 paciente en al menos 250 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 300 metros. En algunas modalidades, el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 400 metros.

En algunas modalidades, el método aumenta la capacidad de ejercicio del paciente. En algunas modalidades el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 0,5 puntos

25 de índice. En algunas modalidades, el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 1 punto de índice. En algunas modalidades, el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 1,5 puntos de índice. En algunas modalidades, el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 2 puntos de índice. En algunas modalidades, el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 2,5 puntos de índice. En algunas

30 modalidades, el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 3 puntos de índice. En algunas modalidades, el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 3,5 puntos de índice. En algunas modalidades, el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 4 puntos de índice. En algunas modalidades, el paciente tiene un

reduce el BDI del paciente en al menos 9,5 puntos de índice. En algunas modalidades, el método reduce el BDI del paciente en al menos 10 puntos de índice.

Prueba de función pulmonar

5 En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95
10 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde los métodos mejoran la función pulmonar del paciente.

15 La espirometría, o medición de la respiración, es una prueba importante de la función pulmonar que puede determinar el volumen y/o la velocidad (flujo) del aire que inhala y exhala un sujeto. Un espirómetro se utiliza para medir la capacidad vital forzada (CVF) (medida en litros y/o porcentaje del previsto) en una prueba de volumen espiratorio forzado (VEF), entre otras características. En una prueba de VEF, un sujeto respira profundamente y exhala hacia
20 un sensor con tanta fuerza y durante el mayor tiempo posible (p. ej., al menos 6 segundos). La inhalación también se puede comprobar mediante espirometría. Por lo general, una prueba de VEF se repite al menos tres veces para garantizar la precisión. Generalmente se considera que los rangos “normales” de CVF están entre el 80 % y el 100 % de lo previsto. “De lo previsto” se refiere a informar los resultados del sujeto como un porcentaje de los valores previstos
25 conocidos para un sujeto sano de características similares (p. ej., altura, sexo, edad, raza, peso). Otras mediciones que se pueden tomar incluyen, entre otras, VEF₁, en donde CVF se mide dentro del primer segundo de la exhalación forzada y/o el flujo espiratorio forzado (FEF), que mide el flujo de aire que sale del pulmón durante la porción media de la espiración forzada. También suele calcularse una relación de VEF₁/CVF.

30 En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) superior al 70 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene un volumen

espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) del 60 % al 69 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) del 50 % al 59 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) del 35 % al 49 %. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) inferior al 35 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 5 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 60 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 65 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 70 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 75 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 80 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 85 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 90 %. En algunas modalidades, el método aumenta el VEF₁ al menos al 95 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad vital forzada (CVF) superior al 80 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad vital forzada (CVF) superior al 70 %.

En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad vital forzada (CVF) del 60 % al 69 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad vital forzada (CVF) del 50 % al 59 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad vital forzada (CVF) del 35 % al 49 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad vital forzada (CVF) inferior al 35 %.

En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 5 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 10 %. En algunas

modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF hasta al menos el 60 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF hasta al menos el 65 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF hasta al menos el 70 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF hasta al menos el 75 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF hasta al menos el 80 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF hasta al menos el 85 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF hasta al menos el 90 %. En algunas modalidades, el método aumenta la CVF hasta al menos el 95 %.

Coeficiente de transferencia de monóxido de carbono Kco

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde los métodos aumentan la capacidad de difusión de monóxido de carbono del paciente.

La capacidad de difusión del monóxido de carbono o DL_{CO} se puede utilizar junto con la espirometría y la evaluación del volumen pulmonar para diagnosticar la enfermedad pulmonar subyacente (p. ej., espirometría normal y volúmenes pulmonares asociados con disminución de DL_{CO} puede sugerir anemia, trastornos vasculares pulmonares, EPI temprana

o enfisema temprano). En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 60 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 55 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 50 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 45 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 40 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 35 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 30 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 25 %. En algunas modalidades, el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 20 %.

En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 5 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 50 %. En algunas modalidades el método aumenta la DL_{CO} hasta al menos el 40 %. En algunas modalidades el método aumenta la DL_{CO} hasta al menos el 45 %. En algunas modalidades el método aumenta la DL_{CO} hasta al menos el 50 %. En algunas modalidades el método aumenta la DL_{CO} hasta al menos el 55 %. En algunas modalidades el método aumenta la DL_{CO} hasta al menos el 60 %. En algunas modalidades el método aumenta la DL_{CO} hasta al menos el 65 %.

Fibrosis pulmonar

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de hipertensión pulmonar

asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde los métodos disminuyen la fibrosis pulmonar en el paciente.

En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 50 %.

Supervivencia libre de trasplantes

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde los métodos aumentan la supervivencia libre de trasplante en el paciente.

En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método aumenta la

supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 20 %. En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 50 %.

Muerte

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido. que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde los métodos reducen el riesgo de muerte.

En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 10 %. En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 15 %. En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 20 %. En algunas

modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 25 %. En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 30 %. En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 35 %. En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 40 %. En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 45 %. En algunas modalidades, el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en al menos 50 %.

Terapias combinadas

Opcionalmente, los métodos descritos en el presente documento para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)), en particular para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la

combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)), puede comprender además administrar al paciente una o más terapias de apoyo o agentes activos adicionales para tratar la enfermedad pulmonar. hipertensión asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)). Por ejemplo, al

5 paciente también se le pueden administrar una o más terapias de apoyo o agentes activos seleccionados del grupo que consiste en: nitratos, hidralazina, piridonas (p. ej., pirfenidona), inhibidores de la tirosina quinasa de molécula pequeña (p. ej., nintedanib), prostaciclina y derivados de la misma (p. ej., epoprostenol, treprostinil e iloprost); agonistas del receptor de prostaciclina (p. ej., selexipag); antagonistas del receptor de endotelina (p. ej., telina, ambrisentan, macitentan, darusentan y bosentan); bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipino, diltiazem y nifedipino); anticoagulantes (p. ej., warfarina); diuréticos; terapia de oxígeno; septostomía auricular; tromboendarterectomía pulmonar; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej., sildenafil y tadalafil); activadores de la guanilato ciclasa soluble

10 (p. ej., cinaciguat, vericiguat y riociguat); inhibidores de ASK-1 (p. ej., CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-nafto[1,2,3-de]quinilina-2,7-dionas, NQDI-1; 2-tioxotiazolidinas, 5-bromo-3-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidina-5-iliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona); antagonistas de NF- κ B (p. ej., dh404, epóxido de CDDO; 2,2-difluoropropionamida; imidazol C28 (CDDO-Im); ácido 2-ciano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oico (CDDO); ácido 3-acetiloleanólico; ácido 3-

15 trifluoroacetiloleanólico; 28-metil-3-acetiloleanano; 28-metil-3-trifluoroacetiloleanano; ácido 28-metiloxioleanólico; SZC014; SCZ015; SZC017; derivados PEGilados de ácido oleanólico; ácido 3-O-(beta-D-glucopiranosil)oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosil de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosil de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[alpha-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosil de ácido 3-O-[alfa-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; ácido 28-O-beta-D-glucopiranosil-oleanólico; ácido 3-O-beta-D-glucopiranosil (1-->3)-beta-D-glucopiranosidurónico (CS1); ácido oleanólico; ácido 3-O-beta-D-glucopiranosil(1-->3)-beta-D-glucopiranosidurónico (CS2); 3,11-dioxoolean-12-en-28-olato de metilo (DIOXOL); ZCVI₄-2; 3-dehidro-oxi-1,2,5-oxadiazolo[3',4':2,3]oleanolato) de bencilo, oxigenoterapia, trasplante de pulmón y/o corazón. En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además la administración al paciente

20

25

30

de pirfenidona. En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además la administración al paciente de nintedanib. En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además la administración al paciente de prostaciclina parental. En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al paciente una terapia de apoyo adicional o un agente activo adicional (es decir, terapia doble) para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)). En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al paciente dos terapias de apoyo adicionales o agentes activos adicionales (es decir, terapia triple) para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)). En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al paciente tres terapias de apoyo adicionales o agentes activos adicionales (es decir, terapia cuádruple) para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)).

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al paciente un antagonista de angiotensina (p. ej., bloqueador de los receptores de angiotensina, ARB). En algunas modalidades, a un paciente se le administra además uno o más ARB seleccionados del grupo que consiste en losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, fimasartán, azilsartán, salprisartán y telmisartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra losartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra irbesartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra olmesartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra candesartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra valsartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra fimasartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra azilsartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra salprisartán. En algunas modalidades, a un paciente se le administra telmisartán.

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al paciente uno o más inhibidores de ACE. En algunas modalidades, el o los inhibidores de ACE se seleccionan del grupo que consiste en benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril (p. ej., ramipen), trandolapril y zofenopril. En algunas modalidades, a un paciente se le administra benazepril. En algunas modalidades, a un paciente se le administra captopril. En algunas modalidades, a un paciente se le administra enalapril. En algunas modalidades, a un paciente se le administra lisinopril. En algunas modalidades, a un paciente se le administra perindopril. En algunas modalidades, a un paciente se le administra ramipril. En algunas modalidades, a un paciente se le administra trandolapril. En algunas modalidades, a un paciente se le administra zofenopril. En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además administrar al paciente un ARB y un inhibidor de ACE. En algunas modalidades, un enfoque alternativo al antagonismo de la angiotensina es combinar un inhibidor de ACE y/o ARB con un antagonista de aldosterona.

En algunas modalidades, la o las terapias de apoyo o agentes activos adicionales para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) se administran antes de la administración del polipéptido de ActRII. En algunas modalidades, la o las terapias de apoyo o agentes activos adicionales para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) se administran en combinación con el polipéptido de ActRII. En algunas modalidades, la o las más terapias de apoyo o agentes activos adicionales para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) se administran después de la administración del polipéptido de ActRII.

Clases funcionales

Hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CPFE)) al inicio del estudio puede ser leve, moderada o grave, según lo medido, por ejemplo, por la

Organización Mundial de la Salud (OMS) clase funcional, que es una medida de la gravedad de la enfermedad en pacientes con hipertensión pulmonar. La clasificación funcional de la OMS es una adaptación del sistema de la New York Heart Association (NYHA) y se utiliza habitualmente para evaluar cualitativamente la tolerancia a la actividad, por ejemplo en el

5 seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (Rubin (2004) Chest 126:7-10). En el sistema de la OMS se reconocen cuatro clases funcionales: Clase Funcional I: hipertensión pulmonar sin que resulte limitación de la actividad física; la actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga indebidas, dolor en el pecho o casi síncope; Clase Funcional II: hipertensión pulmonar que resulta en una ligera limitación de la actividad física;

10 paciente cómodo en reposo; la actividad física ordinaria provoca disnea o fatiga indebidas, dolor en el pecho o casi síncope; Clase Funcional III: hipertensión pulmonar que resulta en una marcada limitación de la actividad física; paciente cómodo en reposo; una actividad menor a la ordinaria causa disnea o fatiga indebida, dolor en el pecho o casi síncope; Clase Funcional IV: hipertensión pulmonar que resulta en incapacidad para realizar cualquier actividad física

15 sin síntomas; el paciente manifiesta signos de insuficiencia cardíaca derecha; puede haber disnea y/o fatiga incluso en reposo; el malestar aumenta con cualquier actividad física. En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la Organización Mundial de la Salud (OMS). En algunas modalidades, el método previene o

20 reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional I a la hipertensión pulmonar de la Clase II, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional II a la hipertensión pulmonar de la Clase III, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método previene o reduce la progresión

25 de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional III a la hipertensión pulmonar de la Clase IV, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la de hipertensión pulmonar de la Clase IV a la hipertensión pulmonar

30 de la Clase III, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase III a la hipertensión pulmonar de la Clase II, tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase II a la de hipertensión pulmonar de la Clase I, tal como lo reconoce la OMS.

En algunas modalidades, la divulgación se refiere a métodos para prevenir o reducir la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido de ActRII (p. ej., una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a una secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1). En algunas modalidades, la reducción en la progresión de la Clase Funcional es un retraso en la progresión de la Clase Funcional. En algunas modalidades, el método se refiere a prevenir o disminuir la progresión de la clase funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se refiere a un paciente que tiene hipertensión pulmonar de la Clase Funcional I tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con prevenir o reducir la progresión del paciente desde la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional I a la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional II tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se refiere a un paciente que tiene hipertensión pulmonar de la Clase Funcional II tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con prevenir o reducir la progresión del paciente desde la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional II a la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional III tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se refiere a un paciente que tiene hipertensión pulmonar de la Clase Funcional III tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con prevenir o reducir la progresión del paciente desde la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional III a la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional IV tal como lo reconoce la OMS.

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para promover o aumentar la regresión de la clase funcional de la hipertensión pulmonar en una hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquier uno de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el paciente tiene hipertensión pulmonar de la Clase Funcional

I, Clase Funcional II, Clase Funcional III o Clase Funcional IV tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se refiere a un paciente que tiene hipertensión pulmonar de la Clase Funcional II tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con promover la regresión del paciente desde la hipertensión pulmonar de la Clase

5 Funcional II a la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional I tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se refiere a un paciente que tiene hipertensión pulmonar de la Clase Funcional III tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con promover la regresión del paciente desde hipertensión pulmonar de la Clase

10 Funcional III a la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional II tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con promover la regresión del paciente desde la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional III a la hipertensión pulmonar de la Clase

15 Funcional I tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se refiere a un paciente que tiene hipertensión pulmonar de la Clase Funcional IV tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con promover la regresión del paciente desde la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional IV a la hipertensión pulmonar de la Clase

20 Funcional III tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con promover la regresión del paciente desde la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional IV a la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional II tal como lo reconoce la OMS. En algunas modalidades, el método se relaciona con promover la regresión del paciente desde la

hipertensión pulmonar de la Clase Funcional IV a la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional I tal como lo reconoce la OMS.

En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba después de que el paciente ha recibido 4 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba

25 después de que el paciente ha recibido 8 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba después de que el paciente ha recibido 12 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas

30 modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba después de que el paciente ha recibido 16 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba después de que el paciente ha recibido 20 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional

se prueba después de que el paciente ha recibido 22 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba después de que el paciente ha recibido 24 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba después de que el paciente ha recibido 26 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba después de que el paciente ha recibido 28 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la regresión de la clase funcional se prueba después de que el paciente ha recibido 48 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento.

Efecto terapéutico sostenido

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar de manera sostenida, que comprende administrar a un paciente que lo necesita un medicamento eficaz. cantidad de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, la forma sostenida comprende un efecto terapéutico persistente después de la reducción en la administración de un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la forma sostenida comprende un efecto terapéutico persistente después de la retirada de la administración de un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el efecto terapéutico persistente se relaciona con el mantenimiento de mediciones funcionales o hematológicas a lo largo del tiempo. En algunas modalidades, el efecto terapéutico persistente se mide como una reducción sostenida de la RVP. En algunas modalidades, el nivel de RVP del paciente no aumenta durante al menos 1 semana a al menos 12 semanas después de la suspensión de un tratamiento con polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el nivel de RVP del paciente no aumenta durante al menos 1 semana después de la suspensión de un tratamiento con polipéptido de

ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el nivel de RVP del paciente no aumenta durante al menos 2 semanas después de la suspensión de un tratamiento con polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el nivel de RVP del paciente no aumenta durante al menos 3 semanas después de la suspensión de un tratamiento con polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el nivel de RVP del paciente no aumenta durante al menos 4 semanas después de la suspensión de un tratamiento con polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el nivel de RVP del paciente no aumenta durante al menos 5 semanas después de la suspensión de un tratamiento con polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el nivel de RVP del paciente no aumenta durante al menos 6 semanas después de la suspensión de un tratamiento con polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el nivel de RVP del paciente no aumenta durante al menos 1 mes a al menos 6 meses después de la suspensión de un tratamiento con polipéptido de ActRII descrito en el presente documento.

En ciertos aspectos, la divulgación se refiere a métodos para tratar o prevenir la remodelación cardiopulmonar asociada con la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE)) en un paciente, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido de ActRIIA, en donde dicho método ralentiza el remodelado cardíaco y/o revierte el remodelado cardíaco. En algunas modalidades, la reversión es una reversión sostenida. En algunas modalidades, la remodelación cardíaca es remodelación del ventrículo. En algunas modalidades, la remodelación del ventrículo es remodelación del ventrículo izquierdo. En algunas modalidades, la remodelación del ventrículo es remodelación del ventrículo derecho. En algunas modalidades, la remodelación cardíaca es dilatación ventricular. En algunas modalidades, el método disminuye el final de la diástole del tabique interventricular. En algunas modalidades, el método disminuye el final de la diástole de la pared posterior.

En algunas modalidades, se pueden usar mediciones ecocardiográficas para evaluar el efecto terapéutico persistente. En algunas modalidades, las mediciones ecocardiográficas incluyen, entre otras, cambio de área fraccional del VD (CAFVD), PAPs, velocidad sistólica del anillo tricúspide (TASV) e índice Tei. En algunas modalidades, un paciente tratado con un polipéptido de ActRIIA descrito en el presente documento muestra un efecto terapéutico

persistente. En algunas modalidades, el efecto terapéutico persistente da como resultado una menor intrusión de la pared ventral en el ventrículo izquierdo. En algunas modalidades, el efecto terapéutico persistente da como resultado un aumento en el cambio del área fraccional del ventrículo derecho (CAFVD).

5 Medición de varios parámetros a lo largo del tiempo

En ciertas modalidades, la o las mediciones de hipertensión pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar (p. ej., la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE))) descritas en el presente documento se pueden medir durante varios períodos de tiempo de tratamiento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 4 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 8 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 12 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 16 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 20 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 22 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 24 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 26 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas

modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 28 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento. En algunas modalidades, una o más de las mediciones de hipertensión pulmonar descritas en el presente documento se miden después de que el paciente ha recibido 48 semanas de tratamiento utilizando un polipéptido de ActRII descrito en el presente documento.

5. Composiciones farmacéuticas y modos de administración

En ciertas modalidades, los métodos terapéuticos de la divulgación incluyen administrar la composición de forma sistémica o local como un implante o dispositivo. Cuando se administra, la composición terapéutica para el uso en esta divulgación está en una forma fisiológicamente aceptable sustancialmente libre de pirógenos o libre de pirógenos. Agentes terapéuticamente útiles distintos de los polipéptidos de ActRII que también se pueden incluir opcionalmente en la composición como se describe anteriormente, se pueden administrar simultánea o secuencialmente con los compuestos en cuestión en los métodos descritos en el presente documento.

Normalmente, los agentes terapéuticos proteicos descritos en el presente documento se administrarán por vía parenteral y, en particular, por vía intravenosa o subcutánea. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden comprender uno o más polipéptidos de ActRII en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso, que puede contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor destinado o agentes de suspensión o espesantes. Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen agua, etanol, polioles (como por ejemplo glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, como por ejemplo aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como por ejemplo el oleato de etilo. Una fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, como por ejemplo lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones se pueden presentar en envases sellados de dosis unitarias o multidosis, como por ejemplo ampollas y viales, y se

pueden almacenar en una condición deshidratada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición de un excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos, gránulos y pastillas estériles del tipo descrito en el presente documento.

Las composiciones y formulaciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, como por ejemplo un blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

Además, la composición se puede encapsular o inyectar en una forma para su administración a un sitio de tejido diana. En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención pueden incluir una matriz capaz de administrar uno o más compuestos terapéuticos (p. ej., polipéptidos de ActRII) a un sitio de tejido objetivo, proporcionando una estructura para el tejido en desarrollo y con capacidad óptima para ser reabsorbido en el cuerpo. Por ejemplo, la matriz puede proporcionar una liberación lenta del polipéptido de ActRII. Dichas matrices pueden estar formadas por materiales actualmente en uso para otras aplicaciones médicas implantadas.

La elección del material de la matriz se basa en la biocompatibilidad, biodegradabilidad, propiedades mecánicas, apariencia cosmética y propiedades de la interfaz. La aplicación particular de las composiciones en cuestión definirá la formulación apropiada. Las matrices potenciales para las composiciones pueden ser sulfato de calcio, fosfato tricálcico, hidroxiapatita, ácido poliláctico y polianhídridos biodegradables y químicamente definidos. Otros materiales potenciales son biodegradables y biológicamente bien definidos, como por ejemplo el hueso o el colágeno dérmico. Otras matrices se componen de proteínas puras o componentes de la matriz extracelular. Otras matrices potenciales no son biodegradables y están químicamente definidas, como por ejemplo hidroxiapatita sinterizada, biovidrio, aluminatos u otras cerámicas. Las matrices pueden estar compuestas de combinaciones de cualquiera de los tipos de materiales mencionados anteriormente, como por ejemplo ácido poliláctico e hidroxiapatita o colágeno y fosfato tricálcico. Las biocerámicas se pueden modificar en su composición, como por ejemplo en el caso del aluminato-fosfato de calcio y su procesamiento para alterar el tamaño de los poros, el tamaño de las partículas, la forma de las partículas y la biodegradabilidad.

En ciertas modalidades, los métodos de la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, grageas para chupar (utilizando una base saborizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, como por ejemplo gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un agente como principio activo. También se puede administrar un agente en forma de bolo, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), uno o más compuestos terapéuticos de la presente invención se pueden mezclar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, como por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, como por ejemplo glicerol; (4) agentes desintegrantes, como por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardadores de solución, como por ejemplo parafina; (6) aceleradores de absorción, como por ejemplo compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, como por ejemplo caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, como por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tampón. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la materia, como por ejemplo agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-

butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes como por ejemplo agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las composiciones de la invención también pueden contener adyuvantes, como por ejemplo conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos, como por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, como por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Se entiende que el régimen de dosificación lo determinará el médico tratante, considerando diversos factores que modifican la acción de los compuestos en cuestión de la divulgación (p. ej., polipéptidos de ActRII). Los diversos factores incluyen, entre otros, edad, sexo y dieta del paciente, gravedad de la enfermedad, momento de la administración y otros factores clínicos. Opcionalmente, la dosificación puede variar con el tipo de matriz utilizada en la reconstitución y los tipos de compuestos en la composición. En algunas modalidades, los parámetros hematológicos de un paciente se pueden controlar mediante evaluaciones periódicas para determinar si tiene niveles de glóbulos rojos y/o niveles de hemoglobina superiores a los normales. (p. ej., niveles de hemoglobina > 16,0 g/dl o niveles de hemoglobina > 18,0 g/dl). En algunas modalidades, los pacientes que tienen niveles de glóbulos rojos y/o niveles de hemoglobina más altos de lo normal, pueden recibir una dosis retrasada o reducida hasta que los niveles hayan vuelto a un nivel normal o aceptable.

La probabilidad de que un paciente tenga niveles de hemoglobina superiores a 18 g/dl o aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl puede ser mayor durante el tratamiento inicial

con un polipéptido de ActRII. En ciertas modalidades, se puede utilizar un régimen de dosificación para prevenir, mejorar o disminuir los cambios adversos en los niveles de hemoglobina. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran usando un régimen de dosificación. En algunas modalidades, el método

5 comprende administrar un régimen de dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de ActRII como se describe en el presente documento a un paciente, que comprende una primera dosis de entre 0,1 mg/kg y 1,0 mg/kg de dicho polipéptido durante un primer período de tiempo, y una segunda dosis de entre 0,1 mg/kg y 1,0 mg/kg de dicho polipéptido administrada posteriormente durante un segundo periodo de tiempo. En algunas

10 modalidades, el método comprende administrar un régimen de dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de ActRII como se describe en el presente documento a un paciente, que comprende una primera dosis de entre 0,1 mg/kg y 1,0 mg/kg de dicho polipéptido durante un primer período de tiempo, una segunda dosis de entre 0,1 mg/kg y 1,0 mg/kg de dicho polipéptido administrada durante un segundo periodo de tiempo, y una

15 tercera dosis de entre 0,1 mg/kg y 1,0 mg/kg de dicho polipéptido administrada posteriormente durante un tercer periodo de tiempo. En algunas modalidades, la primera dosis de polipéptido de ActRII se administra a un paciente en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 0,4 mg/kg. En algunas modalidades, la primera dosis de polipéptido de ActRII se administra a un paciente a una dosis de 0,3 mg/kg. En algunas modalidades, la

20 segunda dosis de polipéptido de ActRII se administra a un paciente en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 0,8 mg/kg. En algunas modalidades, la segunda dosis de polipéptido de ActRII se administra a un paciente a una dosis de 0,7 mg/kg. En algunas modalidades, la tercera dosis de polipéptido de ActRII se administra a un paciente en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 0,4 mg/kg. En algunas

25 modalidades, la tercera dosis del polipéptido de ActRII se administra a un paciente a una dosis de 0,3 mg/kg.

En algunas modalidades, el régimen de dosificación comprende administrar una primera dosis de polipéptido de ActRII a un paciente en una cantidad de 0,3 mg/kg seguido de la administración de una segunda dosis de polipéptido de ActRII al paciente en una cantidad

30 de 0,7 mg/kg. En algunas modalidades, el régimen de dosificación comprende administrar una primera dosis de polipéptido de ActRII a un paciente en una cantidad de 0,3 mg/kg, administrar una segunda dosis de polipéptido de ActRII a un paciente en una cantidad de 0,7 mg/kg y administrar una tercera dosis de polipéptido de ActRII al paciente en una cantidad de 0,3

mg/kg. En algunas modalidades, la segunda dosis excede la primera dosis. En algunas modalidades, la primera dosis excede la segunda dosis. En algunas modalidades, la tercera dosis supera la segunda dosis. En algunas modalidades, la segunda dosis supera la tercera dosis. En algunas modalidades, el primer período de tiempo es de al menos 3 semanas. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es de al menos 3 semanas. En algunas modalidades, el tercer período de tiempo es de al menos 3 semanas. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es de al menos 21 semanas. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es de al menos 45 semanas. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo excede el primer período de tiempo. En algunas modalidades, el tercer período de tiempo excede el primer período de tiempo. En algunas modalidades, el tercer período de tiempo excede el segundo período de tiempo.

En algunas modalidades, el cambio en la dosificación entre la primera dosis y la segunda dosis lo determina el médico tratante considerando varios factores (p. ej., niveles de hemoglobina). En algunas modalidades, el cambio en la dosificación entre la segunda dosis y la tercera dosis lo determina el médico tratante considerando varios factores (p. ej., niveles de hemoglobina). En algunas modalidades, los diversos factores incluyen, entre otros, el cambio del paciente en los parámetros hematológicos durante un período de tiempo. En algunas modalidades, los parámetros hematológicos de un paciente se controlan para determinar si tiene niveles de glóbulos rojos y/o niveles de hemoglobina superiores a los normales. (p. ej., niveles de hemoglobina > 16,0 g/dl o niveles de hemoglobina > 18,0 g/dl). En algunas modalidades, los parámetros hematológicos de un paciente se monitorean para determinar si tienen un aumento mayor de lo normal en los niveles de hemoglobina durante un período de tiempo (p. ej., aumento del nivel de hemoglobina de >2 g/dl en menos de 3 semanas). En algunas modalidades, la dosis del paciente de un polipéptido de ActRII como se describe en el presente documento disminuirá (p. ej., disminución de la dosis de 0,7 mg/kg a 0,3 mg/kg) si uno o más de los parámetros hematológicos del paciente antes o durante el tratamiento son anormales. En algunas modalidades, la dosis del paciente de un polipéptido de ActRII como se describe en el presente documento se mantendrá (p. ej., mantenido en 0,3 mg/kg o 0,7 mg/kg) si uno o más de los parámetros hematológicos del paciente antes o durante el tratamiento son anormales.

En algunas modalidades, el régimen de dosificación previene, mejora o disminuye los efectos adversos del polipéptido de ActRII. En algunas modalidades, la administración de un polipéptido de ActRII de acuerdo con el régimen de dosificación proporcionado en el presente documento da como resultado una disminución de los efectos secundarios adversos. En

algunas modalidades, la administración de un polipéptido de ActRII de acuerdo con el régimen de dosificación proporcionado en el presente documento disminuye la probabilidad de tener niveles de hemoglobina superiores a 18 g/dl durante el primer período de tiempo. En algunas modalidades, la administración de un polipéptido de ActRII de acuerdo con el régimen de dosificación proporcionado en el presente documento disminuye la probabilidad de tener niveles de hemoglobina superiores a 18 g/dl durante el primer período de tiempo. En algunas modalidades, la administración de un polipéptido de ActRII de acuerdo con el régimen de dosificación proporcionado en el presente documento disminuye la probabilidad de aumentar los niveles de hemoglobina en más de 2 g/dl durante el primer período de tiempo. En algunas modalidades, la administración de un polipéptido de ActRII de acuerdo con el régimen de dosificación proporcionado en el presente documento disminuye la probabilidad de aumentar los niveles de hemoglobina en más de 2 g/dl en las primeras 3 semanas de tratamiento.

En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran en un rango de dosificación de 0,1 mg/kg a 2,0 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,1 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,2 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,3 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,4 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,5 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,6 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,7 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,8 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 0,9 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,0 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,1 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,2 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,3 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,4 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,5 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,6 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,7 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran

a 1,8 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 1,9 mg/kg. En algunas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran a 2,0 mg/kg.

En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran una vez al día. En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran dos veces al día. En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran una vez a la semana. En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran dos veces a la semana. En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran tres veces a la semana. En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran cada dos semanas. En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran cada tres semanas. En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran cada cuatro semanas. En ciertas modalidades, los polipéptidos de ActRII de la divulgación se administran cada mes.

En ciertas modalidades, la presente invención también proporciona terapia génica para la producción *in vivo* de polipéptidos de ActRII. Esta terapia lograría su efecto terapéutico mediante la introducción de las secuencias de polinucleótidos del polipéptido de ActRII en células o tejidos que tienen los trastornos enumerados anteriormente. La administración de secuencias de polinucleótidos del polipéptido de ActRII se puede lograr usando un vector de expresión recombinante como por ejemplo un virus quimérico o un sistema de dispersión coloidal. Se pueden usar liposomas dirigidos para la administración terapéutica de secuencias de polinucleótidos del polipéptido de ActRII.

Diversos vectores virales que se pueden utilizar para terapia génica como se enseña en el presente documento incluyen adenovirus, virus del herpes, vaccinia o, preferiblemente, un virus de ARN como por ejemplo un retrovirus. Preferiblemente, el vector retroviral es un derivado de un retrovirus murino o aviar. Ejemplos de vectores retrovirales en los que se puede insertar un único gen extraño incluyen, entre otros: Virus de la leucemia murina de Moloney (MoMuLV), virus del sarcoma murino de Harvey (HaMuSV), virus del tumor mamario murino (MuMTV) y virus del sarcoma de Rous (RSV). Varios vectores retrovirales adicionales pueden incorporar múltiples genes. Todos estos vectores pueden transferir o incorporar un gen para un marcador seleccionable de modo que las células transducidas se puedan identificar y generar. Los vectores retrovirales se pueden hacer específicos para un objetivo uniendo, por ejemplo, un azúcar, un glicolípido o una proteína. La focalización se puede lograr mediante el

uso de un anticuerpo. Las personas con conocimientos básicos en la materia reconocerán que se pueden insertar secuencias de polinucleótidos específicas en el genoma retroviral o unir las a una envoltura viral para permitir la administración específica del vector retroviral que contiene el polipéptido de ActRII. En una modalidad, el vector está dirigido a hueso o cartílago.

Alternativamente, las células de cultivo de tejidos se pueden transfectar directamente con plásmidos que codifican los genes estructurales retrovirales gag, pol y env, mediante transfección con fosfato de calcio convencional. Luego, estas células se transfectan con el plásmido vector que contiene los genes de interés. Las células resultantes liberan el vector retroviral en el medio de cultivo.

Otro sistema de administración dirigida para polinucleótidos polipeptídicos de ActRII es un sistema de dispersión coloidal. Los sistemas de dispersión coloidal incluyen complejos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, perlas y sistemas basados en lípidos que incluyen emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mixtas y liposomas. Un sistema coloidal de esta invención es un liposoma. Los liposomas son vesículas de membrana artificiales que son útiles como vehículos de administración in vitro e in vivo. El ARN, el ADN y los viriones intactos pueden encapsularse dentro del interior acuoso y entregarse a las células en una forma biológicamente activa (ver por ejemplo, Fraley, *et al.*, Trends Biochem. Sci., 6:77, 1981). Se conocen en la materia métodos para la transferencia génica eficaz utilizando un vehículo liposómico, ver por ejemplo, Mannino *et al.*, Biotechniques, 6:682, 1988. La composición del liposoma suele ser una combinación de fosfolípidos, normalmente en combinación con esteroides, especialmente colesterol. También se pueden usar otros fosfolípidos u otros lípidos. Las características físicas de los liposomas dependen del pH, la fuerza iónica y la presencia de cationes divalentes.

Ejemplos de lípidos útiles en la producción de liposomas incluyen compuestos de fosfatidilo, como por ejemplo fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingolípidos, cerebrósidos y gangliósidos. Los fosfolípidos ilustrativos incluyen fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y distearoilfosfatidilcolina de huevo. El direccionamiento a liposomas también es posible basándose, por ejemplo, en la especificidad de órganos, especificidad de células y especificidad de orgánulos, y se conoce en la materia.

La divulgación proporciona formulaciones que se pueden variar para incluir ácidos y bases para ajustar el pH; y agentes tampón para mantener el pH dentro de un rango estrecho.

6. Kits

5 La divulgación proporciona un kit que comprende un polipéptido liofilizado y un dispositivo de inyección. En ciertas modalidades, el polipéptido liofilizado comprende un polipéptido de ActRII (p. ej., un polipéptido que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntico a los aminoácidos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1), o fragmentos, variantes funcionales o
10 formas modificadas de los mismos. En ciertas modalidades, el polipéptido liofilizado se une a uno o más ligandos seleccionados del grupo que consiste en activina A, activina B y GDF11. En ciertas modalidades de este tipo, el polipéptido liofilizado se une además a uno o más ligandos seleccionados del grupo que consiste en BMP10, GDF8 y BMP6. En ciertas modalidades, el polipéptido liofilizado se une a activina y/o GDF11.

15 En algunas modalidades, el polipéptido liofilizado comprende un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una porción de un polipéptido que comienza en un residuo correspondiente a cualquiera de aminoácidos 21 a 30 (p. ej., comenzando en
20 cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30) de SEQ ID NO: 1 y terminando en una posición correspondiente a cualquiera de los aminoácidos 110 a 135 (p. ej., terminando en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135) de SEQ ID NO: 1. En ciertas modalidades de este tipo, el polipéptido comprende una secuencia de
25 aminoácidos que es al menos 90 %, 95 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1, en donde el polipéptido se une a activina y/o GDF11. En ciertas modalidades, el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1. En otras modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 30 a 110
30 de SEQ ID NO: 1. En ciertas modalidades, el polipéptido es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 %, 95 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 21 a 135 de SEQ ID NO: 1. En ciertas modalidades, el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos correspondiente a los

residuos 21 a 135 de SEQ ID NO: 1. En otras modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 21 a 135 de SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el polipéptido liofilizado comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En ciertas modalidades, el polipéptido consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En otras modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.

En algunas modalidades, el polipéptido liofilizado comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3. En ciertas modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3. En otras modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3.

En ciertas modalidades de lo anterior, el polipéptido liofilizado comprende una proteína de fusión que comprende además un dominio Fc de una inmunoglobulina. En ciertas modalidades, el dominio Fc de la inmunoglobulina es un dominio Fc de una inmunoglobulina IgG1. En otras modalidades, la proteína de fusión comprende además un dominio enlazador colocado entre el dominio polipeptídico y el dominio Fc de la inmunoglobulina. En ciertas modalidades, el dominio enlazador se selecciona del grupo que consiste en: TGGG (SEQ ID NO: 20), TGGGG (SEQ ID NO: 18), SGGGG (SEQ ID NO: 19), GGGGS (SEQ ID NO: 22), GGG (SEQ ID NO: 16), GGGG (SEQ ID NO: 17) y SGGG (SEQ ID NO: 21). En ciertas modalidades, el dominio enlazador comprende TGGG (SEQ ID NO: 20).

En ciertas modalidades, el polipéptido liofilizado comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En ciertas modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En otras modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.

En ciertas modalidades, el polipéptido liofilizado comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 30. En ciertas modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30. En otras modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30.

5 En ciertas modalidades, el polipéptido liofilizado comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41. En ciertas modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41. En otras modalidades, el polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.

10 En ciertas modalidades, el polipéptido liofilizado es parte de un complejo proteico homodímero. En ciertas modalidades, el polipéptido está glicosilado.

La divulgación proporciona un kit que comprende un polvo estéril que comprende un polipéptido liofilizado, como se describe en el presente documento y un dispositivo de inyección. En algunas modalidades de los kits descritos en el presente documento, el polvo
15 estéril que comprende un polipéptido liofilizado se rellena previamente en uno o más recipientes, como por ejemplo uno o más viales.

En ciertas modalidades, el intervalo de pH para el polvo estéril que comprende un polipéptido liofilizado es de 7 a 8. En algunas modalidades, el polvo estéril que comprende un polipéptido liofilizado comprende además un agente tampón. En algunas modalidades, el
20 agente tampón se puede añadir en una cantidad de al menos 10 mM. En algunas modalidades, el agente tampón se puede añadir en una cantidad en el intervalo de entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 200 mM. En algunas modalidades, el agente tampón comprende monohidrato de ácido cítrico y/o citrato trisódico deshidratado.

En algunas modalidades, el polvo estéril que comprende un polipéptido liofilizado
25 comprende además un tensioactivo. En algunas modalidades, el tensioactivo comprende un polisorbato. En algunas modalidades, el tensioactivo comprende polisorbato 80.

En algunas modalidades, el polvo estéril que comprende un polipéptido liofilizado comprende además un lioprotector. En algunas modalidades, el lioprotector comprende un azúcar, como por ejemplo los disacáridos (p. ej., sacarosa). En algunas modalidades, el
30 lioprotector comprende sacarosa, trehalosa, manitol, polivinilpirrolidona (PVP), dextrosa y/o glicina. En algunas modalidades, el lioprotector comprende sacarosa. En algunas modalidades, el polvo estéril comprende el lioprotector y el polipéptido liofilizado en una

proporción en peso de al menos 1:1 de polipéptido liofilizado a lioprotector. En algunas modalidades, el polvo estéril comprende el lioprotector y el polipéptido liofilizado en una relación en peso de 1:1 a 1:10 de polipéptido liofilizado a lioprotector. En algunas modalidades, el polvo estéril comprende el lioprotector y el polipéptido liofilizado en una proporción en peso de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 o 1:10 de polipéptido liofilizado a lioprotector. En algunas modalidades, el polvo estéril comprende el lioprotector y el polipéptido liofilizado en una proporción en peso de 1:6 de polipéptido liofilizado a lioprotector. En ciertas modalidades de lo anterior, el polvo estéril comprende el lioprotector en una cantidad suficiente para estabilizar el polipéptido liofilizado.

En ciertas modalidades de los kits descritos en el presente documento, el dispositivo de inyección comprende una jeringa. En ciertas modalidades de este tipo, la jeringa está precargada con una solución de reconstitución. En algunas modalidades, la solución de reconstitución comprende un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el portador farmacéuticamente aceptable comprende soluciones acuosas como por ejemplo agua, solución salina fisiológicamente tamponada u otros disolventes o vehículos como por ejemplo glicoles, glicerol, aceites o ésteres orgánicos inyectables. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre fosfatos de calcio, carbonatos de calcio, sulfatos de calcio, halitas, óxidos metálicos, azúcares, alcoholes de azúcar, almidón, glicoles, povidonas, hidrocarburos minerales, polímeros acrílicos, alcoholes grasos, minerales. estearatos, glicerina y/o lípidos. En ciertas modalidades, la solución de reconstitución comprende soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones isotónicas acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, la solución de reconstitución comprende antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y/o solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor destinado. En otras modalidades, la solución de reconstitución comprende agentes de suspensión o espesantes.

En ciertas modalidades de los kits descritos en el presente documento, el kit comprende además un adaptador de vial. En algunas modalidades, el vial precargado con polvo estéril que comprende un polipéptido liofilizado se une a un extremo del adaptador del vial. En algunas modalidades, la jeringa precargada con una solución de reconstitución como se describe en el presente documento se une a un extremo del adaptador del vial. En algunas modalidades, la jeringa precargada con una solución de reconstitución como se describe en el presente documento y el vial precargado con polvo estéril que comprende un polipéptido liofilizado se

unen a extremos opuestos del adaptador del vial. En algunas modalidades, la solución de reconstitución se transfiere de la jeringa precargada al vial. En algunas modalidades, la transferencia de la solución de reconstitución al vial precargado con polvo estéril que comprende un polipéptido liofilizado reconstituye el polipéptido liofilizado en una solución inyectable estéril. En algunas modalidades, el polipéptido liofilizado se reconstituye en una solución inyectable estéril. En algunas modalidades, el polipéptido liofilizado se reconstituye en una solución inyectable estéril antes de su uso.

En otras modalidades de los kits descritos en el presente documento, el kit comprende además un aparato de bomba. En ciertas modalidades, el aparato de bombeo comprende un conjunto de bombeo electromecánico. En ciertas modalidades, el aparato de bomba comprende un depósito para contener una solución inyectable estéril. En ciertas modalidades, el depósito contiene 1 ml de solución inyectable estéril. En ciertas modalidades, el aparato de bomba comprende uno o más viales o cartuchos que comprenden una solución inyectable estéril. En ciertas modalidades, los viales o cartuchos están precargados con solución inyectable estéril. En ciertas modalidades, los viales o cartuchos comprenden una solución inyectable estéril reconstituida a partir de un polipéptido liofilizado. En ciertas modalidades, el depósito está acoplado al vial o cartucho. En ciertas modalidades, el vial o cartucho contiene de 1 a 20 ml de solución inyectable estéril. En ciertas modalidades, el conjunto de bombeo electromecánico comprende una cámara de bomba. En ciertas modalidades, el conjunto de bombeo electromecánico está acoplado al depósito. En ciertas modalidades, la solución inyectable estéril se recibe desde el depósito hasta la cámara de la bomba. En algunas modalidades, el conjunto de bombeo electromecánico comprende un émbolo que está dispuesto de manera que la solución inyectable estéril en la cámara de la bomba esté en contacto directo con el émbolo. En ciertas modalidades, una solución inyectable estéril se recibe desde el depósito hacia la cámara de bomba durante una primera fase de bombeo, y se administra desde la cámara de bomba a un sujeto durante una segunda fase de bombeo. En ciertas modalidades, el conjunto de bombeo electromecánico comprende circuitos de control. En ciertas modalidades, el circuito de control impulsa el émbolo para (a) aspirar la solución inyectable estéril hacia la cámara de la bomba durante la primera fase de bombeo y (b) administrar la solución inyectable estéril desde la cámara de la bomba en una pluralidad de movimientos discretos del émbolo durante la segunda fase de bombeo, administrando así la sustancia terapéutica al sujeto en una pluralidad de dosis controladas y discretas a lo largo de la segunda fase de bombeo. En ciertas modalidades, se puede repetir un ciclo de alternancia de la primera y segunda fases de bombeo

hasta que se administre una dosis deseada. En ciertas modalidades, el aparato de bomba está acoplado a un parche portátil. En ciertas modalidades, el aparato de bomba es un aparato de bomba portátil. En algunas modalidades, el aparato de bomba administra una dosis cada 3 semanas. En algunas modalidades, el aparato de bomba administra la dosis mediante inyección subcutánea.

La divulgación proporciona un kit usado para reconstituir un polipéptido liofilizado en una solución inyectable estéril. En ciertas modalidades, la solución inyectable estéril resultante es útil en los métodos descritos en el presente documento.

En ciertas modalidades de los kits descritos en el presente documento, el kit comprende además un dispositivo inyectable para el uso en la administración de la solución inyectable estéril por vía parenteral. En algunas modalidades, la solución inyectable estéril se administra mediante inyección subcutánea. En algunas modalidades, la solución inyectable estéril se administra mediante inyección intradérmica. En algunas modalidades, la solución inyectable estéril se administra mediante inyección intramuscular. En algunas modalidades, la solución inyectable estéril se administra mediante inyección intravenosa. En algunas modalidades, la solución inyectable estéril se autoadministra. En algunas modalidades, la solución inyectable estéril comprende una dosis terapéuticamente eficaz. En algunas modalidades, la dosis terapéuticamente eficaz comprende una dosis basada en el peso. En algunas modalidades, la dosis basada en el peso es 0,3 mg/kg. En algunas modalidades, la dosis basada en el peso es 0,7 mg/kg.

En algunas modalidades de los kits descritos en el presente documento, el kit comprende además uno o más viales o cartuchos que contienen el polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, el kit comprende al menos dos viales o cartuchos que contienen el polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, el kit comprende al menos tres viales o cartuchos que contienen el polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, los dos viales pueden contener cantidades iguales o diferentes del polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, los viales o cartuchos comprenden un vial o cartucho que contiene entre 25 mg y 60 mg de polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, al menos uno de los viales o cartuchos comprende un vial o cartucho que contiene 60 mg de polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, al menos uno de los viales o cartuchos comprende un vial o cartucho que contiene 45 mg de polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, al menos uno de los viales o cartuchos comprende un vial o cartucho que contiene 30 mg de polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, al menos uno de los viales o cartuchos comprende un vial o cartucho que

- contiene 25 mg de polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, un primer vial o cartucho contiene 45 mg de polipéptido liofilizado y un segundo vial o cartucho contiene 60 mg de polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, un primer vial o cartucho contiene 30 mg de polipéptido liofilizado y un segundo vial o cartucho contiene 60 mg de polipéptido liofilizado.
- 5 En algunas modalidades, un primer vial o cartucho contiene 30 mg de polipéptido liofilizado, un segundo vial o cartucho contiene 45 mg de polipéptido liofilizado y un tercer vial o cartucho contiene 60 mg de polipéptido liofilizado. En algunas modalidades, un primer vial o cartucho contiene 25 mg de polipéptido liofilizado, un segundo vial o cartucho contiene 45 mg de polipéptido liofilizado y un tercer vial o cartucho contiene 60 mg de polipéptido liofilizado.
- 10 En algunas modalidades, el o los viales o cartuchos se refrigeran a 2 a 8 °C.

7. Ejemplificación

- La divulgación anterior se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente con fines ilustrativos de ciertas modalidades de la invención, y no pretenden ser limitantes.
- 15

Ejemplo 1: Proteínas de fusión ActRIIA-Fc

- Se construyó una proteína de fusión ActRIIA soluble que tiene el dominio extracelular de ActRIIA humano fusionado a un dominio Fc humano o de ratón con un enlazador mínimo en el medio. Las construcciones se denominan AcctRIIA-hFc y ActRIIA-mFc, respectivamente.
- 20

ActRIIA-hFc se muestra a continuación purificado a partir de líneas celulares de CHO (SEQ ID NO: 23):

- ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEI
VKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPMEVTQPTSNP
25 VTPKPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPVPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK
- 30

A continuación, se muestra un ActRIIA-hFc adicional que carece de lisina C-terminal purificada a partir de líneas celulares de CHO (SEQ ID NO: 41):

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEI
VKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPMEVTQPTSNP

VTPKPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPVPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK
5 SLSLSPG

Las proteínas ActRIIA-hFc y ActRIIA-mFc se expresaron en líneas celulares de CHO. Se consideraron tres secuencias líderes diferentes:

- (i) Melitina de abeja (HBML): MKFLVNVALVFMVYISYIYA (SEQ ID NO: 24)
- 10 (ii) Activador tisular del plasminógeno (TPA): MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSP (SEQ ID NO: 25)
- (iii) Nativa: MGAAAKLAFVFLISCSSGA (SEQ ID NO: 26).

La forma seleccionada emplea el líder TPA y tiene la siguiente secuencia de aminoácidos sin procesar:

15 MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGAAILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTG
VEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFC
CCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
20 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 27)

Este polipéptido está codificado por la siguiente secuencia de ácido nucleico:

ATGGATGCAATGAAGAGAGGGCTCTGCTGTGTGCTGCTGCTGTGTGGAGC
AGTCTTCGTTTCGCCCCGGCGCCGCTATACTTGGTAGATCAGAACTCAGGAGTGT
25 CTTTTTTTAATGCTAATTGGGAAAAAGACAGAACCAATCAAACCTGGTGTGTAACC
GTGTTATGGTGACAAAGATAAACGGCGGCATTGTTTTGCTACCTGGAAGAATATT
TCTGGTTCCATTGAATAGTGAAACAAGGTTGTTGGCTGGATGATATCAACTGCTA
TGACAGGACTGATTGTGTAGAAAAAAAAGACAGCCCTGAAGTATATTTCTGTTGC
TGTGAGGGCAATATGTGTAATGAAAAGTTTTCTTATTTTCCGGAGATGGAAGTCA
30 CACAGCCCACTTCAAATCCAGTTACACCTAAGCCACCCACCGGTGGTGGAACTCA
CACATGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC

AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA
 ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGTCCCCATCG
 AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC
 TGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG
 5 TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
 CGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
 CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
 CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGAATTC (SEQ ID NO: 28)

10 Tanto ActRIIA-hFc como ActRIIA-mFc fueron notablemente susceptibles a la
 expresión recombinante. Como se muestra en las Figuras 4A y 4B, la proteína se purificó como
 un pico de proteína único y bien definido. La secuenciación del extremo N-terminal reveló una
 única secuencia de –ILGRSETQE (SEQ ID NO: 29). La purificación podría lograrse mediante
 una serie de pasos de cromatografía en columna, que incluyen, por ejemplo, tres o más de las
 15 siguientes, en cualquier orden: cromatografía de proteína A, cromatografía de Q-sefarosa,
 cromatografía de fenilsefarosa, cromatografía de exclusión por tamaño y cromatografía de
 intercambio catiónico. La purificación podría completarse con filtración viral e intercambio
 de tampón. La proteína ActRIIA-hFc se purificó hasta una pureza de >98 % según se determina
 por cromatografía de exclusión por tamaño y >95 % según se determina por SD PAGE.

20 ActRIIA-hFc y ActRIIA-mFc mostraron una alta afinidad por los ligandos. Se
 inmovilizaron GDF11 o activina A en un chip Biacore™ CM5 utilizando un procedimiento
 estándar de acoplamiento de aminas. Se cargaron las proteínas ActRIIA-hFc y ActRIIA-mFc
 en el sistema y se midió la unión. ActRIIA-hFc unido a activina con una constante de
 disociación (K_D) de 5×10^{-12} y unido a GDF11 con una K_D de $9,96 \times 10^{-9}$. Ver las Figuras 5A
 25 y 5B. Utilizando un ensayo de unión similar, se determinó que ActRIIA-hFc tenía una afinidad
 alta a moderada por otros ligandos de la superfamilia de TGF-beta, incluyendo, por ejemplo,
 activina B, GDF8, BMP6 y BMP10. ActRIIA-mFc se comportó de manera similar.

ActRIIA-hFc fue muy estable en estudios farmacocinéticos. A las ratas se les
 administraron 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg de proteína ActRIIA-hFc y se midieron los niveles
 30 plasmáticos de la proteína a las 24, 48, 72, 144 y 168 horas. En un estudio separado, las ratas
 recibieron dosis de 1 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. En ratas, ActRIIA-hFc tenía una vida
 media sérica de 11 a 14 días y los niveles circulantes del fármaco eran bastante altos después
 de dos semanas (11 µg/ml, 110 µg/ml o 304 µg/ml para las administraciones iniciales de 1
 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg, respectivamente). En monos cynomolgus, la vida media

plasmática fue sustancialmente mayor de 14 días y los niveles circulantes del fármaco fueron 25 µg/ml, 304 µg/ml o 1440 µg/ml para administraciones iniciales de 1 mg/kg, 10 mg/ml. kg o 30 mg/kg, respectivamente.

5 Ejemplo 2: Caracterización de una proteína ActRIIA-hFc

La proteína de fusión ActRIIA-hFc se expresó en células CHO-DUKX B11 transfectadas de forma estable a partir de un vector pAID4 (SV40 ori/potenciador, promotor CMV), usando una secuencia líder de plasminógeno tisular de SEQ ID NO: 25. La proteína, purificada como se describe anteriormente en el Ejemplo 1, tenía una secuencia de SEQ ID NO: 23. La porción Fc es una secuencia Fc de IgG1 humana, como se muestra en SEQ ID NO: 23. El análisis de proteínas revela que la proteína de fusión ActRIIA-hFc se forma como un homodímero con enlaces disulfuro.

El material expresado en células CHO tiene una mayor afinidad por el ligando de activina B que la informada para una proteína de fusión ActRIIA-hFc expresada en células 293 humanas [ver, del Re *et al.* (2004) J Biol Chem. 279(51):53126-53135]. Además, el uso de la secuencia líder TPA proporcionó una mayor producción que otras secuencias líder y, a diferencia de ActRIIA-Fc expresada con una líder nativa, proporcionó una secuencia N-terminal altamente pura. El uso de la secuencia líder nativa dio como resultado dos especies principales de ActRIIA-Fc, cada una con una secuencia N-terminal diferente.

Ejemplo 3: Proteínas ActRIIA-Fc alternativas

En la solicitud internacional de patente publicada con el número WO2006/012627 (ver, por ejemplo, las págs. 55 a 58), que se incorpora en su totalidad como referencia, se describen diversas variantes de ActRIIA que pueden utilizarse según los métodos descritos en el presente documento. Una construcción alternativa puede tener una delección de la cola C-terminal (los 15 aminoácidos finales del dominio extracelular de ActRIIA. La secuencia para dicha construcción se presenta a continuación (porción de Fc subrayada) (SEQ ID NO: 30):

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGD~~DKRRHCFATWKNISGSIEIVKQG~~
CWLDDINCYDR~~TDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFP~~EMTGGGTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Ejemplo 4: Efectos de un ActRIIA-mFc sobre la hipertensión pulmonar del grupo 3 en dos modelos de ratas con fibrosis e hipertensión pulmonar inducidas por bleomicina

Se examinaron los efectos de una proteína de fusión ActRIIA-mFc (homodímero ActRIIA-mFc como se describe en el Ejemplo 1) en dos modelos de rata de hipertensión pulmonar del Grupo 3 (Grp3-HP) [Xiong *et al.*, Hypertension 71(1):34- 55 (2018); Schroll *et al.*, Respir Physiol Neurobiol 170(1):32-36 (2010)].

En un modelo, a doce ratas macho Wistar se les administró por vía intratraqueal una dosis única de bleomicina (Bleo, 0,6 U/rata) el día 0 y se asignaron al azar a dos grupos de tratamiento (6 ratas por grupo): 1) tratamiento con monocrotalina (MCT, 60 mg /kg administrado s.c. como dosis única el día 7 del estudio) y solución salina tamponada con Tris (s.c. como 1 ml/kg cada tres días) (grupo de tratamiento con vehículo), 2) tratamiento con MCT (60 mg/kg administrado s.c. como dosis única dosis el día 7 del estudio) y ActRIIA-mFc (5 mg/kg administrados s.c. cada tres días). Las ratas fueron tratadas durante 35 días. Los pesos corporales se registraron semanalmente durante todo el estudio.

El día 42, las ratas fueron anestesiadas con ~3-4 % de isoflurano y colocadas sobre almohadillas térmicas controladas. La presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) se midió haciendo avanzar un catéter transductor de presión con punta curva 2F (SPR-513, Millar Instruments) hacia el ventrículo derecho (VD) a través de la vena yugular derecha bajo anestesia con isofluorano de ~1,5-2 %. La hipertrofia del VD se evaluó tomando la relación de peso de la pared libre de VL y VL+Septo (VD/VL+S, índice de Fulton). Se recolectaron los pulmones, se fijaron en formalina al 10 %, se incluyeron en parafina y se seccionaron para realizar la tinción tricrómica de Masson para evaluar la fibrosis.

El efecto del tratamiento con ActRIIA-mFc de la hipertensión pulmonar y la hipertrofia del VD en el modelo de rata Bleo-MCT HP-EPI se muestra en las Figuras 6A-6D. Como se muestra en las Figuras 6B y 6C, se observó que las ratas tratadas con Bleo-MCT (grupo Bleo/MCT-PBS) tenían PSVD elevada e hipertrofia del corazón derecho, lo que indica establecimiento de hipertensión pulmonar y remodelación del VD, en comparación con los animales de control. Además, se observó un aumento de la fibrosis pulmonar en ratas Bleo-MCT (Figura 6D). El tratamiento con ActRIIA-mFc redujo significativamente el aumento de PSVD (73 %) y la hipertrofia cardíaca (87 %). El tratamiento con ActRIIA-mFc también mostró una tendencia a la disminución de la fibrosis pulmonar.

En otro modelo, a seis ratas macho Sprague-Dawley se les administró por vía intratraqueal una dosis única de bleomicina (Bleo, 0,6 U/rata) el día 0 y se asignaron al azar a dos grupos de tratamiento: 1) tratamiento con semaxanib (20 mg/kg administrados s.c. como dosis única el día 7 del estudio)/hipoxia y solución salina tamponada con Tris (administrada s.c. como 1 ml/kg, cada tres días) (grupo Bleo/Su/Hx-PBS), 2) tratamiento con semaxanib (20 mg/kg administrado s.c. como dosis única el día 7 del estudio)/hipoxia y ActRIIA-mFc (5 mg/kg administrados s.c. cada tres días). Las ratas fueron tratadas durante 35 días. Los pesos corporales se registraron semanalmente durante todo el estudio.

El día 42, las ratas fueron anestesiadas con ~3-4 % de isoflurano y colocadas sobre almohadillas térmicas controladas. La presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) se midió haciendo avanzar un catéter transductor de presión con punta curva 2F (SPR-513, Millar Instruments) hacia el ventrículo derecho (VD) a través de la vena yugular derecha, bajo anestesia con isoflurano de ~1,5-2 %. La hipertrofia del VD se evaluó tomando la relación de peso de la pared libre de VL y VL+Septo (VD/VL+S, índice de Fulton).

Como se muestra en las Figuras 7A a 7C, se observó que las ratas tratadas con Bleo-MCT (grupo Bleo/Su/Hx-PBS) tenían PSVD elevada e hipertrofia del corazón derecho, lo que indica establecimiento de hipertensión pulmonar y remodelación del VD, en comparación con los animales de control. El tratamiento con ActRIIA-mFc redujo significativamente el aumento de PSVD (87 %) y la hipertrofia cardíaca (84 %).

En conjunto, estos datos demuestran que ActRIIA-mFc es eficaz para mejorar la hipertensión pulmonar en dos modelos de hipertensión pulmonar del Grupo 3 inducida por bleomicina. En particular, ActRIIA-mFc tuvo un efecto significativo en la reducción de PSVD y la hipertrofia del corazón derecho. Además, los datos indican que los polipéptidos ActRIIA pueden ser útiles en el tratamiento de la HP del Grupo 3, particularmente para prevenir o reducir la gravedad de diversas complicaciones de la HP del Grupo 3.

Ejemplo 5: Efectos de un ActRIIA-mFc sobre la hipertensión pulmonar del Grupo 3 en el modelo de EPOC inducida por LPS de HP

Se indujo HP-EPOC en 12 ratas macho Wistar mediante la administración intratraqueal quincenal de lipopolisacáridos (LPS) (0,6 mg/ml diluidos en 0,9 % de NaCl a 1 ml/kg de peso corporal durante 7 semanas y exposición a hipoxia crónica (10 % de O₂) durante 5 semanas después de 2 semanas de instilación intratraqueal de LPS. Las ratas HP-EPOC se asignaron aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: 1) solución salina tamponada con fosfato (dos

veces por semana s.c. a 1 ml/kg desde la semana 2 a 7) (grupo de tratamiento con vehículo), 2) ActRIIA-mFc (10 mg/kg administrados s.c. dos veces por semana desde la semana 2 a 7) y 3) ActRIIA-mFc (10 mg/kg administrados s.c. dos veces por semana desde la semana 3 a 7). Los pesos corporales se registraron semanalmente durante todo el estudio. El protocolo terapéutico se muestra en la Figura 8A.

En la semana 7, las ratas fueron anestesiadas con ~3-4 % de isoflurano y colocadas sobre almohadillas térmicas controladas. La presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) se midió haciendo avanzar un catéter transductor de presión con punta curva 2F (SPR-513, Millar Instruments) hacia el ventrículo derecho (VD) a través de la vena yugular derecha, bajo anestesia con isoflurano de ~1,5-2 %. La hipertrofia del VD se evaluó tomando la relación de peso de la pared libre de VL y VL+Septo (VD/VL+S, índice de Fulton).

Como se muestra en las Figuras 8B y 8C, se observó que las ratas tratadas con vehículo (grupo de tratamiento 1) tenían PSVD elevada e hipertrofia del corazón derecho, lo que indica un establecimiento de hipertensión pulmonar y remodelación del VD, en comparación con los animales de control. El tratamiento con ActRIIA-mFc redujo significativamente el aumento de PSVD en un 80 % en el grupo de tratamiento 2 y en un 90 % en el grupo de tratamiento 3. El tratamiento con ActRIIA-mFc redujo significativamente el aumento de la hipertrofia del VD en un 84 % en el grupo de tratamiento 2 y en un 83 % en el grupo de tratamiento 3.

Estos datos demuestran que ActRIIA-mFc es eficaz para mejorar la hipertensión pulmonar en el modelo de hipertensión pulmonar en ratas con HP-EPOC (HP del Grupo 3) inducida por LPS/Hipoxia. En particular, ActRIIA-mFc tuvo un efecto significativo en la reducción de PSVD y la hipertrofia del corazón derecho. Además, los datos indican que los polipéptidos ActRIIA pueden ser útiles en el tratamiento de la HP del Grupo 3, particularmente para prevenir o reducir la gravedad de diversas complicaciones de la HP del Grupo 3.