

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293108 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.02

(22) Дата подачи заявки
2021.04.27

(51) Int. Cl. A61K 38/18 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)

(54) БЕЛКИ ActRII и ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТКАПИЛЛЯРНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(31) 63/016,942; 63/159,253

(32) 2020.04.28; 2021.03.10

(33) US

(86) PCT/US2021/029492

(87) WO 2021/222322 2021.11.04

(71) Заявитель:
АКСЕЛЕРОН ФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ли Ганг, Кумар Равиндра, Лю
Джонатан Тоши, Джоши Сачиндра,
Андре Патрик (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В некоторых аспектах изобретение относится к композициям и способам, включающим полипептиды ActRII, для лечения, предупреждения или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести посткапиллярной легочной гипертензии (РсРН), в частности для лечения, предупреждения или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких ассоциированных с РсРН осложнений.

A1

202293108

202293108

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 576342EA/032

БЕЛКИ АСТРП И ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТКАПИЛЛЯРНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 63/016942, поданной 28 апреля 2020 года, и предварительной заявке США № 63/159253, поданной 10 марта 2021 года. Вышеуказанные заявки включены в настоящее описание посредством ссылок.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Легочная гипертензия (РН) представляет собой заболевание, характеризующееся высоким кровяным давлением в сосудах легких, включая легочные артерии, легочные вены и легочные капилляры. Как правило, РН определяют как среднее легочное артериальное давление (mPAP) ≥ 20 мм рт. ст. в покое или ≥ 30 мм рт. ст. при нагрузке [Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68 (2009)]. Одним из основных симптомов РН является затрудненное дыхание или одышка, и другие симптомы включают утомляемость, головокружение, потери сознания, периферический отек (опухание ступней, ног или лодыжек), синюшные губы и кожу, боль в груди, стенокардию, легкое головокружение при физической нагрузке, непродуктивный кашель, учащенный пульс и сердцебиения. РН может быть тяжелым заболеванием, вызывающим сердечную недостаточность, которая является одной из наиболее частых причин смерти у людей с легочной гипертензией. Послеоперационная легочная гипертензия может осложнять многие типы хирургических операций или процедур, и является проблемой, ассоциированной с высокой смертностью.

РН разделяют на группы на основе различных проявлений заболевания, имеющих сходства патофизиологических механизмов, клинических проявлений и терапевтических подходов [Simonneau et al., JACC 54(1):S44-54 (2009)]. Клиническая классификация РН впервые была предложена в 1973 году, и последняя пересмотренная клиническая классификация была одобрена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2018 году. В соответствии с пересмотренной клинической классификацией РН, существует пять основных групп РН: легочная артериальная гипертензия (РАН), характеризующаяся давлением заклинивания в легочной артерии (PAWP) ≤ 15 мм рт. ст.; РН вследствие заболевания левых отделов сердца (также известная как легочная венозная гипертензия или застойная сердечная недостаточность), характеризующаяся PAWP > 15 мм рт. ст.; РН вследствие легочных заболеваний и/или гипоксии; РН вследствие обструкций легочных артерий; и РН с неясными и/или многофакторными механизмами [Simonneau (2019) Eur Respir J: 53:1801913]. РН вследствие заболевания левых отделов сердца далее классифицируют на РН вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; РН вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка; заболевания сердечных клапанов и врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярной

РН [Simonneau (2019) Eur Respir J: 53:1801913]. Диагноз различных типов РН, как правило, требует серии тестов.

Как правило, лечение РН зависит от причины или классификации РН. Когда РН вызвана известным лекарственным средством или медицинским состоянием, она известна как вторичная РН, и ее лечение обычно направлено на основное заболевание. Лечение легочной гипертензии группы 2 (например, венозная гипертензия), как правило, вовлекает оптимизацию функции левого желудочка путем введения диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (ARNI) и ингибиторов АСЕ, ресинхронизирующей сердечной терапии или пластики или замены митрального клапана или аортального клапана.

Существует высокая неудовлетворенная потребность в эффективных способах терапии для лечения легочной гипертензии. Таким образом, задачей настоящего изобретения является предоставление способов лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РН, в частности, лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких ассоциированных с РН осложнений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения посткапиллярной легочной гипертензии (РсРН), включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, которая начинается с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 SEQ ID NO: 1 и оканчивается любой из аминокислот 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 или 135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений посткапиллярной легочной гипертензии (например, группа РН группы 2 и/или группы 5 согласно ВОЗ), включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, которая начинается с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 SEQ ID NO: 1 и оканчивается любой из аминокислот 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 или 135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько осложнений о посткапиллярной легочной гипертензии выбраны из группы, состоящей из: пролиферации гладкомышечных и/или эндотелиальных клеток в легочной артерии, ангиогенеза в легочной артерии, диспноэ, боли в груди, ремоделирования

легочных сосудов, правожелудочковой гипертрофии, левожелудочковой гипертрофии, расширения левого предсердия, фиброза левого желудочка, фиброза правого желудочка и фиброза легких. В некоторых вариантах осуществления РсРН представляет собой изолированную посткапиллярную легочную гипертензию (ІрсРН). В некоторых вариантах осуществления РсРН представляет собой комбинированную пост- и прекапиллярную РН (СрсРН).

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию группы 2, как было признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (LVEF). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (LVEF). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет заболевание клапанов сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярной РН. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию группы 5 согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию с неясными и/или многофакторными механизмами. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой аортальную регургитацию. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой аортальный стеноз. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой регургитацию митрального клапана. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой стеноз митрального клапана.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет среднее легочное артериальное давление (mPAP), выбранное из группы, состоящей из mPAP по меньшей мере 20 мм рт. ст.; mPAP по меньшей мере 25 мм рт. ст.; mPAP по меньшей мере 30 мм рт. ст.; mPAP по меньшей мере 35 мм рт. ст.; mPAP по меньшей мере 40 мм рт. ст.; mPAP по меньшей мере 45 мм рт. ст. и mPAP по меньшей мере 50 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ снижает mPAP у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает mPAP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления способ снижает mPAP по меньшей мере на 3 мм рт. ст. (например, по меньшей мере на 3, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25 мм рт. ст.) у пациента.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет давление заклинивания в легочной артерии (PAWP) более 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ снижает PAWP у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает PAWP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет конечное диастолическое давление в левом желудочке (LVEDP) более 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ

снижает LVEDP у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает LVEDP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет диастолический градиент давления (DPG) менее 7 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет DPG по меньшей мере 7 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ снижает DPG у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает DPG у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет транспульмонарный градиент давления (TPG) менее или ровно 12 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет TPG более 12 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ снижает TPG у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает TPG у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сопротивление легочных сосудов (PVR) более или ровно 3 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ снижает PVR у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает PVR у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%).

В некоторых вариантах осуществления способ препятствует прогрессированию ИрсРН в СрсРН. В некоторых вариантах осуществления способ снижает развитие прекапиллярного компонента РН. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сохраненную фракцию выброса левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления сохраненная фракция выброса левого желудочка составляет более 45%. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сниженную фракцию выброса левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления сниженная фракция выброса левого желудочка составляет менее 45%. В некоторых вариантах осуществления сохраненную фракцию выброса левого желудочка определяют с использованием эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет диастолическую дисфункцию левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет систолическую дисфункцию левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления способ снижает гипертрофию правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает гипертрофию правого желудочка у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления способ снижает гипертрофию левого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает гипертрофию левого желудочка у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления способ снижает гладкомышечную гипертрофию у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает

гладкомышечную гипертрофию у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает мускулатуру легочных артериол у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает мускулатуру легочных артериол у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%).

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет систолическое давление в правом желудочке (RVSP) более 35 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ снижает RVSP у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает RVSP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет фиброз левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает фиброз левого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает фиброз левого желудочка по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет фиброз правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает фиброз правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает фиброз правого желудочка у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочный фиброз. В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает легочный фиброз у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ уменьшает легочный фиброз у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сопутствующее заболевание, выбранное из группы, состоящей из системной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, болезни коронарных артерий (CAD), сердечной недостаточности и анемии. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту дополнительного активного вещества и/или поддерживающей терапии. В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное вещество и/или поддерживающая терапия выбраны из группы, состоящей из: бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE ингибиторы), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибиторов неприлизина, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (ARNI), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (MRA), блокаторов активируемых гиперполяризацией управляемых циклическими нуклеотидами каналов (HCN), диуретических средств, снижающих уровень липидов средств, блокаторов эндотелина, ингибиторов PDE5, простагланцинов, ресинхронизирующей сердечной терапии, замены клапанов, пластики клапанов, имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ICD) или левожелудочкового устройства вспомогательного

кровообращения (LVAD). В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное вещество и/или поддерживающая терапия выбраны из группы, состоящей из: простаглицлина и его производных (например, эпопростенол, трепростинил и илопрост); агонистов рецепторов простаглицлинов (например, селексипаг); антагонистов рецепторов эндотелина (например, телин, амбрисентан, мацитентан и босентан); блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипин, дилтиазем и нифедипин); антикоагулянтов (например, варфарин); диуретиков; кислородной терапии; предсердной септостомии; легочной тромбэндартериэктомии; ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафил и тадалафил); активаторов растворимой гуанилатциклазы (например, цинацигуат и риоцигуат); ингибиторов ASK-1 (например, C1A; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-нафто[1,2,3-de]хинилин-2,7-дионов, NQDI-1; 2-тиоксотиазолидинов, 5-бром-3-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиден)-1,3-дигидроиндол-2-она); антагонистов NF-κB (например, dh404, CDDO-эпоксид; 2,2-дифторпропионамид; C28 имидазол (CDDO-Im); 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-оевая кислота (CDDO); 3-ацетилолеанолевая кислота; 3-трифторацетилолеанолевая кислота; 28-метил-3-ацетилолеанан; 28-метил-3-трифторацетилолеанан; 28-метилоксиолеанолевая кислота; SZC014; SCZ015; SZC017; пегилированные производные олеанолевой кислоты; 3-O-(бета-D-глюкопиранозил)олеанолевая кислота; 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1-->3)-бета-D-глюкопиранозил]олеанолевая кислота; 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1-->2)-бета-D-глюкопиранозил]олеанолевая кислота; 28-O-бета-D-глюкопиранозидовый эфир 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1-->3)-бета-D-глюкопиранозил]олеанолевой кислоты; 28-O-бета-D-глюкопиранозидовый эфир 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1-->2)-бета-D-глюкопиранозил]олеанолевой кислоты; 3-O-[α-L-рамнопиранозил-(1-->3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеанолевая кислота; 28-O-бета-D-глюкопиранозидовый эфир 3-O-[α-L-рамнопиранозил-(1-->3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеанолевой кислоты; 28-O-β-D-глюкопиранозидолеанолевая кислота; 3-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидуронозная кислота (CS1); олеанолевая кислота 3-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидуронозная кислота (CS2); метил 3,11-диоксоолеан-12-ен-28-олат (ДИОКСОЛ); ZCVI₄-2; бензил 3-дегидрокси-1,2,5-охадиазоло^{3',4':2,3}олеанолат); эплеренона, спиронолактона, ивабрадина, имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ICD), левожелудочкового устройства вспомогательного кровообращения (LVAD) или трансплантации легкого и/или сердца.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет повышенные уровни натрийуретического пептида головного мозга (BNP) по сравнению со здоровым пациентом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет уровень BNP по меньшей мере 100 пг/мл (например, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000, 3000, 5000, 10000, 15000 или 20000 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления способ снижает уровни BNP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления способ снижает уровни BNP до нормальных уровней (т.е. <100

пг/мл). В некоторых вариантах осуществления способ снижает уровни NT-proBNP у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает уровни NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%). В некоторых вариантах осуществления способ снижает уровни NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ снижает уровни NT-proBNP до нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления нормальный уровень NT-proBNP составляет <100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ повышает способность пациента к физической нагрузке. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет дистанцию 6-минутной ходьбы от 150 до 400 метров. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет дистанцию 6-минутной ходьбы от 150 до 550 метров. В некоторых вариантах осуществления способ повышает дистанцию 6-минутной ходьбы у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ повышает дистанцию 6-минутной ходьбы у пациента по меньшей мере на 10 метров (например, по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300 или более 400 метров). В некоторых вариантах осуществления способ снижает индекс диспноэ Борга (BDI) у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает BDI у пациента по меньшей мере на 0,5 индексного балла (например, по меньшей мере на 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 или 10 индексных баллов).

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сниженную функцию почек. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно улучшает функцию почек. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет функциональную легочную гипертензию класса II или класса III в соответствии с функциональной системой классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет функциональную легочную гипертензию класса I, класса II, класса III или класса IV согласно Всемирной организации здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления способ предотвращает или замедляет прогрессирование функционального класса легочной гипертензии (например, предотвращает или замедляет прогрессирование легочной гипертензии функционального класса I в класс II, класса II в класс III или класса III в класс IV согласно Всемирной организации здравоохранения). В некоторых вариантах осуществления способ способствует или повышает регрессию функционального класса легочной гипертензии (например, способствует или повышает регрессию легочной гипертензии от класса IV до класса III, от класса III до класса II, или от класса II до класса I согласно Всемирной организации здравоохранения). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию функционального класса II или класса III в соответствии с функциональной системой классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию функционального класса I, класса II, класса III или класса IV согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. В некоторых вариантах осуществления способ предотвращает

или замедляет прогрессирование функционального класса легочной гипертензии (например, предотвращает или замедляет прогрессирование легочной гипертензии функционального класса I в класс II, класса II в класс III, или класса III в класса IV согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). В некоторых вариантах осуществления способ способствует или повышает регрессию функционального класса легочной гипертензии (например, способствует или повышает регрессию легочной гипертензии от IV до класса III, от класса III до класса II, или от класса II до класса I согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). В некоторых вариантах осуществления способ замедляет клиническое ухудшение РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ замедляет клиническое ухудшение РсРН в соответствии с функциональной системой классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления способ замедляет клиническое ухудшение РсРН в соответствии с функциональной системой классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов для легочной гипертензии. В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск госпитализации по поводу одного или нескольких осложнений, ассоциированных с РсРН. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет уровень гемоглобина от >8 до <15 г/дл.

В некоторых вариантах осуществления пациента лечат одним или несколькими сосудорасширяющими средствами. В некоторых вариантах осуществления пациента лечат одним или несколькими средствами, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агониста рецепторов простациклинов и антагонистов рецепторов эндотелина. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько средств выбраны из группы, состоящей из: босентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексиага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбрисентана и тадалафила. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или нескольких сосудорасширяющих средств. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или нескольких средств, выбранных из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агониста рецепторов простациклинов и антагонистов рецепторов эндотелина. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько средств выбраны из группы, состоящей из: босентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексиага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбрисентана и тадалафила.

В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотам, соответствующим остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII представляет собой слитый белок, дополнительно содержащий Fc-домен иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления Fc-домен иммуноглобулина представляет собой Fc-домен иммуноглобулина IgG1. В некоторых вариантах осуществления слитый белок с Fc дополнительно содержит линкерный домен, находящийся между полипептидным доменом ActRII и Fc-доменом иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления линкерный домен выбран из группы, состоящей из: TGGG (SEQ ID NO: 20), TGGGG (SEQ ID NO: 18), SGGGG (SEQ ID NO: 22), GGGGS (SEQ ID NO: 22), GGG (SEQ ID NO: 16), GGGG (SEQ ID NO: 17) и SGGG (SEQ ID NO: 21). В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1, где полипептид связывается с активином и/или GDF11. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1, где полипептид связывается с активином и/или GDF11. В некоторых вариантах осуществления полипептид является лиофилизированным. В некоторых вариантах осуществления полипептид является растворимым. В некоторых вариантах осуществления полипептид вводят с использованием подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления полипептид вводят раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса. В некоторых вариантах осуществления полипептид является гликозилированным. В некоторых вариантах осуществления полипептид имеет паттерн гликозилирования, достигаемый посредством экспрессии в клетке яичника китайского хомячка. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из: активина А, активина В и GDF11. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII дополнительно связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из: BMP10, GDF8 и BMP6.

В некоторых аспектах изобретение относится к набору, содержащему лиофилизированный полипептид и устройство для инъекции, где полипептид представляет собой полипептид ActRII, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%,

на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой слитый белок, дополнительно содержащий Fc-домен иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления Fc-домен иммуноглобулина представляет собой Fc-домен иммуноглобулина IgG1. В некоторых вариантах осуществления слитый белок дополнительно содержит линкерный домен, находящийся между полипептидным доменом и Fc-доменом иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления линкерный домен выбран из группы, состоящей из: 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) и SGGG (SEQ ID NO: 21). В некоторых вариантах осуществления линкерный домен содержит TGGG (SEQ ID NO: 20). В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса. В некоторых вариантах осуществления полипептид является гликозилированным. В некоторых вариантах осуществления полипептид связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из: активина А, активина В и GDF11. В некоторых вариантах осуществления полипептид дополнительно связывается с одним или

несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из: BMP10, GDF8 и BMP6. В некоторых вариантах осуществления полипептид связывается с активинном и/или GDF11.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или несколько флаконов, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления устройство для инъекции включает предварительно заполненный шприц. В некоторых вариантах осуществления устройство для инъекции включает насосное устройство. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство включает электромеханическую насосную систему. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство представляет собой портативное насосное устройство. В некоторых вариантах осуществления предварительно заполненный шприц содержит раствор для восстановления. В некоторых вариантах осуществления раствор для восстановления содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель выбран из солевого раствора, очищенной воды или стерильной воды для инъекции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из буферного вещества [например, лимонная кислота (моногидрат) и/или трицитрат натрия (дегидрат)], поверхностно-активного вещества (например, полисорбат 80), стабилизатора (например, сахароза) и лиопротектора (например, сахароза).

В некоторых вариантах осуществления устройство для инъекции включает адаптер для флакона. В некоторых вариантах осуществления адаптер для флакона может быть подсоединен к флакону. В некоторых вариантах осуществления адаптер флакона может быть подсоединен к предварительно заполненному шприцу. В некоторых вариантах осуществления предварительно заполненный шприц и флакон подсоединяются к противоположным концам адаптера для флакона. В некоторых вариантах осуществления раствор для восстановления переносится из предварительно заполненного шприца во флакон. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид восстанавливают в стерильном инъекционном растворе. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид восстанавливают в стерильном инъекционном растворе перед применением. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор представляет собой стерильную воду для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят парентерально. В некоторых вариантах осуществления устройство для инъекции используют для введения стерильного инъекционного раствора парентерально. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутрикожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводится пациентом

самостоятельно. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор содержит терапевтически эффективную дозу. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза включает дозу на основе массы. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид вводят каждые 4 недели.

В некоторых вариантах осуществления набор используют для лечения посткапиллярной легочной гипертензии (РсРН). В некоторых вариантах осуществления РсРН представляет собой изолированную посткапиллярную легочную гипертензию (ИрсРН). В некоторых вариантах осуществления РсРН представляет собой комбинированную пост- и прекапиллярную РН (СрсРН). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию группы 2, как признано ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (LVEF). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (LVEF). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет заболевание клапанов сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярной РН. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию группы 5 согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет легочную гипертензию с неясными и/или многофакторными механизмами. В некоторых вариантах осуществления срок годности лиофилизированного полипептида составляет по меньшей мере 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 года. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид восстанавливают. В некоторых вариантах осуществления восстановленный полипептид имеет срок годности по меньшей мере 2 ч, 3 ч или 4 ч.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Файл этого патента содержит по меньшей мере один чертеж/фотографию, выполненные в цвете. Копии этого патента с цветным чертежом(ами)/фотографией(ями) будут предоставлены Офисом по запросу и при оплате требуемой пошлины.

На **фиг.1** представлено выравнивание внеклеточных доменов ActRIIB человека (SEQ ID NO: 31) и ActRIIA человека (SEQ ID NO: 2), причем остатки, для которых в рамках настоящего изобретения установлено на основе комплексного анализа множества кристаллических структур ActRIIB и ActRIIA, что они прямо контактируют с лигандом, указаны с помощью рамок.

На **фиг.2** представлено множественное выравнивание последовательностей различных белков ActRIIA позвоночных и ActRIIA человека (SEQ ID NO: 6-10 и 36-38).

На **фиг.3** представлено множественное выравнивание последовательностей Fc-доменов из изоформ IgG человека с использованием Clustal 2.1. Шарнирные области указаны подчеркиванием точечной линией. Двойным подчеркиванием указаны примеры положений, модифицированных в Fc IgG1 (SEQ ID NO: 32) для способствования

асимметричному спариванию цепей, и соответствующие положения относительно других изотипов IgG2 (SEQ ID NO: 33), IgG3 (SEQ ID NO: 34) и IgG4 (SEQ ID NO: 35).

На **фиг.4А и 4В** представлена очистка ActR1IA-hFc, экспрессированного в клетках СНО. Белок очищается в качестве единого четко определенного пика при визуализации с использованием сортирующей по размеру колонки (**фиг.4А**) и SDS-PAGE с окрашиванием кумасси (**фиг.4В**) (левая дорожка: стандарты молекулярной массы; правая дорожка: ActR1IA-hFc).

На **фиг.5А и 5В** представлено связывание ActR1IA-hFc с активином (**фиг.5А**) и GDF-11 (**фиг.5В**) при определении посредством анализа Biacore™.

На **фиг.6** представлено схематическое изображение линейаризованной версии сердечно-легочного кровотока и областей, ассоциированных с различными типами РН. Различия между прекапиллярной легочной гипертензией, изолированной посткапиллярной легочной гипертензией и комбинированной пост- и прекапиллярной легочной гипертензией основаны на легочных гемодинамических параметрах и вовлечении различных областей сердечно-легочной системы (пре- и/или пост-капиллярные области). Сокращенные обозначения являются следующими: VC - полая вена; RA - правое предсердие; RV - правый желудочек; PA - легочная артерия; PC - легочные капилляры; PV - легочные желудочки; LA - левое предсердие; LV - левый желудочек; АО - аорта. См., например, Aras MA, et al. Curr Cardiol Rep. 2019;21(7):62 и Galiè N. et al. Eur Heart J. 2018;39(15):1265-1268.

На **фиг.7** представлено схематическое изображение линейаризованной версии сердечно-легочного кровотока и гемодинамических параметров, ассоциированных с прекапиллярной РН. Сокращенные обозначения являются следующими: VC - полая вена; RA - правое предсердие; RV - правый желудочек; PA - легочная артерия; PC - легочные капилляры; PV - легочные желудочки; LA - левое предсердие; LV - левый желудочек; АО - аорта; mPAP - среднее легочное артериальное давление; PAWP - давление заклинивания в легочной артерии; PVR - сопротивление легочных сосудов. *Там же.*

На **фиг.8** представлено схематическое изображение линейаризованной версии сердечно-легочного кровотока и гемодинамических параметров, ассоциированных с изолированной посткапиллярной РН (IpcPH). Сокращенные обозначения являются следующими: VC - полая вена; RA - правое предсердие; RV - правый желудочек; PA - легочная артерия; PC - легочные капилляры; PV - легочные желудочки; LA - левое предсердие; LV - левый желудочек; АО - аорта; mPAP - среднее легочное артериальное давление; PAWP - давление заклинивания в легочной артерии; PVR - сопротивление легочных сосудов. *Там же.*

На **фиг.9** представлено схематическое изображение линейаризованной версии сердечно-легочного кровотока и гемодинамических параметров, ассоциированных с комбинированной пост- и прекапиллярной РН (CpcPH). Сокращенные обозначения являются следующими: VC - полая вена; RA - правое предсердие; RV - правый желудочек; PA - легочная артерия; PC - легочные капилляры; PV - легочные желудочки; LA - левое

предсердие; LV - левый желудочек; АО - аорта; mPAP - среднее легочное артериальное давление; PAWP - давление заклинивания в легочной артерии; PVR - сопротивление легочных сосудов. *Там же*.

На **фиг.10-14** представлен терапевтический эффект ActR11A-mFc в модели ТАС-РН на основе конечных результатов для функции левого желудочка. Двадцати шести самцам мышей C57/B6 (в возрасте 10) проводили хирургическую операцию для индукции легочной гипертензии ТАС (ТАС-РН) и десяти совпадающим по возрасту животным проводили имитирующую хирургическую операцию (имитация) на 0 сутки. Через две недели после хирургической операции мышам ТАС-РН случайным образом распределяли на две группы. i) Четырнадцать мышам проводили подкожную инъекцию контроля в виде носителя (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после хирургической операции, "ТАС-РН/PBS"; и ii) двенадцати мышам инъецировали подкожно ActR11A-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после хирургической операции ТАС, "ТАС-РН/ActR11A-mFc". На **фиг.10-14** представлены конечные результаты для функции левого желудочка, включая изменения массы сердца/массы тела (HW/BW) при гипертрофии сердца (**фиг.10**), параметры функции LV - фракцию укорочения (**фиг.11**) и фракцию выброса LV (**фиг.12**); и параметры диастолической функции LV - E/E' [соотношение скорости митрального притока (E) и митральной кольцевой скорости (E')] (**фиг.13**) и время изоволюметрического расслабления (IVRT) (**фиг.14**). Относительно мышам, которым вводили "ТАС-РН/PBS", мышам, которым вводили "ТАС-РН/ActR11A-mFc", продемонстрировали значительный эффект ActR11A-mFc в отношении снижения гипертрофии сердца и улучшения сердечной функции. Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ и **** $p < 0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС-РН/PBS". Статистическая значимость (значение p) представлена как # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ и #### $p < 0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС-РН/ActR11A-mFc". Статистическая значимость (значение p) представлена как @ $p < 0,05$, @@ $p < 0,01$, @@@ $p < 0,001$ и @@@@ $p < 0,0001$ для сравнения между образцом "ТАС-РН/PBS" и образцом "ТАС-РН/ActR11A-mFc".

На **фиг.15-18** представлен терапевтический эффект ActR11A-mFc в модели ТАС-РН на основе конечных результатов для функции правого желудочка. Двадцати шести самцам мышей C57/B6 (в возрасте 10) проводили хирургическую операцию для индукции легочной гипертензии ТАС (ТАС-РН) и десяти совпадающим по возрасту животным проводили имитирующую хирургическую операцию (имитация) на 0 сутки. Через две недели после хирургической операции мышам ТАС-РН случайным образом распределяли на две группы. i) Четырнадцать мышам проводили подкожную инъекцию контроля в виде носителя (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после хирургической операции, "ТАС-РН/PBS"; и ii) двенадцати мышам инъецировали подкожно ActR11A-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 4

недель, начиная с 14 суток после хирургической операции ТАС, "ТАС-РН/ActR11A-mFc". На **фиг.15-18** представлены конечные результаты для функции правого желудочка, включая параметр ремоделирования RV - толщину свободной стенки правого желудочка (RVFWT) (**фиг.15**), параметр ремоделирования и функции RV - систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE) (**фиг.16**), и параметры функции RV - систолическую работу RV (**фиг.17**) и сократимость RV (dP/dT) (**фиг.18**). Относительно мышей, которым вводили "ТАС-РН/PBS", мыши, которым вводили "ТАС-РН/ActR11A-mFc", продемонстрировали значимый эффект ActR11A-mFc в отношении улучшения ремоделирования и функции правой половины сердца. Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ и **** $p < 0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС-РН/PBS". Статистическая значимость (значение p) представлена как # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ и #### $p < 0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС-РН/ActR11A-mFc". Статистическая значимость (значение p) представлена как @ $p < 0,05$, @@ $p < 0,01$, @@@ $p < 0,001$ и @@@@ $p < 0,0001$ для сравнения между образцом "ТАС-РН/PBS" и образцом "ТАС-РН/ActR11A-mFc".

На **фиг.19 и 20** представлен терапевтический эффект ActR11A-mFc в модели ТАС-РН на основе конечных результатов для ремоделирования легких. Двадцати шести самцам мышей C57/B6 (в возрасте 10) проводили хирургическую операцию для индукции легочной гипертензии ТАС (ТАС-РН) и десяти совпадающим по возрасту животным проводили имитирующую хирургическую операцию (имитация) на 0 сутки. Через две недели после хирургической операции мышей ТАС-РН случайным образом распределяли на две группы. i) Четырнадцать мышам проводили подкожную инъекцию контроля в виде носителя (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после хирургической операции, "ТАС-РН/PBS"; и ii) двенадцати мышам инъецировали подкожно ActR11A-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после хирургической операции ТАС, "ТАС-РН/ActR11A-mFc". На **фиг.19 и 20** представлены конечные результаты для ремоделирования легких, включая соотношение массы легкого и длины большеберцовой кости (LW/TL) (**фиг.19**) и процент фиброза легких (**фиг.20**). Относительно мышей, которым вводили "ТАС-РН/PBS", мыши, которым вводили "ТАС-РН/ActR11A-mFc", продемонстрировали значительный эффект ActR11A-mFc в отношении снижения ремоделирования и фиброза легких. Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ и **** $p < 0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС-РН/PBS". Статистическая значимость (значение p) представлена как # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ и #### $p < 0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС-РН/ActR11A-mFc". Статистическая значимость (значение p) представлена как @ $p < 0,05$, @@ $p < 0,01$, @@@ $p < 0,001$ и @@@@ $p < 0,0001$ для сравнения между образцом "ТАС-РН/PBS" и образцом "ТАС-РН/ActR11A-mFc".

На **фиг.21** представлены компоненты набора, содержащего лиофилизированный

полипептид и устройство для инъекции. Флакон (1) содержит лиофилизированный полипептид, восстановленный стерильный инъекционный раствор или стерильный инъекционный раствор. Предварительно заполненный шприц (2), содержащий раствор для восстановления, используют для восстановления лиофилизированного полипептида из (1) в стерильный инъекционный раствор. Адаптер для флакона (3) соединяет флакон (1) с предварительно заполненным шприцом (2) путем подсоединения флакона на одном конце и подсоединения предварительно заполненного шприца на противоположном конце. Для инъекции стерильного инъекционного раствора предоставлены шприц (4) и игла (5). Для стерилизации индивидуальных компонентов набора предоставлены марлевые салфетки (6).

На **фиг.22-25** показано, что введение слитого белка ActRIIA-mFc улучшает диастолическую дисфункцию в модели на крысах легочной гипертензии (PH) группы 2 (подгруппа 2.2) с левожелудочковой дисфункцией (также обозначаемой как HEpEF). Экспериментальная стратегия, используемая для тестирования профилактических эффектов ActRIIA-mFc в модели HEpEF на крысах, представлена на **фиг.22**. На **фиг.23-25** представлены конечные результаты для функции левого желудочка, включая фракцию выброса левого желудочка (**фиг.23**); параметры диастолической функции LV - E/E' [соотношение митральной скорости притока (E) и митральной круговой скорости (E')] (**фиг.24**) и время изоволюметрического расслабления (IVRT) (**фиг.25**). Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$.

На **фиг.26-28** показано, что введение слитого белка ActRIIA-mFc снижает ремоделирование левой половины сердца в модели на крысах легочной гипертензии (PH) группы 2 (подгруппа 2.2) с левожелудочковой диастолической дисфункцией (также обозначаемой как HEpEF). На **фиг.26-28** представлены конечные результаты для ремоделирования левой половины сердца, включая изменения соотношения массы сердца и длины большеберцовой кости (HW/TL) (**фиг.26**); размер межжелудочковой перегородки в диастоле (IVSd) (**фиг.27**); и массу левого желудочка (LVM) (**фиг.28**). Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$.

На **фиг.29-31** показано, что введение слитого белка ActRIIA-mFc снижает систолическое давление правого желудочка (RVSP) и улучшает функцию правого желудочка в модели на крысах легочной гипертензии (PH) группы 2 (подгруппа 2.2) с левожелудочковой диастолической дисфункцией (также обозначаемой как HEpEF). На **фиг.29-31** представлены конечные результаты для функции правого желудочка, включая изменение толщины свободной стенки правого желудочка (**фиг.29**); время ускорения кровотока в легочной артерии (РААТ) (**фиг.30**); и систолическое давление правого желудочка (RVSP) (**фиг.31**). Статистическая значимость (значение p) представлена в качестве * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$.

На **фиг.32-34** показано, что введение слитого белка ActRIIA-mFc значительно снижало фиброз в LV, RV и легком в модели на крысах легочной гипертензии (PH) группы 2 (подгруппа 2.2) с левожелудочковой диастолической дисфункцией (также обозначаемой

как HErEF). На **фиг.32-34** показано снижение фиброза, включая изменения левожелудочкового фиброза (**фиг.32**); правожелудочкового фиброза (**фиг.33**) и фиброза легких (**фиг.34**). Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p<0,05$ и ** $p<0,01$.

На **фиг.35-38** показано, что введение слитого белка ActR1IA-mFc значительно улучшает гипергликемию и непереносимость глюкозы в модели на крысах легочной гипертензии (РН) группы 2 (подгруппа 2.2) с левожелудочковой диастолической дисфункцией (также обозначаемой как HErEF). На **фиг.35-38** показаны конечные результаты для гипергликемии и непереносимости глюкозы, включая изменение массы тела (**фиг.35**); уровня глюкозы натощак (**фиг.36**); уровня глюкозы в крови (**фиг.37**); и соотношения глюкоза/креатин (**фиг.38**). Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p<0,05$, ** $p<0,01$ и *** $p<0,001$.

На **фиг.39-43** показано, что введение слитого белка ActR1IA-mFc ингибирует ремоделирование сердца и улучшает функцию LV в модели на мышах легочной гипертензии РН группы 2 (подгруппа 2.1) вследствие сердечной недостаточности со снижением LVEF (также обозначаемой как HErEF) и заболевания клапанов сердца (подгруппа 2.3). Экспериментальная стратегия, использованная для тестирования профилактических эффектов ActR1IA-mFc в модели HErEF на крысах, представлена на **фиг.39**. На **фиг.40-43** показаны конечные результаты для функции левого желудочка, включая обусловленные гипертрофией сердца изменения соотношения масса сердца/длина большеберцовой кости (HW/TL) (**фиг.41**), параметры функции LV, такие как фракция выброса LV (**фиг.40**), параметры диастолической функции LV E/E' [соотношение митральной скорости притока (E) и митральной круговой скорости (E')] (**фиг.42**) и время изоволюметрического расслабления (IVRT) (**фиг.43**). Относительно мышей, которым вводили "ТАС PBS", мыши, которым вводили "ТАС ActR1IA-mFc", продемонстрировали значимый эффект ActR1IA-mFc в отношении ингибирования ремоделирования сердца и улучшения функции LV. Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ и **** $p<0,0001$ для сравнения между "ТАС PBS" и образцом "ТАС ActR1IA-mFc". Статистическая значимость (значение p) представлена как # $p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,001$ и #### $p<0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС PBS".

На **фиг.44-46** представлен терапевтический эффект ActR1IA-mFc в модели ТАС-РН на основе конечных результатов для функции правого желудочка. На **фиг.44-46** показаны конечные результаты для функции правого желудочка, включая систолическое давление правого желудочка (RVSP) (**фиг.44**), толщину свободной стенки правого желудочка правого желудочка (RVFWT) (**фиг.45**) и время ускорения кровотока в легочной артерии (РААТ) (**фиг.46**). Относительно мышей, которым вводили "ТАС PBS", мыши, которым вводили "ТАС ActR1IA-mFc" в дозе либо 3 мг/кг и 10 мг/кг, продемонстрировали значимый эффект ActR1IA-mFc в отношении снижения RVSP и улучшения функции RV. Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

и **** $p < 0,0001$ для сравнения между "ТАС PBS" и образцом "ТАС ActRIIA-mFc". Статистическая значимость (значение p) представлена как # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ и #### $p < 0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС PBS".

На **фиг.47-49** представлен терапевтический эффект ActRIIA-mFc в модели ТАС-РН на основе конечных результатов для фиброза в левом желудочке (LV), правом желудочке (RV) и легком. На **фиг.47-49** представлены конечные результаты для фиброза в левом желудочке (LV) (**фиг.47**), правом желудочке (RV) (**фиг.48**) и легком (**фиг.49**). Относительно мышей, которым вводили "ТАС PBS", мыши, которым вводили "ТАС ActRIIA-mFc" в дозе либо 3 мг/кг и 10 мг/кг, продемонстрировали значимый эффект ActRIIA-mFc в отношении сокращения фиброза в LV (**фиг.47**), RV (**фиг.48**) и легком (**фиг.49**). Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ и **** $p < 0,0001$ для сравнения между "ТАС PBS" и образцом "ТАС ActRIIA-mFc". Статистическая значимость (значение p) представлена как # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ и #### $p < 0,0001$ для сравнения между "имитацией" и образцом "ТАС PBS".

На **фиг.50-55** показано, что введение слитого белка ActRIIA-mFc снижает систолическое давление в правом желудочке (RVSP) и повышает сердечно-легочную функцию в модели на крысах легочной гипертензии (РН) группы 2 (подгруппа 2.2) с левожелудочковой диастолической дисфункцией (также обозначаемой как HEpEF). Экспериментальная стратегия, использованная для тестирования профилактических эффектов слитого белка ActRIIA-mFc в модели HEpEF на крысах, представлена на **фиг.50**. На **фиг.51-55** представлены конечные результаты для функции правого желудочка, включая изменения время ускорения в легочной артерии (РААТ) (**фиг.51**); правожелудочковое систолическое давление (RVSP) (**фиг.52**); толщину стенки правого желудочка (RVWT) (**фиг.53**); систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE) (**фиг.54**); и индекс Фултона, вычисляемый как соотношение массы правого желудочка (RV) и массы левого желудочка и перегородки вместе (LV+S) (**фиг.55**). Статистическая значимость (значение p) представлена как * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ и **** $p < 0,0001$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

1. Обзор

Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения посткапиллярной легочной гипертензии (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения посткапиллярной легочной гипертензии (РсРН) у индивидуума, нуждающегося в этом, путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения комбинированной пост- и прекапиллярной РН у индивидуума, нуждающегося в этом, путем введения индивидууму терапевтически эффективного

количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании.

Легочная гипертензия вследствие заболеваний левой половины сердца (PH-LHD) (также известная как PH группы 2 ВОЗ) представляет собой комплексный патологический фенотип, который, когда он присутствует, может приводить к повышенной предрасположенности к неблагоприятным явлениям и худшему клиническому исходу. Среди пациентов с PH-LHD описано два фенотипа: 1) группа изолированной посткапиллярной (IpcPH) или "пассивной" PH, в которой повышение легочного давления обратимо и пропорционально повышению давления в левом предсердии, и 2) группа с "прекапиллярным" компонентом [комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная PH (CpcPH)], в которой легочная гипертензия хуже, чем если бы это полностью объяснялось пассивным повышением на фоне повышенного давления в левом предсердии. Эта последняя группа, CpcPH, может иметь сопутствующее ремоделирование сосудов легких и, таким образом, может демонстрировать длительную PH после вмешательств для снижения левостороннего давления наполнения.

PH-LHD иногда определяют как наличие у пациентов давления заклинивания в легочных капиллярах (PCWP) >15 мм рт. ст. и среднего давления в легочной артерии (mPAP) ≥ 25 мм рт. ст. (или среднего давления в легочной артерии (mPAP) ≥ 20 мм рт. ст. согласно пересмотренным рекомендациям). PH-LHD возникает вследствие передачи в обратном направлении высокого левостороннего давления наполнения, в основном, опосредуемого диастолической функцией LV, непосредственно на посткапиллярные легочные сосуды и, таким образом, на остальной легочный кровоток. В некоторых вариантах осуществления PH-LHD опосредуется как систолической, так и диастолической дисфункцией. PH-LHD может быть ассоциирована с или вызвана PH вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (LVEF) [также известной как HFpEF], PH вследствие сердечной недостаточности со снижением LVEF (также известной как HFrEF), заболевания клапанов сердца или врожденных/приобретенных сердечно-сосудистых состояний, ведущих к посткапиллярной PH. По сравнению с РАН, пациенты с PH-LHD часто старше, представляют собой женщин, с более высоким распространением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и большинством, или даже всеми, из признаков метаболического синдрома.

Для пациентов с PH группы 2 (PH-LHD) и группы 5 согласно ВОЗ не существует доступных одобренных специфических способов терапии помимо лечения основного заболевания. Большинство способов терапии PH-LHD направлены на основное состояние (например, лечение заболевания клапанов сердца), а не на специфическое лечение PH. Отсутствие специфических способов терапии является особенно проблематичным, поскольку PH-LHD является наиболее распространенной причиной PH в западных странах, и ее присутствие часто приводит к неблагоприятному течению заболевания. В частности, присутствие PH-LHD может приводить к более тяжелым симптомам LHD, худшей переносимости физической нагрузки и негативному влиянию на исход. Таким

образом, существует высокая неудовлетворенная потребность в новых способах лечения посткапиллярной легочной гипертензии (например, РН группы 2 и/или группы 5 согласно ВОЗ), и эти способы лечения потенциально могут положительно повлиять на большие количества пациентов.

Термины, используемые в настоящем описании, обычно имеют их обычное общепринятое значение в данной области в контексте настоящего изобретения и в конкретном контексте, в котором используется каждый термин. Определенные термины обсуждаются ниже или в других частях описания для предоставления дополнительного руководства практикующему специалисту при описании композиций и способов по изобретению, и их получения и применения. Объем или значение при любом использовании термина станут очевидными из конкретного контекста, в котором его используют.

Термин "сходство последовательностей" во всех его грамматических формах относится к степени идентичности или соответствия между последовательностями нуклеиновых кислот или аминокислотными последовательностями, которые могут иметь или могут не иметь общее эволюционное происхождение.

"Процентную (%) идентичность последовательностей" относительно эталонной полипептидной (или нуклеотидной) последовательности определяют как процент аминокислотных остатков (или нуклеиновых кислот) в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам (или нуклеиновым кислотам) в эталонной полипептидной (нуклеотидной) последовательности, после выравнивания последовательностей и внесения пропусков, если необходимо, для достижения максимальной процентной идентичности последовательностей и без учета каких-либо консервативных замен в качестве идентичности последовательностей. Выравнивание для целей определения процентной идентичности аминокислотных последовательностей можно осуществлять различными способами данной области, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, требуемые для достижения максимального выравнивания на протяжении всей длины сравниваемых последовательностей. Однако для целей настоящего изобретения величины % идентичности аминокислотных последовательностей (последовательностей нуклеиновых кислот) получены с использованием компьютерной программы сравнения последовательностей ALIGN-2. Авторство компьютерной программы сравнения последовательностей ALIGN-2 принадлежит Genentech, Inc. и исходный код был предоставлен вместе с пользовательской документацией в U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559, где он зарегистрирован под номером регистрации авторского права в США № TXU510087. Программа ALIGN-2 является общедоступной от Genentech, Inc., South San Francisco, Calif., или может быть составлена из исходного кода. Программа

ALIGN-2 должна быть составлена для использования на операционной системе UNIX, включая Digital UNIX V4.0D. Все параметры сравнения последовательностей устанавливаются программой ALIGN-2 и не изменяются.

"Являться агонистом" во всех его грамматических формах относится к процессу активации белка и/или гена (например, посредством активации или амплификации экспрессии гена этого белка или индукции вхождения неактивного белка в активное состояние) или повышения активности белка и/или гена.

"Являться антагонистом" во всех его грамматических формах относится к процессу ингибирования белка и/или гена (например, посредством ингибирования или снижения экспрессии гена этого белка или посредством индукции вхождения активным белком в неактивное состояние) или снижения активности белка и/или гена.

Термины "приблизительно" и "около", используемые применительно к числовой величине на протяжении описания и формулы изобретения, обозначают интервал точности, известный и приемлемый для специалиста в данной области. Как правило, такой интервал точности составляет $\pm 10\%$. Альтернативно и конкретно в биологических системах, термины "приблизительно" и "около" могут означать величины, которые находятся в пределах порядка величины предпочтительно в ≤ 5 раз и более предпочтительно в ≤ 2 раз относительно данной величины.

Числовые диапазоны, описанные в настоящем описании, являются включающими числа, определяющие диапазоны.

Форма единственного числа включает множественное число объектов, если контекст, в котором используется эта форма, явно не указывает на иное. Форма единственного числа, а также термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться в настоящем описании взаимозаменяемо. Более того, "и/или", когда его используют в настоящем описании, следует понимать как конкретное описание каждого из двух или более указанных признаков или компонентов совместно с другим или без него. Таким образом, термин "и/или", как используют в выражении, таком как "А и/или В" в настоящем описании, включает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично, термин "и/или", как используют в выражении, такой как "А, В и/или С" охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

На протяжении настоящего описания слово "содержать" или его варианты, такие как "содержит" или "содержащий" следует понимать как включающие указанное целое число или группы чисел, но не исключающие любое другое число или группы чисел.

2. Полипептиды ActRII

В некоторых аспектах изобретение относится к полипептидам ActRII и их применениям (например, для лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести посткапиллярной легочной гипертензии (РсPH) или одного или нескольких осложнений РсPH). Как используют в рамках изобретения, термин "ActRII" относится к семейству рецепторов активина типа II. Это семейство включает

рецептор активина типа IIA (ActRIIA) и рецептор активина типа IIB (ActRIIB).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к полипептидам ActRII, имеющим аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, как указано под любым из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 23, 27, 30 и 41. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к полипептидам ActRII, имеющим аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, как указано под любым из SEQ ID NO: 31, 39 и 40. Как используют в рамках изобретения, термин "ActRII" относится к семейству белков рецепторов активина типа IIA (ActRIIA), семейству белков рецепторов активина типа IIB (ActRIIB) или их комбинациям и/или вариантам. Полипептиды ActRII могут происходить из любого вида и включать варианты, полученные из таких белков ActRII посредством мутагенеза или другой модификации. Упоминание ActRII в рамках настоящего описания подразумевает указание на любую из идентифицированных в настоящее время форм. Представители семейства ActRII, как правило, представляют собой трансмембранные белки, состоящие из лиганд-связывающего внеклеточного домена, содержащего цистеин-богатую область, трансмембранный домен и цитоплазматический домен со спрогнозированной активностью серин/треонинкиназы.

Термин "полипептид ActRII" включает полипептиды, включающие любой встречающийся в природе полипептид представителя семейства ActRII, а также любые его варианты (включая мутанты, фрагменты, слитые конструкции и формы пептидомиметиков), которые сохраняют полезную активность. Примеры таких полипептидов вариантов ActRII представлены в настоящем описании, а также в публикациях международных патентных заявок № WO 2006/012627, WO 2008/097541 и WO 2010/151426, которые включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме. Нумерация аминокислот для всех родственных ActRII полипептидов, описанных в настоящем описании, основана на нумерации последовательности белка-предшественника ActRII человека, представленного ниже (SEQ ID NO: 1), если нет иных конкретных обозначений.

Каноническая последовательность белка-предшественника ActRII человека является следующей:

```

1  MGAAAKLAFA VFLISCSSGA ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC
51  YGDKDKRRHC  FATWKNISGS  IEIVKQGCWL  DDINCYDRTD
CVEKKDSPEV
101  YFCCCEGNMC  NEKFSYFPEM  EVTQPTSNPV  TPKPPYYNIL
LYSLVPLMLI
151 AGIVICAFWV YRHHKMAYPP VLVPTQDPGP PPPSPLLGLK PLQLLEVKAR
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 VVVHKKKRPV
LRDYWQKHAG
451 MAMLCETIEE CWDHDAEARL SAGCVGERIT QMQRLTNIIT TEDIVTVVTM
501 VTNVDFPPKE SSL (SEQ ID NO: 1)

Сигнальный пептид указан однократным подчеркиванием; внеклеточный домен указан **полужирным шрифтом**; и потенциальные эндогенные участки N-связанного гликозилирования указаны двойным подчеркиванием.

Процессированная (зрелая) внеклеточная последовательность полипептида ActRII является следующей:

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPK
PP (SEQ ID NO: 2)

С-концевая "хвостовая часть" внеклеточного домена указана однократным подчеркиванием. Последовательность с deletированной "хвостовой частью" (последовательность $\Delta 15$) является следующей:

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM (SEQ ID NO: 3)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая белок-предшественник ActRII человека, показана ниже (SEQ ID NO: 4) в качестве следующих нуклеотидов 159-1700 эталонной последовательности Genbank NM_001616,4. Сигнальная последовательность подчеркнута.

1 ATGGGAGCTG CTGCAAAGTT GCGGTTTGCC GTCTTTCTTA TCTCCTGTTC
51 TTCAGGTGCT ATAATTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTTCTTTA
101 ATGCTAATTG GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAACCTGGTGT
TGAACCGTGT
151 TATGGTGACA AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT
GGAAGAATAT
201 TTCTGGTTCC ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG
GATGATATCA
251 ACTGCTATGA CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAAGACAG
CCCTGAAGTA
301 TATTTTGTGTT GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT
TTTCTTATTT
351 TCCGGAGATG GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT
ACACCTAAGC

```

401 CACCCTATTA CAACATCCTG CTCTATTCCT TGGTGCCACT TATGTTAATT
451   GCGGGGATTG   TCATTTGTGC   ATTTTGGGTG   TACAGGCATC
ACAAGATGGC
501   CTACCCTCCT   GTACTTG TTC   CAACTCAAGA   CCCAGGACCA
CCCCCACCTT
551   CTCCATTACT   AGGTTTGAAA   CCACTGCAGT   TATTAGAAGT
GAAAGCAAGG
601   GGAAGATTTG   GTTGTGTCTG   GAAAGCCCAG   TTGCTTAACG
AATATGTGGC
651   TGTCAAATA   TTTCCAATAC   AGGACAAACA   GTCATGGCAA
AATGAATACG
701   AAGTCTACAG   TTTGCCTGGA   ATGAAGCATG   AGAACATATT
ACAGTTCATT
751   GGTGCAGAAA   AACGAGGCAC   CAGTGTTGAT   GTGGATCTTT
GGCTGATCAC
801   AGCATTTTCAT   GAAAAGGGTT   CACTATCAGA   CTTTCTTAAG
GCTAATGTGG
851   TCTCTTGGA   TGAAGTGTGT   CATATTGCAG   AAACCATGGC
TAGAGGATTG
901   GCATATTTAC   ATGAGGATAT   ACCTGGCCTA   AAAGATGGCC
ACAAACCTGC
951   CATATCTCAC   AGGGACATCA   AAAGTAAAAA   TGTGCTGTTG
AAAAACAACC
1001  TGACAGCTTG   CATTGCTGAC   TTTGGGTTGG   CCTTAAAATT
TGAGGCTGGC
1051  AAGTCTGCAG   GCGATACCCA   TGGACAGGTT   GGTACCCGGA
GGTACATGGC
1101  TCCAGAGGTA   TTAGAGGGTG   CTATAAACTT   CCAAAGGGAT
GCATTTTTGA
1151  GGATAGATAT   GTATGCCATG   GGATTAGTCC   TATGGGAACT
GGCTTCTCGC
1201  TGTACTGCTG   CAGATGGACC   TGTAGATGAA   TACATGTTGC
CATTTGAGGA
1251  GGAAATTGGC   CAGCATCCAT   CTCTTGAAGA   CATGCAGGAA
GTTGTTGTGC
1301  ATAAAAAAA   GAGGCCTGTT   TTAAGAGATT   ATTGGCAGAA
ACATGCTGGA
1351  ATGGCAATGC   TCTGTGAAAC   CATTGAAGAA   TGTTGGGATC
ACGACGCAGA
1401  AGCCAGGTTA   TCAGCTGGAT   GTGTAGGTGA   AAGAATTACC

```

CAGATGCAGA

1451 GACTAACAAA TATTATTACC ACAGAGGACA TTGTAACAGT
GGTCACAATG

1501 GTGACAAATG TTGACTTTCC TCCCAAAGAA TCTAGTCTA (SEQ ID NO:
4)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая процессированный растворимый (внеклеточный) полипептид ActRII человека, является следующей:

1 ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTCTTTA ATGCTAATTG
51 GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAACCTGGTGT TGAACCGTGT
TATGGTGACA

101 AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT
TTCTGGTTCC

151 ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA
ACTGCTATGA

201 CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAAGACAG CCCTGAAGTA
TATTTTTGTT

251 GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT
TCCGGAGATG

301 GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC CACCC (SEQ
ID NO: 5)

ActRII является в высокой степени консервативным среди позвоночных с большими участками полностью консервативного внеклеточного домена. Например, на фиг.2 представлено множественное выравнивание последовательностей внеклеточного домена ActRII человека по сравнению с различными ортологами ActRII. Многие из лигандов, которые связываются с ActRII, также являются в высокой степени консервативными. Таким образом, исходя из этих выравниваний, является возможным прогнозирование ключевых положений аминокислот в лиганд-связывающем домене, которые являются важными для нормальной активности ActRII в отношении связывания лиганда, а также для прогнозирования аминокислотных положений, в которых вероятно будет допустимой замена без значительного изменения нормальной активности ActRII в отношении связывания лиганда. Таким образом, активный вариант полипептида ActRII человека, пригодный в соответствии с описанными в настоящем описании способами, может включать одну или несколько аминокислот в соответствующих положениях из последовательности ActRII другого позвоночного, или может включать остаток, сходный с остатком в последовательностях человека или других позвоночных.

Выравнивание аминокислотных последовательностей внеклеточного домена ActRIIA человека и внеклеточного домена ActRIIB человека приведено на фиг.1. Это выравнивание указывает на аминокислотные остатки в обоих рецепторах, которые предположительно прямо контактируют с лигандами ActRII. Например, наложение структур ActRII показало, что лиганд-связывающий карман ActRIIA определяется,

частично, остатками F31, N33, N35, K38-T41, E47, Y50, K53-K55, R57, H58, F60, T62, K74, W78-N83, Y85, R87, E92 и K94-F101. Ожидается, что в этих положениях консервативные мутации будут допустимыми.

Не подразумевая ограничений, следующие примеры иллюстрируют этот подход для определения активного варианта ActRII. Как проиллюстрировано на фиг.2, F13 во внеклеточном домене человека представляет собой Y в *Ovis aries* (SEQ ID NO: 7), *Gallus gallus* (SEQ ID NO: 10), *Bos Taurus* (SEQ ID NO: 36), *Tyto alba* (SEQ ID NO: 37) и *Myotis davidii* (SEQ ID NO: 38) ActRII, что указывает на то, что в этом положении являются допустимыми ароматические остатки, включая F, W и Y. Q24 во внеклеточном домене человека представляет собой R в ActRII *Bos Taurus*, что указывает на то, что в этом положении допустимы заряженные остатки, включая D, R, K, H и E. S95 во внеклеточном домене человека представляет собой F в ActRII *Gallus gallus* и *Tyto alba*, что указывает на то, что этот участок может допускать широкое множество изменений, включая полярные остатки, такие как E, D, K, R, H, S, T, P, G, Y, и, возможно, гидрофобный остаток, такой как L, I или F. E52 во внеклеточном домене человека представляет собой D в ActRII *Ovis aries*, что указывает на то, что в этом положении допустимы кислые остатки, включая D и E. P29 во внеклеточном домене человека является относительно низкоконсервативным, появляясь в виде S в ActRII *Ovis aries* и L в ActRII *Myotis davidii*, таким образом, в этом положении может быть допустимой по существу любая аминокислота.

Более того, как описано выше, белки ActRII охарактеризованы в данной области с точки зрения структурных/функциональных характеристик, в частности, в отношении связывания лиганда [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; а также патенты США №: 7709605, 7612041 и 7842663]. Например, определяющий структурный мотив, известный как укладка токсинов с тремя пальцами, является важным для связывания лиганда рецепторами типа I и типа II, и он образован консервативными остатками цистеина, находящимися в различных положениях во внеклеточном домене каждого мономерного рецептора [Greenwald et al. (1999) *Nat Struct Biol* 6:18-22; и Hinck (2012) *FEBS Lett* 586:1860-1870]. В дополнение к идеям в настоящем описании, в этих ссылках предоставлено исчерпывающее руководство, как получить варианты ActRII, которые сохраняют один или несколько из желаемых видов активности (например, активность связывания лиганда).

Например, определяющий структурный мотив, известный как укладка токсина с тремя пальцами, является важным для связывания лиганда рецепторами типа I и типа II, и он образован консервативными остатками цистеина, находящимися с различных положениях во внеклеточном домене каждого мономерного рецептора [Greenwald et al. (1999) *Nat Struct Biol* 6:18-22; и Hinck (2012) *FEBS Lett* 586:1860-1870]. Таким образом, центральные лиганд-связывающие домены ActRII человека, ограничиваемые самыми удаленными от центра из этих консервативных остатков цистеина, соответствуют положениям 30-110 SEQ ID NO: 1 (предшественник ActRII). Таким образом, структурно

менее упорядоченные аминокислоты, фланкирующие эти ограничиваемые цистеином центральные последовательности, могут быть укорочены приблизительно на 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 или 29 остатков на N-конце и приблизительно на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 остатков на С-конце без обязательного изменения связывания лиганда. Иллюстративные укорочения внеклеточных доменов ActRII включают SEQ ID NO: 2 и 3.

Таким образом, общей формулой для активной (например, лиганд-связывающей) части ActRII является полипептид, который содержит, состоит по существу из или состоит из аминокислот 30-110 SEQ ID NO: 1. Таким образом, полипептиды ActRII могут, например, содержать, состоять по существу из или состоять из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична части ActRII, начинающейся в остатке, соответствующем любой из аминокислот 21-30 (например, начинающейся с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) SEQ ID NO: 1, и оканчивающейся в положении, соответствующем любой из аминокислот 110-135 (например, оканчивающейся любой из аминокислот 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 или 135) SEQ ID NO: 1. Другие примеры включают конструкции, которые начинаются в положении, выбранном из 21-30 (например, начинаются с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30), 22-30 (например, начинаются с любой из аминокислот 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30), 23-30 (например, начинаются с любой из аминокислот 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30), 24-30 (например, начинаются с любой из аминокислот 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) SEQ ID NO: 1, и оканчиваются положением, выбранным из 111-135 (например, оканчиваются любой из аминокислот 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 или 135), 112-135 (например, оканчиваются любой из аминокислот 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 или 135), 113-135 (например, оканчиваются любой из аминокислот 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 или 135), 120-135 (например, оканчиваются любой из аминокислот 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 или 135), 130-135 (например, оканчиваются любой из аминокислот 130, 131, 132, 133, 134 или 135), 111-134 (например, оканчиваются любой из аминокислот 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 или 134), 111-133 (например, оканчиваются любой из аминокислот 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132 или 133), 111-132 (например, оканчиваются любой из аминокислот 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131 или 132), или 111-131 (например, оканчиваются любой из аминокислот 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125,

126, 127, 128, 129, 130 или 131) SEQ ID NO: 1. Также предусматриваются варианты в этих положениях, в частности, варианты, состоящие по существу из или состоящие из аминокислотной последовательности, которая обладает по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью с соответствующей частью SEQ ID NO: 1. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII может содержать, состоять по существу из или состоять из полипептида, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен аминокислотам 30-110 SEQ ID NO: 1. Необязательно, полипептиды ActRII содержат полипептид, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен аминокислотам 30-110 SEQ ID NO: 1 и содержит не более 1, 2, 5, 10 или 15 консервативных замен аминокислот в лиганд-связывающем кармане.

В определенных вариантах осуществления изобретение относится к полипептиду ActRII, который включает его фрагменты, функциональные варианты и модифицированные формы, а также к его применениям (например, лечение, предупреждение или снижение посткапиллярной легочной гипертензии). Предпочтительно полипептиды ActRII являются растворимыми (например, внеклеточный домен ActRII). В некоторых вариантах осуществления полипептиды ActRII ингибируют (например, передачу сигнала Smad) один или несколько лигандов GDF/BMP [например, GDF11, GDF8, активин А, activin B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10, и/или BMP15]. В некоторых вариантах осуществления полипептиды ActRII связываются с одним или несколькими лигандами GDF/BMP [например, GDF11, GDF8, активин А, активин В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15]. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII по настоящему изобретению содержит, состоит по существу из или состоит из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична части ActRII, начинающейся с остатка, соответствующего аминокислотам 21-30 (например, начинающейся с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) SEQ ID NO: 1, и оканчивающейся в положении, соответствующей любой из аминокислот 110-135 (например, оканчивающейся любой из аминокислот 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 или 135) SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления полипептиды ActRII содержат, состоят или состоят по существу из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотам 30-110 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII содержат, состоят или состоят по существу из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%

идентична аминокислотам 21-135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления полипептиды ActRII содержат, состоят или состоят по существу из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 23, 27, 30 и 41.

В некоторых вариантах осуществления полипептиды ActRII содержат, состоят или состоят по существу из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23. В некоторых альтернативных вариантах осуществления полипептид ActRII (например, SEQ ID NO: 23) может быть лишен С-концевого лизина. В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII, лишенный С-концевого лизина, соответствует SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления полипептиды ActRII содержат, состоят или состоят по существу из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят полипептид ActRII, содержащий, состоящий или состоящий по существу из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят полипептид ActRII, содержащий, состоящий или состоящий по существу из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят комбинацию SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 41.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к полипептидам ActRII. В некоторых вариантах осуществления ActRII-ловушки по настоящему изобретению представляют собой варианты полипептидов ActRII (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации), которые содержат одну или несколько мутаций (например, вставок, делеций, замен аминокислот, и их комбинаций) во внеклеточном домене (также упоминаемом как лиганд-связывающий домен) полипептида ActRII (например, полипептида ActRII "дикого типа" или немодифицированного полипептида ActRII), так что вариант полипептида ActRII имеет один или несколько измененных видов лиганд-связывающей активности относительно соответствующего полипептида ActRII дикого типа. В предпочтительных вариантах осуществления варианты полипептидов ActRII по настоящему изобретению сохраняют по меньшей мере один вид активности, сходный с соответствующим полипептидом ActRII дикого типа. Например, предпочтительные полипептиды ActRII связывают и ингибируют (например, являются антагонистами) функции GDF11 и/или GDF8. В некоторых вариантах осуществления

полипептиды ActRII по настоящему изобретению, кроме того, связывают и ингибируют один или несколько лигандов из GDF/BMP [например, GDF11, GDF8, активин А, активин В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15]. Таким образом, настоящее изобретение относится к полипептидам ActRII, которые имеют измененную специфичность связывания с одним или несколькими лигандами ActRII.

Для иллюстрации, одна или несколько мутаций могут быть выбраны так, чтобы они повышали селективность измененного лиганд-связывающего домена в отношении GDF11 и/или GDF8 относительно одного или нескольких ActRII-связывающих лигандов, таких как активины (активин А или активин В), в частности, активин А. Необязательно, измененный лиганд-связывающий домен имеет соотношение K_d для связывания активина и K_d для связывания GDF11 и/или GDF8, которое по меньшей мере в 2, 5, 10, 20, 50, 100 или даже 1000 раз превышает соотношение для лиганд-связывающего домена дикого типа. Необязательно, измененный лиганд-связывающий домен имеет соотношение IC_{50} для ингибирования активина и IC_{50} для ингибирования GDF11 и/или GDF8, которое по меньшей мере в 2, 5, 10, 20, 50, 100 или даже 1000 раз превышает соотношение для лиганд-связывающего домена дикого типа. Необязательно, измененный лиганд-связывающий домен ингибирует GDF11 и/или GDF8 с IC_{50} , по меньшей мере в 2, 5, 10, 20, 50, 100 или даже 1000 раз меньшей, чем IC_{50} для ингибирования активина.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к конкретным мутациям полипептида ActRII, так чтобы изменилось гликозилирование полипептида. Такие мутации могут быть выбраны, чтобы вносить или устранять один или несколько участков гликозилирования, таких как участки О-связанного или N-связанного гликозилирования. Участки распознавания для аспарагин-связанного гликозилирования, как правило, содержат трипептидную последовательность, аспарагин-Х-треонин или аспарагин-Х-серин (где "Х" представляет собой любую аминокислоту), которая специфически распознается соответствующими клеточными ферментами гликозилирования. Изменение также можно проводить посредством вставки или замены одним или несколькими остатками серина или треонина в последовательности полипептида (для участков О-связанного гликозилирования). Различные аминокислотные замены или делеции в одном или обоих из первого или третьего положений аминокислот участка распознавания для гликозилирования (и/или делеция аминокислоты во втором положении) приводят к отсутствию гликозилирования модифицированной трипептидной последовательности. Другим способом увеличения количества углеводных частей на полипептиде является химическое или ферментативное присоединение гликозидов к полипептиду. В зависимости от используемого способа присоединения, остаток(и) сахара может быть присоединен к (а) аргинину и гистидину; (b) свободным карбоксильным группам; (c) свободным сульфгидрильным группам, таким как сульфгидрильные группы цистеина; (d) свободным гидроксильным группам, таким как гидроксильные группы серина, треонина или гидроксипролина; (e) ароматическим остаткам, таким как фенилаланин, тирозин или триптофан; или (f) амидной группе глутамина. Удаление одной

или нескольких углеводных частей, находящихся на полипептиде, можно проводить химически и/или ферментативно. Химическое дегликозилирование может вовлекать, например, воздействие на полипептид трифторметансульфоновой кислоты или эквивалентного соединения. Эта обработка приводит к отщеплению большинства или всех сахаров, за исключением связывающего сахара (N-ацетилглюкозамин или N-ацетилгалактозамин), в то время как аминокислотная последовательность остается интактной. Ферментативное отщепление углеводных частей на полипептидах можно проводить с использованием различных эндо- и экзогликозидаз, как описано Thotakura et al. [Meth. Enzymol. (1987) 138:350]. Последовательность полипептида можно изменять, соответствующим образом, в зависимости от типа используемой экспрессирующей системы, поскольку клетки млекопитающих, дрожжей, насекомых и растений могут обеспечивать различный характер гликозилирования, на который может влиять аминокислотная последовательность пептида. Как правило, полипептиды по настоящему изобретению для применения у человека можно экспрессировать в клеточной линии млекопитающего, которая обеспечивает надлежащее гликозилирование, такой как клеточные линии НЕК293 или СНО, хотя ожидается, что также будут полезными другие клеточные линии млекопитающих.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения мутантов, в частности, наборов комбинаторных мутантов полипептида ActRII, а также мутантов с укорочением. Совокупности комбинаторных мутантов являются особенно пригодными для идентификации функционально активных (например, связывающих лиганд GDF/BMP) последовательностей ActRII. Целью скрининга таких комбинаторных библиотек может быть получение, например, вариантов полипептидов, которые имеют измененные свойства, такие как измененная фармакокинетика или измененное связывание лиганда. Различные скрининговые анализы представлены ниже, и такие способы анализа можно использовать для оценки вариантов. Например, варианты ActRII можно подвергать скринингу в отношении способности связываться с одним или несколькими лигандами GDF/BMP [например, GDF11, GDF8, активин А, активин В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15], для предупреждения связывания лиганда GDF/BMP с полипептидом ActRII, а также их гетеромультимерами, и/или препятствовать передаче сигнала, вызываемой лигандом GDF/BMP.

Активность полипептидов ActRII или их вариантов также можно тестировать в клеточном анализе или анализе *in vivo*. Например, можно оценивать эффект полипептида ActRII на экспрессию генов, вовлеченных в патогенез РСРН. Это при необходимости можно проводить в присутствии одного или нескольких рекомбинантных белков-лигандов [например, GDF11, GDF8, активин А, активин В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15], и клетки можно трансфицировать так, чтобы они продуцировали полипептид ActRII и необязательно лиганд GDF/BMP. Аналогично, полипептид ActRII можно вводить мышам или другому животному, и можно оценивать эффекты на патогенез РСРН с использованием известных в данной области способов. Аналогично, активность

полипептида ActRII или его варианта можно тестировать в предшественниках клеток крови в отношении любого эффекта на рост этих клеток, например, посредством способов анализа, как описано в настоящем описании, и способов, широко известных в данной области. В таких клеточных линиях можно использовать отвечающий на SMAD репортерный ген для мониторинга эффектов дальнейшей передачи сигнала.

Можно получать происходящие из комбинаторных библиотек варианты, которые имеют увеличенную селективность или повышенную в общем эффективность относительно эталонного полипептида ActRII. Такие варианты, когда они экспрессируются с рекомбинантных конструкций ДНК, можно использовать в протоколах генной терапии. Аналогично, мутагенез может давать начало вариантам, которые имеют внутриклеточное время полужизни, значительно отличающееся от соответствующего немодифицированного полипептида ActRII. Например, измененному белку можно сообщить либо более высокую устойчивость, либо меньшую устойчивость к протеолитической деградации или другим клеточным процессам, которые приводят к разрушению или в ином случае к инактивации немодифицированного полипептида. Такие варианты и гены, которые кодируют их, можно использовать для изменения уровней полипептидного комплекса посредством модулирования времени полужизни полипептида. Например, короткое время полужизни может приводить к более кратковременным биологическим эффектам и, когда речь идет отчасти индуцибельной экспрессирующей системы, может позволить более строгий контроль уровней рекомбинантного полипептидного комплекса в клетке. В слитом с Fc белке мутации можно вносить в линкер (при его наличии) и/или в Fc-часть для изменения времени полужизни полипептида ActRII.

Комбинаторную библиотеку можно получать посредством вырождения библиотеки генов, кодирующих библиотеку полипептидов, каждый из которых включает по меньшей мере часть потенциальных последовательностей полипептида ActRII. Например, смесь синтетических олигонуклеотидов можно ферментативно лигировать в последовательности генов, так чтобы мог экспрессироваться вырожденный набор нуклеотидных последовательностей, кодирующих потенциальные ActRII, в качестве индивидуальных полипептидов или альтернативно в качестве более крупных слитых белков (например, для фагового дисплея).

Существует множество способов, посредством которых можно получать библиотеку потенциальных гомологов из вырожденной олигонуклеотидной последовательности. Химический синтез вырожденной последовательности гена можно проводить на автоматизированном устройстве для синтеза ДНК, а затем синтетические гены можно лигировать в подходящий вектор для экспрессии. Синтез вырожденных олигонуклеотидов хорошо известен в данной области [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; и Ike et al. (1983) *Nucleic Acid Res.* 11:477]. Такие

способы используют в направленной эволюции других белков [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; а также патенты США № 5223409, 5198346 и 5096815].

Альтернативно для получения комбинаторной библиотеки можно использовать другие формы мутагенеза. Например, полипептиды ActRII по изобретению можно получать и выделять из библиотеки посредством скрининга с использованием, например, аланин-сканирующего мутагенеза [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; и Cunningham et al. (1989) *Science* 244:1081-1085], посредством линкер-сканирующего мутагенеза [Gustin et al. (1993) *Virology* 193:653-660; и Brown et al. (1992) *Mol. Cell Biol.* 12:2644-2652; McKnight et al. (1982) *Science* 232:316], посредством насыщающего мутагенеза [Meyers et al., (1986) *Science* 232:613]; посредством ПЦР-мутагенеза [Leung et al. (1989) *Method Cell Mol Biol* 1:11-19]; или посредством случайного мутагенеза, включая химический мутагенез [Miller et al. (1992) *A SHORT Course in Bacterial Genetics*, CSHL Press, Cold Spring Harbor, NY; и Greener et al. (1994) *Strategies in Mol Biol* 7:32-34]. Линкер-сканирующий мутагенез, в частности, в случае комбинаторных библиотек, является привлекательным способом идентификации укороченных (биологически активных) форм полипептидов ActRII.

В данной области известен широкий диапазон способов скрининга продуктов генов комбинаторных библиотек, полученных посредством точковых мутаций и укорочений, и, тем самым, скрининга библиотек кДНК в отношении продуктов генов, имеющих определенное свойство. Такие способы, как правило, являются адаптируемыми для быстрого скрининга библиотек генов, полученных посредством комбинаторного мутагенеза полипептидов ActRII. Наиболее широко используемые способы скрининга крупных библиотек генов, как правило, включают клонирование библиотеки генов в реплицирующиеся экспрессирующие векторы, трансформацию соответствующих клеток полученной библиотекой векторов и экспрессию комбинаторных генов в условиях, в которых обнаружение желаемой активности способствует относительно простому выделению вектора, кодирующего ген, продукт которого был обнаружен. Предпочтительные способы анализа включают анализы связывания лиганда [например, GDF11, GDF8, активин А, активин В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15] и/или анализы опосредуемой лигандом клеточной передачи сигнала.

Как будет понятно специалисту в данной области, большинство из описанных мутаций, вариантов или модификаций, описанных в настоящем описании, могут быть внесены на уровне нуклеиновой кислоты или в некоторых случаях посредством посттрансляционной модификации или химического синтеза. Такие способы хорошо известны в данной области и некоторые из них описаны в настоящем описании. Отчасти, в настоящем описании идентифицированы функционально активные части (фрагменты) и

варианты полипептидов ActRII, которые могут использоваться в качестве руководства для получения и применения других вариантов полипептидов ActRII, входящих в объем изобретения, описанного в настоящем описании.

В определенных вариантах осуществления функционально активные фрагменты полипептидов ActRII по настоящему изобретению могут быть получены посредством скрининга полипептидов, полученных рекомбинантными способами из соответствующего фрагмента нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид ActRII. Кроме того, фрагменты можно химически синтезировать с использованием способов, известных в данной области, таких как традиционная твердофазная химия f-Мос или t-Вос Меррифильда. Фрагменты можно получать (рекомбинантными способами или посредством химического синтеза) и тестировать для идентификации тех пептидных фрагментов, которые могут функционировать в качестве антагонистов (ингибиторов) рецепторов ActRII и/или одного или нескольких лигандов [например, GDF11, GDF8, активин А, активин В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15].

В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по настоящему изобретению могут дополнительно содержать посттрансляционные модификации в дополнение к любым модификациям, которые естественным образом присутствуют в полипептиде ActRII. Такие модификации включают, но не ограничиваются ими, ацетилирование, карбоксилирование, гликозилирование, фосфорилирование, липидизацию и ацилирование. В результате полипептид ActRII может содержать неаминокислотные элементы, такие как полиэтиленгликоли, липиды, полисахарид или моносахарид, и фосфаты. Эффекты таких неаминокислотных элементов на функциональность полипептида-ловушки лиганда можно исследовать, как описано в настоящем описании для других вариантов ActRII. Когда полипептид по изобретению продуцируется в клетках посредством расщепления образующейся формы полипептида, посттрансляционный процессинг также может быть важным для правильного сворачивания и/или функционирования белка. Различные клетки (например, CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38, NIH-3T3 или HEK293) обладают определенным клеточным аппаратом и характерными механизмами для такой посттрансляционной активности и могут быть выбраны для обеспечения правильной модификации и процессинга полипептидов ActRII.

В некоторых аспектах полипептиды ActRII по настоящему изобретению включают слитые белки, имеющие по меньшей мере часть (домен) полипептида ActRII и одну или несколько гетерологичных частей (доменов). Хорошо известные примеры таких слитых доменов включают, но не ограничиваются ими, полигистидин, Glu-Glu, глутатион S-трансферазу (GST), тиоредоксин, белок А, белок G, константную область тяжелой цепи иммуноглобулина (Fc), мальтоза-связывающий белок (MBP) или сывороточный альбумин человека. Слитый может быть выбран таким образом, чтобы обеспечивать желаемое свойство. Для целей аффинной очистки используют соответствующие матриксы для аффинной хроматографии, такие как конъюгированные с глутатионом, амилазой и никелем или кобальтом смолы. Многие из таких матриксов являются доступными в форме

"набора", такого как система очистки Pharmacia GST и система QIAexpressTM (Qiagen), применяемые с партнерами по слиянию (HIS₆). В качестве другого примера слитый домен может быть выбран так, чтобы облегчать обнаружение полипептида ActRII. Примеры таких доменов обнаружения включают различные флуоресцентные белки (например, GFP), а также "эпитопные метки", которые обычно представляют собой короткие пептидные последовательности, для которых доступно специфическое антитело. Хорошо известные эпитопные метки, для которых хорошо доступны специфические моноклональные антитела, включают FLAG, гемагглютинин вируса гриппа (HA) и метки с-тус. В некоторых случаях слитые домены имеют участок расщепления протеазой, такой как для фактора Ха или тромбина, который позволяет соответствующей протеазе частично расщепить слитые белки и, тем самым, освободить от них рекомбинантные белки. Затем высвобожденные белки можно отделять от слитого домена посредством последующего хроматографического разделения. Другие типы слитых доменов, которые могут быть выбраны, включают домены мультимеризации (например, димеризации, тетрамеризации) и функциональные домены (которые сообщают дополнительную биологическую функцию), включая, например, константные домены иммуноглобулинов (например, Fc-домены).

В некоторых аспектах полипептиды ActRII по настоящему изобретению содержат одну или несколько модификаций, которые способны "стабилизировать" полипептиды. Под "стабилизацией" подразумевают что-либо, что увеличивает срок полужизни *in vitro*, время полужизни в сыворотке, независимо от того, является ли это следствием уменьшения разрушения, уменьшения выведения почкой или другого фармакокинетического эффекта средства. Например, такие модификации увеличивают время полужизни полипептидов, повышают время полужизни полипептидов в кровотоке и/или снижают протеолитическую деградацию полипептидов. Такие стабилизирующие модификации включают, но не ограничиваются ими, слитые белки (включая, например, слитые белки, содержащие домен полипептида ActRII и стабилизирующий домен), модификации участка гликозилирования (включая, например, добавление участка гликозилирования к полипептиду по изобретению) и модификации углеводной части (включая, например, удаление углеводных частей из полипептида по изобретению). Как используют в рамках изобретения, термин "стабилизирующий домен" относится не только к слитому домену (например, Fc-домен иммуноглобулина), как в случае слитых белков, но также включает небелковые модификации, такие как углеводная часть или небелковая часть, такая как полиэтиленгликоль. В определенных предпочтительных вариантах осуществления полипептид ActRII слит с гетерологичным доменом, который стабилизирует полипептид ("стабилизирующий" домен), предпочтительно гетерологичным доменом, который повышает стабильность полипептида *in vivo*. Известно, что слияние с константным доменом иммуноглобулина (например, Fc-доменом) сообщает желаемые фармакокинетические свойства широкому диапазону белков. Аналогично, слияние с сывороточным альбумином человека может обеспечивать

желаемые свойства.

Пример нативной аминокислотной последовательности, которая может использоваться для Fc-части IgG1 человека (G1Fc), представлен ниже (SEQ ID NO: 11). Подчеркиванием пунктирной линией указана шарнирная область, и подчеркиванием сплошной линией указаны положения со встречающимися в природе вариантами. Частично, изобретение относится к полипептидам, содержащим, состоящим по существу из или состоящим из аминокислотных последовательностей с 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью с SEQ ID NO: 11. Встречающиеся в природе варианты в G1Fc могут включать E134D и M136L в соответствии с системой нумерации, используемой в SEQ ID NO: 11 (см. Uniprot P01857).

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV   EVHNAKTKPR   EEQYNSTYRV   VSVLTVLHQD
WLNQKEYKCK

101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 11)

```

Необязательно, Fc-домен IgG1 имеет одну или несколько мутаций в остатках, таких как Asp-265, лизин 322 и Asn-434. В определенных случаях мутантный Fc-домен IgG1, имеющий одну или несколько из этих мутаций (например, мутацию Asp-265) обладает сниженной способностью связываться с Fcγ-рецептором относительно Fc-домена дикого типа. В других случаях мутантный Fc-домен, имеющий одну или несколько из этих мутаций (например, мутацию Asn-434) имеет увеличенную способность связываться с родственным МНС класса I Fc-рецептором (FcRN) относительно Fc-домена IgG1 дикого типа.

Пример нативной аминокислотной последовательности, которую можно использовать для Fc-части IgG2 человека (G2Fc) показан ниже (SEQ ID NO: 12). Подчеркиванием пунктирной линией указана шарнирная область и подчеркиванием двойной линией указаны положения, в которых существуют противоречия последовательностей в базе данных (согласно UniProt P01859). Частично, настоящее изобретение относится к полипептидам, содержащим, состоящим по существу из или состоящим из аминокислотных последовательностей, обладающих 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью SEQ ID NO: 12.

```

1  VECPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ
51  FNWYVDGVEV   HNAKTKPREE   QFNSTFRVVS   VLTVVHQDWL
NGKEYKCKVS

101 NKGLPAPIEK TISKTKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
151 SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
201 CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 209)

```

Два примера аминокислотных последовательностей, которые можно использовать для Fc-части IgG3 человека (G3Fc), показаны ниже. Шарнирная область в G3Fc может быть вплоть до четырех раз длиннее, чем в других цепях Fc и содержит три идентичных сегмента из 15 остатков, которым предшествует сходный сегмент из 17 остатков. Первая последовательность G3Fc, показанная ниже (SEQ ID NO: 13), содержит короткую шарнирную область, состоящую из одного сегмента из 15 остатков, в то время как вторая последовательность G3Fc (SEQ ID NO: 14) содержит полноразмерную шарнирную область. В каждом случае пунктирной линией указана шарнирная область и сплошной линией указаны положения с встречающимися в природе вариантами согласно UniProt P01859. Частично, изобретение относится к полипептидам, содержащим, состоящим по существу из или состоящим из аминокислотной последовательности с 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью с SEQ ID NO: 13 и 14.

```

1 EPKSCDTPPPCPRCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
51 VSHEDPEVQF K WYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTFRVVS
LTVLHQDWLN
101 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
151 TCLVKGFYPS DIAVEWESSG QPENNYNTTP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS
201 RWQQGNIFSC SVMHEALHNR FTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 13)
1 ELKTPLGDTTHTCPRCPEPK SCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPK
51 SCDTPPPCPRCPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
101 EDPEVQFKWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TFRVVSVLTV
LHQDWLNGKE
151 YKCKVSNKAL PAPIEKTISK TKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL
201 VKGFYPSDIA VEWESSGQPE NNYNTTPPML DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ
251 QGNIFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

```

Встречающиеся в природе варианты G3Fc (например, см. Uniprot P01860) включают E68Q, P76L, E79Q, Y81F, D97N, N100D, T124A, S169N, S169del, F221Y, если их адаптировать к системе нумерации, используемой в SEQ ID NO: 13, и настоящее изобретение относится к слитым белкам, содержащим домены G3Fc, содержащие один или несколько из этих вариантов. Кроме того, ген иммуноглобулина IgG3 человека (IGHG3) демонстрирует структурный полиморфизм, характеризующийся различной длиной шарнирной области [см. Uniprot P01859]. В частности, вариант WIS лишен основной части V-области и всей области CH1. Он имеет дополнительную межцепочечную дисульфидную связь в положении 7 в дополнение к 11 обычно присутствующим в шарнирной области. Вариант ZUC лишен основной части V-области, всей области CH1 и части шарнирной области. Вариант OMM может соответствовать аллельной форме или другому подклассу гамма-цепи. Настоящее изобретение относится к дополнительным слитым белкам, содержащим домены G3Fc, содержащие один или несколько из этих вариантов.

Пример нативной аминокислотной последовательности, которую можно использовать для Fc-части IgG4 (G4Fc) человека, показан ниже (SEQ ID NO: 15). Подчеркиванием пунктирной линией указана шарнирная область. Частично, изобретение относится к полипептидам, содержащим, состоящим по существу из или состоящим из аминокислотной последовательности, обладающей 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью с SEQ ID NO: 15.

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)

В настоящем описании представлены различные встроенные способами инженерии мутации в Fc-домене относительно последовательности G1Fc (SEQ ID NO: 11), и аналогичные мутации в G2Fc, G3Fc и G4Fc могут быть выявлены из их выравнивания с G1Fc, представленного на фиг.4. Вследствие неравной длины шарнирных областей, аналогичные положения Fc на основе выравнивания изотипов (фиг.4) обладают различными номерами аминокислот в SEQ ID NO: 11, 12, 13, 14 и 15. Также может быть понятно, что данное положение аминокислоты в последовательности иммуноглобулина, состоящей из шарнирной области, областей C_H2 и C_H3 (например, SEQ ID NO: 11, 12, 13, 14 и 15) идентифицировано отличающимся номером относительно того же положения, когда нумерация охватывает весь константный домен тяжелой цепи IgG1 (состоящий из области C_H1, шарнирной области, областей C_H2, и C_H3), как и в базе данных Uniprot. Например, соответствие между выбранными положениями C_H3 в последовательности G1Fc человека (SEQ ID NO: 11), константного домена тяжелой цепи IgG1 человека (Uniprot P01857) и тяжелой цепью IgG1 человека является следующим.

Соответствие положений C _H 3 в различных системах нумерации		
G1Fc (Нумерация начинается с первого остатка треонина шарнирной области)	Константный домен тяжелой цепи IgG1 (Нумерация начинается с C _H 1)	Тяжелая цепь IgG1 (Схема нумерации EU согласно Kabat et al., 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 et al. (eds) 1991; pp. 688-696, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5 th ed., Vol. 1, NIH, Bethesda, MD.		

В данной области известны различные способы, которые повышают желаемое спаривание Fc-содержащих слитых полипептидных цепей в одной клеточной линии для получения предпочтительного асимметричного слитого белка с приемлемым выходом [Klein et al (2012) mAbs 4:653-663; и Spiess et al (2015) Molecular Immunology 67(2A): 95-106]. Способы обеспечения желаемого спаривания Fc-содержащих цепей включают, но не ограничиваются ими, спаривание пар на основе зарядов (электростатическое направление), пространственное спаривание "выступы в полостях", образование пар SEEDbody и спаривание на основе лейциновой молнии. [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 и WO 2011/034605].

Понятно, что различные элементы слитых белков (например, слитых белков Fc иммуноглобулинов) могут быть расположены в соответствии с желаемой функциональностью. Например, домен полипептида ActRII может быть помещен со стороны С-конца относительно гетерологичного домена или альтернативно гетерологичный домен может быть помещен со стороны С-конца домена полипептида ActRII. Домен полипептида ActRII и гетерологичный домен не должны быть соседними в слитом белке и могут быть включены дополнительные домены или аминокислотные последовательности со стороны С- или N-конца любого домена или между доменами.

Например, слитый белок рецептора ActRII может содержать аминокислотную последовательность в соответствии с формулой А-В-С. Часть В соответствует домену полипептида ActRII. Части А и С независимо могут представлять собой ноль, одну или более одной аминокислоты, и как часть А, так и часть С, когда они присутствуют, являются гетерологичными относительно В. Части А и/или С могут быть связаны с частью В через линкерную последовательность. Линкер может быть обогащен глицином (например, 2-10, 2-5, 2-4, 2-3 остатка глицина) или остатками глицина и пролина и может, например, содержать одну последовательность из треонина/серина и остатков глицина или повторяющиеся последовательности треонин/серин и/или остатки глицина, например, синглеты или повторы 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) или GGGGS (SEQ ID NO: 22). В определенных вариантах осуществления слитый белок ActRII содержит аминокислотную последовательность согласно формуле А-В-С, где А представляет собой лидерную (сигнальную) последовательность, В состоит из домена

полипептида ActRII, и С представляет собой полипептидную часть, которая улучшает одно или несколько из стабильности *in vivo*, времени полужизни *in vivo*, захвата/введения, локализации или распределения в тканях, образования белковых комплексов и/или очистки. В определенных вариантах осуществления слитый белок ActRII содержит аминокислотную последовательность согласно формуле А-В-С, где А представляет собой лидерную последовательность ТРА, В состоит из домена полипептида рецептора ActRII, и С представляет собой Fc-домен иммуноглобулина. Предпочтительные слитые белки содержат аминокислотную последовательность, указанную в любой из SEQ ID NO: 23, 27, 30 и 41.

В предпочтительных вариантах осуществления полипептиды ActRII для применения в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, представляют собой выделенные полипептиды. Как используют в рамках изобретения, выделенный белок или полипептид представляет собой белок или полипептид, который отделен от компонента его естественной среды. В некоторых вариантах осуществления полипептид по изобретению очищен до чистоты более 95%, 96%, 97%, 98% или 99% при определении, например, способами электрофореза (например, SDS-PAGE, изоэлектрическое фокусирование (IEF), капиллярный электрофорез) или хроматографии (например, ионообменная или обращенно-фазовая ВЭЖХ). Способы оценки чистоты хорошо известны в данной области [см., например, Flatman et al., (2007) J. Chromatogr. B 848:79-87]. В некоторых вариантах осуществления полипептиды ActRII для применения в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, представляют собой рекомбинантные полипептиды.

Полипептиды ActRII можно получать различными известными в данной области способами. Например, полипептиды по изобретению можно синтезировать с использованием стандартных способов химии белков, таких как способы, описанные в Bodansky, M. Principles of Peptide Synthesis, Springer Verlag, Berlin (1993) и Grant G. A. (ed.), Synthetic Peptides: A User's Guide, W. H. Freeman and Company, New York (1992). Кроме того, являются коммерчески доступными автоматизированные устройства для синтеза пептидов (например, Advanced ChemTech Model 396; Milligen/Bioscience 9600). Альтернативно полипептиды по изобретению, включая их фрагменты или варианты, можно продуцировать рекомбинантными способами с использованием различных экспрессирующих систем [например, E. coli, клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки COS, бакуловирус], как хорошо известно в данной области. В следующем варианте осуществления модифицированные или немодифицированные полипептиды по изобретению можно получать путем расщепления продуцированных рекомбинантными способами полноразмерных полипептидов ActRII с использованием, например, протеазы, например, трипсина, термолизина, химотрипсина, пепсина или конвертирующего парные основные аминокислоты фермента (PACE). Для идентификации участков протеолитического расщепления можно использовать компьютерный анализ (с использованием коммерчески доступного программного обеспечения, например,

MacVector, Omega, PCGene, Molecular Simulation, Inc.). Альтернативно такие полипептиды могут быть получены из полученных рекомбинантными способами полноразмерных полипептидов ActRII с использованием химического расщепления (например, цианогенбромид, гидроксиламин и т.д.).

3. Нуклеиновые кислоты, кодирующие полипептиды ActRII

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенным и/или рекомбинантным нуклеиновым кислотам, кодирующим полипептиды ActRII (включая их фрагменты, функциональные варианты и слитые белки).

Как используют в рамках изобретения, выделенная нуклеиновая кислота(ы) относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая отделена от компонента ее естественной среды. Выделенная нуклеиновая кислота включает молекулу нуклеиновой кислоты, содержащуюся в клетках, которые обычно содержат эту молекулу нуклеиновой кислоты, но молекула нуклеиновой кислоты присутствует внехромосомно или в хромосомном положении, отличающемся от ее хромосомного положения.

В определенных вариантах осуществления подразумевается, что нуклеиновые кислоты, кодирующие полипептиды ActRII по изобретению, включают нуклеиновые кислоты, которые являются вариантами любого из SEQ ID NO: 4, 5 или 28. Нуклеотидные последовательности-варианты включают последовательности, которые включают одну или несколько замен, вставок или делеций нуклеотидов, включая аллельные варианты, и, таким образом, включают кодирующую последовательность, которая отличается от нуклеотидной последовательности, приведенной под любым из SEQ ID NO: 4, 5 или 28.

В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению кодируются выделенными и/или рекомбинантными последовательностями нуклеиновых кислот, которые по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны любому из SEQ ID NO: 4, 5 или 28. Специалисту в данной области будет понятно, что последовательности нуклеиновых кислот, которые по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны последовательностям, комплементарным SEQ ID NO: 4, 5, или 28, и их вариантам, также входят в объем настоящего изобретения. В следующих вариантах осуществления последовательности нуклеиновых кислот по изобретению могут быть выделенными, рекомбинантными и/или слитыми с гетерологичной нуклеотидной последовательностью, или могут находиться в ДНК-библиотеке.

В других вариантах осуществления нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению также включают нуклеотидные последовательности, которые гибридизуются в высокой степени жестких условиях с нуклеотидной последовательностью, указанной под SEQ ID NO: 4, 5 или 28, последовательностями, комплементарными SEQ ID NO: 4, 5 или 28, или их фрагментами. Как описано выше, специалисту в данной области будет хорошо понятно, что соответствующие условия жесткости, которые способствуют гибридизации ДНК, могут варьироваться. Специалисту в данной области будет хорошо

понятно, что соответствующие условия жесткости, которые обеспечивают гибридизацию ДНК, могут варьироваться. Например, можно проводить гибридизацию с $6,0\times$ хлоридом натрия/цитратом натрия (SSC) при приблизительно 45°C с последующим промыванием $2,0\times$ SSC при 50°C . Например, концентрацию соли на стадии промывания можно выбирать от низкой жесткости приблизительно $2,0\times$ SSC при 50°C до высокой жесткости приблизительно $0,2\times$ SSC при 50°C . Кроме того, температуру на стадии промывания можно повышать от условий низкой жесткости при комнатной температуре, приблизительно 22°C , до условий высокой жесткости при приблизительно 65°C . Можно варьировать как температуру, так и концентрацию соли, или можно держать постоянной температуру или концентрацию соли, а другую переменную изменять. В одном варианте осуществления изобретение относится к нуклеиновым кислотам, которые гибридизуются в условиях низкой жесткости $6\times$ SSC при комнатной температуре с последующим промыванием при $2\times$ SSC при комнатной температуре.

Также в объем изобретения входят выделенные нуклеиновые кислоты, которые отличаются от нуклеиновых кислот, указанных в SEQ ID NO: 4, 5 или 28 вследствие вырожденности генетического кода. Например, ряд аминокислот обозначается более чем одним триплетом. Кодоны, которые определяют одну и ту же аминокислоту, или синонимы (например, CAU и CAC являются синонимами для гистидина), могут приводить к "молчащим" мутациям, которые не влияют на аминокислотную последовательность белка. Однако ожидается, что в клетках млекопитающих существуют полиморфизмы последовательности ДНК, которые приводят к изменениям в аминокислотных последовательностях рассматриваемых белков. Специалисту в данной области будет понятно, что эти изменения одного или нескольких нуклеотидов (вплоть до приблизительно 3-5% нуклеотидов) нуклеиновых кислот, кодирующих конкретный белок, могут существовать среди индивидуумов данного вида вследствие естественного аллельного варьирования. Любые и все такие варьирования нуклеотидов и итоговые аминокислотные полиморфизмы входят в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления рекомбинантные нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению могут быть функционально связаны с одной или несколькими регуляторными нуклеотидными последовательностями в экспрессирующей конструкции. Регуляторные нуклеотидные последовательности, как правило, являются подходящими для клетки-хозяина, используемой для экспрессии. В данной области известны многочисленные типы соответствующих экспрессирующих векторов и подходящих регуляторных последовательностей, и они могут использоваться в различных клетках-хозяевах. Как правило, указанная одна или несколько регуляторных нуклеотидных последовательностей могут включать, но не ограничиваются ими, промоторные последовательности, лидерные или сигнальные последовательности, участки связывания рибосом, последовательности начала и терминации транскрипции, последовательности начала и терминации трансляции и последовательности энхансеров и активаторов. Изобретение предусматривает конститутивные или индуцибельные

промоторы, известные в данной области. Промоторы могут представлять собой либо встречающиеся в природе промоторы, либо гибридные промоторы, которые сочетают в себе элементы более чем одного промотора. Экспрессирующая конструкция может находиться в клетке на эписоме, такой как плаزمид, или экспрессирующая конструкция может быть встроена в хромосому. В некоторых вариантах осуществления экспрессирующий вектор содержит ген селективного маркера, который позволяет селекцию трансформированных клеток-хозяев. Гены селективных маркеров хорошо известны в данной области и могут варьироваться в зависимости от используемой клетки-хозяина.

В некоторых аспектах рассматриваемая нуклеиновая кислота, описанная в настоящем описании, предоставляется в экспрессирующем векторе, содержащем нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид ActRII и функционально связанную по меньшей мере с одной регуляторной последовательностью. Регуляторные последовательности известны в данной области, и их выбирают для контроля экспрессии полипептида ActRII. Таким образом, термин "регуляторная последовательность" включает промоторы, энхансеры и другие элементы контроля экспрессии. Иллюстративные регуляторные последовательности описаны в Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Academic Press, San Diego, CA (1990). Например, любые из широкого множества последовательностей контроля экспрессии, которые контролируют экспрессию последовательности ДНК, когда они функционально связаны с ней, можно использовать в этих векторах для экспрессии последовательностей ДНК, кодирующих полипептид ActRII. Такие пригодные последовательности контроля экспрессии включают, например, ранние и поздние промоторы SV40, промотор tet, предранний промотор аденовируса или цитомегаловируса, промоторы RSV, систему lac, систему trp, систему TAC или TRC, промотор T7, экспрессия которого контролируется РНК-полимеразой T7, главные области оператора и промотора фага лямбда, области контроля белка оболочки fd, промотор 3-фосфоглицераткиназы или другие ферменты гликолиза, промоторы кислой фосфатазы, например Pho5, промоторы α -факторов скрещивания дрожжей, промотор полиэдрана бакуловирусной системы и другие последовательности, о которых известно, что они контролируют экспрессию генов прокариотических или эукариотических клеток или их вирусов, и их различные комбинации. Следует понимать, что конструкция экспрессирующего вектора может зависеть от таких факторов, как выбор клетки-хозяина, подлежащей трансформации и/или тип белка, экспрессия которого желательна. Более того, также следует учитывать количество копий вектора, способность контролировать это количество копий и экспрессию любого другого белка, кодируемого вектором, такого как маркерный антибиотик.

Рекомбинантную нуклеиновую кислоту по настоящему изобретению можно получать путем лигирования клонированного гена или его части в вектор, подходящий для экспрессии в прокариотических клетках, эукариотических клетках (клетки дрожжей, птиц, насекомых или млекопитающих), или и в тех, и в других. Экспрессирующие

носители для продукции рекомбинантного полипептида ActRII включают плазмиды и другие векторы. Например, подходящие векторы включают плазмиды следующих типов: происходящие из pBR322 плазмиды, происходящие из pEMBL плазмиды, происходящие из pEX плазмиды, происходящие из pBTac плазмиды и происходящие из pUC плазмиды для экспрессии в прокариотических клетках, таких как *E. coli*.

Некоторые экспрессирующие векторы млекопитающих содержат как прокариотические последовательности для облегчения увеличения вектора в количестве в бактериях, так и один или несколько эукариотических транскрипционных элементов, которые экспрессируются в эукариотических клетках. Векторы, происходящие из pкDNAI/amp, pкDNAI/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo и pNyg, являются примерами экспрессирующих векторов млекопитающих, пригодных для трансфекции эукариотических клеток. Некоторые из этих векторов модифицированы последовательностями из бактериальных плазмид, таких как pBR322, для облегчения репликации и селекции по резистентности к лекарственному средству как в прокариотических, так и в эукариотических клетках. Альтернативно производные вирусов, таких как бычий вирус папилломы (BPV-1) или вирус Эпштейна-Барр (pHEBo, производное pREP и p205) можно использовать для временной экспрессии белков в эукариотических клетках. Примеры других вирусных (в том числе ретровирусных) экспрессирующих систем могут быть найдены ниже в описании систем доставки для генной терапии. Различные способы, используемые для получения плазмид и трансформации организмов-хозяев, хорошо известны в данной области. Для других подходящих экспрессирующих систем как для прокариотических, так и для эукариотических клеток, а также общих рекомбинантных методик, см., например, *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, 3rd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001). В некоторых случаях может быть желательной экспрессия рекомбинантных полипептидов с использованием бакуловирусной экспрессирующей системы. Примеры таких бакуловирусных экспрессирующих систем включают происходящие из pVL векторы (такие как pVL1392, pVL1393 и pVL941), происходящие из pAcUW векторы (такие как pAcUW1) и происходящие из pBlueBac векторы (такие как pBlueBac III, содержащий β -gal).

В предпочтительном варианте осуществления вектор конструируют для продукции рассматриваемых полипептидов ActRII в клетках CHO, как например, вектор Pcmv-Script (Stratagene, La Jolla, Calif.), векторы pcDNA4 (Invitrogen, Carlsbad, Calif.) и векторы pCI-neo (Promega, Madison, Wisc.). Как будет понятно, рассматриваемые генные конструкции можно использовать для обеспечения экспрессии рассматриваемых полипептидов ActRII в клетках, увеличенных в количестве в культуре, например, для продуцирования белков, в том числе слитых белков или вариантов белков, для очистки.

Также настоящее изобретение относится к клетке-хозяину, трансфицированной геном, включающим кодирующую последовательность для одного или нескольких рассматриваемых полипептидов ActRII. Клетка-хозяин может представлять собой любую

прокариотическую или эукариотическую клетку. Например, полипептид ActRII по изобретению можно экспрессировать в бактериальных клетках, таких как *E. coli*, клетки насекомых (например, с использованием бакуловирусной экспрессирующей системы), дрожжи или клетки млекопитающих [например, клеточная линия яичника китайского хомячка (CHO)]. Другие подходящие клетки-хозяева известны специалистам в данной области.

Таким образом, настоящее изобретение, кроме того, относится к способам получения рассматриваемых полипептидов ActRII. Например, клетку-хозяина, трансфицированную экспрессирующим вектором, кодирующим полипептид ActRII, можно культивировать в подходящих условиях для обеспечения экспрессии полипептида ActRII. Полипептид может секретироваться, и его можно выделять из смеси клеток и среды, содержащей полипептид. Альтернативно полипептид ActRII может оставаться в цитоплазме или в мембранной фракции, и клетки можно собирать, лизировать, и выделять из них белок. Клеточная культура включает клетки-хозяева, среду и другие побочные продукты. Подходящие среды для культивирования клеток хорошо известны в данной области. Рассматриваемые полипептиды можно выделять из клеточной культуральной среды, клеток-хозяев или и тех, и других, с использованием способов очистки белков, известных в данной области, включая ионообменную хроматографию, гель-фильтрацию, ультрафильтрацию, электрофорез, иммуноаффинную очистку с антителами, специфичными к конкретным эпитопам полипептидов ActRII, и аффинную очистку с агентом, который связывается с доменом, слитым с полипептидом ActRII (например, колонку с белком А можно использовать для очистки слитых белков ActRII-Fc). В некоторых вариантах осуществления полипептид ActRII представляет собой слитый белок, содержащий домен, который облегчает его очистку.

В некоторых вариантах осуществления очистку осуществляют посредством серии стадий колоночной хроматографии, включая, например, три или более из следующих, в любом порядке: хроматография с белком А, хроматография с Q-сефарозой, хроматография с фенилсефарозой, эксклюзионная хроматография и катионообменная хроматография. Очистку можно завершать фильтрацией вируса и заменой буфера. Белок ActRII можно очищать до чистоты >90%, >95%, >96%, >98% или >99% при определении посредством эксклюзионной хроматографии и >90%, >95%, >96%, >98% или >99% при определении посредством SDS PAGE. Заданный уровень чистоты должен быть таким, чтобы он был достаточным для достижения желаемых результатов в системах млекопитающих, в частности, не являющихся человеком приматов, грызунов (мышей) и людей.

В другом варианте осуществления слитый ген, кодирующий лидерную последовательность для очистки, такую как последовательность поли-(His)/участка расщепления энтерокиназа на N-конце желаемой части рекомбинантного полипептида ActRII может позволить очистку экспрессируемого слитого белка аффинной хроматографией с использованием смолы с металлом Ni^{2+} . Затем лидерную

последовательность для очистки можно удалять посредством обработки энтерокиназой с получением очищенного полипептида ActRII. См., например, Hochuli et al. (1987) *J. Chromatography* 411:177; и Janknecht et al. (1991) *PNAS USA* 88:8972.

Способы получения слитых генов хорошо известны. По существу, связывание различных фрагментов ДНК, кодирующих различные полипептидные последовательности, проводят в соответствии с общепринятыми способами с использованием тупых или выступающих концов для лигирования, расщепления ферментом рестрикции для предоставления соответствующих концов, заполнения липких концов соответствующим образом, обработки щелочной фосфатазой для предотвращения нежелательного связывания и ферментативного лигирования. В другом варианте осуществления слитый ген можно синтезировать общепринятыми способами, включая автоматизированные устройства для синтеза ДНК. Альтернативно можно проводить амплификацию посредством ПЦР фрагментов генов с использованием якорных праймеров, которые дают начало выступающим концам между двумя последовательными фрагментами генов, которые затем можно подвергать отжигу с получением химерной последовательности гена. См., например, *Current Protocols in Molecular Biology*, eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons: 1992.

4. Способы применения

Частично, настоящее изобретение относится к способам лечения посткапиллярной легочной гипертензии (РсРН) (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления РсРН представляет собой комбинированную пост- и прекапиллярную РН. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения посткапиллярной легочной гипертензии (РсРН) у индивидуума, нуждающегося в этом, путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании. Эти способы, в частности, предназначены для терапевтического и профилактического лечения животных, и, более конкретно, людей. Термины "субъект", "индивидуум" или "пациент" являются взаимозаменяемыми на протяжении описания и относятся либо к человеку, либо к не являющегося человеку животному. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, не являющихся человеком приматов, лабораторных животных, скот (включая животных семейства бычьих, свинных, верблюдовых и т.д.), животных-компаньонов (например, животных семейства собачьих кошачьих, других домашних животных и т.д.) и грызунов (например, мышей и крыс). В конкретных вариантах осуществления пациентом, субъектом или индивидуумом является человек.

Термины "лечение", "проведение лечения", "облегчение" и т.п. используют в настоящем описании в целом для указания на достижение желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта, и также могут использоваться для указания на улучшение, облегчение и/или снижение тяжести одного или нескольких клинических

осложнений подвергнутого лечению состояния (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ). Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного отсрочивания возникновения или рецидива заболевания, состояния или их осложнений, и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения заболевания или состояния и/или неблагоприятного эффекта, связанного с заболеванием или состоянием. "Лечение", как используют в рамках изобретения, охватывает любое лечение заболевания или состояния млекопитающего, в частности, человека. Как используют в рамках изобретения, терапевтическое средство, которое "предупреждает" нарушение или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке снижает частоту возникновения нарушения или состояния в подвергнутой лечению выборке относительно контрольной выборки без лечения, или отсрочивает возникновение заболевания или состояния относительно контрольной выборки без лечения.

Как правило, лечения или предупреждения заболевания или состояния, как описано в настоящем описании (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), достигают путем введения одного или нескольких полипептидов ActRII по настоящему изобретению в "эффективном количестве". Эффективное количество средства относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и в течение необходимого периода времени, для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата. "Терапевтически эффективное количество" средства по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела индивидуума, и способность средства индуцировать желаемый ответ у индивидуума. "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и в течение необходимых периодов времени, для достижения желаемого профилактического результата.

В некоторых аспектах изобретение относится к применению полипептида ActRII в комбинации с одним или несколькими активными веществами или другой поддерживающей терапией для лечения или предупреждения заболевания или состояния (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ). Как используют в рамках изобретения, "в комбинации с", "комбинации", "комбинированный с" или "совместное" введение относятся к любой форме введения, при которой дополнительные активные вещества или способы поддерживающей терапии (например, вторая, третья, четвертая и т.д.) все еще являются эффективными в организме (например, несколько соединений одновременно являются эффективными у пациента в течение некоторого периода времени, что может включать синергические эффекты этих соединений). Эффективность может не коррелировать с поддающейся измерению концентрацией средства в крови, сыворотке или плазме. Например, разные терапевтические соединения можно вводить либо в одном составе, либо в отдельных составах, либо одновременно, либо последовательно, и по разным схемам. Таким образом, индивидууму, которому проводят такое лечение, может быть полезным комбинированный эффект разных активных веществ или способов терапии. Один или несколько полипептидов ActRII по изобретению можно вводить

одновременно с, перед или после одного или нескольких других дополнительных средств или поддерживающих способов терапии, таких как те, которые описаны в настоящем описании. Как правило, каждое активное вещество или способ терапии вводят в дозе и/или по расписанию, определенным для данного конкретного средства. Для конкретной комбинации для применения в режиме учитывается совместимость полипептида ActRII по настоящему изобретению с дополнительным активным веществом или способом терапии, и/или желаемый эффект.

Описание классификации ВОЗ

Состояние легочной гипертензии, которое лечат способами, описанными в настоящем описании, может включать любые одно или несколько из состояний, признанных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). См., например, Simonneau (2019) Eur Respir J: 53:1801913.

Таблица 1: Клиническая классификация легочной гипертензии

Группа 1: Легочная артериальная гипертензия (РАН)
1.1 Идиопатическая РАН 1.2 Наследуемая РАН 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 Неизвестная 1.3 Индуцированная лекарственными средствами и токсинами РАН 1.4 Ассоциированная с: 1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1.4.2 ВИЧ-инфекцией 1.4.3 Портальной гипертензией 1.4.4 Врожденными заболеваниями сердца 1.4.5 Шистосомозом 1.5 РАН с длительным ответом на блокаторы кальциевых каналов 1.6 РАН с признаками поражения легочных вен/ капилляров (PVOD/PCH) 1.7 Синдром персистирующей РН новорожденных
Группа 2: Легочная гипертензия вследствие заболеваний левых отделов сердца
2.1 РН вследствие сердечной недостаточности с сохраненной LVEF ¹ (HFpEF) 2.2 РН вследствие сердечной недостаточности со сниженной LVEF (HFrEF) 2.3 Заболевания клапанов сердца 2.4 Врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярной РН
Группа 3: Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксии

3.1 Обструктивное заболевание легких
3.2 Рестриктивное заболевание легких
3.3 Другое заболевание легких со смешанным рестриктивным/обструктивным паттерном
3.4 Гипоксия без заболевания легких
3.5 Аномалии развития легких
Группа 4: Легочная гипертензия вследствие обструкций легочных артерий
4.1 Хроническая тромбоэмболическая РН
4.2 Другие обструкции легочных артерий
4.2.1 Саркома (высокой или промежуточной степени злокачественности) или ангиосаркома
4.2.2 Другие злокачественные опухоли
Карцинома почек
Карцинома матки
Герминогенные опухоли яичка
Другие опухоли
4.2.3 Незлокачественные опухоли
Лейомиома матки
4.2.4 Артериит без заболеваний соединительной ткани
4.2.5 Врожденные стенозы легочных артерий
4.2.6 Паразиты
Гидатидный эхинококкоз
Группа 5: Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами
5.1 Гематологические нарушения (например, хроническая гемолитическая анемия и миелопролиферативные нарушения)
5.2 Системные и метаболические нарушения (например, легочный лангергансоподобный гистиоцитоз, болезнь Гоше, болезнь накопления гликогена, нейрофиброматоз и саркоидоз)
5.3 Другие (например, хроническая почечная недостаточность с гемодиализом или без него и фиброзирующий медиастинит)
5.4 Комплексное врожденное заболевание сердца

Клинической целью классификации РН является отнесение клинических состояний, ассоциированных с РН, к одной из пяти групп в зависимости от их патофизиологических механизмов, клинических проявлений, гемодинамических характеристик и стратегии лечения. Эта клиническая классификация может быть

пересмотрена, когда будут доступны новые данные по указанным выше признакам или когда будут рассматриваться дополнительные нозологические формы.

Легочную гипертензию (РН) ранее классифицировали как первичную или вторичную РН. Термин "первичная легочная гипертензия в настоящее время заменен на идиопатическую РАН или семейную РАН в зависимости от отсутствия или присутствия генетического воспаления; от термина "вторичная легочная гипертензия" отказались.

Как используют в рамках изобретения, термин "легочный гемодинамический параметр" относится к любому параметру, используемому для описания или оценки кровотока через сосуды сердца и легких. Примеры легочных гемодинамических параметров включают, но не ограничиваются ими, среднее давление в легочной артерии (mPAP), диастолическое давление в легочной артерии (dPAP) [также известное как диастолическое давление в легочной артерии (PADP)], систолическое давление в легочной артерии (sPAP) [также известное как систолическое давление в легочных артериях (PASP)], среднее давление в правом предсердии (mRAP), давление заклинивания в легочных капиллярах (PCWP) [также известное как давление заклинивания в легочной артерии (PAWP)], левожелудочковое конечно-диастолическое давление (LVEDP), диастолический градиент давления (DPG) [также известный как разность диастолического давления (DPD)], давление в левом предсердии (LAP), транспульмонарный градиент (TPG), сопротивление легочных сосудов (PVR) и сердечный выброс (CO).

Многие из легочных гемодинамических параметров, описанных выше, являются взаимосвязанными. Например, PCWP часто используют в качестве более удобной менее инвазивной аппроксимации LAP.

В качестве другого примера, PVR связан с mPAP, PCWP и CO следующим уравнением:

$$PVR = (mPAP - PCWP) / CO \text{ [Единицы Вуда]}$$

PVR определяет резистентность к потоку, создаваемому легочными сосудами без влияния левостороннего давления заполнения. PVR также можно определять по следующим уравнениям:

$$PVR = TPG \times 80 / CO \text{ [единицы: дин-с-см}^{-5}\text{]} \text{ или } PVR = (mPAP - PCWP) \times 80 / CO \text{ [единицы: дин-с-см}^{-5}\text{]}$$

В некоторых вариантах осуществления общий PVR можно определять с использованием следующего уравнения:

$$TPR = mPAP / CO$$

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вклад прекапилляров легочных артерий в РН может отражаться повышенным PVR. В некоторых вариантах осуществления нормальный PVR составляет 20-130 дин-с-см⁻⁵ или 0,5-1,1 единиц Вуда. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, повышенный PVR может относиться к PVR выше 2 единиц Вуда, выше 2,5 единицы Вуда, выше 3 единиц Вуда или выше 3,5 единицы Вуда.

В качестве следующего примера, TPG представляет собой разность между mPAP и

давлением в левом предсердии (PLA; обычно оцениваемое по давлению заклинивания в легочных капиллярах: PCWP), как показано посредством следующего уравнения: $TPG = mPAP - PCWP$

На TPG влияют все факторы, влияющие на mPAP, включая поток, резистентность и давление заполнения в правой половине сердца. Вклад прекапилляров легочных артерий в РН может отражаться повышенным транспульмонарным градиентом (TPG). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, повышенный TPG может относиться к mPAP-PCWP, которое превышает 12-15 мм рт. ст.

DPG (определяемый как диастолическое PAP - среднее PAWP), по-видимому, является наилучшим подходом к характеристикам, требуемым для определения сосудистого заболевания легких. В некоторых вариантах осуществления DPG является синонимом разности диастолического давления (DPD). У нормальных индивидуумов, DPG, как правило, находится в диапазоне 1-3 мм рт. ст., и у пациентов, оцениваемых в отношении заболевания сердца (за исключением шунтов), DPG в большинстве случаев остается ≤ 5 мм рт. ст.

В качестве следующего примера, mPAP связано с dPAP и sPAP следующим уравнением: $mPAP = (2/3)dPAP + (1/3)sPAP$

Более того, dPAP и sPAP можно использовать для вычисления пульсового давления (мм рт. ст.) с использованием следующего уравнения: $\text{пульсовое давление} = sPAP - dPAP$.

Пульсовое давление может использоваться для вычисления эластичности легочной артерии с использованием следующего уравнения: $\text{эластичность легочной артерии (mI мм рт. ст.}^{-1}) = \text{ударный объем} / \text{пульсовое давление}$. В некоторых вариантах осуществления гемодинамические параметры легких измеряют прямо, например, в ходе катетеризации правых отделов сердца. В других вариантах осуществления гемодинамические параметры легких оценивают и/или определяют другими способами, такими как магнитно-резонансная томография (МРТ) или эхокардиография.

Иллюстративные легочные гемодинамические параметры включают mPAP, PAWP, TPG, DPG и PVR. Один или несколько легочных гемодинамических параметров можно определять с использованием любых подходящих методик, например, с использованием катетеризации правых отделов сердца или эхокардиографии. Различные гемодинамические типы РН представлены в таблице 2 вместе с их соответствующей клинической классификацией (таблица 1).

Таблица 2. Гемодинамические типы легочной гипертензии (РН)

Гемодинамический тип	Гемодинамический подтип	Характеристики	Классификация РН согласно ВОЗ
Легочная гипертензия	-	mPAP >20 мм рт. ст.	Все (группы 1-5)
Прекапиллярная РН	-	mPAP >20 мм рт. ст.	Группа 1: Легочная артериальная

		PAWP ≤ 15 мм рт. ст.	гипертензия Группа 3: РН
		PVR ≥ 3 единицы Вуда	вследствие заболевания легких и/или гипоксии Группа 4: РН вследствие обструкций легочных артерий Группа 5: РН с неясными и/или многофакторными механизмами.
Посткапиллярная РН	1) Изолированная посткапиллярная РН	mPAP > 20 мм рт. ст.	Группа 2: РН вследствие заболевания правых отделов сердца Группа 5: РН с неясными и/или многофакторными механизмами.
		PAWP > 15 мм рт. ст.	
		PVR < 3 единицы Вуда	
		DPG < 7 мм рт. ст.	
	2) Комбинированная пре- и посткапиллярная РН	mPAP > 20 мм рт. ст.	
		PAWP > 15 мм рт. ст.	
		PVR ≥ 3 единицы Вуда	
		DPG ≥ 7 мм рт. ст.	

Типы РН и различия между прекапиллярной легочной гипертензией и посткапиллярной легочной гипертензией основаны на легочных гемодинамических параметрах. Как используют в рамках изобретения, термин "прекапиллярная легочная гипертензия" включает клинические группы ВОЗ 1, 3, 4 и 5. Как правило, прекапиллярную легочную гипертензию охарактеризовывают с использованием легочных гемодинамических параметров, представленных в таблице 2 (т.е. mPAP > 20 мм рт. ст. или в некоторых вариантах осуществления mPAP > 25 мм рт. ст.). Как используют в рамках изобретения, термин "посткапиллярная легочная гипертензия" (РсРН) включает как изолированную посткапиллярную легочную гипертензию (ІрсРН), так и

комбинированную пре- и посткапиллярную легочную гипертензию (СрсРН), обе в группах 2 и 5 ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления ІрсРН охарактеризовывают с использованием легочных гемодинамических параметров, представленных в таблице 2 (т.е. одного или нескольких из следующих легочных гемодинамических параметров: $mPAP > 20$ мм рт. ст., $PAWP > 15$ мм рт. ст., $PVR < 3$ единицы Вуда и/или $DPG < 7$ мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления СрсРН охарактеризовывают с использованием легочных гемодинамических параметров, представленных в таблице 2 (т.е. одного или нескольких из следующих легочных гемодинамических параметров: $mPAP > 20$ мм рт. ст., $PAWP > 15$ мм рт. ст., $PVR \geq 3$ единицы Вуда и/или $DPG \geq 7$ мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления СрсРН характеризуется как включающая один или несколько из следующих гемодинамических параметров: $mPAP \geq 25$ мм рт. ст.; $PAWP > 15$ мм рт. ст. и $PVR > 3$ WU.

Клиническая классификация или гемодинамические типы РН, описанные в настоящем описании, и ассоциированные с ними диагностические параметры могут быть пересмотрены или могут варьироваться в зависимости от доступности новых или существующих источников данных или при рассмотрении дополнительных нозологических форм.

Характеристики РН

Диагноз РН, включая класс функциональную группу РН согласно ВОЗ, может быть определен, исходя из симптомов и физикального обследования путем изучения всестороннего набора параметров для определения того, удовлетворяются ли гемодинамические и другие критерии. Некоторые из критериев, которые могут учитываться, включают клинические проявления у пациента (например, одышка, утомляемость, слабость, стенокардия, синкопальные состояния, сухой кашель, индуцируемая физической нагрузкой тошнота и рвота), результаты электрокардиографии (ЭКГ), результаты рентгенографии органов грудной клетки, тесты легочной функции, уровни газов артериальной крови, результаты эхокардиографии, результаты сканирования вентиляции/перфузии легких, результаты компьютерной томографии высокого разрешения, результаты компьютерной томографии с контрастированием, результаты ангиографии легких, магнитно-резонансную томографию сердца, тесты крови (например, биомаркеры, такие как BNP или NT-proBNP), иммунологию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, катетеризацию правых отделов сердца (RHC), вазореактивность и генетическое тестирование. См., например, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119.

В некоторых вариантах осуществления для постановки диагноза РН можно использовать биомаркер. Например, в некоторых вариантах осуществления биомаркер представляет собой маркер дисфункции сосудов (например, асимметричный диметиларгинин (ADMA), эндотелин-1, ангиопоэтины или фактор фон Виллебранда). В некоторых вариантах осуществления бимаркер представляет собой маркер воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин 6, хемокины). В некоторых вариантах осуществления

биомаркер представляет собой маркер стресса миокарда (например (предсердный натрийуретический пептид, натрийуретический пептид головного мозга (BNP)/NT-proBNP или тропонины). В некоторых вариантах осуществления биомаркер представляет собой маркер низкого СО и/или тканевой гипоксии (например, рСО₂, мочевиная кислота, фактор роста/дифференцировки 15 (GDF15) или остеокальцин). В некоторых вариантах осуществления биомаркер представляет собой маркер вторичного повреждения органа (например, креатинин или билирубин). См., например, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119.

РН группы 1

Легочная артериальная гипертензия (РН группы 1 ВОЗ) представляет собой серьезное прогрессирующее и угрожающее жизни заболевание сосудов легких, характеризующееся выраженным сужением сосудов и аномальной пролиферацией гладкомышечных клеток в стенках легочных артерий. Выраженное сужение кровеносных сосудов в легких приводит к очень высоким уровням давления в легочных артериях. Эти высокие уровни давления затрудняют перекачивание крови сердцем через легкие для оксигенации. Пациенты с РАН имеют сильнейшую одышку, поскольку сердцу тяжело качать против таких высоких уровней давления. У пациентов с РАН, как правило, развивается значительное повышение PVR и длительное повышение mPAP, что в конечном итоге приводит к правожелудочковой недостаточности и смерти. Пациенты, у которых диагностирована РАН, имеют плохой прогноз, а также снижение качества жизни со средней ожидаемой продолжительностью жизни от 2 до 5 лет после постановки диагноза в отсутствие лечения.

В патогенез легочной гипертензии вносят вклад различные факторы, включая пролиферацию клеток легких, которая может приводить к ремоделированию сосудов (т.е. гиперплазии). Например, ремоделирование сосудов легких происходит в основном посредством пролиферации эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток артерий пациентов с легочной гипертензией. Полагают, что сверхэкспрессия различных цитокинов способствует легочной гипертензии. Кроме того, было обнаружено, что легочная гипертензия может быть результатом гиперпролиферации гладкомышечных клеток легочных артерий и эндотелиальных клеток легких. Кроме того, развернутая РАН может характеризоваться мускуляризацией дистальных легочных артериол, концентрическим утолщением интимы и обструкцией просвета сосудов пролиферирующими эндотелиальными клетками. Pietra et al., J. Am. Coll. Cardiol., 43:255-325 (2004).

РАН может быть диагностирована на основе среднего давления в легочных артериях выше 25 мм рт. ст. (или выше 20 мм рт. ст. в соответствии с пересмотренными рекомендациями) в покое, с нормальным давлением заклинивания в капиллярах легочных артерий. РАН может приводить к одышке, головокружению, потере сознания и другим симптомам, все из которых усиливаются при физической нагрузке. РАН может быть тяжелым заболеванием со значительно сниженной переносимостью физической нагрузки и сердечной недостаточностью. Два основных типа РАН включают идиопатическую РАН

(например, РАН, при которой не идентифицирован фактор предрасположенности) и наследуемую РАН (например, РАН, ассоциированная с мутацией в BMP2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 или EIF2AK4). В 70% случаев семейной РАН мутации локализованы в гене BMP2. Факторы риска для развития РАН включают семейный анамнез РАН, употребление наркотиков и токсинов (например, употребление метамфетамина или кокаина), инфекцию (например, ВИЧ-инфекция или шистосомоз), цирроз печени, врожденные аномалии печени, портальную гипертензию, легочное веноокклюзионное заболевание, гемангиоматоз легочных капилляров или нарушения соединительной ткани/аутоиммунные нарушения (например, склеродермия или волчанка). РАН может быть ассоциирована с длительным ответом на блокаторы кальциевых каналов, общими признаками поражения вен/капилляров (PVOD/PCN) и синдромом персистирующей РН новорожденных.

РН группы 2

Легочная гипертензия вследствие заболевания левых отделов сердца (РН-LHD) (РН группы 2 ВОЗ) представляет собой комплексный патологический фенотип, который, когда он присутствует, может приводить к повышенной предрасположенности к неблагоприятным явлениям и худшему клиническому исходу. РН-LHD иногда определяют как пациентов, имеющих давление заклинивания в легочных капиллярах (PCWP) >15 мм рт. ст. и среднее давление в легочной артерии (mPAP) ≥ 25 мм рт. ст. (или среднее давление в легочной артерии (mPAP) ≥ 20 мм рт. ст. согласно пересмотренным рекомендациям). РН-LHD возникает вследствие передачи в обратном направлении высокого левостороннего давления наполнения, в основном, опосредуемого диастолической функцией LV, непосредственно на посткапиллярные легочные сосуды и, таким образом, на остальной легочный кровоток. РН-LHD может быть ассоциирована с или вызвана РН вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (LVEF) [также известной как HFpEF], РН вследствие сердечной недостаточности со снижением LVEF (также известной как HFrEF), заболевания клапанов сердца или врожденных/приобретенных сердечно-сосудистых состояний, ведущих к посткапиллярной РН. По сравнению с РАН, пациенты с РН-LHD часто старше, представляют собой женщин, с более высоким распространением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и большинством, или даже всеми, из признаков метаболического синдрома.

Заболевание клапанов сердца (VHD), ассоциированное с легочной гипертензией, может быть результатом нескольких механизмов, таких как повышение PVR, легочного кровотока или легочного венозного давления. Длительное повышение PAP часто приводит к перегрузке давлением в RV и последующей недостаточности RV. Клиническими признаками и симптомами левосторонней VHD с РН являются ортопноэ и пароксизмальное ночное диспноэ. На развернутых стадиях заболевания часто наблюдают признаки недостаточности RV, включая периферический отек, асцит и синкопальные состояния. Существует четыре подтипа заболеваний клапанов сердца, которые включают

стеноз митрального клапана, регургитацию митрального клапана, аортальный стеноз и аортальную регургитацию.

Стеноз митрального клапана возникает, когда митральный клапан сердца сужается вследствие того, что он становится неэластичным или рубцеватым, или створки клапана частично соединены вместе. Это приводит к тому, что клапан не раскрывается настолько широко, насколько он должен, что приводит к низкому кровотоку и может приводить к обратному току крови в легкие. Без лечения стеноз митрального клапана может приводить к серьезным осложнениям на сердце. Частые причины стеноза митрального клапана включают ревматическую болезнь сердца, радиационное поражение и кальциноз митрального кольца. Типичные вмешательства при стенозе митрального клапана включают баллонную пластику клапана сердца, комиссуротомию и хирургическую замену клапана.

Регургитация митрального клапана (также называемая митральной недостаточностью) происходит, когда створки (лепестки) митрального клапана не смыкаются плотно, позволяя крови течь обратно в сердце. В результате кровь не может двигаться через сердце или в остальные части организма достаточно эффективно, что приводит к утомляемости и одышке. Кроме того, снижение потока повышает давление в левом предсердии и сосудах легких. В случаях от умеренных до тяжелых может быть рекомендована хирургическая операция либо для восстановления, либо для замены поврежденного клапана. Без лечения тяжелая регургитация митрального клапана может вызывать сердечную недостаточность или серьезные нарушения сердечного ритма. Частые причины регургитации митрального клапана включают дегенеративное митральное заболевание, такое как пролапс митрального клапана и кальцификация митрального кольца. Типичные вмешательства при регургитации митрального клапана включают чрескатетерное восстановление митрального клапана, хирургическое восстановление или замену.

При стенозе аорты аортальный клапан не раскрывается полностью. Это снижает кровоток из сердца. Поскольку аортальный клапан становится более узким, давление в левом желудочке сердца возрастает. Это приводит к тому, что левый желудочек сердца утолщается, что снижает кровоток и может вызывать боль в груди. По мере повышения давления кровь может возвращаться в легкие, вызывая диспноэ. Тяжелые формы аортального стеноза препятствуют достижению достаточного количества крови головного мозга и остальных частей организма. Распространенные причины аортального стеноза включают кальцификацию аортального клапана или наличие двухстворчатого аортального клапана. Типичные вмешательства включают чрескатетерную замену аортального клапана (чрескожная замена клапана) и хирургическую замену клапана.

Аортальная регургитация (также известная как аортальная недостаточность) возникает, когда аортальный клапан не способен полностью смыкаться. Происходит утечка через клапан, что приводит к снижению кровотока. В результате, сердце должно работать сильнее, чтобы компенсировать снижение кровотока, и с течением временем

ослабевает. Вследствие этого, количество крови, которое протекает из сердца в остальные части тела, снижается. Распространенные причины аортальной регургитации включают расширение корня аорты и наличие двухстворчатого аортального клапана.

Среди пациентов с PH-LHD описано два фенотипа: 1) группа изолированной посткапиллярной (IpcPH) или "пассивной" PH, при которой повышенное легочное давление обратимо и пропорционально повышению давления в левом предсердии, и 2) группа с добавлением "прекапиллярного" компонента [комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная PH (CpcPH)]. Эта последняя группа, CpcPH, может иметь сопутствующее ремоделирование сосудов легких и, таким образом, может демонстрировать персистирующую PH после вмешательств для снижения левостороннего давления наполнения.

В некоторых вариантах осуществления можно использовать комбинацию mRAP, PAWP, PVR или DPG для определения различных подтипов PH-LHD, т.е. IpcPH и CpcPH (см., например, таблица 2). В некоторых вариантах осуществления пациенты с CpcPH характеризуются наличием TPG >12-15 мм рт. ст. и PVR >2,5-3 единиц Вуда (WU). В некоторых вариантах осуществления CpcPH отличают от IpcPH посредством DPG. В некоторых вариантах осуществления пациент с CpcPH имеет $DPG \geq 7$ мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления пациент с IpcPH имеет $DPG < 7$ мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления комбинацию DPG и PVR можно использовать для определения различных типов PH-LHD. Например, в некоторых вариантах осуществления пациенты с IpcPH имеют $DPG < 7$ мм рт. ст. и/или $PVR \leq 3$ WU. В некоторых вариантах осуществления пациенты с CpcPH имеют $DPG \geq 7$ мм рт. ст. и/или $PVR > 3$ WU.

Клиническая классификация или гематологическая классификация, описанные в настоящем описании, и ассоциированные с ними диагностические параметры могут быть пересмотрены, когда новые данные станут доступными или когда будут рассматриваться дополнительные нозологические формы. Например, на 5-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (WSPH), была принята новая терминология для различения IpcPH и CpcPH, исходя из разности/градиента диастолического давления (DPG) между dRAP и PAWP. Однако, это определение было сочтено слишком ограничивающим и зависимым от интерпретации, что приводит к противоречиям в отношении того, будет ли DPG прогнозировать исход у пациентов с PH группы 2. Таким образом, на 6-м WSPH, было обратно принято сопротивление легочных сосудов (PVR) для лучшего отражения влияния правого желудочка на исход у пациента. См., например, Vachieri J.L., et al. Eur Respir J 2019 Jan 24;53(1).

Способы терапии для лечения PH-LHD в основном включают лечение основного состояния (т.е. COPD, синдром апноэ во сне, СТЕПН) перед рассмотрением конкретных мер для лечения самой PH. Некоторые способы терапии включают лечение заболевания клапанов сердца (при наличии показаний). Также могут использоваться неспецифические сосудорасширяющие средства, такие как нитраты и гидралазин. В некоторых вариантах

осуществления можно использовать устройство поддержки LV (LVAD) для снижения легочного давления. Отсутствие специфических способов терапии является особенно проблематичным, поскольку PH-LHD является наиболее частой причиной PH в западных странах, и ее наличие часто приводит к неблагоприятному течению заболевания. В частности, наличие PH-LHD может приводить к более тяжелым симптомам LHD, худшей переносимости физической нагрузки, и негативно влиять на исход.

PH группы 3

Легочная гипертензия вследствие легочного заболевания и/или гипоксии (PH группы 3 ВОЗ) относится к форме легочной гипертензии, которая является результатом заболевания легких или хронической гипоксии. Эта форма PH также известна как "гипоксическая PH" или "гипоксическая легочная гипертензия". Гипоксическая PH может быть ассоциирована с или может быть вызвана хроническим обструктивным заболеванием легких (например, эмфизема), интерстициальным заболеванием легких, нарушением дыхания во сне (например, апноэ во сне), заболеванием легких (например, фиброз легких), нарушениями, обусловленными альвеолярной гиповентиляцией, длительным пребыванием на больших высотах или аномалиями развития.

PH группы 4

Легочная гипертензия вследствие обструкции легочных артерий (PH группы 4 ВОЗ) представляет собой форму легочной гипертензии, которая связана с хронической обструкцией артерий (например, кровяными сгустками). Может существовать множество патофизиологических механизмов, запускающих развитие PH в группе 4, включая хроническую тромбоэмболическую PH, саркому (высокой или промежуточной степени злокачественности) или ангиосаркому, другие злокачественные опухоли (например, карцинома почек, карцинома матки, герминогенные опухоли яичка или другие опухоли), незлокачественные опухоли (например, лейомиома матки), артериит без заболевания соединительной ткани, врожденный стеноз легочных артерий или паразиты (например, гидатидный эхинококкоз).

Различные легочные гемодинамические параметры ассоциированы с PH группы 4. Например, среди пациентов с PH вследствие обструкций легочных артерий, пациенты с тяжелой PH (>40 мм рт. ст.) часто имеют выраженное повышение PVR (приблизительно 10 WU); более часто эти пациенты могут иметь мягкую PH (mPAP 20-30 мм рт. ст.), ассоциированную с более низким PVR, но остающимся в основном >3 WU. См., например, Simonneau (2019) Eur Respir J: 53:1801913. При этих различных хронических заболеваниях легких даже умеренное повышение mPAP (20-29 мм рт. ст.) может быть ассоциировано с плохим прогнозом. Более того, при хронической тромбоэмболии пациенты могут иметь тяжелую прекапиллярную PH с mPAP приблизительно 47 мм рт. ст. средним PVR приблизительно 8,9 WU. Там же. В этом случае даже у пациентов с мягким повышением mPAP (20-24 мм рт. ст.) PVR обычно составляет >3 WU.

PH группы 5

Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами (PH

группы 5 ВОЗ) представляет собой группу, которая включает менее исследованные формы РН по сравнению с другими группами. Однако многие из форм РН, в настоящее время находящихся в группе 5, соответствуют значительной части случаев РН. Заболевания РН в группе 5 характеризуются отсутствием идентифицированного преобладающего механизма, запускающего развитие РН. Может существовать множество патофизиологических механизмов, запускающих развитие РН, включая гематологические нарушения (например, хроническая гемолитическая анемия или миелопролиферативные нарушения), системные и метаболические нарушения (например, легочные лангергансоподобный гистиоцитоз, болезнь Гоше, болезнь накопления гликогена, нейрофиброматоз или саркоидоз), другие (например, хроническая почечная недостаточность с гемодиализом или без него или фиброзирующий медиастинит) или комплексное врожденное заболевание сердца.

Показатели РН

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечения, предупреждения или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений посткапиллярной легочной гипертензии при РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют ИрсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют СрсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют легочную гипертензию вследствие заболевания левых отделов сердца (РН-LHD). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют РН группы 2 согласно классификации ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности с сохраненной LVEF (HFpEF). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности со сниженной LVEF (HFrEF). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют заболевание клапанов сердца. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой аортальную регургитацию. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой аортальный стеноз. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой заболевание митрального клапана. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой регургитацию митрального клапана. В некоторых вариантах осуществления заболевание клапанов сердца представляет собой стеноз митрального

клапана. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с СрсРН, которые имеют РН вследствие заболевания клапанов сердца. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с ІрсРН, которые имеют РН вследствие заболевания клапанов сердца. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярному РН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют легочную гипертензию с неясными и/или многофакторными механизмами. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с РсРН, которые имеют РН группы 5 в соответствии с классификацией ВОЗ.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной гипертензии в комбинациях определенных выборках пациентов. Любые из выборок пациентов, описанных в настоящем описании, могут быть скомбинированы и реорганизованы соответствующим образом. Например, в некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с СрсРН, которые имеют РН вследствие сердечной недостаточности с сохраненной LVEF (HFpEF). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с СрсРН, которые имеют РН вследствие сердечной недостаточности со сниженной LVEF (HFrEF). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с СрсРН, которые имеют РН вследствие заболевания клапанов сердца. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с ІрсРН, которые имеют РН вследствие сердечной недостаточности с сохраненной LVEF (HFpEF). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с ІрсРН, которые имеют РН вследствие сердечной недостаточности со сниженной LVEF (HFrEF). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациентов с ІрсРН, которые имеют РН вследствие заболевания клапанов сердца.

В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам с легочной гипертензией, которые имеют легочную гипертензию с неясными и/или многофакторными механизмами. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, которые имеют гематологическое нарушение (например, хроническая гемолитическая анемия и миелопролиферативные нарушения). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, которые имеют системное и/или метаболическое нарушение (например, легочный ганглионевроз, болезнь Гоше, болезнь накопления гликогена, нейрофиброматоз и саркоидоз). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам с легочной гипертензией, которые имеют другие нарушения с неясными и/или многофакторными механизмами (например, хроническая почечная недостаточность с гемодиализом или без него или фиброзирующий медиастинит). В некоторых вариантах осуществления способ

относится к пациентам, которые имеют комплексное врожденное заболевание сердца.

mPAP

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет среднее давление в легочной артерии в покое (mPAP) по меньшей мере 20 мм рт. ст. (например, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мм рт. ст.). Как используют в рамках изобретения, термины "среднее давление в легочной артерии" и "среднее легочное артериальное давление" используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим mPAP в покое по меньшей мере 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим mPAP в покое по меньшей мере 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим mPAP в покое по меньшей мере 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим mPAP в покое по меньшей мере 35 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим mPAP в покое по меньшей мере 40 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим mPAP в покое по меньшей мере 45 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим mPAP в покое по меньшей мере 50 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению легочного артериального давления у пациента. В некоторых вариантах осуществления улучшение легочного артериального давления представляет собой снижение среднего давления в легочной артерии (mPAP). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 1 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 2 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 3 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению

mPAP пациента по меньшей мере на 5 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 7 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 10 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 12 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 15 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 20 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 25 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP у пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mPAP пациента по

меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 100%.

mRAP

У некоторых пациентов повышение сопротивления легочных сосудов кровотоку приводит к повышению давления в правом предсердии (RAP) и недостаточности правых отделов сердца. Пациенты с недостаточностью правых отделов сердца, как правило, имеют повышенное соотношение RAP и давления заклинивания в легочной артерии (PAWP). В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет среднее давление в правом предсердии (mRAP) в покое по меньшей мере 5 мм рт. ст. (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 5 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 6 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 7 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 8 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 9 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 10 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 11 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 12 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 13 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 14 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 16 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ

относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 17 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 18 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 19 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 21 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 22 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 23 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 24 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациенту, имеющему mRAP в покое по меньшей мере 25 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению среднего давления в правом предсердии у пациента. В некоторых вариантах осуществления улучшение среднего давления в правом предсердии (mRAP) представляет собой уменьшение mRAP. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 1 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 2 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 3 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 4 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 5 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 6 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 7 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 8 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 9 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 10 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 11 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента

по меньшей мере на 12 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 13 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 14 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 16 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 17 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 18 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 19 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 20 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах

осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 100%.

PVR

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет сопротивление легочных сосудов (PVR) по меньшей мере 2,5 единицы Вуда (например, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 единиц Вуда). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 2,5 единицы Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 3 единицы Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 4 единицы Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 5 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 6 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 7 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 8 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 9 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 10 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 12 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 14 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 16 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 18 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 20 единиц Вуда.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам

коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к уменьшению PVR пациента. В некоторых вариантах осуществления снижение PVR пациента является результатом снижения среднего давления в легочной артерии (mPAP) у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 0,5 единицы Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 1 единицу Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 2 единицы Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 4 единицы Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 6 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 8 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 10 единиц Вуда.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента. В некоторых вариантах осуществления снижение PVR пациента является результатом снижения среднего давления в легочной артерии (mPAP) у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 1% (например, 1%, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по

меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 100%.

PAWP

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет давление заклинивания в легочной артерии (PAWP) по меньшей мере 12 мм рт. ст. (например, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PAWP по меньшей мере 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PAWP по меньшей мере 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PAWP по меньшей мере 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PAWP по меньшей мере 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PAWP по меньшей мере 35 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PAWP по меньшей мере 40 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PAWP по меньшей мере 45 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PAWP по меньшей мере 50 мм рт. ст. В

некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PCWP от 15 до 30 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 1 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 2 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 4 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 6 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 10 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PAWP пациента по меньшей мере на 30 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента

по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению к PAWP пациента по меньшей мере на 100%.

LVEDP

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет конечное диастолическое давление в левом желудочке (LVEDP) по меньшей мере 12 мм рт. ст. (например, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим LVEDP по меньшей мере 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим LVEDP по меньшей мере 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим LVEDP по меньшей мере 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим LVEDP по меньшей мере 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим LVEDP по меньшей мере 35 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим LVEDP по меньшей мере 40 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим LVEDP по меньшей мере 45 мм рт. ст. В некоторых вариантах

осуществления способ относится к пациентам, имеющим LVEDP по меньшей мере 50 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 1 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 2 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 4 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 6 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 10 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 30 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 30%. В

некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению LVEDP пациента меньшей мере на 100%.

DPG

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РСРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ) включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет диастолический градиент давления (DPG) в покое по меньшей мере 5 мм рт. ст. (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 или 45 мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 5 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 6 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 7 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 8 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 9 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 10 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 20 мм рт. ст. В

некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 35 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 40 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим DPG по меньшей мере 45 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 1 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 2 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 4 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 6 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 10 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 30 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по

меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению DPG пациента по меньшей мере на 100%.

TPG

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет транспульмонарный градиент (TPG) по меньшей мере 10 мм рт. ст. (например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 10 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 11 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 12 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 13 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 14 мм рт. ст. В некоторых вариантах

осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 35 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 40 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 45 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим TPG по меньшей мере 50 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 1 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 2 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 4 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 6 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 10 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 15 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 20 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 25 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере на 40 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TPG пациента по меньшей мере

на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению TRG пациента по меньшей мере на 100%.

BNP

Как BNP, так и NT-proBNP, являются маркерами растяжения предсердий и желудочков вследствие повышенного внутрисердечного давления. Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (NYHA) разработала функциональную систему классификации из 4 стадий для застойной сердечной недостаточности (CHF), исходя из тяжести симптомов. Исследования продемонстрировали, что измеренные концентрации циркулирующих BNP и NT-proBNP возрастают с повышением тяжести CHF согласно классификации NYHA. В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ),

включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет уровень натрийуретического пептида головного мозга (BNP) по меньшей мере 100 пг/мл (например, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 3000, 5000, 10000, 15000 или 20000 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 150 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 500 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 600 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 700 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 800 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 900 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 1000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 5000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 10000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 15000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента уровня BNP по меньшей мере 20000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациента, который имеет повышенные уровни BNP по сравнению со здоровым пациентом.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 10 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 50 пг/мл. В некоторых вариантах

некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 100%.

NT-proBNP

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет уровень NT-proBNP по меньшей мере 100 пг/мл (например, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 3000, 5000, 10000, 15000, 20000, 25000 или 30000 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 150 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 500 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 600 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 700 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 800 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 900 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 1000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 5000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 10000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 15000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ

предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 20000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 25000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере 30000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению пациента, который имеет повышенные уровни NT-proBNP по сравнению со здоровым пациентом.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 10 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 500 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 600 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 700 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 800 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 900 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 1000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 5000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 10000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 15000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 20000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 25000 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента до нормального уровня и поддержанию у него нормальных уровней NT-proBNP. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам поддержания одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН на нормальном уровне (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к поддержанию уровней NT-proBNP пациента в пределах нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP у пациента менее 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP у пациента менее 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP у пациента менее 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP у пациента менее 400 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 5% (например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ

относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента до нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления нормальный уровень NT-proBNP составляет <100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента до менее 300 нг/л.

Гипертрофия гладких мышц

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет гипертрофию гладких мышц. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по

меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии гладких мышц у пациента по меньшей мере на 100%.

Мышечная масса легочных артериол

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РСРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет увеличенную мышечную массу легочных артериол. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких параметров у пациента с РСРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей

[illegible]

осуществления способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол у пациента по меньшей мере на 100%.

Частота госпитализаций

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РСРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает частоту госпитализаций пациентов по меньшей мере на 1% (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 65%. В некоторых

вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению частоты госпитализации пациентов по меньшей мере на 100%. В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск госпитализации по поводу одного или нескольких осложнений, ассоциированных с РСРН.

Качество жизни

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РСРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ повышает качество жизни пациента по меньшей мере на 1% (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере

мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению качества жизни пациента к по меньшей мере на 100%.

В некоторых вариантах осуществления качество жизни пациента определяют с использованием Кембриджского опросника о результате вмешательства при легочной гипертензии (CAMPNOR). В некоторых вариантах осуществления качество жизни пациента определяют с использованием РАН-SYMPACT®. В некоторых вариантах осуществления качество жизни пациента определяют с использованием Краткой формы оценки здоровья 36 (SF-36). В некоторых вариантах осуществления качество жизни пациента определяют с использованием Европейского опросника оценки качества жизни (EuroQol). В некоторых вариантах осуществления качество жизни пациента определяют с использованием Европейского опросника оценки качества жизни в 5 категориях (EQ-5D). В некоторых вариантах осуществления качество жизни пациента определяют с использованием Европейского опросника оценки качества жизни в 5 категориях по 5 уровням (EQ-5D-5L). В некоторых вариантах осуществления качество жизни пациента определяют с использованием Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ).

Диастолическая функция

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII

(например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ повышает диастолическую функцию LV пациента по меньшей мере на 5% (например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится повышению диастолической функции LV пациента по меньшей мере на 100%.

Фракция выброса

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или

нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет фракцию выброса менее 10% (например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 или 45%). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 10%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 15%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 20%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 25%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 30%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 35%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 40%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 45%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 50%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента менее 55%.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет фракцию выброса по меньшей мере 35% (например, 35, 40, 45, 50 или 55%). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента по меньшей мере 45%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие фракции выброса у пациента по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления фракция выброса представляет собой фракцию выброса правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления фракция выброса представляет собой фракцию выброса левого желудочка (LVEF). В некоторых вариантах осуществления фракцию выброса определяют с использованием эхокардиограммы. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сохраненную фракцию выброса левого

желудочка.

Функция желудочков

В некоторых аспектах изобретение относится к способам улучшения или сохранения функции желудочков (например, функция левого желудочка или функция правого желудочка) при РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). Эхокардиография является пригодным неинвазивным инструментом скрининга для определения тяжести легочной гипертензии у пациента. Улучшение или сохранение функции желудочков (например, функция левого желудочка или функция правого желудочка) можно оценивать посредством множества эхокардиографических показателей. Одним таким подходом для оценки функции желудочков является измерение систолического смещения трикуспидального кольца (TAPSE). TAPSE оценивает систолическую функцию RV путем измерения уровня систолического смещения латерального кольца трикуспидального клапана в сторону верхушки. Другие эхокардиографические показатели, которые могут использоваться для оценки сохранения и/или улучшения функции желудочков, включают, но не ограничиваются ими, фракционное изменение площади правого желудочка (RVFAC), конечно-диастолическую площадь правого желудочка (RVEDA), конечно-систолическую площадь правого желудочка (RVESA), толщину свободной стенки правого желудочка (RVFWT), фракцию выброса правого желудочка (RVEF), сопряжение правый желудочек-легочная артерия (RV-PA), систолическое давление в легочной артерии (PASP), систолическое давление в правом желудочке (RVSP), время ускорения в легочной артерии (PAAT), скорость трикуспидальной регургитации (TRV), левожелудочковую гипертрофию и правожелудочковую гипертрофию.

TAPSE

Систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE) может быть определено с использованием эхокардиографии, и оно представляет собой показатель продольной функции RV. Было показано, что TAPSE имеет хорошую корреляцию с параметрами, оценивающими глобальную систолическую функцию RV. TAPSE <17 мм является в высокой степени показательным для систолической дисфункции RV. В некоторых вариантах осуществления улучшение или сохранение функции правого желудочка у пациента с РсРН определяют в качестве повышения TAPSE. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE между 20 мм - 28 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE по меньшей мере 20 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE по меньшей мере 22 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE по меньшей

мере 24 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE по меньшей мере 26 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE по меньшей мере 28 мм. В некоторых вариантах осуществления TAPSE определяют с использованием эхокардиографии.

В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE между 16 мм-30 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE между 18 мм-28 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет TAPSE по меньшей мере 18 мм. В некоторых вариантах осуществления TAPSE определяют с использованием эхокардиографии.

PASP и RVSP

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет систолическое давление в легочной артерии (PASP) по меньшей мере 30 мм рт. ст. (например, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим а PASP по меньшей мере 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 35 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 40 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 45 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 50 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 55 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 60 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 65 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 70 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 75 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим PASP по меньшей мере 80 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления PASP представляет собой PASP в покое. В некоторых вариантах осуществления PASP определяют с использованием скорости трикуспидальной регургитации (TRV) и давления в правом предсердии (RA). В некоторых вариантах осуществления PASP определяют с использованием следующей формулы:

$$PASP = TRV^2 \times 4 + RA \text{ давление}$$

Было показано, что TRV коррелирует с PASP в покое и при физической нагрузке. Градиент давления между правым желудочком и правым предсердием может быть вычислен с использованием модифицированного уравнения Бернулли ($\Delta p = 4V^2$).

В некоторых вариантах осуществления систолическое давление в правом желудочке (RVSP) равно PASP. В некоторых вариантах осуществления RVSP измеряют в отсутствии обструкции пути оттока правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления RVSP определяют с использованием следующей формулы:

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

В указанной выше формуле V представляет собой пиковую скорость регургитационного потока через трикуспидальный клапан и RAP представляет собой среднее давление в правом предсердии. RVSP часто используют для оценки PASP.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению систолического давления в легочной артерии (PASP) у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 1 мм рт. ст. (например, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30 или 35 мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 2 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 3 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 5 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 7 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 10 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 12 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 15 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 20 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 25 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 30 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 35 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам

коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 100%.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в

этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению правожелудочкового систолического давления (RVSP) у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 1 мм рт. ст. (например, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30 или 35 мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 2 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 3 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 5 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 7 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 10 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 12 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 15 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 20 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 25 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 30 мм рт. ст. В определенных вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 35 мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах

осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVSP пациента по меньшей мере на 100%.

Сопряжение RV-PA

Дисфункция правого желудочка может произойти при РсРН и является фактором, влияющим на прогноз. Перенос энергии между сократимостью желудочков и артериальной постнагрузкой называют сопряжением. В частности, перенос энергии между правым желудочком (RV) и легочной артерией называют сопряжением правый желудочек-легочная артерия (RV-PA). В некоторых вариантах осуществления дисфункция правого желудочка является следствием снижения сопряжения RV-PA. Сопряжение RV-PA можно оценивать неинвазивным путем в качестве соотношения величин TAPSE/PASP. В некоторых вариантах осуществления соотношение TAPSE/PASP $\geq 0,31$ мм/мм рт. ст. может быть ассоциировано с лучшим прогнозом и сниженным риском клинического ухудшения. В некоторых вариантах осуществления улучшение сопряжения RV-PA является следствием улучшения PASP. В некоторых вариантах осуществления вычисляемый показатель RV-PA зависит от парных результатов для трех параметров (например, TRV, RAP и TAPSE).

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет соотношение TAPSE/PASP менее 0,31 мм/мм рт. ст.

(например, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15 или 0,1 мм/мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим соотношение TAPSE/PASP менее 0,31 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим соотношение TAPSE/PASP менее 0,3 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим соотношение TAPSE/PASP менее 0,25 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим соотношение TAPSE/PASP менее 0,2 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим соотношение TAPSE/PASP менее 0,15 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим соотношение TAPSE/PASP менее 0,1 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим сниженное соотношение TAPSE/PASP по сравнению с нормальным соотношением TAPSE/PASP.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению или сохранению функции правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет соотношение TAPSE/PASP более 0,3 мм/мм рт. ст. (например, более 0,31, 0,32, 0,33, 0,34 или 0,35 мм/мм рт. ст.). В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет соотношение TAPSE/PASP более 0,31 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет соотношение TAPSE/PASP более 0,32 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет соотношение TAPSE/PASP более 0,33 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет соотношение TAPSE/PASP более 0,34 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет соотношение TAPSE/PASP более 0,35 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления улучшение функции правого желудочка представляет собой увеличение соотношения TAPSE/PASP. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,05 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по

меньшей мере на 0,07 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,10 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,12 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,15 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,18 мм/мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,20 мм/мм рт. ст.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых

вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 100%.

RVFAC, RVEDA и RVESA

Фракционное изменение площади (RVFAC) представляет собой неинвазивный количественный показатель функции правого желудочка. RVFAC можно вычислять с использованием формулы $[(RVEDA-RVESA)/RVEDA]*100$. В некоторых вариантах осуществления RVFAC измеряют с использованием эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления нормальное RVFAC составляет приблизительно $47,5 \pm 8,6\%$ у мужчин и приблизительно $50,9 \pm 8,0\%$ у женщин. См., например, Kou S, et al. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014 Jun 1;15(6):680-90. В некоторых вариантах осуществления пациенты с РсРН имеют снижение RVFAC.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет RVFAC менее 20% (например, 20, 25, 30, 35 или 40%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVFAC менее 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVFAC менее 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVFAC менее 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVFAC менее 40%.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению или сохранению функции

правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления улучшение или сохранение функции правого желудочка является следствием повышения фракционного изменения площади правого желудочка (RVFAC). В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC между 32-56%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 32%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 34%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 36%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 38%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 42%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 44%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 46%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 48%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 52%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 54%. В некоторых вариантах осуществления пациент с РсРН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 56%.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких параметров эхокардиограммы у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 или 20%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей

мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 6%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 7%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 8%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 9%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 12%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 14%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 16%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 18%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению RVFAC пациента по меньшей мере на 20%.

В некоторых вариантах осуществления улучшение функции правого желудочка является следствием повышения фракции выброса. В некоторых вариантах осуществления улучшение функции правого желудочка является следствием повышения фракции выброса и повышения RVFAC пациента.

Конечно-диастолическую площадь правого желудочка (RVEDA) можно определять с использованием эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления нормальная RVEDA составляет приблизительно $18,2 \pm 4,3 \text{ см}^2$ у мужчин и приблизительно $14,8 \pm 3,5 \text{ см}^2$ у женщин. См., например, Kou S, et al. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014 Jun 1;15(6):680-90.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRП (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет RVEDA по меньшей мере 22 см^2 (например, 22, 24, 26, 28, 30, 32 или 34 см^2). В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVEDA по меньшей мере 24 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVEDA по меньшей мере 26 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVEDA по меньшей мере 28 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVEDA по меньшей мере 30 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVEDA по меньшей мере 32 см^2 . В некоторых

вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим RVEDA по меньшей мере 34 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим повышенную RVEDA по сравнению с нормальной RVEDA.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению или сохранению функции правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEDA $14\text{-}22 \text{ см}^2$. В некоторых вариантах осуществления улучшение функции правого желудочка представляет собой снижение RVEDA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 1 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 2 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 3 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 4 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 5 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 6 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 7 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 8 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 9 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациентов по меньшей мере на 10 см^2 .

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких параметров эхокардиограммы у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 5%.

В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVEDA у пациента по меньшей мере на 40%.

Конечно-систолическую площадь правого желудочка (RVESA) можно измерять с использованием эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления нормальная RVESA составляет приблизительно $9,6 \pm 2,8 \text{ см}^2$ у мужчин и приблизительно $7,3 \pm 2,3 \text{ см}^2$ у женщин. См., например, Kou S, et al. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014 Jun 1;15(6):680-90.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет RVESA по меньшей мере 12 см^2 (например, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32 см^2). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 14 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 16 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 18 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 20 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 22 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 24 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 26 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 28 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 30 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVESA по меньшей мере 32 см^2 . В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов повышенной RVESA по сравнению с нормальной RVESA.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в

сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению или сохранению функции правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVESA 7-20 см². В некоторых вариантах осуществления улучшение функции правого желудочка представляет собой снижение RVESA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 1 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 2 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 3 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 4 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 5 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 6 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 7 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 8 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 9 см². В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 10 см².

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких параметров эхокардиограммы у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к

снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVESA у пациента по меньшей мере на 40%.

RVFWT

У пациентов с легочной гипертензией правый желудочек расширяется в ответ на повышение PAP и ремоделирование правого желудочка. По мере прогрессирования заболевания развивается гипертрофия правого желудочка, что приводит к увеличению толщины свободной стенки правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления толщину свободной стенки правого желудочка (RVFWT) можно измерять с использованием эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления нормальная RVFWT составляет приблизительно 0,22-0,42 см у женщин и приблизительно 0,24-0,42 см у мужчин. См., например, Lang RM, J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет RVFWT по меньшей мере 0,42 см (например, 0,42, 0,44, 0,46, 0,48, 0,50, 0,52, 0,54, 0,56, 0,58 или 0,60 см). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,44 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,46 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,48 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,50 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,52 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,54 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,56 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,58 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов RVFWT по меньшей мере 0,60 см. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов повышенной RVFWT по сравнению с нормальной RVFWT.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению или сохранению функции правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFWT 0,22-0,42 см. В некоторых вариантах осуществления улучшение функции правого желудочка представляет собой снижение RVFWT. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациентов по меньшей мере на 0,05 см (например, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35 или 0,4 см). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациентов по меньшей мере на 0,1 см. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациентов по меньшей мере на 0,15 см. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациентов по меньшей мере на 0,2 см. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациентов по меньшей мере на 0,25 см. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациентов по меньшей мере на 0,3 см. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациентов по меньшей мере на 0,35 см. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациентов по меньшей мере на 0,4 см.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции RVFWT у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 или 75%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению

RVFWT у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению RVFWT у пациента по меньшей мере на 75%.

RVEF

Фракция выброса правого желудочка является общим показателем систолической функции RV. RVEF можно вычислять с использованием конечно-диастолического давления RV (RVEDV) и конечно-систолического объема RV (RVESV). В частности, RVEF можно вычислять с использованием следующей формулы: $RVEF (\%) = ((RVEDV - RVESV) / RVEDV) * 100$. Нормальная RVEF составляет приблизительно 56-65% у мужчин и 60-71% у женщин. См., например, Lang RM, J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. В некоторых вариантах осуществления RVEF измеряют с использованием эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких гемодинамических параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к улучшению или сохранению функции правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF 45-71%. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF по меньшей мере 45%. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления пациент с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления пациент с

улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF по меньшей мере 70%.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких параметров эхокардиограммы у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 4%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 6%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 7%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 8%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 9%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 11%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 12%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 13%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 14%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению RVEF у пациента по меньшей мере 15%.

Гипертрофия правого желудочка

В некоторых аспектах улучшение функции правого желудочка измеряют в качестве снижения гипертрофии правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления гипертрофию правого желудочка измеряют с использованием индекса Фултона ($RV/(LV+S)$).

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет гипертрофию правого желудочка. В некоторых вариантах

осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления гипертрофию правого желудочка измеряют с использованием индекса Фултона ($RV/(LV+S)$). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах

осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии правого желудочка у пациента по меньшей мере на 100%.

Гипертрофия правого желудочка

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет гипертрофию левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких параметров у пациента с РсРН в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 1% (например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка

пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению гипертрофии левого желудочка пациента по меньшей мере на 100%.

Сердечный выброс

Сердечный выброс представляет собой объем крови, который сердце перекачивает в минуту. Сердечный выброс вычисляют путем умножения ударного объема на частоту сердечных сокращений. Как правило, нормальный сердечный выброс в покое составляет приблизительно от 4 до 8 л/мин. Сердечный индекс представляет собой показатель величины сердечного выброса на основе размера пациента. Чтобы вычислить сердечный индекс, сердечный выброс делят на площадь поверхности тела индивидуума (BSA). Нормальный диапазон для CI составляет от 2,5 до 4 л/мин/м². Сердечный выброс может снижаться практически на 40% без отклонения от нормальных границ. Низкий сердечный индекс менее чем приблизительно 2,5 л/мин/м² обычно указывает на нарушение сердечно-сосудистой функции. Сердечный выброс можно использовать для вычисления сердечного индекса (например, сердечный индекс=сердечный выброс/площадь поверхности тела). Сердечный выброс также можно использовать для вычисления ударного объема (например, ударный объем=CO/частота сердцебиений). В некоторых аспектах изобретения относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РСРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ увеличивает сердечный выброс у пациента по меньшей мере на 5% (например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В некоторых

[illegible]

Прогрессирование ІрсРН в СрсРН

Преобладающим механизмом, лежащим в основе РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ) является повышенное левостороннее давление заполнения (т.е. давление в левом предсердии). Длительное повышение давления в левом предсердии может вызывать пассивный венозный застой в легких с повышением легочного давления. У некоторых пациентов передача венозного застоя на легочные капилляры приводит к повышению проницаемости и повреждению, что в конечном итоге приводит к обструктивной васкулопатии, так что более высокое легочное давление требуется для поддержания прямого потока. Это иногда упоминается как развитие "прекапиллярного" компонента РН. В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает развитие прекапиллярного компонента РН по меньшей мере на 1% (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ

относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению развития прекапиллярного компонента РН у пациента по меньшей мере на 100%.

В некоторых вариантах осуществления, как показано, длительное повышение давления в левом предсердии при ІрсРН приводит к развитию СрсРН. В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает прогрессирование ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 1% (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления способ

относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению прогрессирования ІрсРН в СрсРН у пациента по меньшей мере на 100%.

Способность к физической нагрузке (6MWD и BDI)

В некоторых аспектах изобретение относится к способам повышения способности к физической нагрузке у пациента, имеющего РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). Можно использовать любой

подходящий показатель способности к физической нагрузке. Например, часто для оценки тяжести легочной гипертензии и прогрессирования заболевания используют способность к физической нагрузке в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT), который определяет, насколько далеко индивидуум может пройти за 6 минут, т.е. дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD). В некоторых аспектах для определения способности к физической нагрузке можно использовать индекс диспноэ Борга (BDI). BDI является числовой шкалой для оценки ощущаемого диспноэ (дискомфорт дыхания). Он определяет степень одышки, например, после прохождения 6MWT, где BDI 0 указывает на отсутствие одышки и 10 указывает на максимальную одышку. В некоторых вариантах осуществления BDI определяют с использованием шкалы Борга CR10.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет 6MWD менее 550 метров (например, 6MWD менее 550, 500, 450, 440, 400, 380, 350, 300, 250, 200 или 150 метров). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD от 150 до 550 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD от 100 до 500 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD от 150 до 500 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD по меньшей мере 100 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD более 150 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 550 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 500 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 450 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 440 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 400 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 380 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 350 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 300 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 250 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 200 метров. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента 6MWD менее 150 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента до >380 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению

6MWD пациента до >440 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента до >500 метров. См., например, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких показателей способности к физической нагрузке у пациента с РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ) в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 10 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 20 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 25 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 30 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 40 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 50 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 60 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 70 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 80 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 90 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 100. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 125. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 150 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 175 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 200 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 250 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 300 метров. В некоторых вариантах осуществления способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 400 метров. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 4 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 8 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В

некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 12 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 16 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 20 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 22 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 24 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 26 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 28 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления 6MWD тестируют после проведения лечения у пациента в течение 48 недель с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам коррекции одного или нескольких показателей способности к физической нагрузке (например, BDI) у пациента с РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ) в сторону более нормального уровня (например, нормальный по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 0,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 1 индексный балл. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 1,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 2 индексных балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 2,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 3 индексных балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 3,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 4 индексных балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 4,5

индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 5 индексных баллов. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 5,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 6 индексных баллов. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 6,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 7 индексных баллов. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 7,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 8 индексных баллов. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 8,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 9 индексных баллов. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 9,5 индексного балла. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 3 индексных баллов. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению BDI у пациента по меньшей мере на 10 индексных баллов.

Эхокардиография

Существуют многочисленные факторы клинических проявлений, эхокардиографические признаки и другие признаки, которые могут указывать на РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ). Например, пациенты в возрасте ≥ 65 лет имеют более высокий риск группы 2 ВОЗ (также известная как РН-LHD). У пациентов, предположительно имеющих РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), можно использовать эхокардиограмму для визуализации эффектов РН не сердце и оценки mPAP из показателей непрерывно-волнового доплера. В некоторых вариантах осуществления эхокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует структурные аномалии левых отделов сердца. В некоторых вариантах осуществления структурная аномалия левых отделов сердца представляет собой заболевание клапанов левых отделов сердца. В некоторых вариантах осуществления структурная аномалия левых отделов сердца представляет собой увеличение левого предсердия (например, $>4,2$ см). В некоторых вариантах осуществления электрокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует гипертрофию левого желудочка (LVH) и/или гипертрофию/расширение правого предсердия (LAH). В некоторых вариантах осуществления электрокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует трепетание предсердий/фибрилляцию предсердий (AF/Afib). В некоторых вариантах осуществления электрокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует блокаду левой ножки пучка Гиса (LBBB). В некоторых вариантах осуществления электрокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует присутствие Q-волн. См., например, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119.

У пациента, который имеет симптомы недостаточности левых отделов сердца, можно проводить эхокардиограмму для оценки различных параметров. Например, в некоторых вариантах осуществления эхокардиограмма с использованием доплеровского исследования, проводимого у пациента, может продемонстрировать признаки повышения давления наполнения и/или диастолическую дисфункцию (например, увеличение E/E' или аномалия митрального потока >типа 2-3). В некоторых вариантах осуществления визуализация (например эхокардиограмма, КТ-сканирование, рентгенография грудной клетки или МРТ), проводимая у пациента, демонстрирует В-линии Керли. В некоторых вариантах осуществления визуализация (например, эхокардиография, КТ-сканирование, рентгенография грудной клетки или МРТ), проводимая у пациента, демонстрирует плевральный выпот. В некоторых вариантах осуществления визуализация (например, эхокардиография, КТ-сканирование, рентгенография грудной клетки или МРТ), проводимая у пациента, демонстрирует отек легких. В некоторых вариантах осуществления визуализация (например, эхокардиография, КТ-сканирование, рентгенография грудной клетки или МРТ), проводимая у пациента, демонстрирует увеличение левого предсердия. *Там же.*

Более того, у пациента, который имеет признаки метаболического синдрома, можно проводить визуализацию (например, эхокардиограмму) для оценки различных параметров. Например, в некоторых вариантах осуществления эхокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует отсутствие дисфункции правого желудочка (например, $IrcPH$). В некоторых вариантах осуществления эхокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует наличие дисфункции правого желудочка (например, $CrcPH$). В некоторых вариантах осуществления эхокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует отсутствие среднесистолической выемки потока легочной артерии. В некоторых вариантах осуществления эхокардиограмма, проводимая у пациента, демонстрирует отсутствие перикардального выпота. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет болезнь сердца в анамнезе (в прошлом или на текущий момент). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет персистирующую фибрилляцию предсердий. Там же. В некоторых вариантах осуществления используют показатель Echo Score или соотношение TAPSE/систолическое давление в легочной артерии, чтобы отличить $CrcPH$ от $IrcPH$. В некоторых вариантах осуществления интеграционный показатель пяти эхокардиографических параметров (соотношение RV/LV , левожелудочковый индекс эксцентричности (LVEI), E/E' , формирующий верхушку RV, ширина и коллапс на вдохе IVC), а также "выемку" доплеровской оболочки выходящего потока RV, можно использовать для различения между прекапиллярной PH (например, PAH) и посткапиллярной PH (например, PH группы 2 и/или группы 5 ВОЗ).

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет диастолическую дисфункцию. В некоторых вариантах осуществления способ улучшает диастолическую дисфункцию у пациента. В некоторых вариантах осуществления улучшение

диастолической дисфункции является улучшением соотношения E/E' (скорости митрального притока (E) и митральной кольцевой скорости (E')). В некоторых вариантах осуществления улучшение диастолической дисфункции представляет собой улучшение времени изоволюметрического расслабления (IVRT). В некоторых вариантах осуществления улучшение диастолической дисфункции представляет собой более низкое RVSP. В некоторых вариантах осуществления диастолическая дисфункция является результатом одного или нескольких состояний, выбранных из группы, состоящей из гипертензии, диабета и пожилого возраста.

Осложнения РН

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести пролиферации клеток в легочной артерии пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или уменьшению скорости прогрессирования и/или тяжести пролиферации гладкомышечных и/или эндотелиальных клеток в легочной артерии пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или уменьшению скорости прогрессирования и/или тяжести ангиогенеза в легочной артерии пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению физической активности пациента, имеющего РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести диспноэ у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести боли в груди у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести утомляемости у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести фиброза у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления фиброз выбран из группы, состоящей из фиброза левого желудочка, фиброза правого желудочка и легочного фиброза. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести фиброза левого желудочка у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести фиброза правого желудочка у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести ремоделирования легочных артерий у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести ремоделирования сердца у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести ремоделирования левых отделов сердца у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к

лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести ремоделирования правых отделов сердца у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести гипертрофии правого желудочка у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести гипертрофии левого желудочка у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести метаболического синдрома у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести расширения левого предсердия у пациента с РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести первичного состояния (например, COPD, синдром апноэ во сне, СТЕРН) у пациента с РсРН.

Осложнения или сопутствующие заболевания и комбинированные способы терапии

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения одного или нескольких осложнений РсРН (например, пролиферация гладкомышечных и/или эндотелиальных клеток в легочной артерии, ангиогенез в легочной артерии, диспноэ, боль в груди, ремоделирование легочных сосудов, ремоделирование сердца, гипертрофия правого желудочка, гипертрофия левого желудочка, расширение левого предсердия, легочный фиброз, необходимость в трансплантации легкого и/или сердца и необходимость в септостомии предсердия), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам предупреждения одного или нескольких осложнений РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам снижения скорости прогрессирования одного или нескольких осложнений РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам снижения тяжести одного или нескольких осложнений РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90%

идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения одного или нескольких сопутствующих заболеваний РСРН (например, системная гипертензия, снижение почечной функции, сахарный диабет, ожирение, болезнь коронарных артерий (CAD), сердечная недостаточность и анемия), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления способ приводит к улучшению одного или нескольких сопутствующих заболеваний РСРН (например, системная гипертензия, снижение почечной функции, сахарный диабет, ожирение, болезнь коронарных артерий (CAD), сердечная недостаточность и анемия). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько сопутствующих заболеваний РСРН улучшаются непрямо (например, вследствие улучшения РН пациента).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам снижения скорости прогрессирования РСРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам снижения скорости прогрессирования одного или нескольких осложнений РСРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам снижения тяжести РСРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ) включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу уменьшения необходимости начинать лечение известным способом лечения РСРН, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например,

аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу уменьшения необходимости повышать дозу простациклина у пациента (например, повышение дозы по меньшей мере на 10%), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу снижения необходимости в РсРН-специфической госпитализации, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления РсРН-специфическая госпитализация представляет собой госпитализацию пациента в течение по меньшей мере 24 часов. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу уменьшения ухудшения РсРН, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления ухудшение РсРН включает ухудшение функционального класса ВОЗ и/или снижение 6MWD пациента по меньшей мере на 15%.

Необязательно, способы, описанные в настоящем описании, для лечения, предупреждения или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), в частности, лечения, предупреждения или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН, могут дополнительно включать проведение у пациента одного или нескольких способов поддерживающей терапии или введение дополнительных активных веществ для лечения РсРН. Например, пациенту также можно проводить один или несколько способов поддерживающей терапии или вводить одно или нескольких поддерживающих активных веществ, выбранных из группы, состоящей из: нитратов, гидралазина, простациклина и его производных (например, эпопростенол, трепростинил и илопрост); агонистов рецепторов простациклинов (например, селексиаг); антагонистов рецепторов эндотелина (например, телин, амбрисентан, мацитентан, дарусентан и босентан); блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипин, дилтиазем и нифедипин; антикоагулянты (например, варфарин); диуретиков; кислородной терапии; предсердной септостомии; легочной тромбэндартеризэктомии; ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафил и тадалафил); активаторов растворимой гуанилатциклазы (например, цинацигуат, верицигуат и риоцигуат); ингибиторов ASK-1 (например, СИА; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3Н-нафто[1,2,3-de]квинилин-2,7-дионы, NQDI-1; 2-

тиоксотиазолидины, 5-бром-3-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиден)-1,3-дигидроиндол-2-он); антагонистов NF-κB (например, dh404, CDDO-эпоксид; 2,2-дифторпропионамид; C28 имидазол (CDDO-Im); 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овая кислота (CDDO); 3-ацетилолеанолевая кислота; 3-трифторацетилолеанолевая кислота; 28-метил-3-ацетилолеанан; 28-метил-3-трифторацетилолеанан; 28-метилоксиолеанолевая кислота; SZC014; SCZ015; SZC017; пегилированные производные олеанолевой кислоты; 3-O-(β-D-глюкопиранозил)олеанолевая кислота; 3-O-[β-D-глюкопиранозил-(1→3)-β-D-глюкопиранозил]олеанолевая кислота; 3-O-[β-D-глюкопиранозил-(1→2)-β-D-глюкопиранозил]олеанолевая кислота; 28-O-β-D-глюкопиранозидовый сложный эфир 3-O-[β-D-глюкопиранозил-(1→3)-β-D-глюкопиранозил]олеанолевой кислоты; 28-O-β-D-глюкопиранозидовый сложный эфир 3-O-[β-D-глюкопиранозил-(1→2)-β-D-глюкопиранозил]олеанолевой кислоты; 3-O-[α-L-рамнопиранозил-(1→3)-β-D-глюкуронопиранозил]олеанолевая кислота; 28-O-β-D-глюкопиранозидовый сложный эфир 3-O-[альфа-L-рамнопиранозил-(1→3)-β-D-глюкуронопиранозил]олеанолевой кислоты; 28-O-β-D-глюкопиранозидолеанолевая кислота; 3-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидуронозная кислота (CS1); олеанолевая кислота 3-O-β-D-глюкопиранозил (1→3)-β-D-глюкопиранозидуронозная кислота (CS2); метил 3,11-диоксоолеан-12-ен-28-олат (ДИОКСОЛ); ZCVI₄ -2; бензил 3-дегидрокси-1,2,5-оксадиазоло[3',4':2,3]олеанолат), устройства поддержки LV (LVAD), имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ICD), замены клапана, пластики клапана, трансплантации легкого и/или сердца. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, дополнительно могут включать введение пациенту парентерального простагличина. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, дополнительно могут включать проведение у пациента одного дополнительного способа поддерживающей терапии или введение одного дополнительного активного вещества (т.е. двойная терапия) для лечения РсРН. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать проведение у пациента двух дополнительных способов поддерживающей терапии или введение пациенту двух дополнительных активных веществ (т.е. тройная терапия) для лечения РсРН. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать проведение у пациента трех дополнительных поддерживающих способов терапии или введение дополнительных активных веществ (т.е. четырехкомпонентная терапия) для лечения РсРН.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту антагониста ангиотензина (например, блокатор рецепторов ангиотензина, ARB). В некоторых вариантах осуществления пациенту дополнительно вводят одно или несколько ARB, выбранных из группы, состоящей из лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандесартана, валсартана, фимасартана, азилсартана, саприсартана и телмисартана. В некоторых вариантах

осуществления пациенту вводят лозартан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят ирбесартан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят олмесартан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят кандесартан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят валсартан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фимасартан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят азилсартан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят салприсартан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят телмисартан. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту ингибитора неприлизина и антагониста ангиотензина (например, сакубитрил/валсартан; также известный как LCZ696).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту одного или нескольких ингибиторов ACE. В некоторых вариантах осуществления один или несколько ингибиторов ACE выбраны из группы, состоящей из беназеприла, каптоприла, эналаприла, лизиноприла, периндоприла, рамиприла (например, рамипен), трандолаприла и зофеноприла. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят беназеприл. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят каптоприл. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эналаприл. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят лизиноприл. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят периндоприл. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят рамиприл. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят трандолаприл. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят зофеноприл. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту ингибитора ARB и ACE. В некоторых вариантах осуществления альтернативным подходом к антагонизму ангиотензину является комбинация ингибитора ACE и/или ARB с антагонистом альдостерона.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту одного или нескольких ингибиторов неприлизина. В некоторых вариантах осуществления один или несколько ингибиторов неприлизина выбраны из группы, состоящей из тиорфана, фосфорамидона, кандоксатрилата, кандоксатрила, экадотрила, омапатрилата, LBQ657 и сакубитрила. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят тиорфан. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фосфорамидон. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят кандоксатрилат. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят кандоксатрил. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят экадотрил. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят омапатрилат. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят LBQ657. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят сакубитрил. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту ингибитора неприлизина и ARB (например, сакубитрил/валсартан; также

известный как LCZ696).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI). В некоторых вариантах осуществления ARNI представляет собой сакубитрил/валсартан (Entresto®). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят сакубитрил/валсартан (Entresto®).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту одного или нескольких бета-блокаторов. В некоторых вариантах осуществления один или несколько бета-блокаторов выбраны из группы, состоящей из бисопролола, карведилола, метопролола сукцината (CR/XL) и небиволола. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят бисопролол. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят карведилол. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят метопролола сукцинат (CR/XL). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят небиволол.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту одного или нескольких антагонистов минералокортикоидных рецепторов (MRA). В некоторых вариантах осуществления один или несколько MRA выбраны из группы, состоящей из эплеренона и спиронолактона. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эплеренон. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят спиронолактон.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту одного или нескольких блокаторов активируемых гиперполяризацией управляемых циклическими нуклеотидами каналов (HCN). В некоторых вариантах осуществления один или несколько HCN выбраны из группы, состоящей из ивабрадина, ZD7288, цилобрадин, затебрадин, алинидин, клонидин, фалипамил, TH92:20 и YM758. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят ивабрадин. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят ZD7288. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят цилобрадин. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят затебрадин. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят алинидин. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят клонидин. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фалипамил. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят TH92:20. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят YM758.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько способов поддерживающей терапии или введение дополнительных активных веществ для лечения РСРН проводят до введения полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления проведение одного или нескольких способов поддерживающей терапии или введение одного или нескольких дополнительных активных веществ для лечения РСРН осуществляют в комбинации с полипептидом ActRII. В некоторых вариантах осуществления проведение одного или нескольких способов поддерживающей терапии

или введение дополнительных активных веществ для лечения РсРН осуществляют после введения полипептида ActRII. Как используют в рамках изобретения, терапевтическое средство, которое "предупреждает" нарушение или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке снижает встречаемость нарушения или состояния в подвергаемой лечению выборке относительно контрольной выборки без лечения или отсрочивает возникновение или снижает тяжесть одного или нескольких симптомов нарушения или состояния относительно контрольного образца без лечения.

Выживаемость без трансплантации

Трансплантация легкого и/или сердца представляет собой вариант хирургического лечения для пациентов РсРН, и часто она рекомендуется для пациентов, которые не отвечают на менее инвазивные способы терапии (например, терапия сосудоуспокаивающими средствами). Как правило, пациенты с РсРН, которым проводят трансплантацию легкого и/или сердца, имеют легочную гипертензию функционального класса III или класса IV в соответствии с функциональной системной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ повышает выживаемость пациентов без трансплантации по меньшей мере на 1% (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к повышению выживаемости пациентов без трансплантации по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ

[illegible]

Смерть

В некоторых аспектах изобретение относится к способам снижения риска смерти у пациентов с РСРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом,

[illegible]

нескольких осложнений, ассоциированных с РСРН.

Совокупный клинический результат

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РСРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает совокупный клинический результат у пациента по меньшей мере на 1% (например, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%). В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического

результата у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления способ относится к снижению совокупного клинического результата у пациента по меньшей мере на 100%. В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск госпитализации по поводу одного или нескольких осложнений, ассоциированных с РсРН. В некоторых вариантах осуществления совокупный клинический результат включает один или несколько результатов, выбранных из группы, состоящей из клинического ухудшения, госпитализации и смерти.

Функциональные классы

РсРН (например, РН группы 2 и группы 5 ВОЗ) на исходном уровне может быть мягкой, умеренной или тяжелой при определении например, с использованием функционального класса Всемирной организации здравоохранения (WHO), что является показателем тяжести заболевания у пациентов с легочной гипертензией. Функциональная классификация ВОЗ является адаптацией системы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и ее часто используют для качественной оценки активности и переносимости, например, при мониторинге прогрессирования заболевания, и ответа на лечение (Rubin (2004) Chest 126:7-10). В системе ВОЗ принято четыре функциональных класса: класс I: легочная гипертензия без конечного ограничения физической активности; обычная физическая активность не вызывает чрезмерного диспноэ или усталости, боли в груди или близкого к обмороку состояния; класс II: легочная гипертензия, приводящая к небольшому ограничению физической активности; пациенту комфортно в покое; обычная физическая активность вызывает чрезмерное диспноэ или усталость, боль в груди или близкое обмороку состояние; класс III: легочная гипертензия, приводящая к выраженному ограничению физической активности; пациенту комфортно в покое; менее чем обычная активность вызывает чрезмерное диспноэ или усталость, боль в груди или близкое к обмороку состояние; класс IV: легочная гипертензия, приводящая к неспособности осуществлять какую-либо физическую активность без симптомов; пациент имеет признаки правожелудочковой недостаточности; диспноэ и/или усталость могут присутствовать даже в покое; дискомфорт возрастает при любой физической активности.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН (например, лечение,

предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РсРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRП (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет легочную гипертензии функционального класса I, функционального класса II, функционального класса III или функционального класса IV согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента легочной гипертензии функционального класса I согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента легочной гипертензии функционального класса II согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента легочной гипертензии функционального класса III согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента легочной гипертензии функционального класса IV согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к пациентам, имеющим легочную гипертензии функционального класса II или класса III согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов легочной гипертензии функционального класса II, класса III или класса IV согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов легочной гипертензии функционального класса I, класса II, класса III или класса IV согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ замедляет клиническое ухудшение РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ замедляет клиническое ухудшение РсРН в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии ВОЗ.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам предупреждения или снижения прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRП (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления снижение прогрессирования функционального класса представляет собой замедление прогрессирования функционального класса. В некоторых вариантах осуществления способ относится к предупреждению или снижению прогрессирования функционального класса легочной гипертензии согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам способствования или усиления регрессии функционального класса легочной гипертензии у пациента РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRП (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет легочную гипертензию функционального класса I,

функционального класса II, функционального класса III или функционального класса IV согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к предупреждению или отсрочиванию прогрессирования легочной гипертензии функционального класса I в легочную гипертензию функционального класса II согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии у пациента легочной гипертензии функционального класса II в легочную гипертензию функционального класса I согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к предупреждению или замедлению прогрессирования легочной гипертензии функционального класса II в легочную гипертензию функционального класса III согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии у пациента легочной гипертензии функционального класса III в легочную гипертензию функционального класса II согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии у пациента легочной гипертензии функционального класса III в легочную гипертензию функционального класса I согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к предупреждению или замедлению прогрессирования у пациента легочной гипертензии функционального класса III в легочную гипертензию функционального класса IV согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии у пациента легочной гипертензии функционального класса IV в легочную гипертензию функционального класса III согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии у пациента легочной гипертензии функционального класса IV в легочную гипертензию функционального класса II согласно ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии у пациента легочной гипертензии функционального класса IV в легочную гипертензию функционального класса I согласно ВОЗ.

Функциональную классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (таблица 3) используют для описания тяжести симптомов и непереносимости физической нагрузки у пациентов с легочной гипертензией. Система функциональной классификации NYHA обеспечивает быструю оценку функционального статуса пациентов в повседневной клинической практике и является хорошо отработанным средством прогнозирования прогноза. Четыре функциональных класса, признанных системой функциональной классификации NYHA, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Функциональная классификация легочной гипертензии Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) на основе тяжести симптомов и физической активности

Класс I	Нет ограничений физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, утомляемости или сердцебиений.
Класс II	Небольшое ограничение физической активности. Хорошее

	самочувствие в покое, но обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, утомляемости или сердцебиениям.
Класс III	Выраженное ограничение физической активности. Хорошее самочувствие в покое, но менее чем обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, утомляемости или сердцебиениям.
Класс IV	Неспособны выполнять какую-либо физическую активность без дискомфорта. Могут присутствовать симптомы в покое. В случае какой-либо физической активности дискомфорт возрастает.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РСРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет легочную гипертензию функционального класса I, функционального класса II, функционального класса III или функционального класса IV согласно NYHA.

В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента легочной гипертензии функционального класса I согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления пациент с легочной гипертензией функционального класса I согласно NYHA не имеет ограничений физической активности. В некоторых вариантах осуществления пациент с легочной гипертензией функционального класса I согласно NYHA осуществляет физическую активность, которая не вызывает чрезмерной одышки, утомляемости и/или сердцебиений. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента легочной гипертензии функционального класса II согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления пациент с легочной гипертензией функционального класса II согласно NYHA имеет небольшое ограничение физической активности. В некоторых вариантах осуществления пациент с легочной гипертензией функционального класса II согласно NYHA осуществляет физическую активность, приводящую к чрезмерной одышке, утомляемости или сердцебиениям. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациента легочной гипертензии функционального класса III согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления пациент с легочной гипертензией функционального класса III согласно NYHA имеет выраженное ограничение физической активности. В некоторых вариантах осуществления пациент с легочной гипертензией функционального класса III согласно NYHA осуществляет менее чем обычную физическую активность, вызывающую чрезмерную одышку, утомляемость или сердцебиения. В некоторых вариантах

осуществления способ предусматривает наличие у пациента легочной гипертензии функционального класса IV согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления пациент с легочной гипертензией функционального класса IV согласно NYHA не способен осуществлять какую-либо физическую активность без дискомфорта. В некоторых вариантах осуществления пациент с легочной гипертензией функционального класса IV согласно NYHA имеет симптомы в покое, также при осуществлении какой-либо физической активности дискомфорт возрастает. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов легочной гипертензии функционального класса II или класса III согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов легочной гипертензии функционального класса II, класса III или класса IV согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает наличие у пациентов легочной гипертензии функционального класса I, класса II, класса III или класса IV согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ замедляет клиническое ухудшение РсРН. В некоторых вариантах осуществления способ замедляет клиническое ухудшение РсРН в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии NYHA.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам предупреждения или уменьшения прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления уменьшение прогрессирования функционального класса представляет собой замедление прогрессирования функционального класса. В некоторых вариантах осуществления способ относится к предупреждению или снижению функционального класса легочной гипертензии согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам способствования или усиления регрессии функционального класса легочной гипертензии у пациента с РсРН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет легочную гипертензию функционального класса I, функционального класса II, функционального класса III или функционального класса IV согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к предупреждению или замедлению прогрессирования легочной гипертензии функционального класса I в функциональный класс II согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии легочной гипертензии функционального класса II в легочную гипертензию функционального класса I согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к предупреждению или замедлению прогрессирования у пациента легочной гипертензии функционального класса II в

функциональный класс III согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии легочной гипертензии функционального класса III в легочную гипертензию функционального класса II согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии легочной гипертензии функционального класса III в легочную гипертензию функционального класса I согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к предупреждению или замедлению прогрессирования пациента легочной гипертензии функционального класса III в легочную гипертензию функционального класса IV согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии легочной гипертензии функционального класса IV в легочную гипертензию функционального класса III согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии легочной гипертензии функционального класса IV в легочную гипертензию функционального класса II согласно NYHA. В некоторых вариантах осуществления способ относится к способствованию регрессии легочной гипертензии функционального класса IV в легочную гипертензию функционального класса I согласно NYHA.

[illegible]

Длительный терапевтический эффект

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения, предупреждения

или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести РсРН длительным образом, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления "длительным образом" включает персистирующий терапевтический эффект после сокращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления "длительным образом" включает персистирующий терапевтический эффект после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления персистирующий терапевтический эффект относится к сохранению функциональных или гематологических показателей с течением времени. В некоторых вариантах осуществления персистирующий терапевтический эффект определяют как длительное уменьшение PVR. В некоторых вариантах осуществления уровень PVR у пациента не возрастает в течение от по меньшей мере 1 недели до по меньшей мере 12 недель после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 1 недели после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 2 недель после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 3 недель после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 4 недель после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 5 недель после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 6 недель после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления уровень PVR у пациента не повышается в течение от по меньшей мере 1 месяца до 6 месяцев после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании.

В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения или предупреждения сердечно-легочного ремоделирования, ассоциированного с РсРН у пациента, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII, где указанный способ замедляет ремоделирование сердца и/или обращает вспять ремоделирование сердца. В некоторых вариантах осуществления обращение вспять является длительным обращением вспять. В некоторых вариантах осуществления ремоделирование сердца представляет собой ремоделирование левых

отделов сердца. В некоторых вариантах осуществления ремоделирование сердца представляет собой ремоделирование правых отделов сердца. В некоторых вариантах осуществления ремоделирование сердца представляет собой ремоделирование желудочков. В некоторых вариантах осуществления ремоделирование желудочков представляет собой ремоделирование левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления ремоделирование желудочка представляет собой ремоделирование правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления ремоделирование сердца представляет собой расширение желудочка. В некоторых вариантах осуществления способ снижает конечную диастолу межжелудочковой перегородки. В некоторых вариантах осуществления способ снижает конечную диастолу задней стенки.

В некоторых вариантах осуществления эхокардиографические показатели можно использовать для оценки длительного терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления эхокардиографические показатели включают, но не ограничиваются ими, фракционное изменение площади RV (RVFAC), sPAP, систолическую скорость трикуспидального кольца (TASV) и индекс Tei. В некоторых вариантах осуществления пациент, которого лечат полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании, имеет длительный терапевтический эффект. В некоторых вариантах осуществления длительный терапевтический эффект приводит к снижению интрузии стенки желудочка в левый желудочек. В некоторых вариантах осуществления длительный терапевтический эффект приводит к повышению фракционного изменения площади правого желудочка (RVFAC).

Известные способы лечения РСРН

Отсутствует способ для излечения РСРН (например, РН группы 2 и/или группы 5 ВОЗ); современные способы лечения сфокусированы на продлении жизни пациента и улучшении качества жизни пациента. Это обычно ассоциировано с хорошей способностью к физической нагрузке, хорошей функцией правого желудочка и низким риском смертности (например, доведение пациента до и/или поддержание пациента в пределах функционального класса I или функционального класса II ВОЗ). Современные способы лечения РСРН могут включать введение: сосудорасширяющих средств, таких как простагландин, эпопростенол и силденафил; антагонистов рецепторов эндотелина, таких как босентан; блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, дилтиазем и нифедипин; антикоагулянтов, таких как варфарин; и диуретиков. Лечение РСРН также проводят с использованием кислородной терапии, предсердной септостомии, легочной тромбэндартериектомии, и трансплантации легкого и/или сердца. Однако каждый из этих способов имеет один или несколько недостатков, которые могут включать недостаточную эффективность, серьезные побочные эффекты, низкое соблюдение пациентом режима лечения и высокую стоимость. В некоторых аспектах способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести РСРН (например, лечение, предупреждение или снижение скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений РСРН при группы 2 и/или группы 5 ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества

полипептида ActRII (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1) в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными веществами и/или способами поддерживающей терапии для лечения РСРН (например, сосудорасширяющие средства, такие как простаглицин, эпопростенон и силденафил; антагонисты рецепторов эндотелина, такие как босентан; блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, дилтиазем и нифедипин; антикоагулянты, такие как варфарин; диуретики; кислородная терапия; предсердная септостомия; легочная тромбэндартеризэктомия; LVAD; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ICD); замена клапана; пластика клапана и трансплантация легкого и/или сердца); бардоксолон метила или его производного; олеаноловой кислоты или ее производного.

Определение гематологических параметров у пациента

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам управления течением у пациента, которого лечат или который является кандидатом для лечения одним или несколькими полипептидами ActRII по изобретению (например, аминокислотная последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1) посредством количественного определения одного или нескольких гематологических параметров у пациента. Гематологические параметры можно использовать для оценки подходящего дозирования для пациента, который является кандидатом для лечения одним или несколькими полипептидами ActRII по настоящему изобретению, для мониторинга гематологических параметров в ходе лечения, для оценки необходимости коррекции дозировки в ходе лечения одним или несколькими полипептидами ActRII по изобретению и/или для оценки подходящей поддерживающей дозы одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению. Если один или несколько гематологических параметров выходят за пределы нормального уровня, дозирование одного или нескольких полипептидов ActRII можно снизить, отсрочить или завершить.

Гематологические параметры, которые можно измерять в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, включают, например, уровни эритроцитов, кровяное давление, запасы железа и другие агенты в жидкостях организма, которые коррелируют с повышенными уровнями эритроцитов, с использованием известных способов. В других вариантах осуществления гематологические параметры, такие как уровни лейкоцитов, уровни тромбоцитов и уровни нейтрофилов, можно определять с использованием известных в данной области способов. Такие параметры можно определять с использованием образца крови от пациента. Увеличение уровней эритроцитов, уровней гемоглобина и/или уровней гематокрита может вызвать повышение кровяного давления. Снижение уровней лейкоцитов, уровней тромбоцитов и/или уровней нейтрофилов может указывать на необходимость в снижении, отсрочивании или прекращении введения одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению.

В одном варианте осуществления, если один или несколько гематологических параметров выходят за пределы нормального диапазона или находятся на верхней границе нормы у пациента, который является кандидатом для лечения одним или несколькими полипептидами ActRII, тогда начало введения одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению может быть отсрочено до тех пор, пока гематологические параметры не вернуться к норме или до приемлемого уровня либо естественным путем, либо посредством терапевтического вмешательства. Например, если пациент, являющийся кандидатом, имеет гипертензию или предгипертензию, тогда пациента можно лечить средством, снижающим кровяное давление, для снижения кровяного давления пациента. Можно использовать любое средство, снижающее кровяное давление, пригодное для состояния индивидуального пациента, включая, например, диуретики, адренергические ингибиторы (включая альфа-блокаторы и бета-блокаторы), сосудорасширяющие средства, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE) или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Альтернативно, повышенное кровяное давление можно лечить с использованием режима диеты и физической нагрузки. Аналогично, если пациент, являющийся кандидатом, имеет запасы железа ниже нормы или на нижней границе нормы, тогда пациента можно лечить соответствующим режимом диеты и/или добавок железа до тех пор, пока запасы железа пациента не вернуться к норме или до приемлемого уровня. Для пациентов, имеющих превышающих нормальные уровни эритроцитов и/или уровни гемоглобина (например, уровни гемоглобина $> 16,0$ г/дл или уровни гемоглобина $> 18,0$ г/дл), введение одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению может быть отсрочено или уменьшено, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. В некоторых вариантах осуществления нормальный или приемлемый уровень гемоглобина включает пациентов с уровнями гемоглобина 8-15 г/дл. В некоторых вариантах осуществления нормальный или приемлемый уровень гемоглобина включают пациентов с уровнями гемоглобина < 18 г/дл. В некоторых вариантах осуществления нормальный или приемлемый уровень повышения уровня гемоглобина с течением времени включает пациентов, у которых уровни гемоглобина повышаются менее чем на 2 г/дл в ходе первого периода времени при лечении. В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет 3 недели. Для пациентов, имеющих количество лейкоцитов ниже нормы (например, лейкопения; количество лейкоцитов $< 3000/\text{мм}^3$ или $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 2)), введение одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению может быть отсрочено или уменьшено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов, имеющих количество лейкоцитов ниже нормы (например, лейкопения; количество лейкоцитов $< 2000/\text{мм}^3$ или $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 3)), введение одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению может быть отсрочено или уменьшено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов, имеющих количество тромбоцитов ниже нормы (например, тромбоцитопения; количество тромбоцитов $< 75000/\text{мм}^3$ или $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 2)), введение одного или

нескольких полипептидов ActRII по изобретению может быть отсрочено или уменьшено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов, имеющих количество тромбоцитов ниже нормы (например, тромбоцитопения; количество тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$ или $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 3)), введение одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению может быть отсрочено или уменьшено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов, имеющих количества нейтрофилов ниже нормы (например, нейтропения; количество нейтрофилов $< 1500/\text{мм}^3$ или $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (степень 2)), введение одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению может быть отсрочено или уменьшено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов, имеющих количества нейтрофилов ниже нормы (например, нейтропения; количество нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$ или $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 3)), введение одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению может быть отсрочено или уменьшено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню.

В определенных вариантах осуществления, если один или несколько гематологических параметров находятся вне нормального диапазона или на верхней границе нормы у пациента, который является кандидатом для лечения одним или несколькими полипептидами ActRII, тогда начало введения может быть отсрочено. Однако дозировка и частота дозирования одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению могут быть выбраны так, чтобы снизить риск неприемлемого повышения гематологических параметров в результате введения одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению. Альтернативно для пациента может быть разработан терапевтический режим, который сочетает в себе один или несколько полипептидов ActRII по изобретению с лекарственным средством, которое направлено на нежелательный уровень гематологического параметра. Например, если пациент имеет повышенное кровяное давление, тогда может быть разработан терапевтический режим, вовлекающий введение одного или нескольких полипептидов ActRII и средства, снижающего кровяное давление. Для пациента, имеющего запасы железа ниже желательного уровня, может быть разработан терапевтический режим, вовлекающий один или несколько полипептидов ActRII по изобретению и дополнение железа.

В одном варианте осуществления для пациента, который является кандидатом для лечения одним или несколькими полипептидами ActRII по изобретению быть определен исходный параметр(ы) для одного или нескольких гематологических параметров может, и для этого пациента может быть разработан подходящий режим лечения на основе исходной величины(величин). Альтернативно определенные исходные параметры на основе анамнеза пациента можно использовать для разработки соответствующего режима дозирования полипептида ActRII для пациента. Например, если здоровый пациент имеет определенный исходный показатель кровяного давления выше установленного нормального диапазона, может быть необходимым доведение кровяного давления пациента до диапазона, который считается нормальным для общей популяции, перед

лечением одним или несколькими полипептидами ActRII по изобретению. Исходные величины одного или нескольких гематологических параметров пациента перед лечением одним или несколькими полипептидами ActRII по изобретению также можно использовать в качестве соответствующих величин для сравнения в целях мониторинга каких-либо изменений гематологических параметров в ходе лечения одним или несколькими полипептидами ActRII по изобретению.

В определенных вариантах осуществления один или несколько гематологических параметров измеряют у пациентов, которых лечат одним или несколькими полипептидами ActRII. Гематологические параметры можно использовать для мониторинга пациента в ходе лечения и возможности коррекции или завершения дозирования одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению или дополнительного дозирования другого лекарственного средства. Например, если введение одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению приводит к повышению кровяного давления, уровня эритроцитов или уровня гемоглобина или к снижению запасов железа, количества лейкоцитов, количества тромбоцитов или абсолютного количества нейтрофилов, тогда количество или частота введения дозы одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению могут быть снижены для уменьшения эффектов одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению в отношении одного или нескольких гематологических параметров. Если введение одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению приводит к изменению одного или нескольких гематологических параметров, которые являются неблагоприятными для пациента, тогда дозирование одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению можно завершать, либо временно до тех пор, пока гематологических параметр(ы) не вернется к приемлемому уровню, либо навсегда. Аналогично, если один или несколько гематологических параметров не приходят в приемлемый диапазон после снижения дозы или частоты введения одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению, тогда дозирование можно прекращать. В качестве альтернативы или дополнительно к снижению или завершению дозирования одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению, пациенту можно вводить дополнительное лекарственное средство, которое направлено на нежелательный уровень гематологического параметра(ов), например, такое как средство, снижающее кровяное давление, или дополнение железа. Например, если пациент, которого лечат одним или несколькими полипептидами ActRII по изобретению, имеет повышенное кровяное давление, тогда дозирование одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению можно продолжать на том же уровне, и к режиму добавлять средство, снижающее кровяное давление, дозирование одного или нескольких полипептидов ActRII по изобретению можно снижать (например, количество и/или частоту) и к режиму лечения добавлять средство, снижающее кровяное давление, или дозирование одного или нескольких антагонистов по изобретению можно прекращать и пациента можно лечить средством, понижающим кровяное давление.

Определение различных параметров с течением времени

В определенных вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии (например, PсPH), описанных в настоящем описании, можно измерять в течение различных периодов времени лечения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 4 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 8 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 12 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 16 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 20 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 22 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 24 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 26 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 28 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления один или несколько показателей легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, определяют после введения пациенту в течение 48 недель полипептида ActRII, описанного в настоящем описании.

5. Фармацевтические композиции и способы введения

В определенных вариантах осуществления терапевтические способы по изобретению включают введение композиции системно или локально в качестве имплантата или устройства. При введении терапевтическая композиция для применения по настоящему изобретению имеет по существу свободную от пирогенов, или свободную от пирогенов, физиологически приемлемую форму. Терапевтически пригодные средства, отличные от полипептидов ActRII, которые также необязательно могут быть включены в

композицию, как описано выше, можно вводить одновременно или последовательно с рассматриваемыми соединениями в способах, описанных в настоящем описании.

Как правило, белковые терапевтические средства, описанные в настоящем описании, вводят парентерально и, в частности, внутривенно или подкожно. Фармацевтические композиции, пригодные для парентерального введения, могут включать один или несколько полипептидов ActRII в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые можно восстанавливать в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность состава с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие средства или загустители. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с использованием материалов покрытий, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ. Составы могут быть предоставлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, таких как ампулы и флаконы, и их можно хранить в высушенном сублимационной сушкой (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого эксципиента, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии,готавливаемые непосредственно перед применением, можно готовить из стерильных порошков, гранул и таблеток типа, описанного в настоящем описании.

Композиции и составы, если желательно, могут быть предоставлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или несколько единичных дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка, например, может содержать металлическую фольгу или полимерную пленку, как например, блистерная упаковка. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

Кроме того, композиция может быть инкапсулирована или инъектирована в форме, предназначенной для доставки в область целевой ткани. В определенных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению может включать матрикс, способный доставлять одно или несколько терапевтических соединений (например, полипептидов ActRII) в область целевой ткани, обеспечивающий структуру для развития ткани и оптимально способный резорбироваться в организме. Например, матрикс может обеспечивать замедленное высвобождение полипептида ActRII. Такие матриксы могут

быть образованы из материалов, используемых в настоящее время для других имплантационных медицинских применений.

Выбор материала матрикса основывается на биологической совместимости, способности к биодеградации, механических свойствах, косметическом внешнем виде и поверхностных свойствах. Конкретное применение рассматриваемых композиций будет определять соответствующий состав. Потенциальные матриксы для композиций могут представлять собой способные к биодеградации и имеющие определенный химический состав сульфат кальция, трикальцийфосфат, гидроксиапатит, полимолочную кислоту и полиангидриды. Другими потенциальными материалами являются способные к биодеградации и биологически определенные вещества, такие как кость или коллаген кожи. Следующие матриксы состоят из чистых белков или компонентов внеклеточного матрикса. Другие потенциальные матриксы не способны к биодеградации и имеют определенный химический состав, как например, спеченый гидроксиапатит, биокерамика, оксиды алюминия или другие типы керамики. Матриксы могут состоять из комбинаций любых из вышеупомянутых типов материалов, таких как полимолочная кислота и гидроксиапатит или коллаген и трикальцийфосфат. Состав биокерамики может меняться, и она может быть обработана для изменения одного или нескольких из размера пор, размера частиц, формы частиц и способности к биодеградации.

В определенных вариантах осуществления композиции по изобретению можно вводить перорально, например, в форме капсул, крахмальных капсул, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием имеющей вкус основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул, или в качестве раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в качестве жидкой эмульсии типа "масло в воде" или "вода в масле", или в качестве эликсира или сиропа, или в качестве пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в качестве средств для полоскания полости рта и т.п., каждый из которых содержит заданное количество средства в качестве активного ингредиента. Средство также можно вводить в качестве болюса, электуария или пасты.

В твердых дозированных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.), одно или несколько терапевтических соединений по настоящему изобретению могут быть смешаны с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальций фосфат, и/или любым из следующих: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота); (2) связующие вещества, например, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик, (3) увлажнители, такие как глицерин, (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия), (5) замедляющие растворение средства, такие как парафин, (6) средства, ускоряющие всасывание, такие как, четвертичные соединения аммония, (7) смачивающие вещества,

например, такие как цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, (8) абсорбирующие вещества, такие как каолин и бентонитовая глина, (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси, и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные вещества. Также в качестве наполнителей в мягких или твердых заполненных желатиновых капсулах можно использовать твердые композиции сходного типа с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкая дозированная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как вода или другие растворители, солюбилизаторы и/или эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли, сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, вкусовые добавки, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие вещества, такие как токсилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен сорбит, сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

Композиции по изобретению также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие средства. Предупреждение действия микроорганизмов можно обеспечивать путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение в композиции обеспечивающих изотоничность средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, длительного всасывания инъекционной фармацевтической формы можно достигать путем включения средств, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Понятно, что режим дозирования будет определяться лечащим врачом с учетом различных факторов, которые модифицируют действие рассматриваемых соединений по изобретению (например, полипептидов ActRII). Различные факторы включают, но не ограничиваются ими, возраст, пол и режим питания пациента, тяжесть заболевания, время введения и другие клинические факторы. Необязательно, дозировка может варьироваться в зависимости от типа матрикса, используемого для восстановления, и типов соединений в

композиции.

В некоторых вариантах осуществления мониторинг гематологических параметров у пациента можно проводить посредством периодической оценки для определения того, превышают ли они нормальные уровни эритроцитов и/или уровни гемоглобина (например, уровни гемоглобина $> 16,0$ г/дл или уровни гемоглобина $> 18,0$ г/дл). В некоторых вариантах осуществления пациенту, имеющему превышающие норму уровни эритроцитов и/или уровни гемоглобина, можно отсрочивать введение или сокращать дозу до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню.

Вероятность наличия у пациента уровней гемоглобина более 18 г/дл или повышения уровня гемоглобина более 2 г/дл может быть более высокой при первоначальном введении полипептида ActRII. В определенных вариантах осуществления можно использовать некоторый режим дозирования для предупреждения, смягчения или снижения неблагоприятных изменений уровней гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят с использованием некоторого режима дозирования. В некоторых вариантах осуществления способ включает применение режима дозирования терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании, у пациента, включающего первую дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида в течение первого периода времени, а затем введение второй дозы от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления способ включает применение режима дозирования терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании, у пациента, включающего первую дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида в течение первого периода времени, вторую дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида, вводимую в течение второго периода времени, а затем третью дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида, вводимую в течение третьего периода времени. В некоторых вариантах осуществления первую дозу полипептида ActRII вводят пациенту в количестве от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления первую дозу полипептида ActRII вводят пациенту в количестве 0,3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу полипептида ActRII вводят пациенту в количестве от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу полипептида ActRII вводят пациенту в количестве 0,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления третью дозу полипептида ActRII вводят пациенту в количестве от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления третью дозу полипептида ActRII вводят пациенту в количестве 0,3 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает введение первой дозы полипептида ActRII пациенту в количестве 0,3 мг/кг с последующим введением второй дозы полипептида ActRII пациенту в количестве 0,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает введение первой дозы

полипептида ActRII пациенту в количестве 0,3 мг/кг, введение второй дозы полипептида ActRII пациенту в количестве 0,7 мг/кг и введение третьей дозы полипептида ActRII пациенту в количестве 0,3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления вторая доза превышает первую дозу. В некоторых вариантах осуществления первая доза превышает вторую дозу. В некоторых вариантах осуществления третья доза превышает вторую дозу. В некоторых вариантах осуществления вторая доза превышает третью дозу. В некоторых вариантах осуществления первый период времени составляет по меньшей мере 3 недели. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет по меньшей мере 3 недели. В некоторых вариантах осуществления третий период времени составляет по меньшей мере 3 недели. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет по меньшей мере 21 недели. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет по меньшей мере 45 недель. В некоторых вариантах осуществления второй период времени превышает первый период времени. В некоторых вариантах осуществления третий период времени превышает первый период времени. В некоторых вариантах осуществления третий период времени превышает второй период времени.

В некоторых вариантах осуществления изменение дозирования между первой дозой и второй дозой определяет лечащий врач с учетом различных факторов (например, уровни гемоглобина). В некоторых вариантах осуществления изменение дозирования между второй дозой и третьей дозой определяет лечащий врач с учетом различных факторов (например, уровни гемоглобина). В некоторых вариантах осуществления различные факторы включают, но не ограничиваются ими, изменение у пациента гематологических параметров на протяжении некоторого периода времени. В некоторых вариантах осуществления проводят мониторинг гематологических параметров пациентов для определения того, повышены ли у них уровни эритроцитов и/или уровни гемоглобина (например, уровни гемоглобина $> 16,0$ г/дл или уровни гемоглобина $> 18,0$ г/дл). В некоторых вариантах осуществления проводят мониторинг гематологических параметров пациентов для определения того, произошло ли у них повышение уровней гемоглобина выше нормы на протяжении некоторого периода времени (например, повышение уровня гемоглобина > 2 г/дл в течение менее чем 3 недель). В некоторых вариантах осуществления дозу полипептида ActRII у пациента, как описано в настоящем описании, уменьшают (например, снижение дозы от 0,7 мг/кг до 0,3 мг/кг), если один или несколько гематологических параметров у пациента являются ненормальными до или в ходе лечения. В некоторых вариантах осуществления дозу у пациента полипептида ActRII, как описано в настоящем описании, сохраняют (например, сохраняют на уровне 0,3 мг/кг или 0,7 мг/кг), если один или несколько гематологических параметров у пациента до или в ходе лечения являются ненормальными.

В некоторых вариантах осуществления режим дозирования предупреждает, смягчает или снижает неблагоприятные эффекты полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления введение полипептида ActRII в соответствии с режимом

дозирования, описанным в настоящем описании, приводит к снижению неблагоприятных побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления введение полипептида ActRII в соответствии с режимом дозирования, описанным в настоящем описании, снижает вероятность наличия уровней гемоглобина более 18 г/дл в течение первого периода времени. В некоторых вариантах осуществления введение полипептида ActRII в соответствии с режимом дозирования, описанным в настоящем описании, снижает вероятность наличия уровней гемоглобина более 18 г/дл в течение первых 3 недель лечения. В некоторых вариантах осуществления введение полипептида ActRII в соответствии с режимом дозирования, описанным в настоящем описании, снижает вероятность повышения уровней гемоглобина более чем на 2 г/дл в течение первого периода времени. В некоторых вариантах осуществления введение полипептида ActRII в соответствии с режимом дозирования, описанным в настоящем описании, снижает вероятность повышения уровней гемоглобина более чем на 2 г/дл в течение первых 3 недель лечения.

[illegible]

В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению

вводят один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят один раз в неделю. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят два раза в неделю. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят три раза в неделю. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят каждые две недели. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят каждые три недели. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят каждые четыре недели. В определенных вариантах осуществления полипептиды ActRII по изобретению вводят каждый месяц.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к генной терапии для продукции *in vivo* одного или нескольких полипептидов ActRII. Такая терапия может достигать ее терапевтического эффекта посредством введения полинуклеотидных последовательностей полипептидов ActRII в клетки или ткани, имеющие нарушения, приведенные выше. Доставку полинуклеотидных последовательностей полипептидов ActRII можно осуществлять, например, с использованием рекомбинантного экспрессирующего вектора, такого как химерный вирус или коллоидная дисперсная система. Предпочтительной терапевтической доставкой полинуклеотидных последовательностей полипептидов ActRII является использование направленных липосом.

Различные вирусные векторы, которые можно использовать для генной терапии, как описано в настоящем описании, включают аденовирус, вирус герпеса, вирус осповакцины или, предпочтительно, РНК-вирус, такой как ретровирус. Предпочтительно, ретровирусный вектор представляет собой производное ретровируса мышей или птиц. Примеры ретровирусных векторов, в которые может быть встроен один чужеродный ген, включают, но не ограничиваются ими: вирус лейкоза мышей Молони (MoMuLV), вирус саркомы мышей Харви (HaMuSV), вирус опухоли молочных желез мышей (MuMTV) и вирус саркомы Рауса (RSV). Ряд дополнительных ретровирусных векторов может включать несколько генов. Все из этих векторов могут переносить или включать ген селективного маркера, чтобы трансдуцированные клетки можно было идентифицировать и получить. Ретровирусные векторы можно сделать специфичными к мишени посредством присоединения, например, сахара, гликолипида или белка. Предпочтительное нацеливание проводят с использованием антитела. Специалистам в данной области будет понятно, что конкретные полинуклеотидные последовательности можно встраивать в ретровирусный геном или связывать с оболочкой вируса, чтобы обеспечить специфичную к мишени доставку ретровирусного вектора, содержащего полипептид ActRII. В предпочтительном варианте осуществления вектор нацелен на кость или хрящ.

Альтернативно, клетки для культивирования тканей можно прямо

трансфицировать плазмидами, кодирующими ретровирусные структурные гены gag, pol и env, посредством общепринятого способа трансфекции с фосфатом кальция. Затем эти клетки трансфицируют векторной плазмидой, содержащей представляющие интерес гены. Полученные клетки высвобождают ретровирусный вектор в культуральную среду.

Другой системой направленной доставки полинуклеотидов полипептидов ActRII является коллоидная дисперсная система. Коллоидные дисперсные системы включают макромолекулярные комплексы, нанокапсулы, микросферы, гранулы и системы на основе липидов, включая эмульсии типа "масло-в-воде", мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Предпочтительной коллоидной системой по настоящему изобретению является липосома. Липосомы представляют собой искусственные мембранные везикулы, которые пригодны в качестве носителей для доставки *in vitro* и *in vivo*. РНК, ДНК и интактные вирионы могут быть инкапсулированы в водную внутреннюю среду и могут быть доставлены к клеткам в биологически активной форме (см., например, Fraley, et al., Trends Biochem. Sci., 6:77, 1981). Способы эффективного переноса генов с использованием липосомального носителя известны в данной области. См., например, Mannino, et al., Biotechniques, 6:682, 1988. Композиция липосомы обычно представляет собой комбинацию фосфолипидов, обычно в комбинации со стероидами, особенно холестерином. Также можно использовать другие фосфолипиды или другие липиды. Физические характеристики липосом зависят от pH, ионной силы и присутствия двухвалентных катионов.

Примеры липидов, пригодных для продуцирования липосом, включают фосфатидильные соединения, такие как фосфатидилглицерин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, сфинголипиды, цереброзиды и ганглиозиды. Иллюстративные фосфолипиды включают яичный фосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин и дистеароилфосфатидилхолин. Нацеливание липосом также является возможным, например, на основе специфичности к органу, клеточной специфичности и специфичности к органелле, и оно известно в данной области.

Изобретение относится к составам, которые могут варьироваться включением кислот и оснований для коррекции pH; и буферных средств для поддержания pH в узком диапазоне.

6. Наборы

Настоящее изобретение относится к набору, содержащему лиофилизированный полипептид и устройство для инъекции. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный полипептид включает полипептид ActRII (например, полипептид, который по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен аминокислотам 30-110 SEQ ID NO: 1), или его фрагменты, функциональные варианты или модифицированные формы. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный полипептид связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из активина А, активина В и GDF11. В определенных таких вариантах осуществления

лиофилизированный полипептид дополнительно связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из BMP10, GDF8 и BMP6. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный полипептид связывается с активинном и/или GDF11.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид включает полипептид, который содержит, состоит по существу из или состоит из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична части полипептида, начинающейся остатком, соответствующем любой из аминокислот 21-30 (например, начинающейся любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) SEQ ID NO: 1, и оканчивающейся в положении, соответствующем любой из аминокислот 110-135 (например, оканчивающейся любой из аминокислот 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 или 135) SEQ ID NO: 1. В определенных таких вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95% или 99% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1, где полипептид связывается с активинном и/или GDF11. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, соответствующую остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 95% или 99% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, соответствующую остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления полипептид состоит по существу из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В других вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3. В определенных вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности

SEQ ID NO: 3. В других вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

В определенных вариантах осуществления вышеуказанных лиофилизированный полипептид включает слитый белок, дополнительно содержащий Fc-домен иммуноглобулина. В определенных таких вариантах осуществления Fc-домен иммуноглобулина представляет собой Fc-домен иммуноглобулина IgG1. В других вариантах осуществления слитый белок дополнительно содержит линкерный домен, находящийся между полипептидным доменом и Fc-доменом иммуноглобулина. В определенных вариантах осуществления линкерный домен выбран из группы, состоящей из: 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) и SGGG (SEQ ID NO: 21). В определенных вариантах осуществления линкерный домен содержит TGGG (SEQ ID NO: 20).

В определенных вариантах осуществления лиофилизированный полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23. В определенных вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23. В других вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23.

В определенных вариантах осуществления лиофилизированный полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 30. В определенных вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 30. В других вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 30.

В определенных вариантах осуществления лиофилизированный полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41. В определенных вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41. В других вариантах осуществления полипептид состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41.

В определенных вариантах осуществления лиофилизированный полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса.

В определенных вариантах осуществления полипептид является гликозилированным.

Настоящее изобретение относится к набору, содержащему стерильный порошок, содержащий лиофилизированный полипептид, как описано в настоящем описании, и

инъекционное устройство. В некоторых вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, стерильным порошком, содержащим лиофилизированный полипептид предварительно заполняют один или несколько контейнеров, таких как один или несколько флаконов [фиг.21 (1)].

В определенных вариантах осуществления диапазон pH для стерильного порошка, содержащего лиофилизированный полипептид, составляет от 7 до 8. В некоторых вариантах осуществления стерильный порошок, содержащий лиофилизированный полипептид, дополнительно содержит буферное вещество. В некоторых вариантах осуществления буферное вещество может быть добавлено в количестве по меньшей мере 10 мМ. В некоторых вариантах осуществления буферное вещество может быть добавлено в количестве в диапазоне от приблизительно 10 мМ до приблизительно 200 мМ. В некоторых вариантах осуществления буферное вещество содержит моногидрат лимонной кислоты и/или дегидрат трицитрата натрия.

В некоторых вариантах осуществления стерильный порошок, содержащий лиофилизированный полипептид, дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество включает полисорбат. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество включает полисорбат 80.

В некоторых вариантах осуществления стерильный порошок, содержащий лиофилизированный полипептид, дополнительно содержит лиопротектор. В некоторых вариантах осуществления лиопротектор включает сахар, такой как дисахариды (например, сахароза). В некоторых вариантах осуществления лиопротектор включает сахарозу, трегалозу, маннит, поливинилпирролидон (PVP), декстрозу и/или глицин. В некоторых вариантах осуществления лиопротектор включает сахарозу. В некоторых вариантах осуществления стерильный порошок содержит лиопротектор и лиофилизированный полипептид в соотношении по массе лиофилизованного полипептида и лиопротектора по меньшей мере 1:1. В некоторых вариантах осуществления стерильный порошок содержит лиопротектор и лиофилизированный полипептид в соотношении по массе лиофилизованного полипептида и лиопротектора от 1:1 до 1:10. В некоторых вариантах осуществления стерильный порошок содержит лиопротектор и лиофилизированный полипептид в соотношении по массе лиофилизованного полипептида и лиопротектора 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 или 1:10. В некоторых вариантах осуществления стерильный порошок содержит лиопротектор и лиофилизированный полипептид в соотношении по массе лиофилизованного полипептида и лиопротектора 1:6. В определенных вариантах осуществления вышеуказанных стерильный порошок содержит лиопротектор в количестве, достаточном для стабилизации лиофилизованного полипептида.

В определенных вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, инъекционное устройство включает шприц [фиг.21 (2)]. В определенных таких вариантах осуществления шприц является предварительно заполненным раствором для

восстановления. В некоторых вариантах осуществления раствор для восстановления включает фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает водные растворы, такие как вода, физиологический забуференный солевой раствор или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла или инъекционные органические сложные эфиры. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент включает фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из фосфатов кальция, карбонатов кальция, сульфатов кальция, галитов, оксидов металлов, сахаров, сахарных спиртов, крахмалов, гликолей, повидонов, минеральных углеводов, акриловых полимеров, жирных спиртов, минеральных стеаратов, глицерина и/или липидов. В определенных вариантах осуществления раствор для восстановления включает фармацевтически приемлемые стерильные изотонические водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии. В определенных таких вариантах осуществления раствор для восстановления включает антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и/или растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность состава с кровью предполагаемого реципиента. В других вариантах осуществления раствор для восстановления содержит суспендирующие вещества или загустители.

В определенных вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, набор дополнительно содержит адаптер для флакона [фиг.21 (3)]. В некоторых вариантах осуществления флакон, предварительно заполненный стерильным порошком, содержащим лиофилизированный полипептид, соединен с одним концом адаптера для флакона. В некоторых вариантах осуществления шприц, предварительно заполненный раствором для восстановления, как описано в настоящем описании, подсоединен к концу адаптера для флакона. В некоторых вариантах осуществления шприц, предварительно заполненный раствором для восстановления, как описано в настоящем описании, и флакон, предварительно заполненный стерильным порошком, содержащим лиофилизированный полипептид, подсоединен к противоположным концам адаптера для флакона. В некоторых вариантах осуществления раствор для восстановления переносят из предварительно заполненного шприца во флакон. В некоторых вариантах осуществления перенос раствора для восстановления во флакон, предварительно заполненный стерильным порошком, содержащим лиофилизированный полипептид, восстанавливает полипептид в стерильный инъекционный раствор. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид восстанавливают в стерильный инъекционный раствор. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный полипептид восстанавливают в стерильный инъекционный раствор перед применением.

В других вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, набор дополнительно содержит насосное устройство. В определенных вариантах осуществления насосное устройство включает электромеханическую насосную систему. В определенных вариантах осуществления насосное устройство содержит резервуар для

содержания стерильного инъекционного раствора. В определенных вариантах осуществления резервуар содержит 1 мл стерильного инъекционного раствора. В определенных вариантах осуществления насосное устройство содержит один или несколько флаконов или кассет, содержащих стерильный инъекционный раствор. В определенных вариантах осуществления флаконы или кассеты предварительно заполнены стерильным инъекционным раствором. В определенных вариантах осуществления флаконы или кассеты содержат стерильный инъекционный раствор, восстановленный из лиофилизированного полипептида. В определенных вариантах осуществления резервуар подсоединен к флакону или кассете. В определенных вариантах осуществления флакон или кассета содержит 1-20 мл стерильного инъекционного раствора. В определенных вариантах осуществления электромеханическая насосная система содержит насосную камеру. В определенных вариантах осуществления электромеханическая насосная система соединена с резервуаром. В определенных вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор подается из резервуара в насосную камеру. В некоторых вариантах осуществления электромеханическая насосная система содержит плунжер, который размещен так, чтобы стерильный инъекционный раствор в насосной камере находится в прямом контакте с плунжером. В определенных вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор подается из резервуара в насосную камеру в ходе первой фазы накачивания и доставляется из насосной камеры индивидууму в ходе второй фазы накачивания. В определенных вариантах осуществления электромеханическая насосная система содержит контур контроля. В определенных вариантах осуществления контур контроля приводит в действие плунжер для (а) отбора стерильного инъекционного раствора в насосную камеру в ходе первой фазы накачивания и (б) доставки стерильного инъекционного раствора из насосной камеры за множество отдельных движений плунжера в ходе второй фазы накачивания, тем самым доставляя терапевтическое вещество в множестве контролируемых и дискретных дозировок в ходе второй фазы накачивания. В определенных вариантах осуществления цикл чередования первой и второй фаз накачивания может повторяться до тех пор, пока не будет введена желаемая доза. В определенных вариантах осуществления насосное устройство соединено с нательным пластырем. В определенных вариантах осуществления насосное устройство представляет собой нательное насосное устройство. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство вводит дозу каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления насосное устройство вводит дозу посредством подкожной инъекции.

Настоящее изобретение относится к набору, используемому для восстановления лиофилизированного полипептида в стерильный инъекционный раствор. В определенных вариантах осуществления полученный стерильный инъекционный раствор является пригодным в способах, описанных в настоящем описании.

В определенных вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, набор дополнительно содержит инъекционное устройство для применения для введения стерильного инъекционного раствора парентерально [фиг.21 (1, 2, 3, 4 и 5)]. В

некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутрикожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор вводится пациентом самостоятельно. В некоторых вариантах осуществления стерильный инъекционный раствор содержит терапевтически эффективную дозу. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза включает дозу на основе массы. В некоторых вариантах осуществления доза на основе массы составляет 0,3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза на основе массы составляет 0,7 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, набор дополнительно содержит один или несколько флаконов или кассет, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления набор содержит по меньшей мере два флакона или кассеты, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления набор содержит по меньшей мере три флакона или кассеты, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления два флакона могут содержать одинаковые или разные количества лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления флаконы или кассеты включают флакон или кассету, содержащие от 25 мг до 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из флаконов или кассет включает флакон или кассету, содержащие 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из флаконов или кассет включает флакон или кассету, содержащие 45 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из флаконов или кассет включает флакон или кассету, содержащие 30 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из флаконов или кассет включает флакон или кассету, содержащие 25 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления первый флакон или кассета содержит 45 мг лиофилизированного полипептида и второй флакон или кассета содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления первый флакон или кассета содержит 30 мг лиофилизированного полипептида и второй флакон или кассета содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления первый флакон или кассета содержит 30 мг лиофилизированного полипептида, второй флакон или кассета содержит 45 мг лиофилизированного полипептида и третий флакон или кассета содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления первый флакон или кассета содержит 25 мг лиофилизированного полипептида, второй флакон или кассета содержит 45 мг лиофилизированного полипептида и третий флакон или кассета содержит

60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления один или несколько флаконов или кассет охлаждают до 2-8°C.

7. Последовательности

Последовательность белка-предшественника ActRIIB человека

MTAPWVALALLWGSLCAGSGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ
DKRLHCY

ASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFT
HLPEAG

GPEVTYEPPTAPTLLTVLAYSLPIGGLSLIVLLAFWMYRHRKPPYGHVDIHEDP
GPPP

PSPLVGLKPLQLLEIKARGRFGCVWKAQLMNDFAVKIFPLQDKQSWQSEREIFS
TPGMK

HENLLQFIAAEKRGSNLEVELWLITAFHDKGSLTDYLGKNIITWNECHVAETMS
RGLSY

LHEDVPWCRGEGHKPSIAHRDFKSKNVLLKSDLTAVLADFGLAVERFEPGKPPGD
THGQVG

TRRYMAPEVLEGAINFQRDAFLRIDMYAMGLVLWELVSRCKAADGPVDEYMLP
FEEEIGQ

HPSLEELQEVVVHKKMRPTIKDHWLKHPLGLAQLCVTIEECWDHDAEARLSAGC
VEERVSL

IRRSVNGTTSCLVSLVTSVTNVDLPPKESSI (SEQ ID NO: 39)

Полипептидная последовательность процессированного (зрелого) внеклеточного полипептида ActRIIB

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELV
KKGCVL

DDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
(SEQ ID NO: 31)

Последовательность процессированного (зрелого) внеклеточного полипептида ActRIIB с deletированным "хвостом" (последовательность Δ15)

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELV
KKGCVL

DDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA (SEQ ID NO: 40)

8. Примеры

Описанное выше изобретение станет понятнее с помощью приведенных ниже примеров, которые включены только для иллюстрации определенных вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения.

Пример 1: Слитые белки ActRIIA-Fc

Конструировали растворимый слитый белок ActRII, который имел внеклеточный домен ActRIIA человека, слитый с Fc-доменом человека или мыши с минимальным линкером между ними. Конструкции обозначаются как ActRIIA-hFc и ActRIIA-mFc,

соответственно.

Ниже представлен ActRIIA-hFc, очищенный из клеточных линий CHO (SEQ ID NO: 23):

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPK
PPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Ниже представлен дополнительный ActRIIA-hFc, лишенный C-концевого лизина, очищенный из клеточных линий CHO (SEQ ID NO: 41):

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPK
PPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Белки ActRIIA-hFc и ActRIIA-mFc экспрессировали в клеточных линиях CHO. Рассматривали три разных лидерных последовательности:

(i) Меллитин медовых пчел (HBML): MKFLVNVALVFMVVYISYIYA (SEQ ID NO: 24)

(ii) Тканевой активатор плазминогена (TPA): MDAMKRGGLCCVLLLCGAVFVSP (SEQ ID NO: 25)

(iii) Нативная: MGAAAKLAFVFLISCSSGA (SEQ ID NO: 26).

В определенной форме используется лидерная последовательность TPA, и она имеет следующую непротессированную аминокислотную последовательность:

MDAMKRGGLCCVLLLCGAVFVSPGAAILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVE
PCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEG
NMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 27)

Этот полипептид кодируется следующей последовательностью нуклеиновой кислоты:

ATGGATGCAATGAAGAGAGGGCTCTGCTGTGTGCTGCTGCTGTGTGGAGCAG
 TCTTCGTTTCGCCCGGCGCCGCTATACTTGGTAGATCAGAACTCAGGAGTGTCTTTT
 TTTAATGCTAATTGGGAAAAAGACAGAACCAATCAAACCTGGTGTGTAACCGTGTTAT
 GGTGACAAAGATAAACGGCGGCATTGTTTTGCTACCTGGAAGAATATTTCTGGTTCC
 ATTGAATAGTGAAACAAGGTTGTTGGCTGGATGATATCAAACCTGCTATGACAGGACT

GATTGTGTAGAAAAAAGACAGCCCTGAAGTATATTTCTGTTGCTGTGAGGGCAA
TATGTGTAATGAAAAGTTTTCTTATTTTCCGGAGATGGAAGTCACACAGCCCACTTC
AAATCCAGTTACACCTAAGCCACCCACCGGTGGTGGAACTCACACATGCCCAACCGT
GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGTCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGG
GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA
AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGAATTTC (SEQ ID NO: 28)

Как ActRIIA-hFc, так и ActRIIA-mFc в значительной степени поддавались рекомбинантной экспрессии. Как показано на фиг.4, белок очищался в качестве единого четко определенного пика белка. N-концевое секвенирование продемонстрировало одну последовательность -ILGRSETQE (SEQ ID NO: 29). Очистка могла быть достигнута посредством серии стадий колоночной хроматографии, включая, например, три или более из следующих, в любом порядке: хроматография с белком А, хроматография с Q-сефарозой, хроматография с фенилсефарозой, эксклюзионная хроматография и катионообменная хроматография. Очистка могла быть осуществлена с использованием отфильтровывания вирусов и замены буфера. Белок ActRIIA-hFc был очищен до чистоты >98% при определении посредством эксклюзионной хроматографии и >95% при определении посредством SDS PAGE.

ActRIIA-hFc и ActRIIA-mFc продемонстрировали высокую аффинность в отношении лигандов. GDF11 или активин А иммобилизовывали на чипе Biacore™ cm5 с использованием стандартной методики присоединения аминов. Белки ActRIIA-hFc и ActRIIA-mFc загружали в систему и определяли связывание. ActRIIA-hFc связывался с активинном с константой диссоциации (K_D) 5×10^{-12} и связывался с GDF11 с K_D $9,96 \times 10^{-9}$. См. фиг.5. С использованием сходного анализа связывания было определено, что ActRIIA-hFc имеет аффинность от высокой до умеренной в отношении других лигандов суперсемейства TGF-бета, включая, например, активин В, GDF8, BMP6 и BMP10. ActRIIA-mFc имели сходное поведение.

ActRIIA-hFc был в высокой степени стабильным в фармакокинетических испытаниях. Крысам проводили дозирование 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг белка ActRIIA-hFc и определяли уровни белка в плазме через 24, 48, 72, 144 и 168 часов. В отдельном испытании крысам проводили дозирование 1 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. У крыс ActRIIA-hFc имел время полужизни в сыворотке 11-14 суток и циркулирующие уровни

лекарственного средства были достаточно высокими через две недели (11 мкг/мл, 110 мкг/мл, или 304 мкг/мл для первоначального введения 1 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг, соответственно). У яванских макаков время полужизни в сыворотке значительно превышало 14 суток и циркулирующие уровни лекарственного средства составляли 25 мкг/мл, 304 мкг/мл или 1440 мкг/мл для первоначального введения 1 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг, соответственно.

Пример 2: Охарактеризация белка ActR1IA-hFc

Слитый белок ActR1IA-hFc экспрессировали в стабильно трансфицированных клетках CHO-DUKX B11 с вектора pAID4 (ori/энхансер SV40, промотор cmV), с использованием лидерной последовательности тканевого плазминогена SEQ ID NO: 25. Белок, очищенный, как описано выше в примере 1, имел последовательность SEQ ID NO: 23. Fc-часть представляет собой последовательность Fc IgG1 человека, как показано в SEQ ID NO: 23. Анализ белков показывает, что слитый белок ActR1IA-hFc образуется в качестве гомодимера с дисульфидной связью.

Экспрессируемый клетками CHO материал имеет более высокую активность в отношении лиганда активина B, чем слитый белок ActR1IA-hFc, экспрессированный в клетках 293 человека [см., del Re et al. (2004) J Biol Chem. 279(51):53126-53135]. Кроме того, использование лидерной последовательности TPA обеспечивало более высокое продуцирование, чем использование других лидерных последовательностей и, в отличие от ActR1IA-Fc, экспрессированного с нативной лидерной последовательностью, обеспечило более высокочистую N-концевую последовательность. Использование нативной лидерной последовательности приводило к двум основным типам ActR1IA-Fc, каждый из которых имел отличающуюся N-концевую последовательность.

Пример 3: Альтернативные белки ActR1IA-Fc

Различные варианты ActR1IA, которые могут использоваться в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, описаны в международной патентной заявке, опубликованной в качестве WO2006/012627 (см. например, стр.55-58), включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Альтернативная конструкция может иметь делецию C-концевой части (последние 15 аминокислот внеклеточного домена ActR1IA). Последовательность такой конструкции представлена ниже (Fc-область подчеркнута) (SEQ ID NO: 30):

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRITDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMTGGGTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Пример 4: Эффекты ActR1IA-mFc на легочную гипертензию группы 2 в модели PH на мышах, индуцированной поперечным сужением аорты (ТАС)

Эффекты слитого белка ActR1IA-mFc (гомодимер ActR1IA-mFc, как описано в

примере 1) исследовали в модели легочной гипертензии (PH) с систолической дисфункцией левого желудочка на мышах (также обозначаемой как HErEF). В этой модели мышам C57BL/6 проводили поперечное сужение аорты (ТАС) для индукции недостаточности левых отделов сердца и ремоделирования правых отделов сердца и легких. См., например, Xiong PY, et al. *Hypertension* 2018, 71(1):34-55 и Chen Y, et al. *Hypertension* 2012, 59(6):1170-1178.

Двадцати шести самцам мышей C57/B6 (в возрасте 10 недель) проводили хирургическую операцию ТАС и десяти совпадающим по возрасту животных проводили имитирующую хирургическую процедуру (имитация) на 0 сутки. Через две недели после хирургической операции мышей ТАС-PH случайным образом распределяли на две группы: i) четырнадцати мышам подкожно инъецировали контроль в виде носителя (фосфатно солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после операции, "ТАС-PH/PBS"; и ii) двенадцати мышам подкожно инъецировали ActR1IA-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после операции ТАС, "ТАС-PH/ActR1I-mFc". В конце испытания проводили эхокардиографию и исследование с помощью катетера для определения давления-объема для определения ремоделирования левого и правого желудочков и функциональных изменений до умерщвления животных для извлечения сердца и легких. Сердце и легкие каждой мыши взвешивали, фиксировали 10% формалином, заливали парафином и нарезали на срезы для трихромного окрашивания по Массону для оценки фиброза.

Перед умерщвлением проводили оценку функции сердца *in vivo* посредством трансторакальной эхокардиографии (Acuson P300, преобразователь 18 МГц; Siemens) в мышей в сознании. По короткой оси левого желудочка (LV) получали эхокардиограмму в М-режиме для определения конечно-диастолического диаметра левого желудочка (LVEDD) и конечно-систолического диаметра левого желудочка (LVESD). Из конечно-диастолического диаметра (EDD) и конечно-систолического диаметра (ESD) вычисляли фракционное укорочение (FS) с использованием следующего уравнения: $FS = 100\% \times [(EDD - ESD)/EDD]$. Пиковую скорость раннего диастолического наполнения (E), раннюю диастолическую митральную кольцевую скорость (E') и время изоволюметрического расслабления (IVRT) определяли от медиальной или перегородочной стенки на уровне митрального клапана на доплеровском изображении тканей. Диастолическую функцию LV оценивали путем измерения соотношения E/E' и IVRT. Для измерения у каждой мыши проводили усреднение для трех-пяти ударов. Также определяли систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE), параметр общей функции правого желудочка.

На 42 сутки мышам проводили анестезию посредством внутрибрюшинной инъекции кетамина/ксилазина (100/5 мг/кг) для оценки функции левого и правого желудочка с использованием катетера Millar для измерения давления-объема. Дыхание поддерживали с использованием респиратора для мелких животных. Проводили торакотомию через межреберное пространство 4-5, и обнажали сердце. Катетер для

определения давления-объема (1.0-Fr, PVR-1035, Millar Instruments, Houston, TX, США) устанавливали в левый желудочек и правый желудочек со стороны верхушки. Давление и объем в желудочках вычисляли с использованием программного обеспечения LabChart 7. Определяли систолическую работу, фракцию выброса, максимальную и минимальную скорость изменения давления ($+dp/dt_m$, $-dp/dt_m$).

По сравнению с контрольными животными с имитацией, у мышей ТАС-РН в группе введения PBS (ТАС-РН/PBS) на 42 сутки наблюдали увеличение массы тела (HW/BW) (фиг.10), снижение FS (фиг.11), снижение фракции выброса LV (фиг.12), увеличение соотношения E/E' (фиг.13) и повышение IVRT (фиг.14), указывающие на гипертрофию сердца и недостаточность левых отделов сердца. У мышей ТАС также возрастала толщина свободной стенки правого желудочка (RVFWT) (фиг.15), снижалась TAPSE (фиг.16), возрастала систолическая работа правого желудочка (RV) (фиг.17) и возрастала минимальная скорость изменения давления в RV ($-dp/dT_{min}$) (фиг.18) по сравнению с контрольными мышами с имитацией, что указывает на ремоделирование RV и дисфункцию RV. Кроме того, у мышей ТАС-РН/PBS наблюдали увеличение массы легких (LW/TL) (фиг.19) и фиброз легких (фиг.20), что указывает на ремоделирование легких, вызванное индуцированной ТАС недостаточностью левых отделов сердца.

Как показано на фиг.10-20, введение ActRIIA-mFc (ТАС-РН/ActRIIA-mFc) относительно введения PBS (ТАС-РН/PBS) на 42 сутки значительно снижало гипертрофию сердца (фиг.10), повышало FS (фиг.11), восстанавливало фракцию выброса LV (фиг.12), снижало соотношение E/E' (фиг.13) и снижало IVRT (фиг.14). Введение ActRIIA-mFc (ТАС-РН/ActRIIA-mFc) относительно введения PBS (ТАС-РН/PBS) на 42 сутки также значительно снижало увеличенную RVFWT (фиг.15), увеличивало сниженное TAPSE (фиг.16), снижало повышенную систолическую работу RV (фиг.17) и снижало повышенную $-dp/dT_{min}$ RV (фиг.18). Введение ActRIIA-mFc (ТАС-РН/ActRII-mFc) относительно введения PBS (ТАС-РН/PBS) на 42 сутки снижало массу легких (фиг.19) и значительно уменьшало фиброз легких (фиг.20).

Взятые вместе, эти данные демонстрируют, что ActRIIA-mFc является эффективным для смягчения различных осложнений РН группы 2 в модели индуцируемой недостаточностью левых отделов сердца РН (ТАС-РН). В частности, ActRIIA-mFc имел выраженный эффект снижения гипертрофии сердца, улучшения сердечной функции, улучшения ремоделирования и функции правых отделов сердца и снижения ремоделирования и фиброза легких.

Пример 5: Эффекты ActRIIA-mFc на легочную гипертензию группы 2 в модели HFrEF-индуцированной РН на крысах

Эффекты слитого белка ActRIIA-mFc (гомодимер ActRIIA-mFc, как описано в примере 1) исследовали в модели легочной гипертензии (РН) группы 2 (подгруппы 2.2) с диастолической дисфункцией левого желудочка на крысах (также обозначаемой как HEpEF). В этой модели крысам ZSF1-Lep^{fa}Lep^{cp}/Crl вводили семаксаниб для индукции HFrEF-РН(1).

Сорока самцам мышей ZSF1 Lepr^{fa}Lepr^{cp}/Crl (в возрасте 8 недель) и пяти худым крысам подкожно вводили однократную дозу семаксаниба (100 мг/кг) на 0 сутки, и пять худых крыс было включено в качестве нормального контроля. Через шесть недель после введения семаксаниба (SU5416) тридцать шесть крыс ZSF1 Lepr^{fa}Lepr^{cp}/Crl случайным образом распределяли на четыре группы: i) девяти крысам подкожно инъецировали контроль в виде носителя (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 8 недель, начиная с суток 42 после введения семаксаниба, "ZSF1-SU/PBS"; ii) десяти крысам подкожно инъецировали ActRIIA-mFc в дозе 1 мг/кг два раза в неделю в течение 8 недель, начиная с 42 суток после введения семаксаниба, "ZSF1-SU/ActRIIA-mFc 1mpk"; iii) девяти крысам подкожно инъецировали ActRIIA-mFc в дозе 3 мг/кг два раза в неделю в течение 8 недель, начиная с 42 суток после введения семаксаниба, "ZSF1-SU/ActRIIA-mFc 3 мг/кг"; и iv) восьми крысам подкожно инъецировали ActRIIA-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 8 недель, начиная с 42 суток после введения семаксаниба, "ZSF1-SU/ActRIIA-mFc 10 мг/кг". В конце исследования проводили эхокардиографию и исследование с катетером для определения давления-объема для измерения ремоделирования левого и правого желудочков и функциональных изменений, а затем животных умерщвляли для извлечения сердца и легких. Сердце и легкие каждой мыши взвешивали, фиксировали 10% формалином, заливали парафином и нарезают на срезы для трихромного окрашивания по Массону для оценки фиброза. В конце исследования проводили взятие образцов сыворотки и мочи.

Крыс не кормили в течение ночи для определения уровней глюкозы в крови натощак на 14 неделе (до начала введения), на 18 неделе (4 недели после введения) и на 22 неделе, и пероральный тест толерантности к глюкозе проводили на 22 неделе. Уровни глюкозы в крови определяли с использованием глюкометра после взятия крови из хвостовой вены с использованием иглы 27G. Для подготовки к пероральному тесту толерантности глюкозы 40% исходный раствор глюкозы пропускали через фильтр для стерилизации. После голодания в течение ночи определяли массу тела крысы. Определяли уровень глюкозы в крови. Затем вводили 40% раствор глюкозы через желудочный зонд в зависимости от массы тела (2 г/кг). Определение уровней глюкозы в крови проводили через 30, 60, 90, 120 минут.

Перед умерщвлением проводили оценку функции сердца *in vivo* посредством трансторакальной эхокардиографии (Acuson P300, линейный преобразователь 18 МГц; Siemens) у крыс под легкой анестезией, как описано (2). По короткой оси левого желудочка (LV) получали эхокардиограмму в М-режиме для определения конечно-диастолической толщины межжелудочковой перегородки (IVSd), конечно-диастолической толщины задней стенки левого желудочка (LVPWd), конечно-диастолического диаметра левого желудочка (LVEDD) и конечно-систолического диаметра левого желудочка (LVESD). Массу левого желудочка (LVM) оценивали с использованием уравнения: $1,05 [(LVEDD + LVPTD + IVSd)^3 - LVEDD^3]$. Пиковую скорость раннего диастолического наполнения (E), раннюю диастолическую митральную кольцевую скорость (E') и время

изоволюметрического расслабления (IVRT) определяли от медиальной или перегородочной стенки на уровне митрального клапана на доплеровском изображении тканей. Диастолическую функцию LV оценивали путем измерения соотношения E/E' и IVRT. Также определяли время ускорения в легочной артерии (РААТ), параметр функции правого желудочка.

Через четырнадцать недель после введения семаксаниба крысы подвергали анестезии кетаминном (100 мг/кг) и ксилазином (5 мг/кг) в конце эксперимента для оценки сердечной и легочной гемодинамики. Дыхание поддерживали с использованием респиратора для мелких животных. Проводили торакотомию через межреберное пространство 4-5, и обнажали сердце. Катетер для определения давления-объема (2.0-Fr, SPR-869, Millar Instruments, Houston, TX, США) устанавливали в левый желудочек и правый желудочек со стороны верхушки. Давление и объем в желудочках вычисляли с использованием программного обеспечения LabChart 7. Определяли систолическую работу, фракцию выброса и сердечный выброс. После завершения измерений левого желудочка катетер перемещали в аорту, измеряли систолическое и диастолическое артериальное кровяное давление. Затем катетер возвращали в левый желудочек изменяли направление латерально для попадания в левое предсердие. Аналогично, артериальное давление справа определяли путем перемещения катетера из левого желудочка в предсердие. Для определения давления в легочной артерии грудину пересекали на уровне второго межреберного пространства. Обнажали выводной отдел правого желудочка. Прodelывали отверстие с использованием иглы 27G, а затем катетер устанавливали в выводной отдел правого желудочка и перемещали в легочную артерию.

По сравнению с худыми контрольными животными у крыс ZSF1-SU в группе введения PBS (ZSF1-SU/PBS) через 14 недель после введения семаксаниба наблюдали увеличение массы сердца (HW/TL) (фиг.26), увеличение IVSd (фиг.27) и увеличение LVM (фиг.28), сохранение фракции выброса LV (фиг.23), увеличение соотношения E/E' (фиг.24), увеличение IVRT (фиг.25), указывающие на гипертрофию сердца и диастолическую дисфункцию левого желудочка. У крыс ZSF1 также увеличивалась толщина свободной стенки правого желудочка (RVFWT) (фиг.29), снижалось РААТ (фиг.30) и возрастало RVSP (фиг.31), по сравнению с худыми контрольными крысами, что указывает на легочную гипертензию и ремоделирование RV. Кроме того, у крыс ZSF1-SU/PBS наблюдали усиленный фиброз в LV, RV и легких (фиг.32-34).

Как показано на фиг.26-28, введение ActRIIA-mFc (ZSF1-SU/ActRIIA-mFc) относительно введения PBS (ZSF1-SU/PBS) в дозе как 3 мг/кг, так и 10 мг/кг, значительно снижало ремоделирование левых отделов сердца (фиг.26-28) и снижало соотношение E/E' (фиг.24) и снижало IVRT (фиг.25). Введение ActRIIA-mFc (ZSF1-SU/ActRIIA-mFc) относительно введения PBS (ZSF1-SU/PBS) в дозе как 3 мг/кг, так и 10 мг/кг, также значительно снижало увеличенную RVFWT (фиг.29), сниженное РААТ (фиг.30), и снижало повышенное RVSP (фиг.31). Введение ActRIIA-mFc (ZSF1-SU/ActRIIA-mFc) относительно введения PBS (ZSF1-SU/PBS) также значительно снижало усиленный

фиброз в LV, RV и легких (фиг.32-34).

Кроме того, по сравнению с худыми контрольными животными, крысы ZSF1-SU в группе введения PBS (ZSF1-SU/PBS) имели повышенный уровень глюкозы в крови натощак и повышенный уровень глюкозы в моче, которые сопровождались нарушением толерантности к глюкозе. Введение ActR1IA-mFc (ZSF1-SU/ActR1IA-mFc) относительно введения PBS (ZSF1-SU/PBS) в дозе 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг значительно снижало уровень глюкозы в крови натощак, снижало уровень глюкозы в моче и повышало толерантность к глюкозе (фиг.36-38).

Взятые вместе, эти данные демонстрируют, что ActR1IA-mFc является эффективным в отношении смягчения различных осложнений PH группы 2 в модели индуцированной недостаточностью левых отделов сердца PH (HFpEF-PH). В частности, ActR1IA-mFc имел выраженный эффект снижения гипертрофии сердца, улучшения диастолической функции, улучшения ремоделирования и функции правых отделов сердца, снижения легочной гипертензии и снижения ремоделирования сердца и легких и фиброза. Более того, ActR1IA-mFc имел устойчивый эффект снижения уровней глюкозы и повышения толерантности к глюкозе. Эти данные указывают на то, что другие антагонисты ActR1I, в частности, антагонисты ActR1I, имеющие активность, сходную с ActR1IA-mFc, могут быть пригодными для лечения PH группы 2, в частности, для предупреждения или снижения тяжести различных осложнений PH группы 2.

Пример 6: Эффекты полипептида ActR1IA-hFc у пациентов с Срc-PH вследствие HFpEF

Эффекты слитого белка ActR1IA-hFc (SEQ ID NO: 23, как описано в примере 1), исследуют в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании для оценки эффектов слитого белка ActR1IA-hFc против плацебо для лечения комбинированной пре- и посткапиллярной гипертензии (Срс-PH) вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

Пациенты и схема испытания

Пригодные для включения пациенты будут иметь подтвержденную Срc-PH вследствие HFpEF, функциональный класс II или III согласно NYHA. Кроме того, возраст пригодных для включения пациентов будет составлять от 18 до 85 лет, и они будут иметь дистанцию шестиминутной ходьбы более 100 метров, повторенную дважды в ходе скрининга и с обеими величинами в пределах 15% друг от друга при вычислении относительно наибольшей величины. Пациентам может проводиться стабильное медикаментозное лечение от сердечной недостаточности или любого первичного состояния в течение по меньшей мере 30 суток до и на протяжении испытания. Запланированный промежуточный анализ будет проводиться, когда приблизительно 15 участников в каждой из трех групп лечения завершит испытание в течение 24 недель. Анализ чувствительности будет проведен для учета каких-либо отличий фоновой терапии. От всех пациентов будет получено информированное согласие.

Изначально приблизительно 90 пригодных для включения пациентов будут

случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения: (1) плацебо; (2) слитый белок ActR11A-hFc 0,3 мг/кг; или (3) слитый белок ActR11A-hFc 0,3 мг/кг, а затем повышение до 0,7 мг/кг. Слитый белок ActR11A-hFc или плацебо (солевой раствор) будут вводиться посредством подкожной инъекции каждые 21 сутки в течение всего 24 недель. Безопасность и эффективность будут оценивать при скрининге и каждые 3 недели в течение 24 недель. См., например, таблицу 4 ниже. Неблагоприятные явления будут регистрировать от скрининга до окончания первичного посещения для лечения в испытании, через 8 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Промежуточный анализ будет проведен, когда приблизительно 15 участников в каждой из 3 групп лечения завершат лечение в течение 24 недель в период плацебо-контролируемого лечения.

Участники, которые не прекратят преждевременно участие в период плацебо-контролируемого лечения и которые будут иметь оценку PVR на 24 неделе, продолжат участие в периоде продления из 18 месяцев, и им будет проводиться следующее лечение: участники из группы плацебо будут распределены случайным образом в соотношении 1:1 в одну из двух групп лечения слитым белком ActR11A-hFc, действовавших в период плацебо-контролируемого лечения, для введения либо (1) слитого белка ActR11A-hFc п/к на уровне дозы 0,3 мг/кг каждые 21 сутки в течение вплоть до 18 месяцев в периоде продления, либо (2) слитого белка ActR11A-hFc п/к в начальной дозе 0,3 мг/кг плюс фоновая терапия, с последующим повышением до 0,7 мг/кг при посещении 12 и каждые 21 сутки в течение вплоть до 18 месяцев периода продления.

Таблица 4: Показатели эффективности

Тип	Конечные результаты
Первичный конечный результат	Изменение сопротивления легочных сосудов от исходного уровня до 24 недель
Ключевой вторичный результат	Изменение дистанции 6-минутной ходьбы от исходного уровня до 24 недель
Другие вторичные конечные результаты	- Клиническое ухудшение - Количество событий клинического ухудшения, определяемых следующим образом, на 24 и 48 неделях: - Возникновение любого 1 из следующих событий клинического ухудшения: госпитализация вследствие сердечно-легочного показания (неплановая госпитализация, длящаяся по меньшей мере 24 часа, вызванная клиническими состояниями, прямо связанными с РН и/или сердечной недостаточностью), введение в/в диуретиков, смерть (любые

	причины), снижение 6MWD > 15% от исходного уровня (или индивидуум слишком болен, чтобы ходить, и причина прямо связана с исследуемым заболеванием) при 2 последовательных посещениях в разные дни (за исключением недели 24) - Количество участников с первым событием клинического ухудшения, определяемым выше, на 24 и 48 неделях - Время до клинического ухудшения, определяемое выше - Изменение показателя диспноэ (оцениваемое по шкале Борга CR10®) на 24 неделе относительно исходного уровня - Изменение гемодинамических и эхокардиографических параметров, включая, но не ограничиваясь ими, mPAP, PCWP, TAPSE, RVFAC и LVEF на 24 неделе относительно исходного уровня - Изменение NT-proBNP на 24 неделе относительно исходного уровня - Изменение FC согласно NYHA на 24 неделе относительно исходного уровня - Изменение 6MWD на 48 неделе относительно исходного уровня - Изменение гемодинамических и эхокардиографических параметров, включая, но не ограничиваясь ими, PVR, mPAP, PCWP, TAPSE, RVFAC и LVEF, на 48 неделе относительно исходного уровня - Изменение NT-proBNP на 48 неделе относительно исходного уровня - Изменение FC согласно NYHA на 48 неделе относительно исходного уровня - Изменение PVR, 6MWD и FC согласно NYHA на 48 неделе относительно исходного уровня при продлении в группе плацебо-контролируемого лечения - Изменение PVR, 6MWD и FC согласно NYHA с 24 недели по 48 неделю при продлении в группе плацебо-контролируемого лечения
Конечные результаты в исследовании	Плацебо-контролируемое лечение и периоды пролонгации - Изменения в Канзасском опроснике для больных кардиомиопатией (KCCQ) и показателях EQ-5D-5L - Изменения связанных с заболеванием биомаркеров относительно исходного уровня на 24 неделе и 48 неделе - Корреляция клинической эффективности с генетическим фенотипом

Пример 7: Эффекты ActR11A-mFc на легочную гипертензию группы 2 в модели РН на мышцах, индуцированной поперечным сужением аорты (ТАС)

Эффекты слитого белка ActR1IA-mFc (гомодимер ActR1IA-mFc, как описано в примере 1) исследовали в модели легочной гипертензии (PH) с систолической дисфункцией левого желудочка на мышах (также обозначаемой как HErEF) и заболеванием клапанов сердца. В этой модели мышам BALB/cJ проводили поперечное сужение аорты (ТАС) для индукции недостаточности левых отделов сердца и ремоделирования правых отделов сердца и легких. См., например, Xiong PY, et al. *Hypertension* 2018, 71(1):34-55 и Chen Y, et al. *Hypertension* 2012, 59(6):1170-1178.

Сорока четырем самцам мышей BALB/cJ (в возрасте 10 недель) проводили хирургическую операцию ТАС и четырнадцать совпадающим по возрасту животных проводили имитирующую хирургическую процедуру (имитация) на 0 сутки. Через две недели после хирургической операции мышей ТАС-PH случайным образом распределяли на три группы: i) четырнадцати мышам подкожно инъецировали контроль в виде носителя (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после операции, "ТАС PBS"; ii) пятнадцати мышам подкожно инъецировали ActR1IA-mFc в дозе 3 мг/кг два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после операции, "ТАС ActR1IA-mFc 3 мг/кг"; и iii) пятнадцати мышам инъецировали подкожно ActR1IA-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 4 недель, начиная с 14 суток после операции ТАС, "ТАС ActR1IA-mFc 10 мг/кг". В конце испытания проводили эхокардиографию и исследование с помощью катетера для определения давления-объема для определения ремоделирования левого и правого желудочков и функциональных изменений до умерщвления животных для извлечения сердца и легких. Сердце и легкие каждой мыши взвешивали, фиксировали 10% формалином, заливали парафином и нарезали на срезы для трихромного окрашивания по Массону для оценки фиброза.

Перед умерщвлением проводили оценку функции сердца *in vivo* посредством трансторакальной эхокардиографии (Acuson P300, преобразователь 18 МГц; Siemens) у мышей в сознании. По короткой оси левого желудочка (LV) получали эхокардиограмму в М-режиме для определения конечно-диастолического диаметра левого желудочка (LVEDD) и конечно-систолического диаметра левого желудочка (LVESD). Из конечно-диастолического диаметра (EDD) и конечно-систолического диаметра (ESD) вычисляли фракционное укорочение (FS) с использованием следующего уравнения: $FS = 100\% \times [(EDD - ESD)/EDD]$. Пиковую скорость раннего диастолического наполнения (E), раннюю диастолическую митральную кольцевую скорость (E') и время изоволюметрического расслабления (IVRT) определяли от медиальной или перегородочной стенки на уровне митрального клапана на доплеровском изображении тканей. Диастолическую функцию LV оценивали путем измерения соотношения E/E' и IVRT. Для измерения у каждой мыши проводили усреднение для трех-пяти ударов. Толщину свободной стенки RV (RVFWT) определяли с использованием М-режима в модифицированном изображении левой парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка через аортальный клапан. Время ускорения в легочной артерии (РААТ) определяли в качестве времени от начальной до пиковой скорости кровотока в просвете

главной легочной артерии дистальнее легочного клапана путем регистрации с использованием импульсно-волнового доплеровского исследования.

На 42 сутки мышам проводили анестезию посредством внутривентриальной инъекции кетамина/ксилазина (100/5 мг/кг) для оценки функции левого и правого желудочка с использованием катетера Millar для измерения давления-объема. Дыхание поддерживали с использованием респиратора для мелких животных. Проводили торакотомию через межреберное пространство 4-5, и обнажали сердце. Катетер для определения давления-объема (1.0-Fr, PVR-1035, Millar Instruments, Houston, TX, США) устанавливали в левый желудочек и правый желудочек со стороны верхушки. Давление и объем в желудочках вычисляли с использованием программного обеспечения LabChart 7. Определяли фракцию выброса. Затем животных умерщвляли для извлечения сердца и легких. Гипертрофию сердца определяли с использованием массы сердца (HW), нормализованной к длине большеберцовой кости (TL). Левый желудочек (LV), правый желудочек (RV) и легкое каждой мыши отделяли, фиксировали 10% формалином, заливали парафином и нарезали на срезы для трихромного окрашивания по Массону для оценки фиброза. В конце испытания проводили взятие образцов сыворотки и мочи.

По сравнению с контрольными животными с имитацией, у мышей TAC-PH в группе введения PBS (TAC PBS) на 42 сутки наблюдали снижение фракции выброса левого желудочка (фиг.40), увеличение массы сердца (HW/TL) (фиг.41), увеличение соотношения E/E' (фиг.42), увеличение времени изоволюметрического расслабления (IVRT) (фиг.43), и увеличение фиброза левого желудочка (фиг.47), указывающие на гипертрофию сердца и недостаточность левых отделов сердца. Мыши TAC также имели увеличенную толщину свободной стенки правого желудочка (RVFWT) (фиг.45), сниженное РААТ (фиг.46) и усиленный фиброз правого желудочка (фиг.48) по сравнению с контрольными мышами с имитацией, что указывает на ремоделирование RV и дисфункцию RV. Кроме того, увеличенное RVSP (фиг.44) и усиленный фиброз легких (фиг.49) наблюдались у мышей TAC-PH/PBS, что указывало на легочную гипертензию и ремоделирование легких, вызванные индуцируемой TAC недостаточностью левых отделов сердца.

Как показано на фиг.40-49, введение ActR1IA-mFc (TAC ActR1IA-mFc 3 мг/кг или TAC ActR1IA-mFc 10 мг/кг) относительно введения PBS (TAC PBS) на 42 сутки значительно снижало гипертрофию сердца (фиг.41), восстанавливало фракцию выброса LV (фиг.40), снижало соотношение E/E' в случае 3 мг/кг (фиг.42) и снижало IVRT (фиг.43). Введение ActR1IA-mFc (TAC ActR1IA-mFc 3 мг/кг или TAC ActR1IA-mFc 10 мг/кг) относительно введения PBS (TAC PBS) на 42 сутки также значительно улучшало повышенную RVFWT (фиг.45), сниженное RVSP (фиг.44) (фиг.45) и увеличенное РААТ (фиг.46). Введение ActR1IA-mFc (TAC ActR1IA-mFc 3 мг/кг или TAC ActR1IA-mFc 10 мг/кг) относительно введения PBS (TAC PBS) на 42 сутки значительно снижало фиброз легких (фиг.49), фиброз LV (фиг.47) и фиброз RV (фиг.48).

Взятые вместе, эти данные демонстрируют, что ActR1IA-mFc является

эффективным для смягчения различных осложнений PH группы 2 в модели индуцируемой недостаточностью левых отделов сердца PH (ТАС PH). В частности, ActRIIA-mFc имел выраженный эффект снижения гипертрофии сердца, улучшения сердечной функции, улучшения ремоделирования и функции правых отделов сердца, улучшения функции LV и снижения ремоделирования и фиброза легких.

Пример 8: Эффекты ActRIIA-mFc на легочную гипертензию группы 2 в модели HFrEF-индуцированной PH на крысах

Эффекты слитого белка ActRIIA-mFc (гомодимер ActRIIA-mFc, как описано в примере 1), исследовали в модели легочной гипертензии (PH) группы 2 (подгруппы 2.2) с диастолической дисфункцией левого желудочка на крысах (также обозначаемой как HErEF). В этой модели крысам ZSF1-Lepr^{fa}Lepr^{cp}/Crl вводили семаксаниб (SU5416) для индукции HFrEF-PH.

Сорока самцам мышей ZSF1 Lepr^{fa}Lepr^{cp}/Crl (в возрасте 8 недель) и десяти худым крысам подкожно вводили однократную дозу семаксаниба (100 мг/кг) на 0 сутки, и десять худых крыс было включено в качестве нормального контроля. Через восемь недель после введения семаксаниба (SU5416) двадцать ZSF1 Lepr^{fa}Lepr^{cp}/Crl случайным образом распределяли на две группы: i) десяти крысам подкожно инъецировали контроль в виде носителя (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 8 недель, начиная с суток 64 после введения семаксаниба, "ZSF1 с ожирением Veh"; и ii) десяти крысам подкожно инъецировали ActRIIA-mFc в дозе 5 мг/кг два раза в неделю в течение 8 недель, начиная с 64 суток после введения семаксаниба "ZSF1 с ожирением ActRIIA-mFc". В конце исследования проводили эхокардиографию и исследование с катетером для определения давления-объема для измерения ремоделирования левого и правого желудочков и функциональных изменений, а затем животных умерщвляли для извлечения сердца и легких.

Перед умерщвлением проводили оценку функции сердца *in vivo* посредством трансторакальной эхокардиографии (Acuson P300, линейный преобразователь 18 МГц; Siemens) у крыс под легкой анестезией, как описано. Эхокардиографическую оценку проводили на 8 неделе (до терапии ActRIIA-mFc или носителем) и на 15 неделе (после терапии) у каждой крысы. По короткой оси левого желудочка (LV) получали эхокардиограмму в М-режиме для определения конечно-диастолической толщины межжелудочковой перегородки (IVSd), конечно-диастолической толщины задней стенки левого желудочка (LVPWd), конечно-диастолического диаметра левого желудочка (LVEDD) и конечно-систолического диаметра левого желудочка (LVESD). Массу левого желудочка (LVM) оценивали с использованием уравнения: $1,05 [(LVEDD+LVPTD+IVSd)^3 - LVEDD^3]$. Пиковую скорость раннего диастолического наполнения (E), раннюю диастолическую митральную кольцевую скорость (E') и время изоволюметрического расслабления (IVRT) определяли от медиальной или перегородочной стенки на уровне митрального клапана на доплеровском изображении тканей. Диастолическую функцию LV оценивали путем измерения соотношения E/E' и

IVRT. Также определяли время ускорения в легочной артерии (РААТ), параметр функции правого желудочка. Также определяли систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE), параметр общей функции правого желудочка. Толщину свободной стенки RV (RVFWT) определяли с использованием М-режима в модифицированном изображении левой парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка через аортальный клапан. Время ускорения в легочной артерии (РААТ) определяли в качестве времени от начальной до пиковой скорости кровотока в просвете главной легочной артерии дистальнее легочного клапана путем регистрации с использованием импульсно-волнового доплеровского исследования.

Через шестнадцать недель после введения семаксаниба крыс подвергали анестезии кетаминном (100 мг/кг) и ксилазином (5 мг/кг) в конце эксперимента для оценки сердечной и легочной гемодинамики. Дыхание поддерживали с использованием респиратора для мелких животных. Проводили торакотомию через межреберное пространство 4-5, и обнажали сердце. Катетер для определения давления-объема (2.0-Fr, SPR-869, Millar Instruments, Houston, TX, США) устанавливали в левый желудочек и правый желудочек со стороны верхушки. Давление и объем в желудочках вычисляли с использованием программного обеспечения LabChart 7. Определяли систолическую работу, фракцию выброса и сердечный выброс. После завершения измерений левого желудочка катетер перемещали в аорту, измеряли систолическое и диастолическое артериальное кровяное давление. Затем катетер возвращали в левый желудочек изменяли направление латерально для попадания в левое предсердие. Аналогично, артериальное давление справа определяли путем перемещения катетера из левого желудочка в предсердие. Для определения давления в легочной артерии грудину пересекали на уровне второго межреберного пространства. Обнажали выводной отдел правого желудочка. Прodelывали отверстие с использованием иглы 27G, а затем катетер устанавливали в выводной отдел правого желудочка и перемещали в легочную артерию.

По сравнению с худыми контрольными животными, было выявлено, что крысы ZSF1-SU с ожирением в группе введения PBS (ZSF1 с ожирением SU/Veh) через 16 недель после введения семаксаниба имеют сниженное время ускорения в легочной артерии (РААТ) (фиг.51), увеличенное RVSP (фиг.52), увеличенную толщину свободной стенки правого желудочка (RVFWT) (фиг.53), сниженное систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE) (фиг.54) и увеличенный индекс Фултона, вычисленный в качестве соотношения массы правого желудочка (RV) и массы комбинации левого желудочка и перегородки (LV+S) (фиг.55).

Как показано на фиг.51 и 52, введение ActRIIA-mFc (ZSF1-SU с ожирением/ActRIIA-mFc) относительно введения PBS (ZSF1-SU с ожирением/Veh) в дозе 5 мг/кг нормализовывало сердечно-легочную функцию, на что указывало значительно увеличенное РААТ (фиг.51) и значительно сниженное систолическое давление в правом желудочке (RVSP) (фиг.52). Введение ActRIIA-mFc (ZSF1-SU с ожирением/ActRIIA-mFc) относительно введения PBS (ZSF1-SU с ожирением/Veh) в дозе 5 мг/кг также

нормализовывало структуру и функцию правого желудочка, на что указывало значительно повышенная RVWT (фиг.53), увеличенное TAPSE (фиг.54) и сниженный индекс Фултона (фиг.55).

Взяты вместе, эти данные демонстрируют, что ActR1IA-mFc является эффективным в отношении смягчения различных осложнений PH группы 2 в модели индуцируемой недостаточностью левых отделов сердца PH (HFpEF-PH). В частности, ActR1IA-mFc имел значительный эффект в отношении нормализации сердечно-легочной функции и в отношении нормализации структуры и функции правого желудочка.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения посткапиллярной легочной гипертензии (РсРН), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, которая начинается с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 SEQ ID NO: 1 и оканчивается любой из аминокислот 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 или 135 SEQ ID NO: 1.

2. Способ лечения, предупреждения или уменьшения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких осложнений посткапиллярной легочной гипертензии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, которая начинается с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 SEQ ID NO: 1 и оканчивается любой из аминокислот 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 или 135 SEQ ID NO: 1.

3. Способ по п.2, где одно или несколько осложнений о посткапиллярной легочной гипертензии выбраны из группы, состоящей из: пролиферации гладкомышечных и/или эндотелиальных клеток в легочной артерии, ангиогенеза в легочной артерии, диспноэ, боли в груди, ремоделирования легочных сосудов, правожелудочковой гипертрофии, левожелудочковой гипертрофии, расширения левого предсердия, фиброза левого желудочка, фиброза правого желудочка и фиброза легких.

4. Способ по любому из пп.1-3, где РсРН представляет собой изолированную посткапиллярную легочную гипертензию (ІрсРН).

5. Способ по любому из пп.1-3, где РсРН представляет собой комбинированную пост- и прекапиллярную РН (СрсРН).

6. Способ по любому из пп.1-5, где пациент имеет легочную гипертензию группы 2, как признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

7. Способ по любому из пп.1-6, где пациент имеет легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (LVEF).

8. Способ по любому из пп.1-6, где пациент имеет легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (LVEF).

9. Способ по любому из пп.1-6, где пациент имеет заболевание клапанов сердца.

10. Способ по любому из пп.1-6, где пациент имеет врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярной РН.

11. Способ по любому из пп.1-5, где пациент имеет легочную гипертензию группы 5 согласно ВОЗ.

12. Способ по любому из пп.1-5 и 11, где пациент имеет легочную гипертензию с неясными и/или многофакторными механизмами.

13. Способ по п.9, где заболевание клапанов сердца представляет собой аортальную регургитацию.

14. Способ по п.9, где заболевание клапанов сердца представляет собой аортальный стеноз.

15. Способ по п.9, где заболевание клапанов сердца представляет собой регургитацию митрального клапана.

16. Способ по п.9, где заболевание клапанов сердца представляет собой стеноз митрального клапана.

17. Способ по любому из пп.1-17, где пациент имеет среднее давление в легочной артерии (mPAP), выбранное из группы, состоящей из:

- a. mPAP по меньшей мере 20 мм рт. ст.;
- b. mPAP по меньшей мере 25 мм рт. ст.;
- c. mPAP по меньшей мере 30 мм рт. ст.;
- d. mPAP по меньшей мере 35 мм рт. ст.;
- e. mPAP по меньшей мере 40 мм рт. ст.;
- f. mPAP по меньшей мере 45 мм рт. ст.; и
- g. mPAP по меньшей мере 50 мм рт. ст.

18. Способ по любому из пп.1-17, где способ снижает mPAP у пациента.

19. Способ по любому из пп.1-18, где способ снижает mPAP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

20. Способ по любому из пп.1-18, где способ снижает mPAP у пациента по меньшей мере на 3 мм рт. ст. (например, по меньшей мере на 3, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25 мм рт. ст.).

21. Способ по любому из пп.1-20, где пациент имеет давление заклинивания в легочной артерии (PAWP) более 15 мм рт. ст.

22. Способ по п.21, где способ снижает PAWP у пациента.

23. Способ по п.22, где способ снижает PAWP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

24. Способ по любому из пп.1-20, где пациент имеет конечное диастолическое давление в левом желудочке (LVEDP) более 15 мм рт. ст.

25. Способ по п.24, где способ снижает LVEDP у пациента.

26. Способ по п.24, где способ снижает LVEDP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

27. Способ по любому из пп.1-4 и 6-26, где пациент имеет диастолический

градиент давления (DPG) менее 7 мм рт. ст.

28. Способ по любому из пп.1-3 и 5-26, где пациент имеет DPG по меньшей мере 7 мм рт. ст.

29. Способ по п.28, где способ снижает DPG у пациента.

30. Способ по п.29, где способ снижает DPG у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

31. Способ по любому из пп.1-4 и 6-30, где пациент имеет транспульмонарный градиент давления (TPG), меньший или равный 12 мм рт. ст.

32. Способ по любому из пп.1-3 и 5-30, где пациент имеет TPG более 12 мм рт. ст.

33. Способ по п.32, где способ снижает TPG у пациента.

34. Способ по п.33, где способ снижает TPG у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

35. Способ по любому из пп.1-3 и 5-34, где пациент имеет сопротивление легочных сосудов (PVR), превышающее или равное 3 единицам Вуда.

36. Способ по п.35, где способ снижает PVR у пациента.

37. Способ по п.36, где способ снижает PVR у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

38. Способ по любому из пп.1-4 и 6-37, где способ препятствует прогрессированию ИрсРН в СрсРН.

39. Способ по любому из пп.1-4 и 6-37, где способ снижает развитие прекапиллярного компонента РН.

40. Способ по любому из пп.1-6 и 8-39, где пациент имеет сохраненную фракцию выброса левого желудочка.

41. Способ по п.40, где сохраненная фракция выброса левого желудочка составляет более 45%.

42. Способ по п.41, где сохранение фракции выброса левого желудочка определяют с использованием эхокардиографии.

43. Способ по любому из пп.1-42, где пациент имеет диастолическую дисфункцию левого желудочка.

44. Способ по любому из пп.1-42, где пациент имеет систолическую дисфункцию левого желудочка.

45. Способ по любому из пп.1-44, где способ снижает гипертрофию правого желудочка у пациента.

46. Способ по п.45, где способ снижает гипертрофию правого желудочка у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

47. Способ по любому из пп.1-46, где способ снижает гипертрофию левого желудочка у пациента.

48. Способ по п.47, где способ снижает гипертрофию левого желудочка у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по

меньшей мере на 50%).

49. Способ по любому из пп.1-48, где способ снижает гипертрофию гладких мышц у пациента.

50. Способ по п.49, где способ снижает гипертрофию гладких мышц у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

51. Способ по любому из пп.1-50, где способ снижает мышечную массу легочных артериол у пациента.

52. Способ по п.51, где способ снижает мышечную массу легочных артериол у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

53. Способ по любому из пп.1-52, где пациент имеет систолическое давление в правом желудочке (RVSP) более 35 мм рт. ст.

54. Способ по п.53, где способ снижает RVSP у пациента.

55. Способ по п.54, где способ снижает RVSP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

56. Способ по любому из пп.1-55, где пациент имеет фиброз левого желудочка.

57. Способ по п.56, где способ снижает фиброз левого желудочка у пациента.

58. Способ по п.57, где способ снижает фиброз левого желудочка у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

59. Способ по любому из пп.1-58, где пациент имеет фиброз правого желудочка.

60. Способ по п.59, где способ снижает фиброз правого желудочка у пациента.

61. Способ по п.60, где способ снижает фиброз правого желудочка у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

62. Способ по любому из пп.1-61, где пациент имеет фиброз легких.

63. Способ по п.62, где способ снижает фиброз легких у пациента.

64. Способ по п.63, где способ снижает фиброз легких у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

65. Способ по любому из пп.1-64, где пациент имеет сопутствующее заболевание, выбранное из группы, состоящей из системной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, болезни коронарных артерий (CAD), сердечной недостаточности и анемии.

66. Способ по любому из пп.1-65, включающий дополнительное введение пациенту дополнительного активного вещества и/или проведение поддерживающей терапии.

67. Способ по п.66, где дополнительное активное вещество и/или поддерживающая терапия выбраны из группы, состоящей из: бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторов ACE), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибиторов неприлизина, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов-

неприлизина (ARNI), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (MRA), блокаторов активируемых гиперполяризацией управляемых циклическими нуклеотидами каналов (HCN), диуретических средств, снижающих уровень липидов средств, блокаторов эндотелина, ингибиторов PDE5, простагланцинов, ресинхронизирующей сердечной терапии, замены клапанов, пластики клапанов, имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ICD) или левожелудочкового устройства вспомогательного кровообращения (LVAD)

68. Способ по п.66, где дополнительное активное вещество и/или поддерживающая терапия выбраны из группы, состоящей из: простагланцина и его производных (например, эпопростенол, трепростинил и илопрост); агонистов рецепторов простагланцинов (например, селексиаг); антагонистов рецепторов эндотелина (например, телин, амбрисентан, мацитентан и босентан); блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипин, дилтиазем и нифедипин); антикоагулянтов (например, варфарин); диуретиков; кислородной терапии; предсердной септостомии; легочной тромбэндартериектомии; ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафил и тадалафил); активаторов растворимой гуанилатциклазы (например, цинацигуат и риоцигуат); ингибиторов ASK-1 (например, СИА; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-нафто[1,2,3-de]хинилин-2,7-дионов, NQDI-1; 2-тиоксотиазолидинов, 5-бром-3-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиден)-1,3-дигидроиндол-2-она); антагонистов NF-κB (например, dh404, CDDO-эпоксид; 2,2-дифторпропионамид; C28 имидазол (CDDO-Im); 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овая кислота (CDDO); 3-ацетилолеанолевая кислота; 3-трифторацетилолеанолевая кислота; 28-метил-3-ацетилолеанан; 28-метил-3-трифторацетилолеанан; 28-метилоксиолеанолевая кислота; SZC014; SCZ015; SZC017; пегилированные производные олеаноловой кислоты; 3-O-(бета-D-глюкопиранозил)олеаноловая кислота; 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1-->3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловая кислота; 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1-->2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловая кислота; 28-O-бета-D-глюкопиранозил-эфир 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1-->3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-бета-D-глюкопиранозил-эфир 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1-->2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-O-[α-L-рамнопиранозил-(1-->3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловая кислота; 28-O-бета-D-глюкопиранозил-эфир 3-O-[α-L-рамнопиранозил-(1-->3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-β-D-глюкопиранозилолеаноловая кислота; 3-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидуроновая кислота (CS1); олеаноловая кислота 3-O-β-D-глюкопиранозил (1→3)-β-D-глюкопиранозидуроновая кислота (CS2); метил 3,11-диоксоолеан-12-ен-28-олат (ДИОКСОЛ); ZCVI₄-2; бензил 3-дегидрокси-1,2,5-охадиазоло3',4':2,3]олеанолат); эплеренона, спиронолактона, ивабрадина, имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ICD), левожелудочкового устройства вспомогательного кровообращения (LVAD) или трансплантации легкого и/или сердца.

69. Способ по любому из пп.1-68, где пациент имеет повышенные уровни натрийуретического пептида головного мозга (BNP) по сравнению со здоровым

пациентом.

70. Способ по п.69, где пациент имеет уровень BNP по меньшей мере 100 пг/мл (например, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000, 3000, 5000, 10000, 15000 или 20000 пг/мл).

71. Способ по п.69 или п.70, где способ снижает уровни BNP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%).

72. Способ по любому из пп.1-70, где способ снижает уровни BNP до нормальных уровней (т.е. <100 пг/мл).

73. Способ по любому из пп.1-72, где способ снижает уровни NT-proBNP у пациента.

74. Способ по любому из пп.1-73, где способ снижает уровни NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%).

75. Способ по любому из пп.1-74, где способ снижает уровни NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 30%.

76. Способ по любому из пп.1-75, где способ снижает уровни NT-proBNP до нормальных уровней.

77. Способ по п.76, где нормальный уровень NT-proBNP составляет <100 пг/мл.

78. Способ по любому из пп.1-77, где способ увеличивает способность пациента к физической нагрузке.

79. Способ по любому из пп.1-78, где пациент имеет дистанцию 6-минутной ходьбы от 150 до 400 метров.

80. Способ по любому из пп.1-78, где пациент имеет дистанцию 6-минутной ходьбы от 150 до 550 метров.

81. Способ по любому из пп.1-80, где способ увеличивает дистанцию 6-минутной ходьбы у пациента.

82. Способ по любому из пп.1-81, где способ увеличивает дистанцию 6-минутной ходьбы у пациента по меньшей мере на 10 метров (например, по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300 или более чем на 400 метров).

83. Способ по любому из пп.1-82, где способ снижает индекс диспноэ Борга (BDI).

84. Способ по любому из пп.1-83, где способ снижает BDI пациента по меньшей мере на 0,5 индексного балла (например, по меньшей мере на 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 или 10 индексных баллов).

85. Способ по любому из пп.1-84, где пациент имеет сниженную функцию почек.

86. Способ по любому из пп.1-85, где способ дополнительно улучшает функцию почек.

87. Способ по любому из пп.1-86, где пациент имеет легочную гипертензию функционального класса II или класса III в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения.

88. Способ по любому из пп.1-86, где пациент имеет легочную гипертензию

функционального класса I, класса II, класса III или класса IV согласно Всемирной организации здравоохранения.

89. Способ по любому из пп.1-88, где способ препятствует или замедляет прогрессирование функционального класса легочной гипертензии (например, препятствует или замедляет прогрессирование функционального класса I в класса II, класса II в класс III, или класса III в класс IV легочной гипертензии согласно Всемирной организации здравоохранения).

90. Способ по любому из пп.1-88, где способ способствует или увеличивает регрессию функционального класса легочной гипертензии (например, способствует или повышает регрессию класса IV в класс III, класса III в класс II или класса II в класс I легочной гипертензии согласно Всемирной организации здравоохранения).

91. Способ по любому из пп.1-82, где пациент имеет легочную гипертензию функционального класса II или класса III в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Нью-Йоркской ассоциации кардиологов.

92. Способ по любому из пп.1-82, где пациент имеет легочную гипертензию функционального класса I, класса II, класса III или класса IV согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов.

93. Способ по любому из пп.1-82, 91 и 92, где способ препятствует или замедляет прогрессирование функционального класса легочной гипертензии (например, препятствует или замедляет прогрессирование легочной гипертензии функционального класса I в класс II, класса II в класс III или класса III в класс IV согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов).

94. Способ по любому из пп.1-82, 91 и 92, где способ способствует или повышает регрессию функционального класса легочной гипертензии (например, способствует или повышает регрессию легочной гипертензии класса IV в класс III, класса III в класс II или класса II в класс I согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов).

95. Способ по любому из пп.1-94, где способ замедляет клиническое ухудшение РСРН.

96. Способ по п.95, где способ замедляет клиническое ухудшение РСРН в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения.

97. Способ по п.95, где способ замедляет клиническое ухудшение РСРН в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Нью-Йоркской ассоциации кардиологов.

98. Способ по любому из пп.1-97, где способ снижает риск госпитализации по поводу одного или нескольких осложнений, ассоциированных с РСРН.

99. Способ по любому из пп.1-98, где пациент имеет уровень гемоглобина от >8 до <15 г/дл.

100. Способ по любому из пп.1-99, где пациента лечат одним или несколькими сосудорасширяющими средствами.

101. Способ по любому из пп.1-100, где пациента лечат одним или несколькими средствами, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агониста рецепторов простаглицлинов и антагонистов рецепторов эндотелина.

102. Способ по п.101, где одно или несколько средств выбраны из группы, состоящей из: босентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексипага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбрисентана и тадалафила.

103. Способ по любому из пп.1-102, где способ дополнительно включает введение одного или нескольких сосудорасширяющих средств.

104. Способ по любому из пп.1-103, где способ дополнительно включает введение одного или нескольких средств, выбранных из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агониста рецепторов простаглицлинов и антагонистов рецепторов эндотелина.

105. Способ по п.104, где одно или несколько средств выбраны из группы, состоящей из: босентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексипага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбрисентана и тадалафила.

106. Способ по любому из пп.1-105, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности аминокислот, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

107. Способ по любому из пп.1-105, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

108. Способ по любому из пп.1-105, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

109. Способ по любому из пп.106-108, где полипептид ActRII представляет собой слитый белок, дополнительно содержащий Fc-домен иммуноглобулина.

110. Способ по п.109, где Fc-домен иммуноглобулина представляет собой Fc-домен IgG1-иммуноглобулина.

111. Способ по п.109 или 110, где слитый белок с Fc дополнительно содержит линкерный домен, находящийся между полипептидным доменом ActRII и Fc-доменом иммуноглобулина.

112. Способ по п.111, где линкерный домен выбран из группы, состоящей из: TGGG (SEQ ID NO: 20), TGGGG (SEQ ID NO: 18), SGGGG (SEQ ID NO: 22), GGGGS (SEQ ID NO: 22), GGG (SEQ ID NO: 16), GGGG (SEQ ID NO: 17) и SGGG (SEQ ID NO: 21).

113. Способ по любому из пп.1-112, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23.

114. Способ по любому из пп.1-105, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1, где полипептид связывается с активином и/или GDF11.

115. Способ по любому из пп.1-105, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1, где полипептид связывается с активином и/или GDF11.

116. Способ по любому из пп.1-115, где полипептид является лиофилизированным.

117. Способ по любому из пп.1-116, где полипептид является растворимым.

118. Способ по любому из пп.1-117, где полипептид вводят с использованием подкожной инъекции.

119. Способ по любому из пп.1-118, где полипептид вводят раз в 4 недели.

120. Способ по любому из пп.1-119, где полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса.

121. Способ по любому из пп.1-120, где полипептид является гликозилированным.

122. Способ по любому из пп.1-121, где полипептид имеет паттерн гликозилирования, достигаемый посредством экспрессии в клетке яичника китайского хомячка.

123. Способ по любому из пп.1-122, где полипептид ActRII связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из: активина А, активина В и GDF11.

124. Способ по п.123, где полипептид ActRII дополнительно связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из: BMP10, GDF8 и BMP6.

125. Набор, содержащий лиофилизированный полипептид и устройство для инъекции, где полипептид представляет собой полипептид ActRII, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, которая начинается с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 SEQ ID NO: 1 и оканчивается любой из аминокислот 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 или 135 SEQ ID NO: 1.

126. Набор по п.125, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

127. Набор по п.125 или 126, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

128. Набор по любому из пп.125-127, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

129. Набор по любому из пп.125-128, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, соответствующую остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

130. Набор по любому из пп.125-129, где полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

131. Набор по п.125, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

132. Набор по п.125 или п.131, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

133. Набор по любому из пп.125, 131 или 132, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

134. Набор по любому из пп.125 или 131-133, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, соответствующую остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

135. Набор по любому из пп.125 или 131-134, где полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

136. Набор по п.125, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

137. Набор по п.125 или п.136, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

138. Набор по любому из пп.125, 136 или 137, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

139. Набор по любому из пп.125 или 136-138, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

140. Набор по любому из пп.125 или 136-139, где полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

141. Набор по п.125, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

142. Набор по п.125 или п.141, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

143. Набор по любому из пп.125, 141 или 142, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

144. Набор по любому из пп.125 или 141-143, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

145. Набор по любому из пп.125 или 141-144, где полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

146. Набор по любому из пп.125-145, где полипептид представляет собой слитый белок, дополнительно содержащий Fc-домен иммуноглобулина.

147. Набор по п.146, где Fc-домен иммуноглобулина представляет собой Fc-домен иммуноглобулина IgG1.

148. Набор по п.146 или п.147, где слитый белок дополнительно содержит линкерный домен, находящийся между полипептидным доменом и Fc-доменом иммуноглобулина.

149. Набор по п.148, где линкерный домен выбран из группы, состоящей из: 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) и SGGG (SEQ ID NO: 21).

150. Набор по п.148 или п.149, где линкерный домен содержит TGGG (SEQ ID NO: 20).

151. Набор по любому из пп.125-150, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23.

152. Набор по любому из пп.125-151, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

153. Набор по любому из пп.125-152, где полипептид ActRII состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23.

154. Набор по любому из пп.125-153, где полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса.

155. Набор по любому из пп.125-154, где полипептид является гликозилированным.

156. Набор по любому из пп.125-155, где полипептид связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из: активина А, активина В и GDF11.

157. Набор по п.156, где полипептид дополнительно связывается с одним или несколькими лигандами, выбранными из группы, состоящей из: BMP10, GDF8 и BMP6.

158. Набор по любому из пп.125-155, где полипептид связывается с активином и/или GDF11.

159. Набор по любому из пп.125-158, где набор содержит один или несколько флаконов, содержащих лиофилизированный полипептид.

160. Набор по любому из пп.125-159, где устройство для инъекции включает предварительно заполненный шприц.

161. Набор по любому из пп.125-159, где устройство для инъекции включает насосное устройство.

162. Набор по п.161, где насосное устройство включает электромеханическую насосную систему.

163. Набор по п.161, где насосное устройство представляет собой портативное насосное устройство.

164. Набор по п.162, где предварительно заполненный шприц содержит раствор для восстановления.

165. Набор по п.162, где раствор для восстановления содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

166. Набор по п.165, где фармацевтически приемлемый носитель выбран из солевого раствора, очищенной воды или стерильной воды для инъекций.

167. Набор по п.165, где фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из буферного вещества [например, лимонная кислота (моногидрат) и/или трицитрат натрия (дегидрат)], поверхностно-активного вещества (например, полисорбат 80), стабилизатора (например, сахараза) и лиопротектора (например, сахараза).

168. Набор по любому из пп.125-167, где устройство для инъекции включает адаптер для флакона.

169. Набор по п.168, где адаптер для флакона может быть подсоединен к флакону.

170. Набор по п.168 или п.169, где адаптер флакона может быть подсоединен к предварительно заполненному шприцу.

171. Набор по п.170, где предварительно заполненный шприц и флакон подсоединяются к противоположным концам адаптера для флакона.

172. Набор по п.171, где раствор для восстановления переносится из предварительно заполненного шприца во флакон.

173. Набор по п.125-172, где лиофилизированный полипептид восстанавливают в стерильный инъекционный раствор.

174. Набор по п.125-172, где лиофилизированный полипептид восстанавливают в стерильный инъекционный раствор перед применением.

175. Набор по п.173 или п.174, где стерильный инъекционный раствор представляет собой стерильную воду для инъекций.

176. Набор по любому из пп.173-175, где стерильный инъекционный раствор вводят парентерально.

177. Набор по п.176, где устройство для инъекции используют для введения стерильного инъекционного раствора парентерально.

178. Набор по любому из пп.173-177, где стерильный инъекционный раствор вводят посредством подкожной инъекции.

179. Набор по любому из пп.173-177, где стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутрикожной инъекции.

180. Набор по любому из пп.173-177, где стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутримышечной инъекции.

181. Набор по любому из пп.173-177, где стерильный инъекционный раствор вводят посредством внутривенной инъекции.

182. Набор по любому из пп.173-177, где стерильный инъекционный раствор вводится пациентом самостоятельно.

183. Набор по любому из пп.125-182, где стерильный инъекционный раствор содержит терапевтически эффективную дозу.

184. Набор по п.183, где терапевтически эффективная доза включает дозу на основе массы.

185. Набор по любому из пп.125-184, где лиофилизированный полипептид вводят каждые 4 недели.

186. Набор по любому из пп.125-185, где набор используют для лечения посткапиллярной легочной гипертензии (РсРН).

187. Набор по п.186, где РсРН представляет собой изолированную посткапиллярную легочную гипертензию (ІрсРН).

188. Набор по п.186, где РсРН представляет собой комбинированную пост- и прекапиллярную РН (СрсРН).

189. Набор по любому из пп.186-188, где пациент имеет легочную гипертензию группы 2 согласно ВОЗ.

190. Набор по любому из пп.186-189, где пациент имеет легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (LVEF).

191. Набор по любому из пп.186-189, где пациент имеет легочную гипертензию вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (LVEF).

192. Набор по любому из пп.186-189, где пациент имеет заболевание клапанов сердца.

193. Набор по любому из пп.186-189, где пациент имеет врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярной

РН.

194. Набор по любому из пп.186-188, где пациент имеет легочную гипертензию группы 5 согласно ВОЗ.

195. Набор по любому из пп.186-188, где пациент имеет легочную гипертензию с неясными и/или многофакторными механизмами.

196. Набор по любому из пп.1-195, где срок годности лиофилизированного полипептида составляет по меньшей мере 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 лет.

197. Набор по любому из пп.1-195, где лиофилизированный полипептид является восстановленным.

198. Набор по п.197, где восстановленный полипептид имеет срок годности по меньшей мере 2 ч, 3 ч или 4 ч.

По доверенности

ФИГ.1

ActRIIa	ILGRSETQEC	ILFFNANWEKD	RTNQ	TGVEPC	YGD	KDKRRHC	FATWKNISGS
ActRIIb	GRGEAETREC	IYYNANWELE	RTNQ	SGLERC	EGEQ	DKRLHC	YASWRNSSGT
	IEIVKQ	GOWL	DDIN	CYDRTD	CVEKKDSPEV	YFCCCEGNMC	NEKFSYFP
	IELVKK	GOWL	DDFN	CYDRQE	CVATEENPQV	YFCCCEGNFC	NERFTHLPEA
	EVTQPTSNPV	TPKPPT	(SEQ ID NO: 2)				
	GGPEVTYEPP	PTAPT	(SEQ ID NO: 31)				

ФИГ.2

	10.....20.....30.....40.....50
человек	ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
овца	ILGRSETQEC IFYNANWERD RTNRTGVESC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
крот	ILGRSETQEC LFFNANWERD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
мышь	ILGRSETQEC LFFNANWERD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
курица	ILGRSETQEC IYYNANWEKD KTNRSGLIEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
корова	ILGRSETQEC IFYNANWERD RTNRTGVESC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
сова	ILGRSETQEC IYYNANWEKD KTNRSGLIEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
летучая мышь	ILGRSETQEC IFYNANWERD KTNRTGVELC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
	60.....70.....80.....90.....100
человек	IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CIEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPPEM
овца	IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CIEKKDSPEV YFCCCEGNMC NERFSYFPPEM
крот	IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CIEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPPEM
мышь	IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CIEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPPEM
курица	IEIVKQGCWL DDINCYDRND CIEKKDSPEV FFCCCEGNMC NERFFYFPPEM
корова	IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CIEKKDSPEV YFCCCEGNMC NERFSYFPPEM
сова	IEIVKQGCWL DDINCYDRND CIEKKDSPEV FFCCCEGNMC NERFFYFPPEM
летучая мышь	IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CIEKKDSPEV YFCCCEGNMC NERFSYFPPEM
	110.....
человек	EVTQPTSNPV TPKPP (SEQ ID NO: 6)
овца	EVTQPTSNPV TPKPP (SEQ ID NO: 7)
крот	EVTQPTSNPV TPKAP (SEQ ID NO: 8)
мышь	EVTQPTSNPV TPKPP (SEQ ID NO: 9)
курица	EVTQPTSNPV TPKPP (SEQ ID NO: 10)
корова	EVTQPTSNPV TPKPP (SEQ ID NO: 36)
сова	EVTQPTSNPV TPKPP (SEQ ID NO: 37)
летучая мышь	EVTQPTSNPV TPKPP (SEQ ID NO: 38)

Фиг.3

IgG1 -----THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF 53
 IgG4 ---ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF 57
 IgG2 -----VECPPCPAPPVAG-PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF 51
 IgG3 EPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF 60

*** , * *****:****:*

IgG1 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT 113
 IgG4 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT 117
 IgG2 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT 111
 IgG3 KQYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT 120

:*****:***:*****:*****.***:****

IgG1 ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP 173
 IgG4 ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP 177
 IgG2 ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP 171
 IgG3 ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTP 180

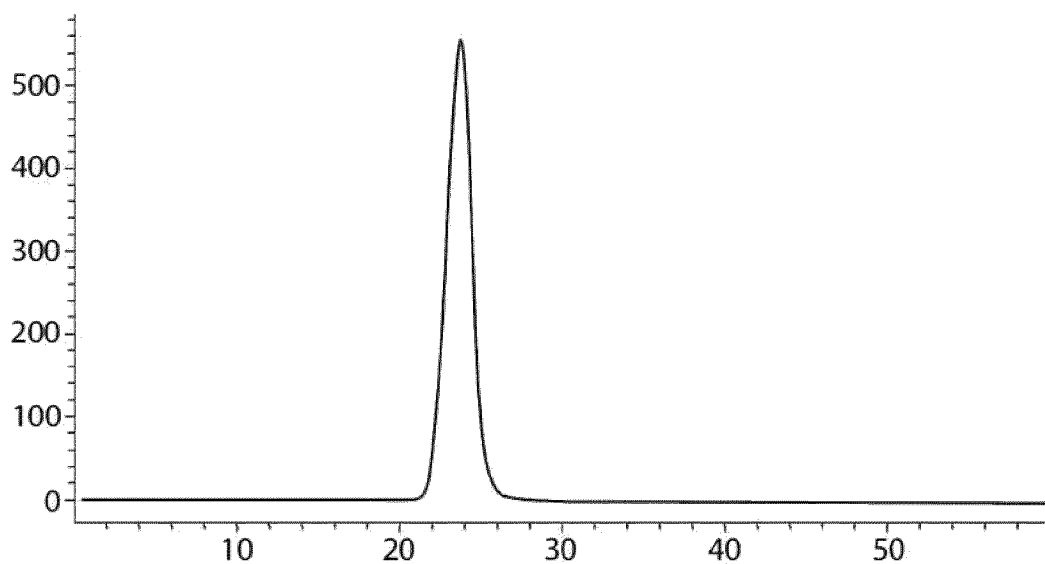
:**:*****:*****.*****:***

IgG1 PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 225 (SEQ ID NO: 32)
 IgG4 PVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK 229 (SEQ ID NO: 35)
 IgG2 PMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 223 (SEQ ID NO: 33)
 IgG3 PMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK 232 (SEQ ID NO: 34)

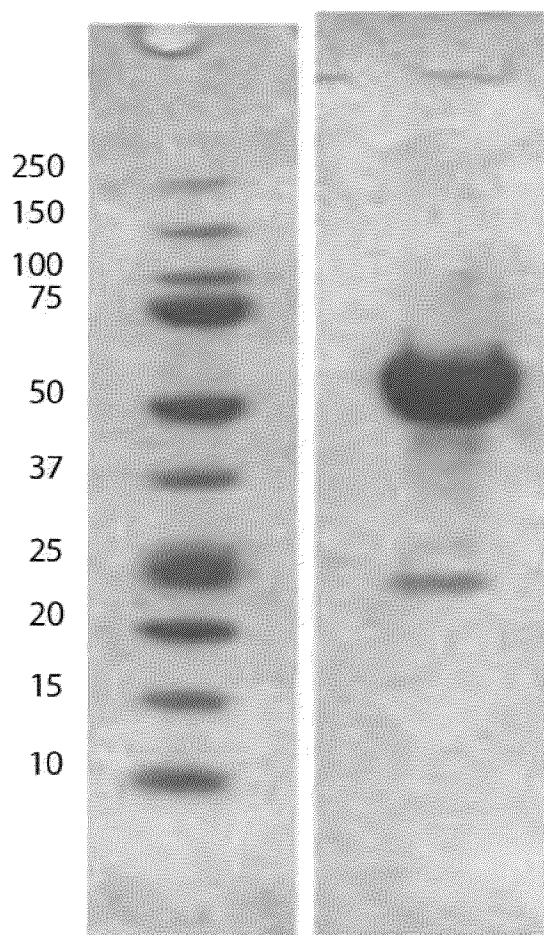
*:*****:*****:***:*****:***** **

ФИГ.4

A.



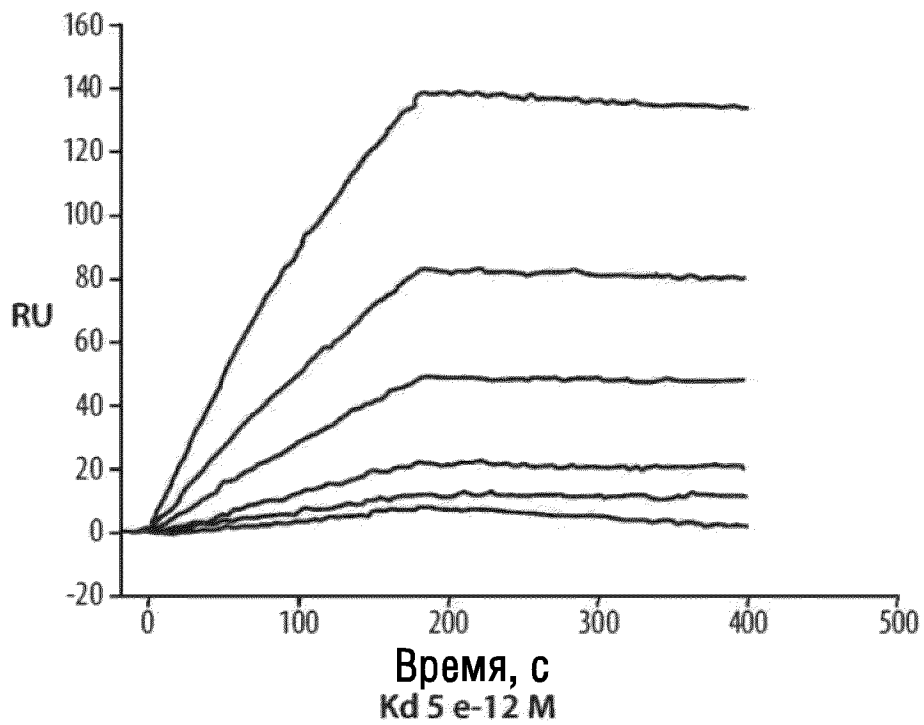
B.



ФИГ.5

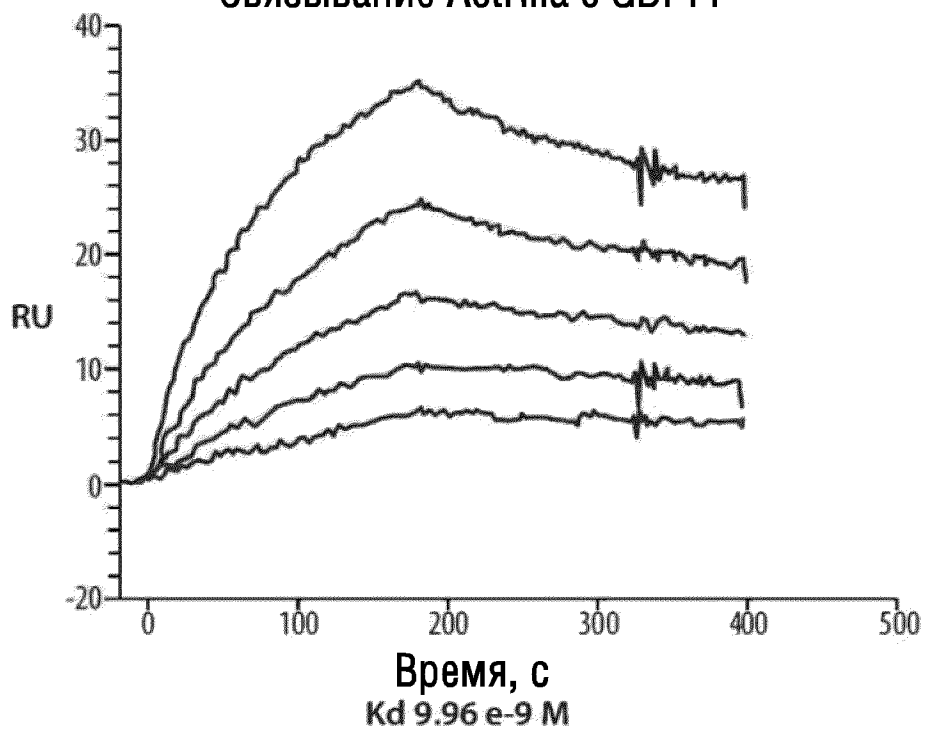
А.

Связывание ActR1a с активином

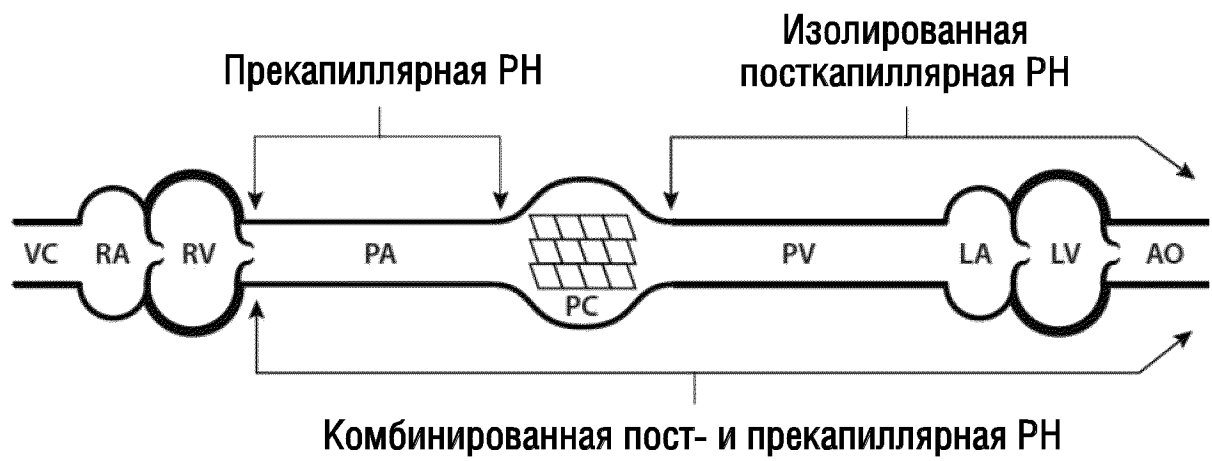


В.

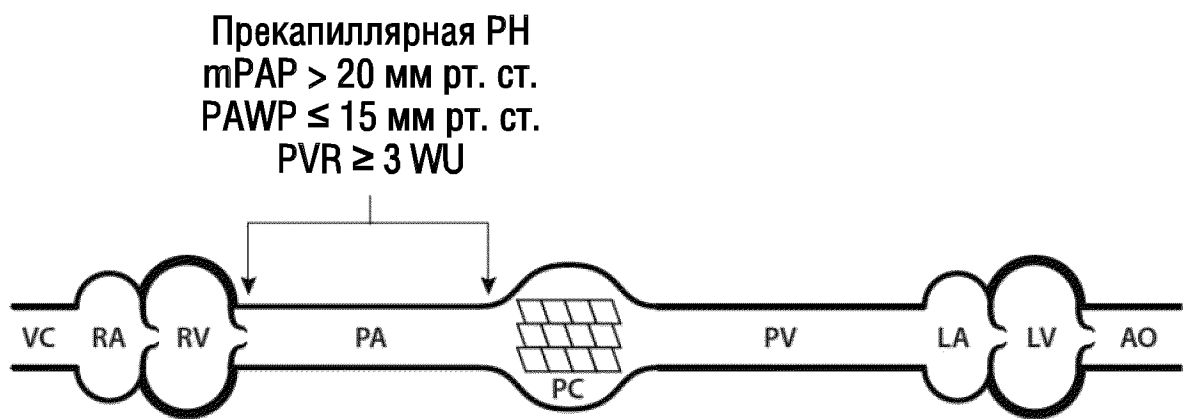
Связывание ActR1a с GDF11



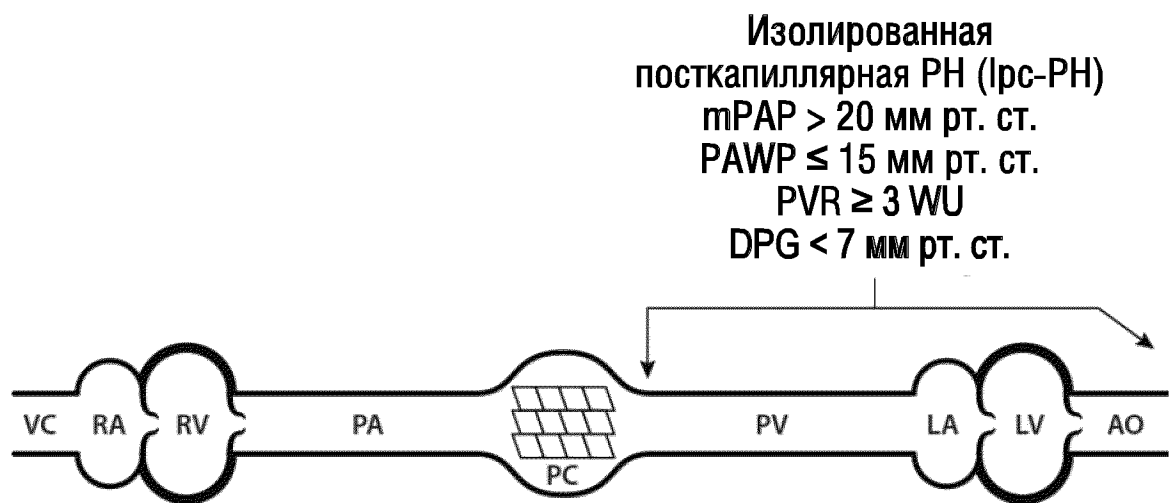
ФИГ.6



ФИГ.7

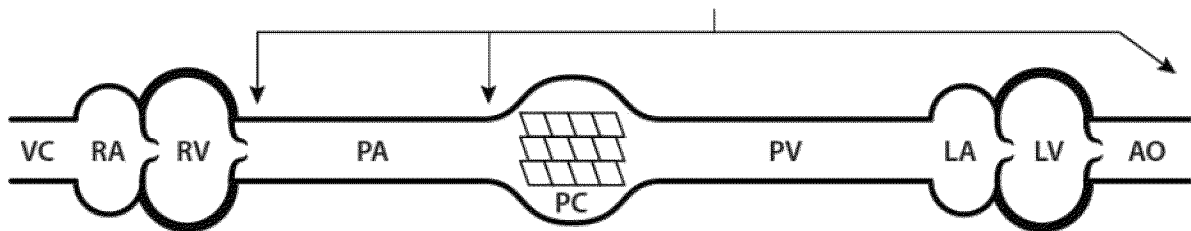


ФИГ.8

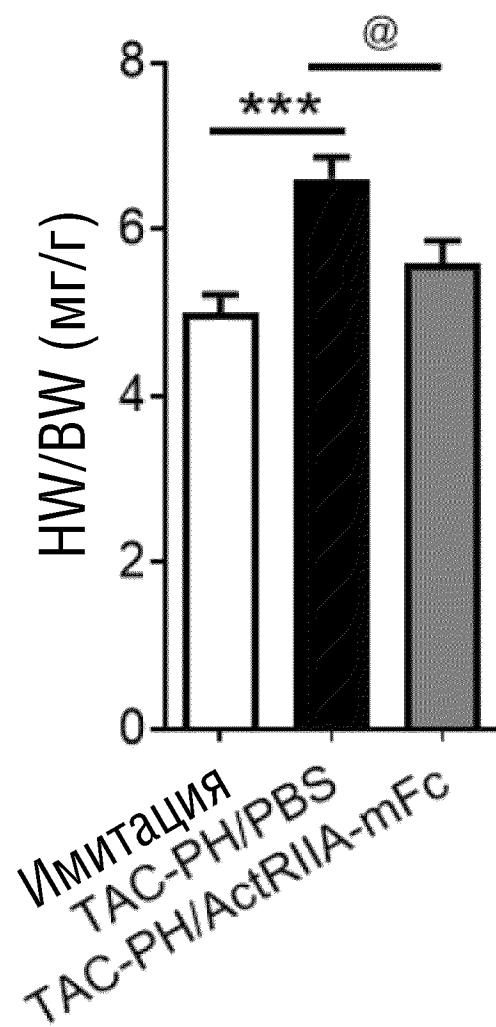


ФИГ.9

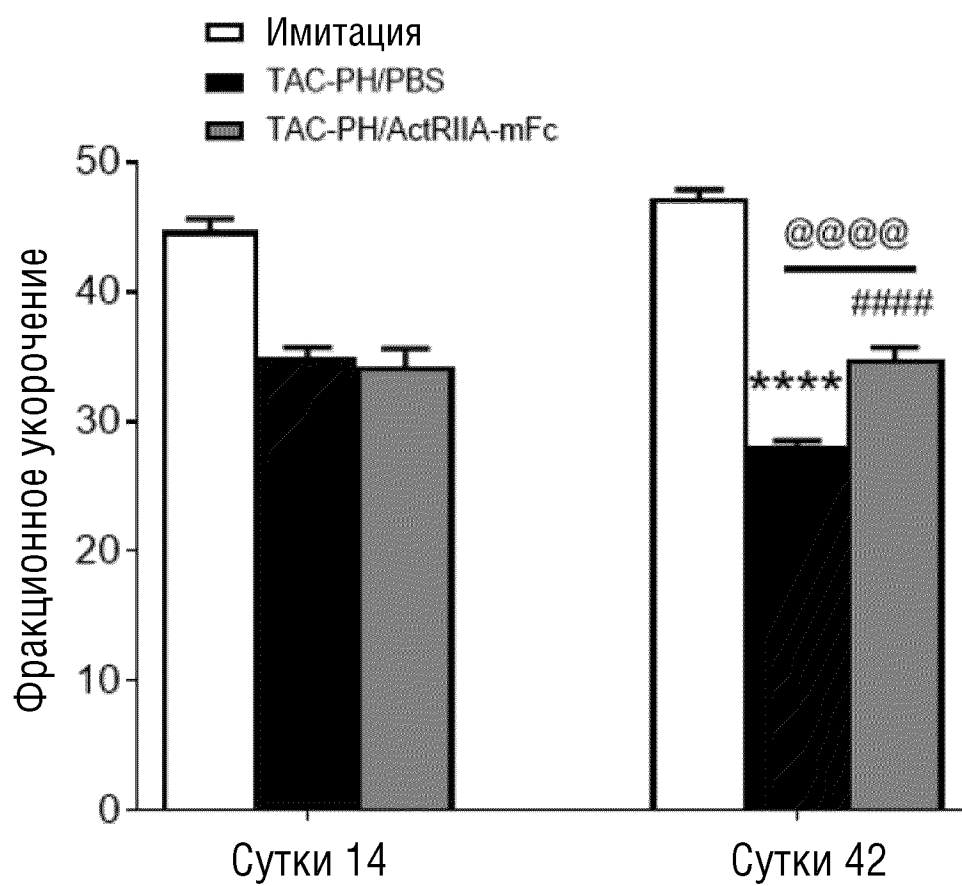
Комбинированная пост- и
прекапиллярная РН (СрсРН)
 $mPAP > 20$ мм рт. ст.
 $PAWP \leq 15$ мм рт. ст.
 $PVR \geq 3$ WU
 $DPG < 7$ мм рт. ст.



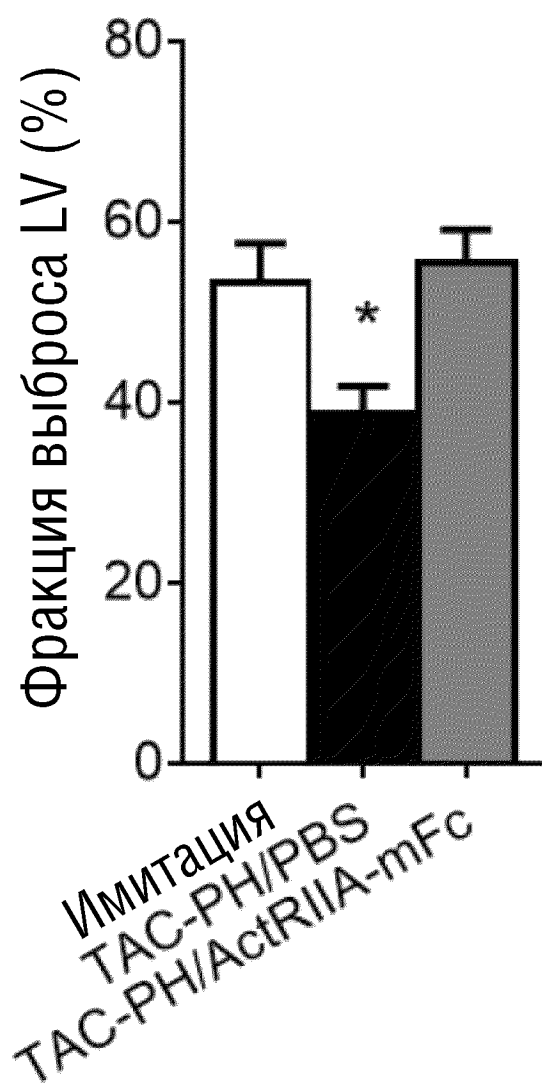
ФИГ.10



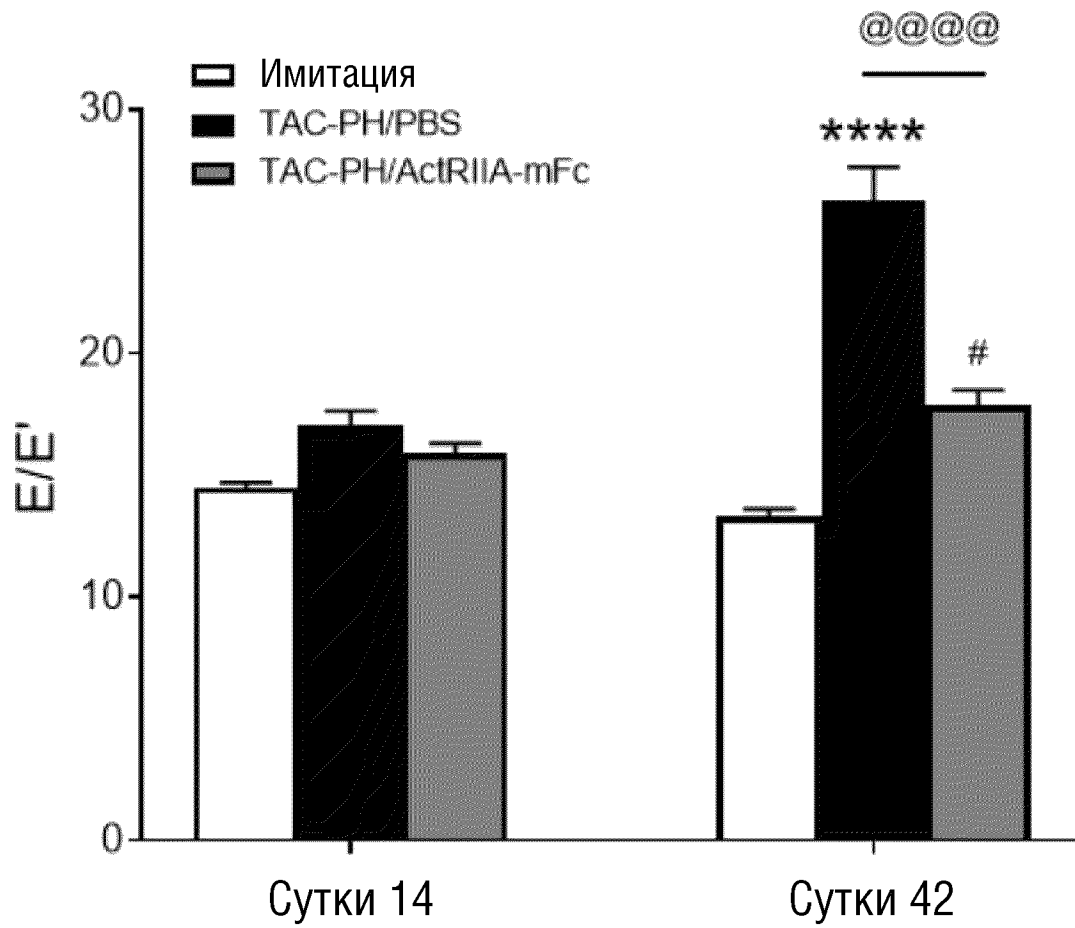
ФИГ.11



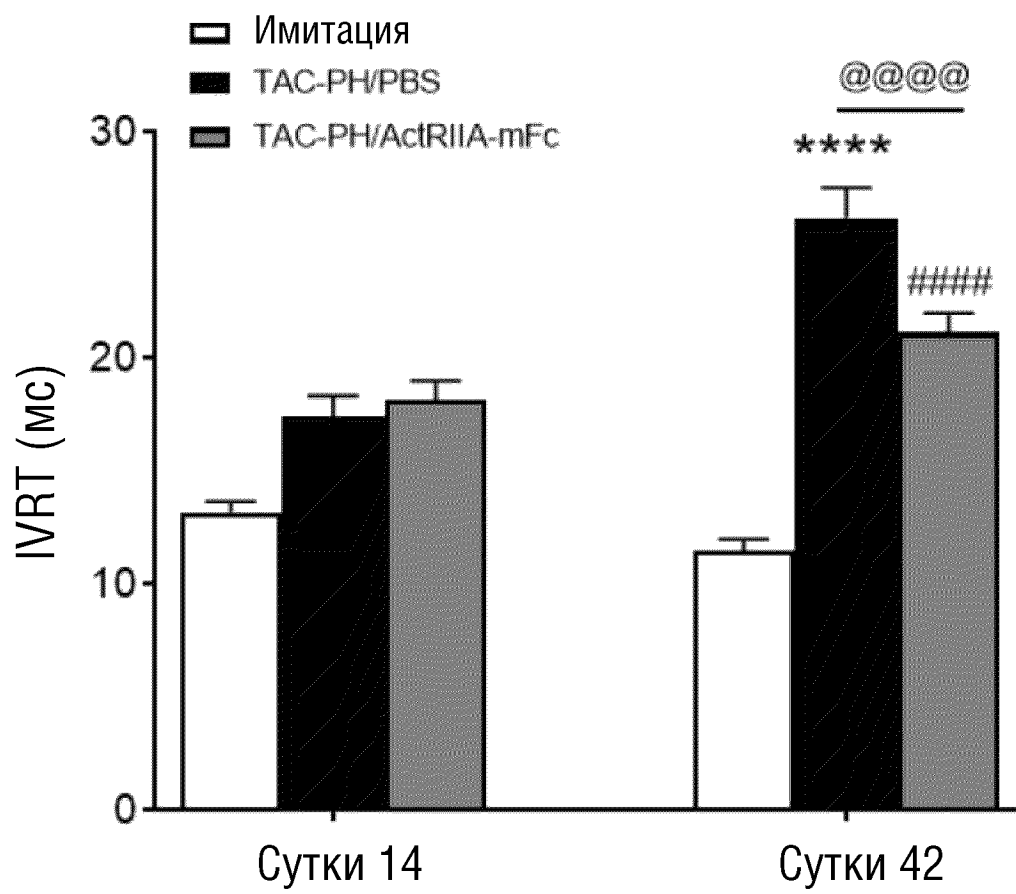
ФИГ.12



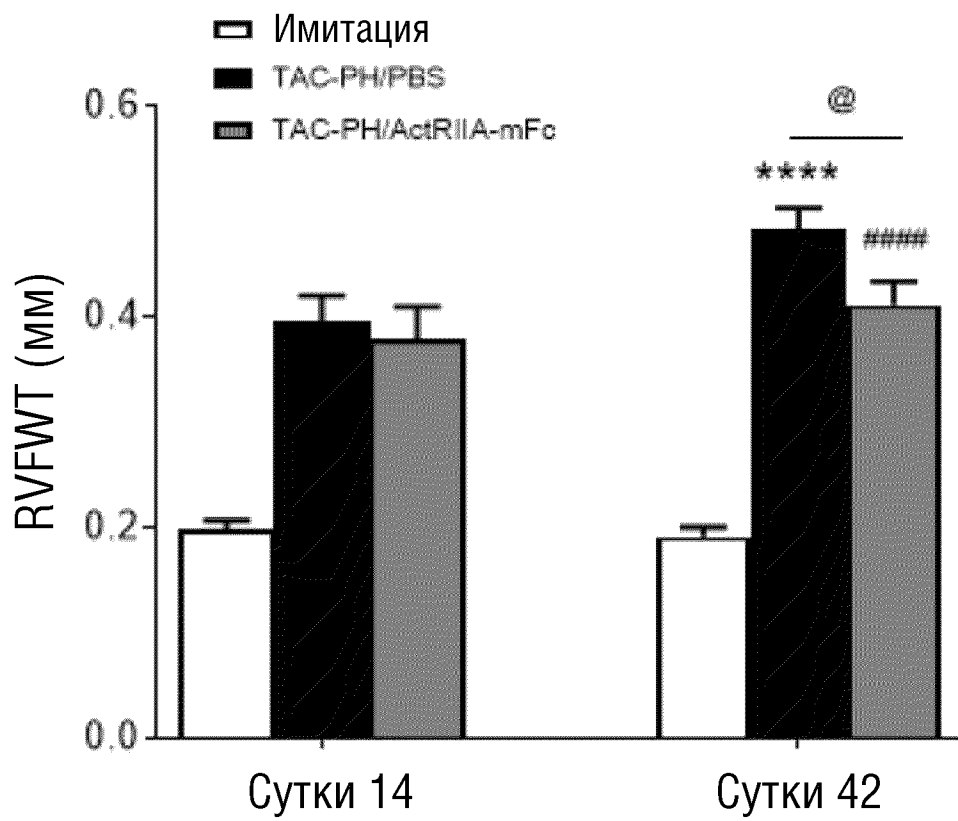
ФИГ.13



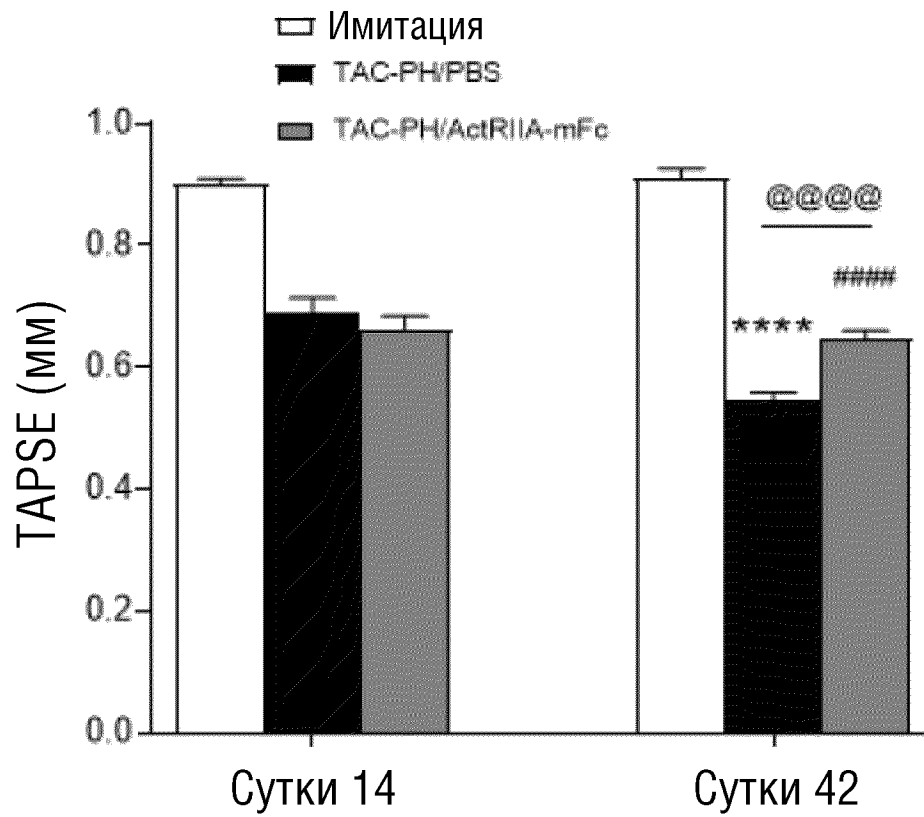
ФИГ.14



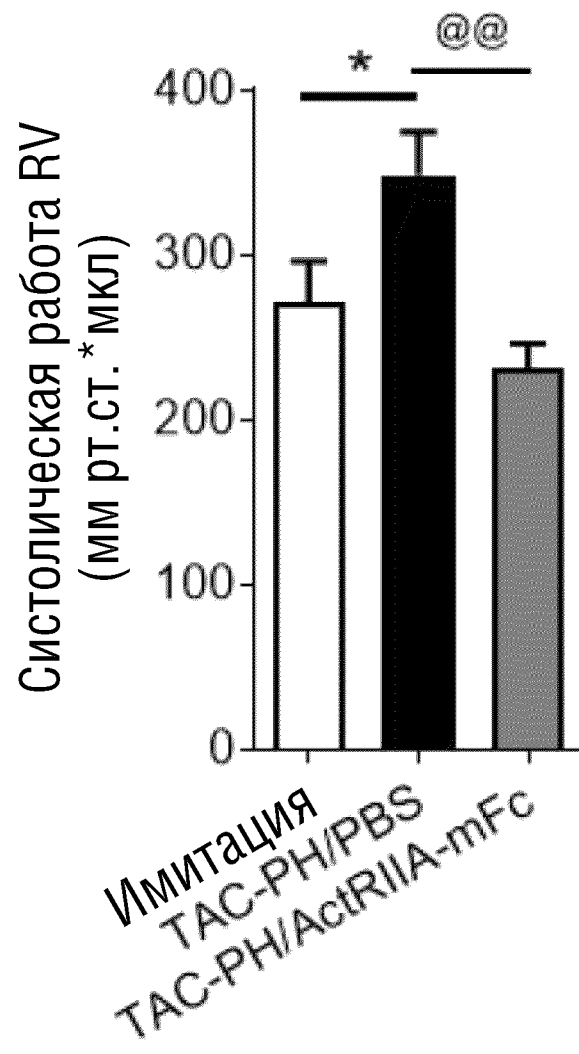
ФИГ.15



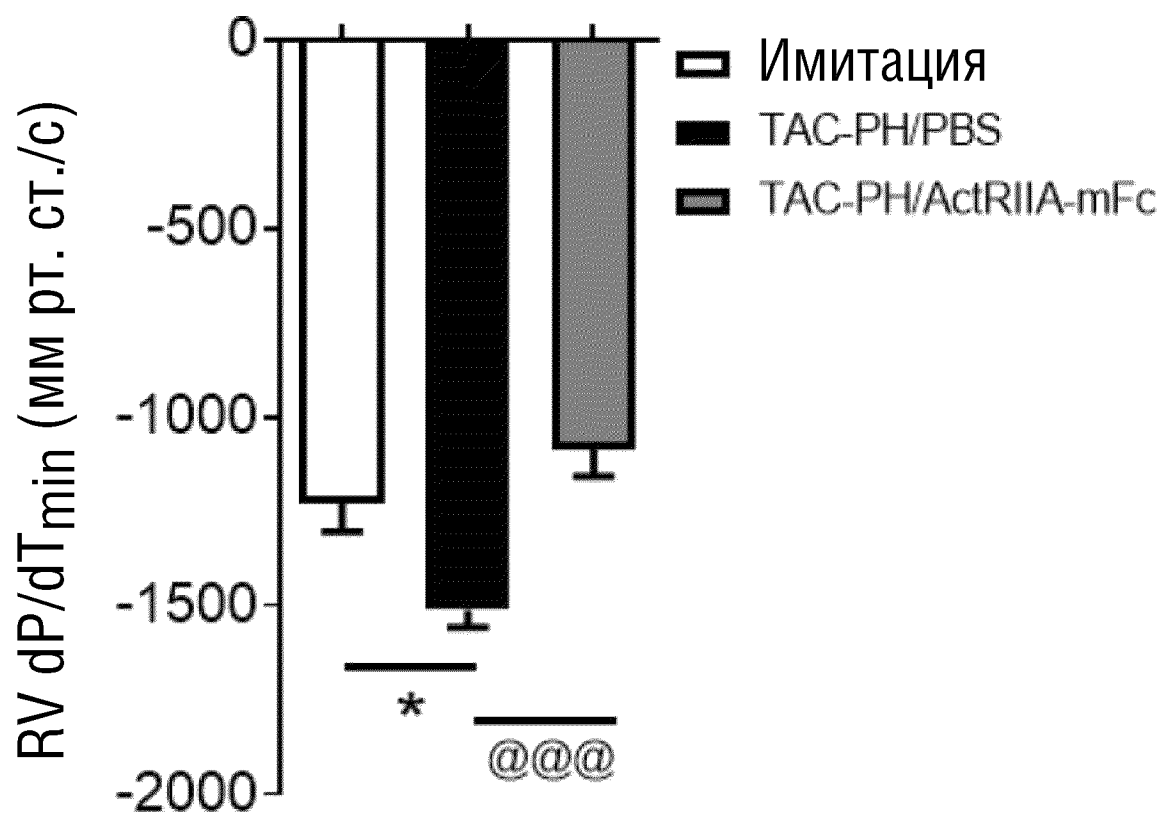
ФИГ.16



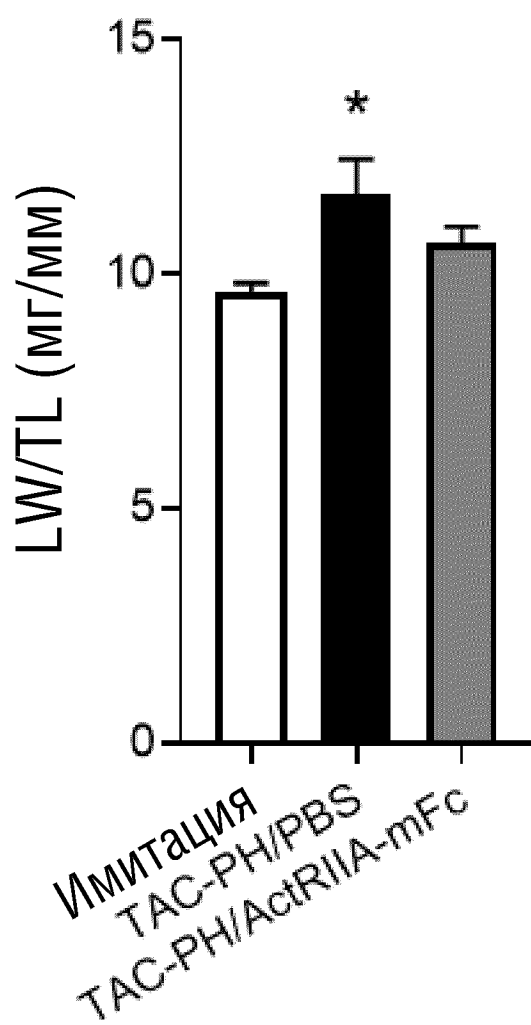
ФИГ.17



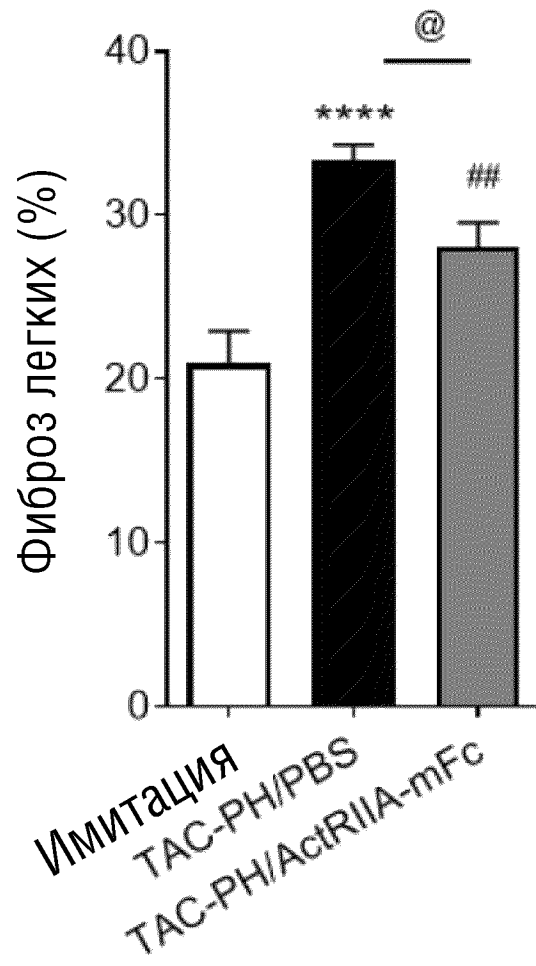
ФИГ.18



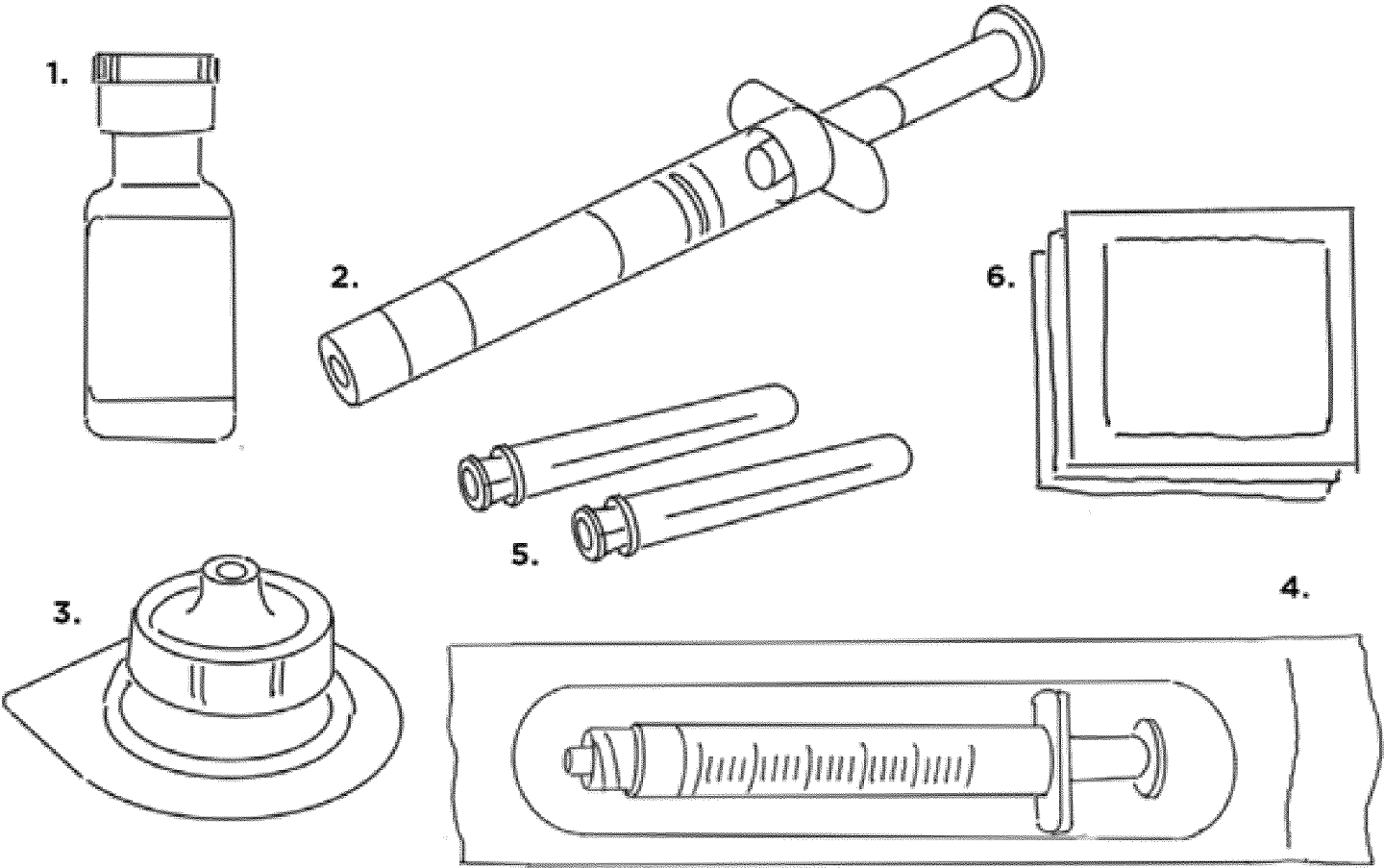
ФИГ.19



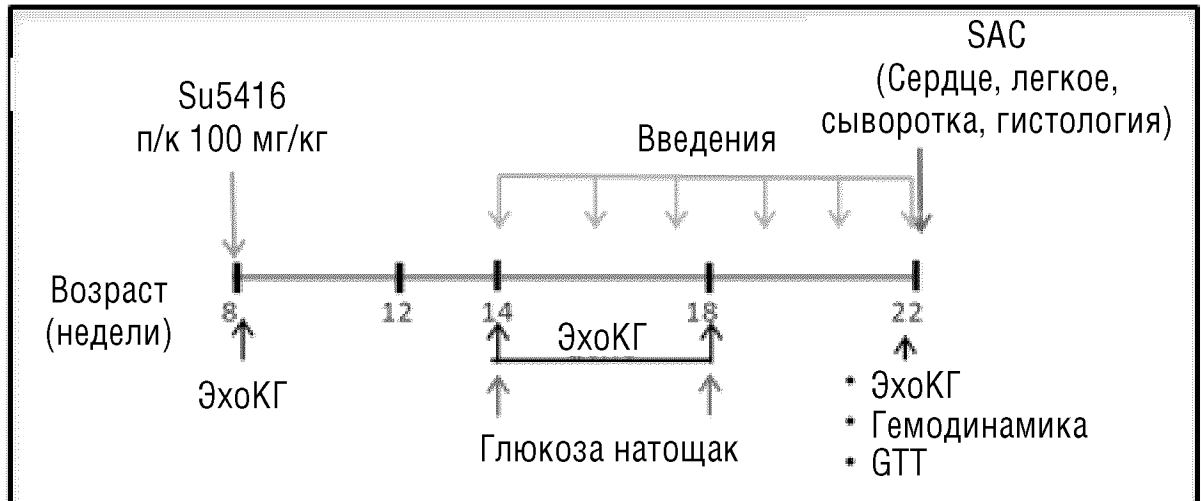
ФИГ.20



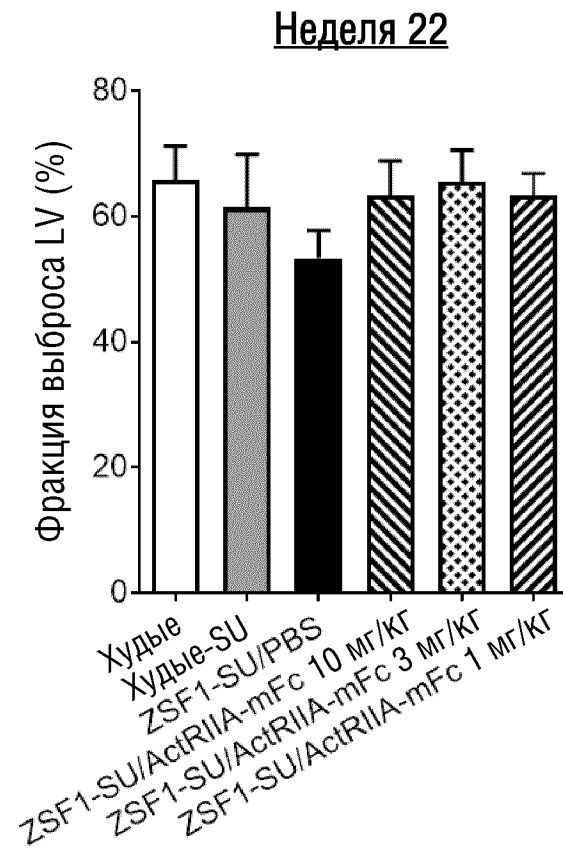
ФИГ.21



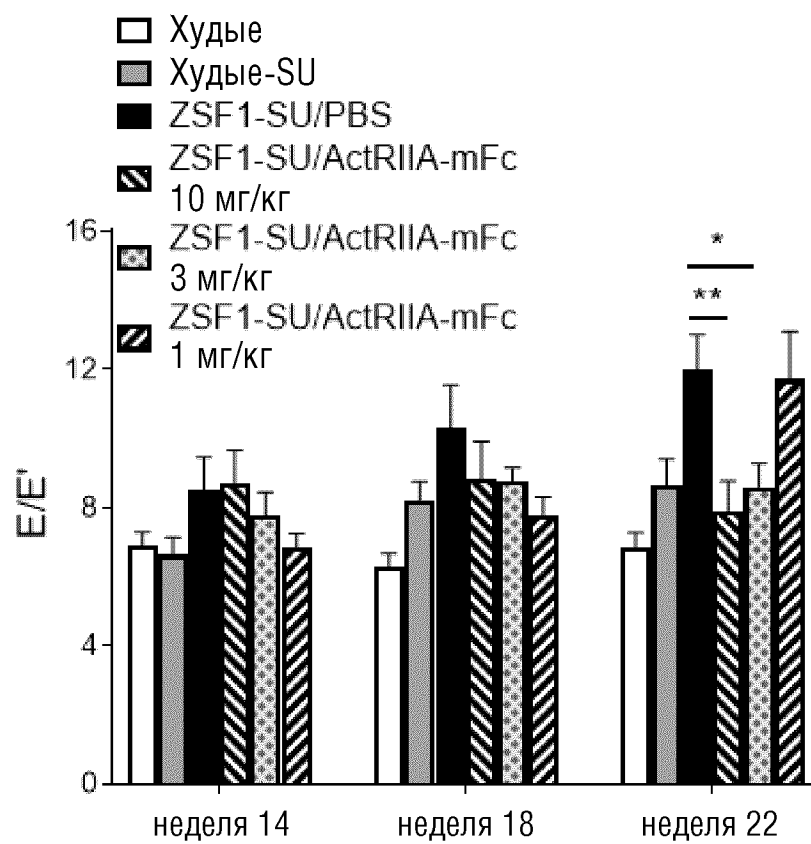
ФИГ.22



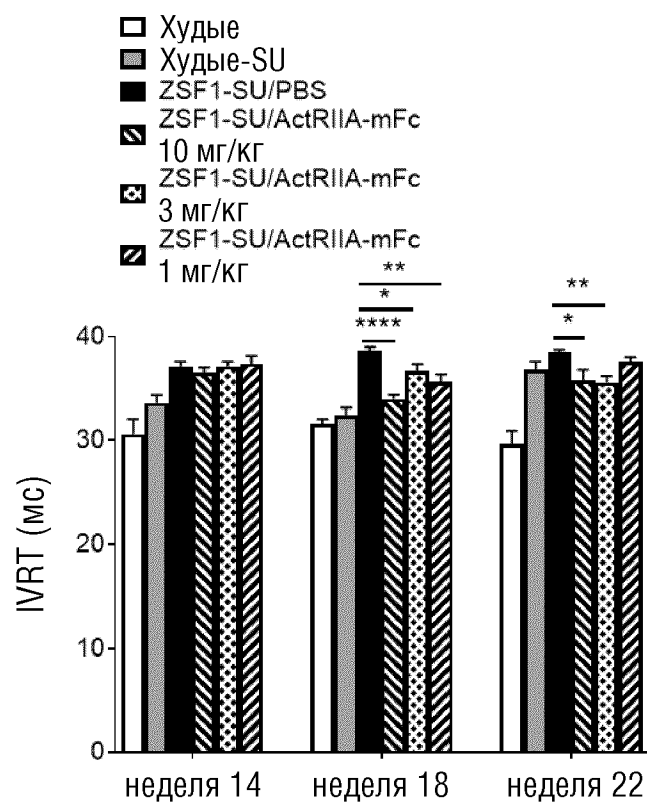
ФИГ.23



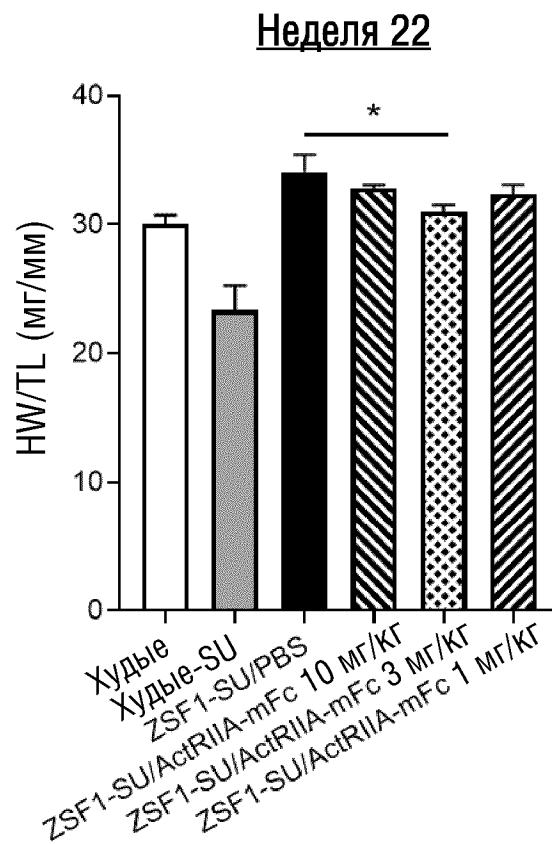
ФИГ.24



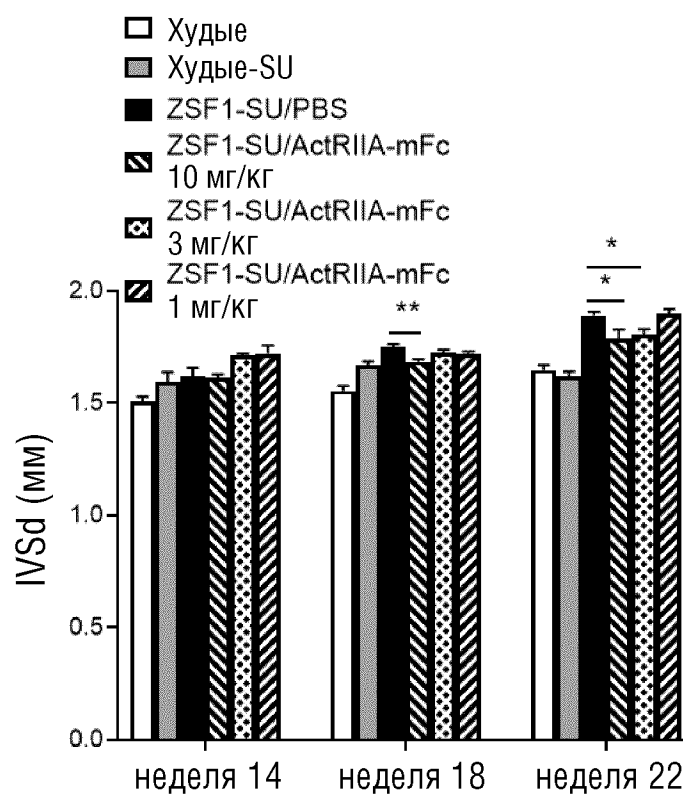
ФИГ.25



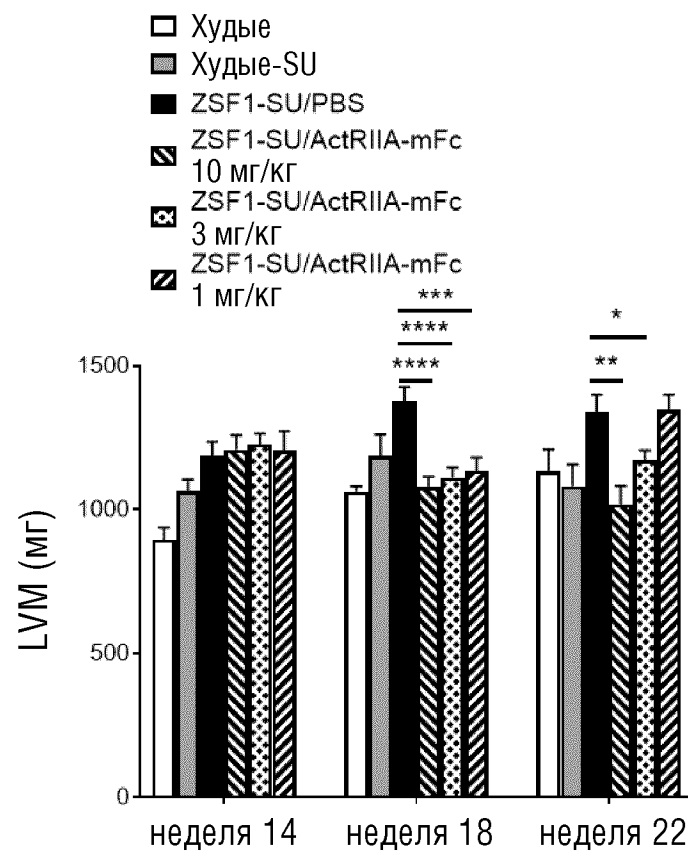
ФИГ.26



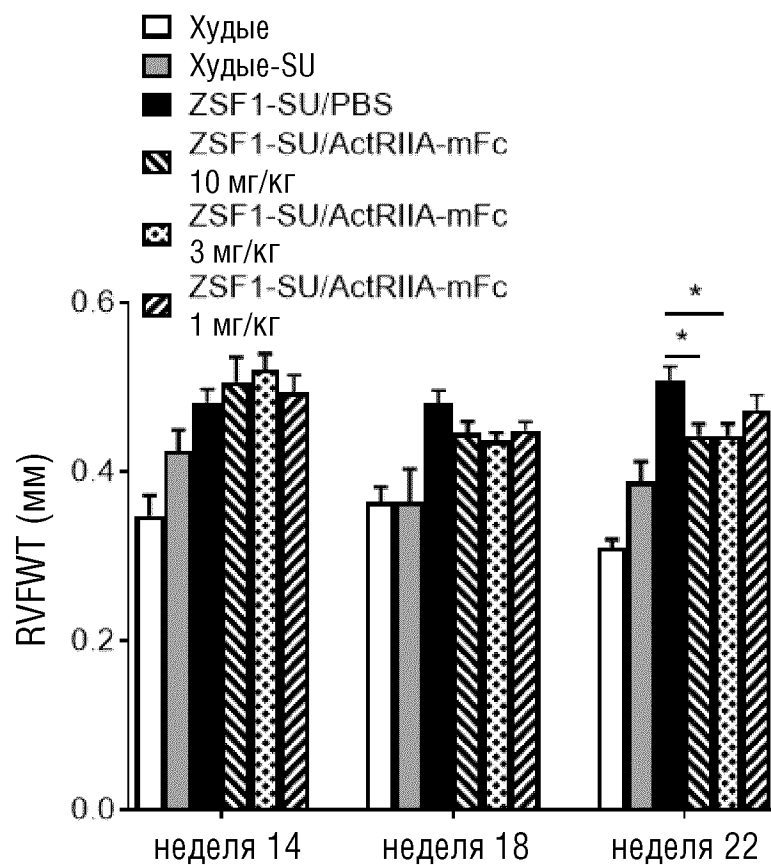
ФИГ.27



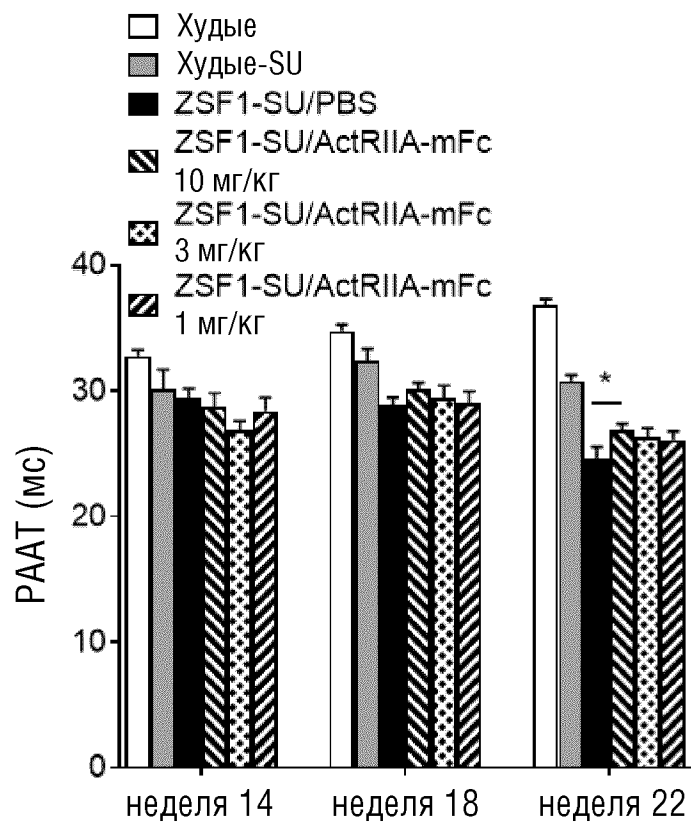
ФИГ.28



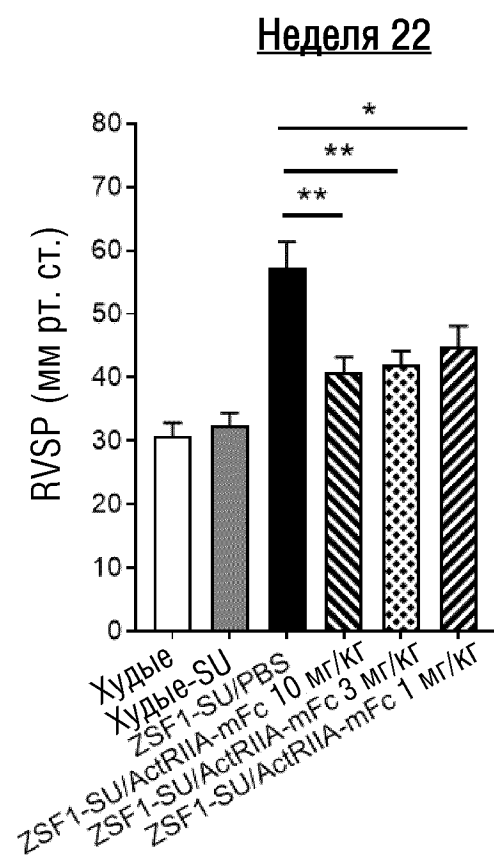
ФИГ.29



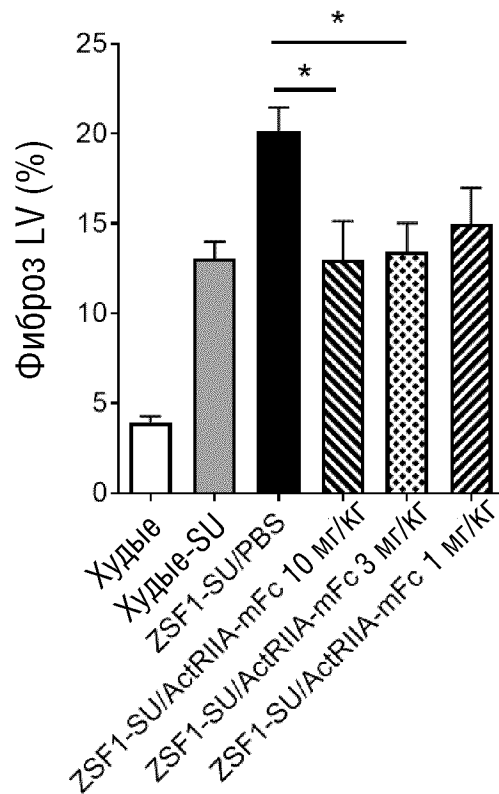
ФИГ.30



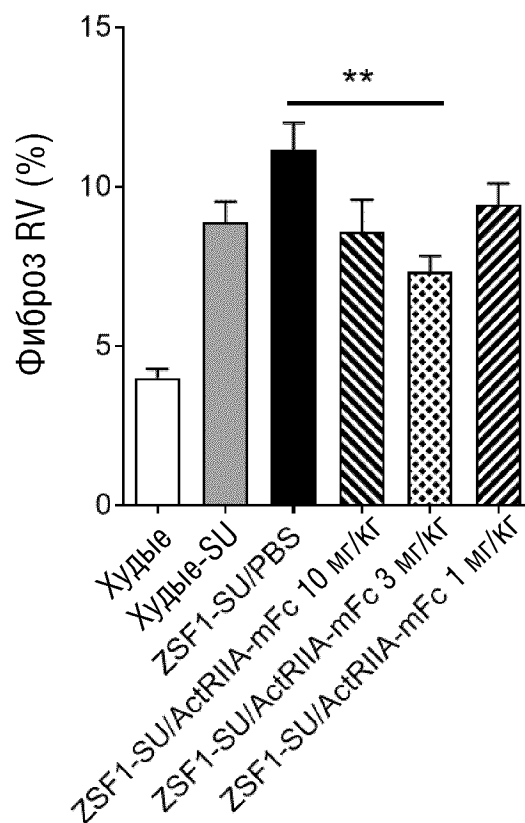
ФИГ.31



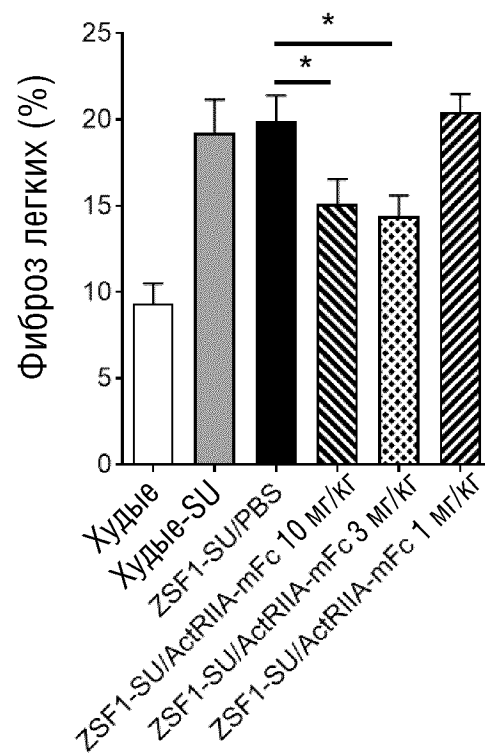
ФИГ.32



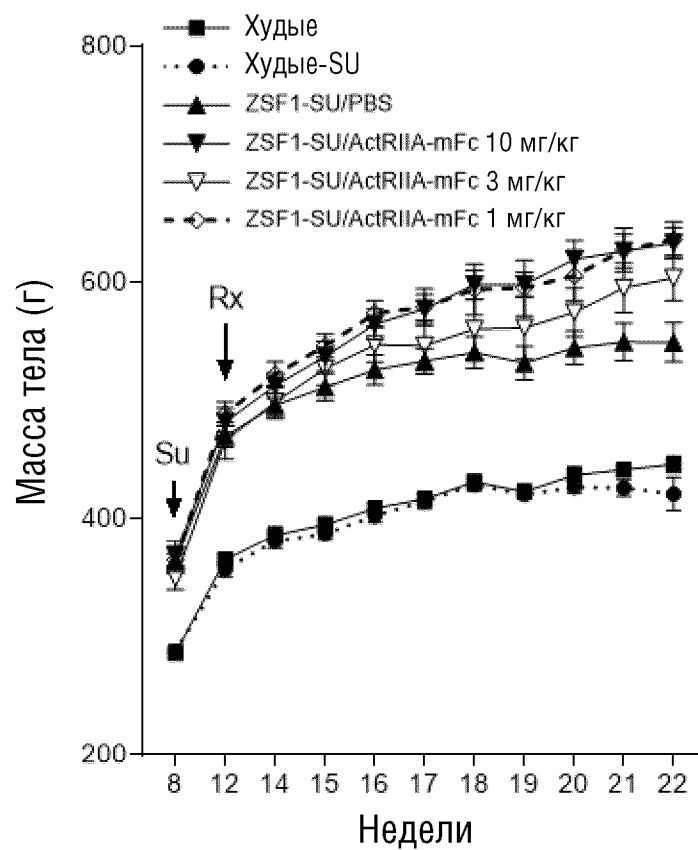
ФИГ.33



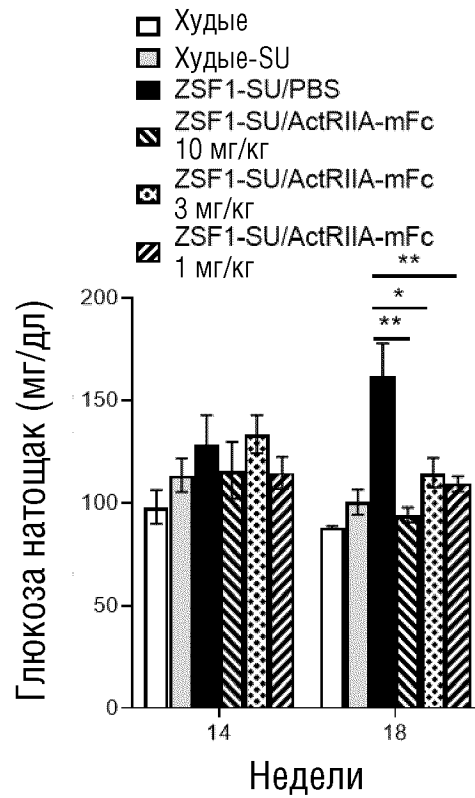
ФИГ.34



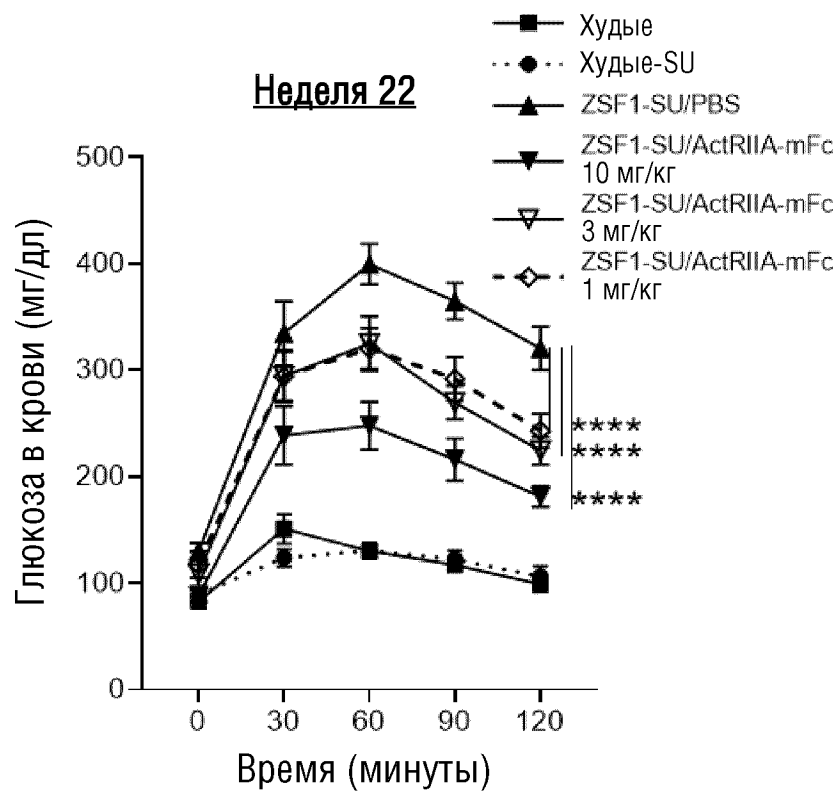
ФИГ.35



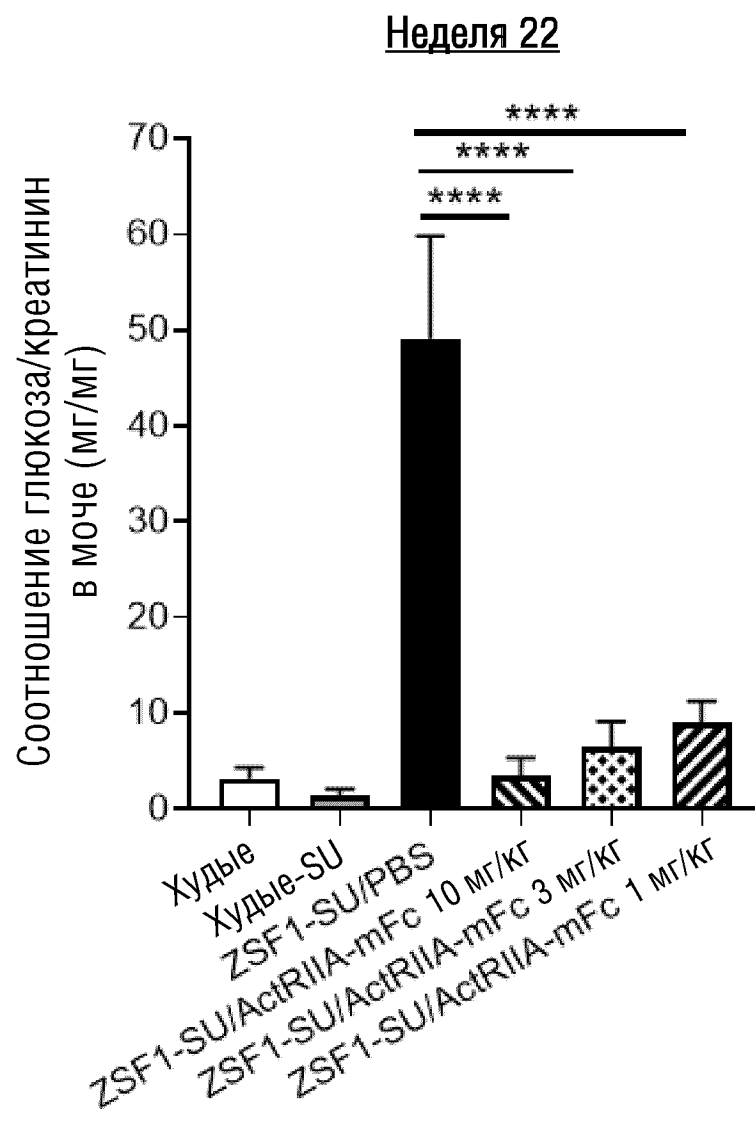
ФИГ.36



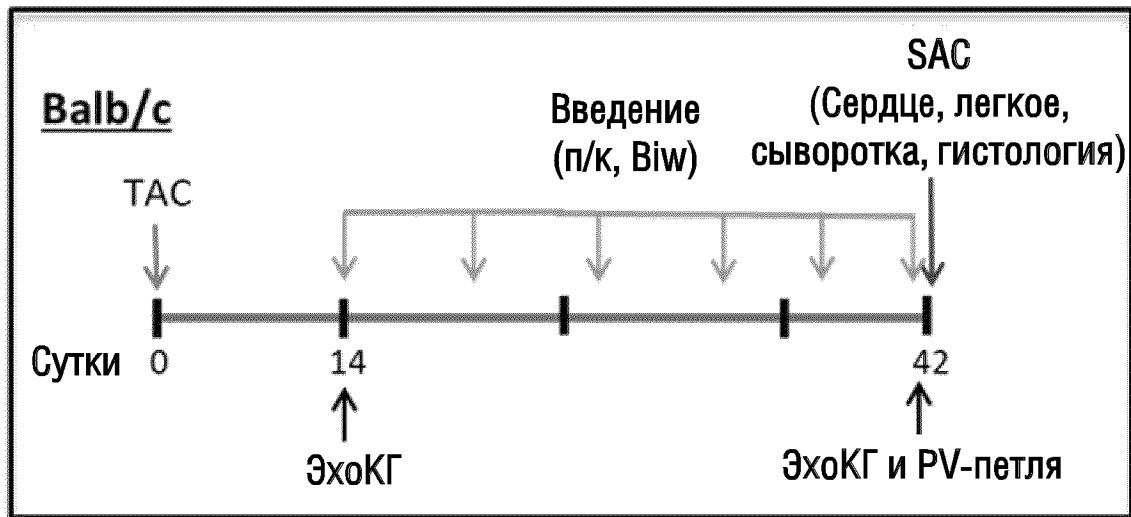
ФИГ.37



ФИГ.38

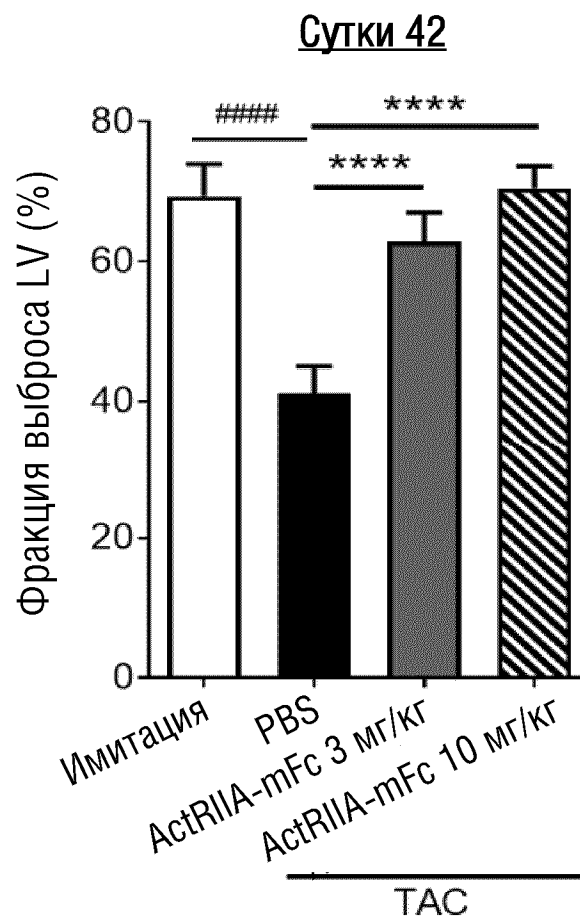


ФИГ.39

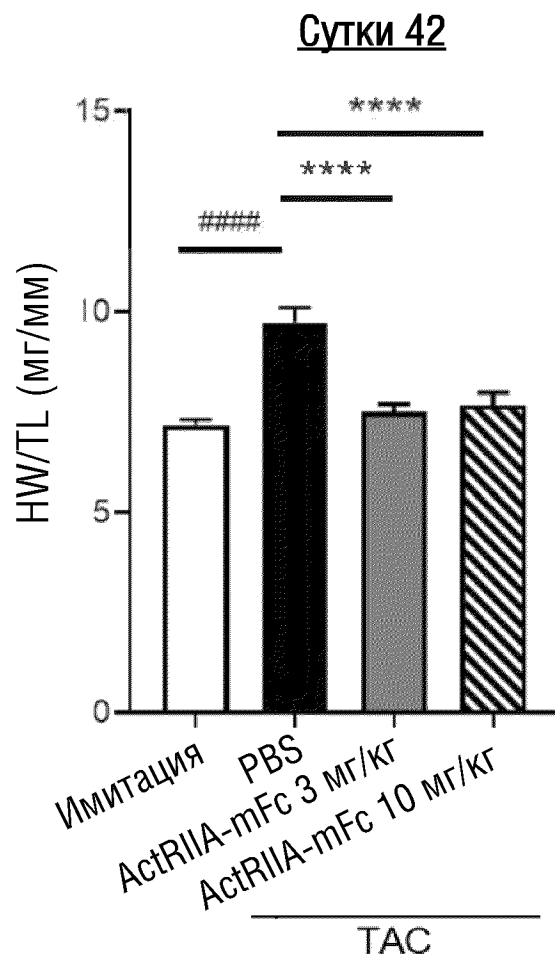


Rx: ActRIIA-mFc п/к, 3 и 10 мг/кг, Biw

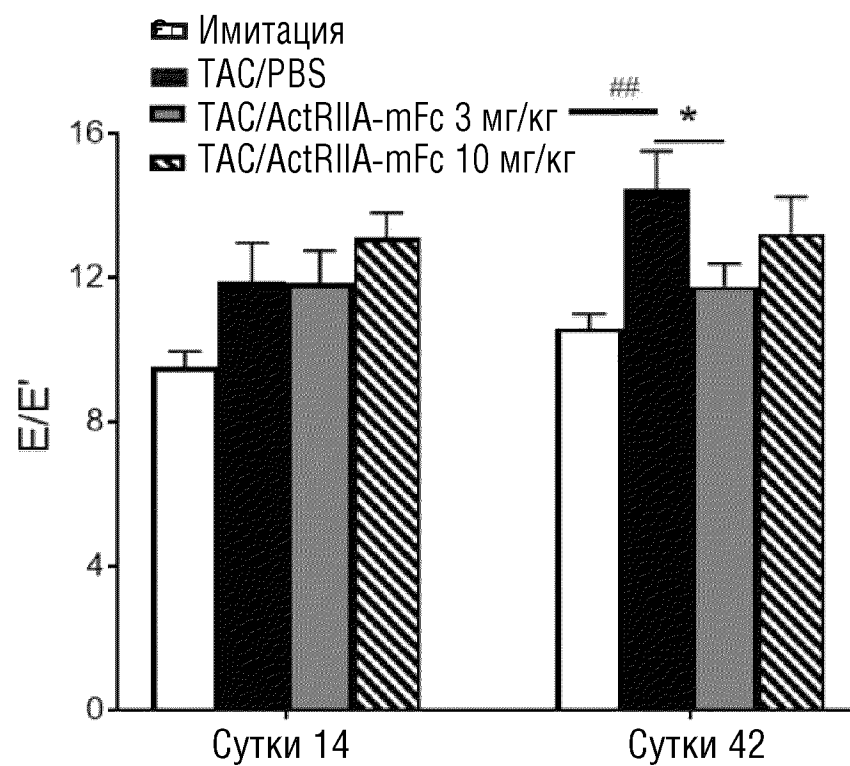
ФИГ.40



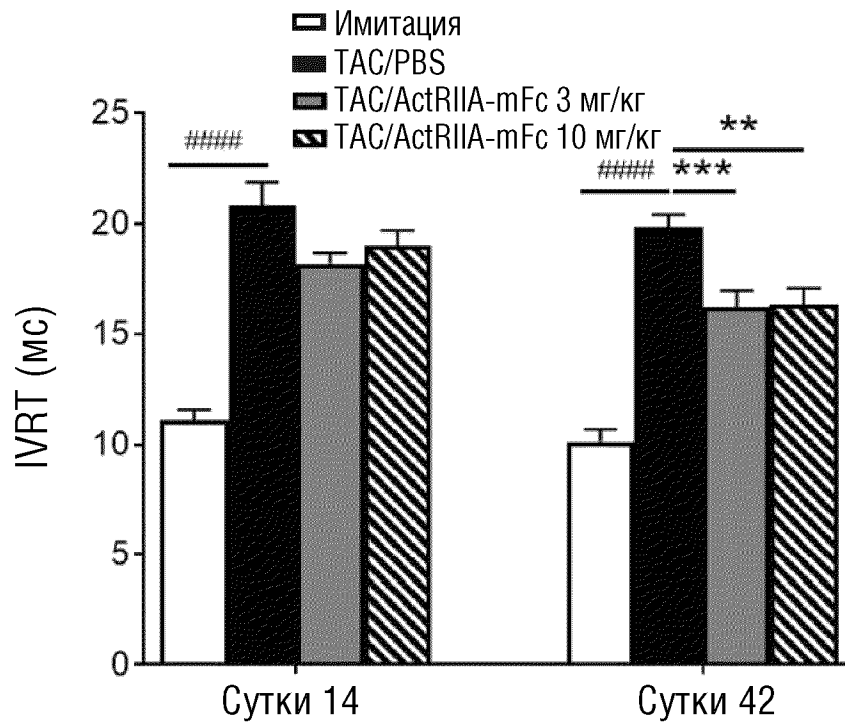
ФИГ.41



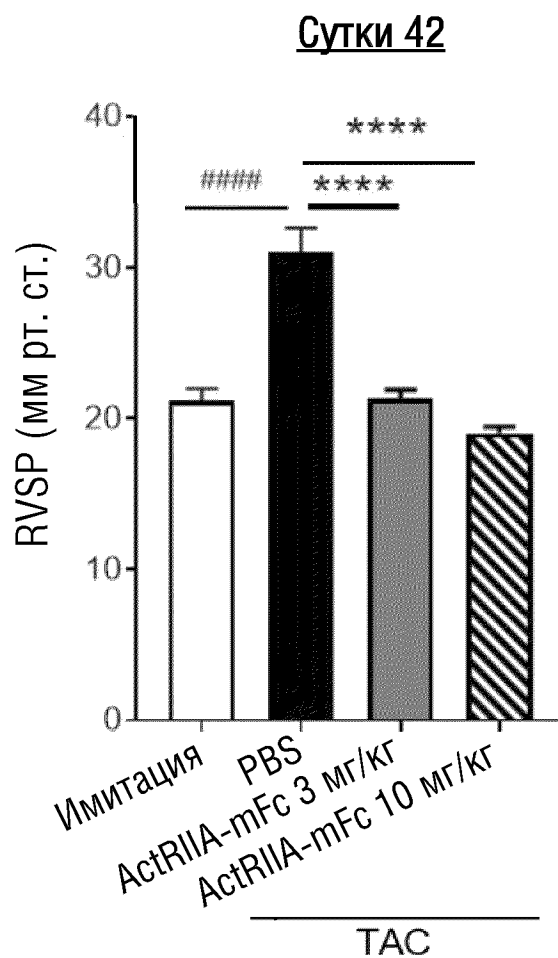
ФИГ.42



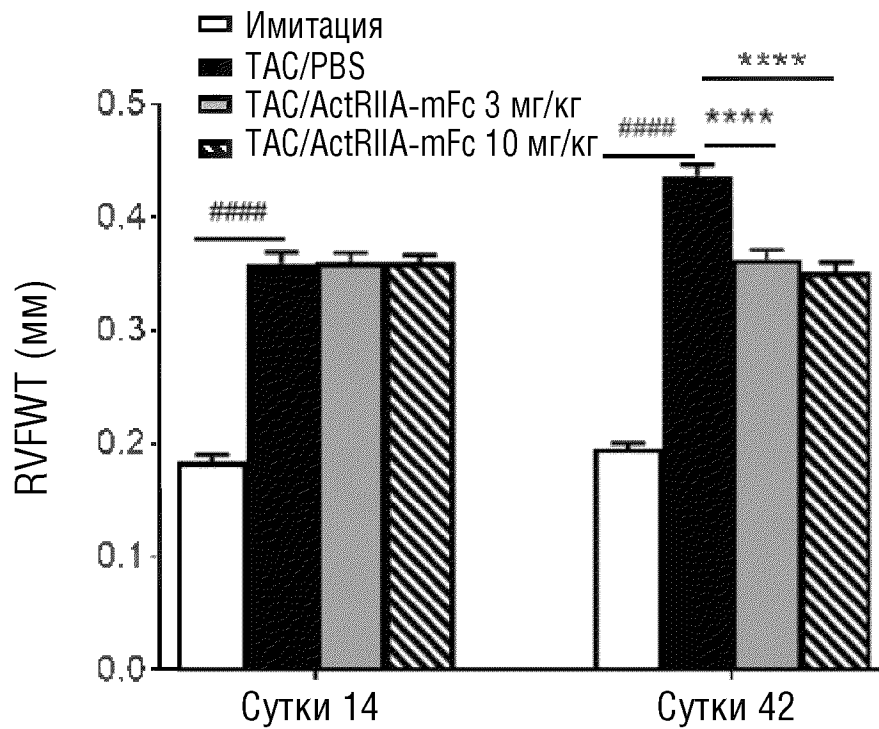
ФИГ.43



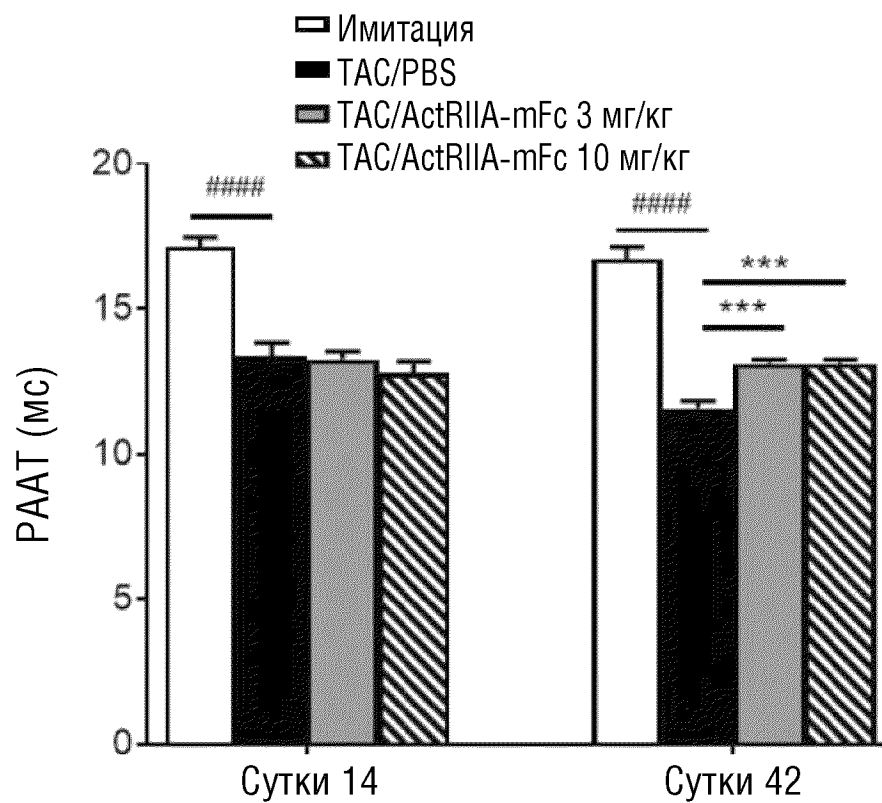
ФИГ.44



ФИГ.45

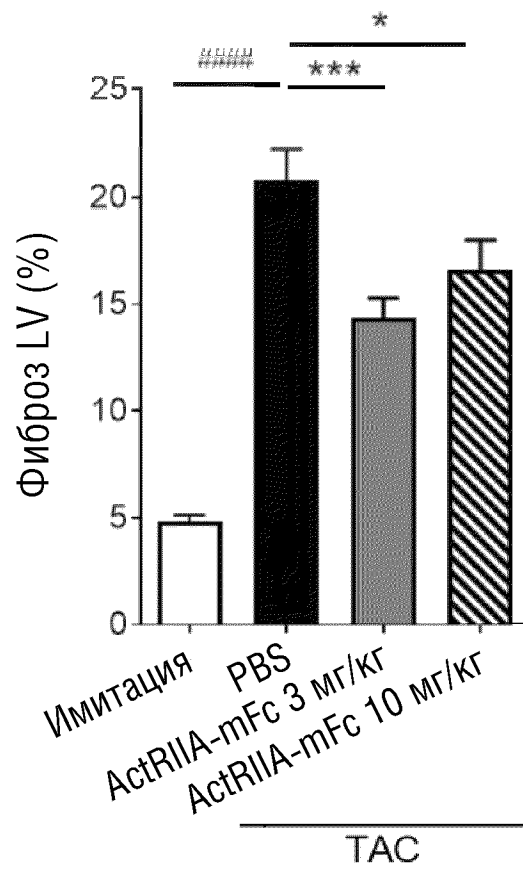


ФИГ.46

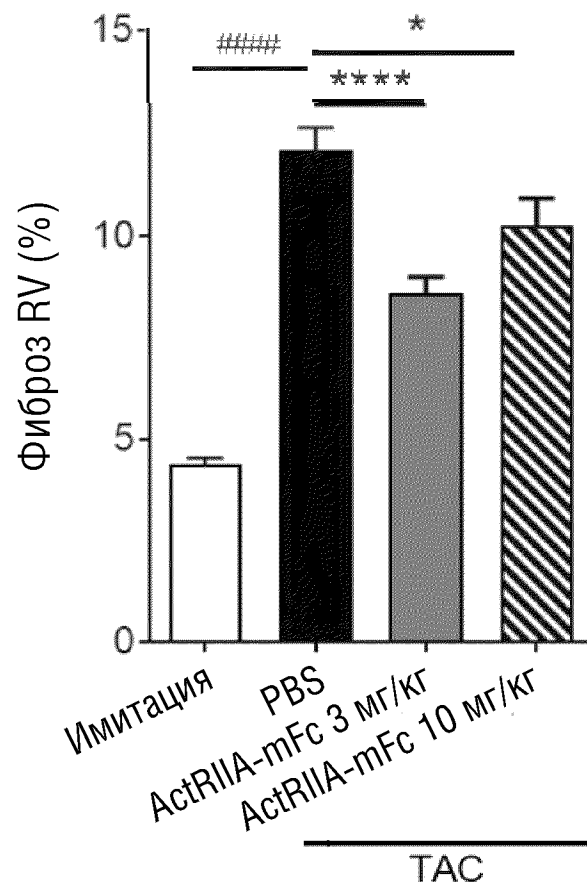


35/39

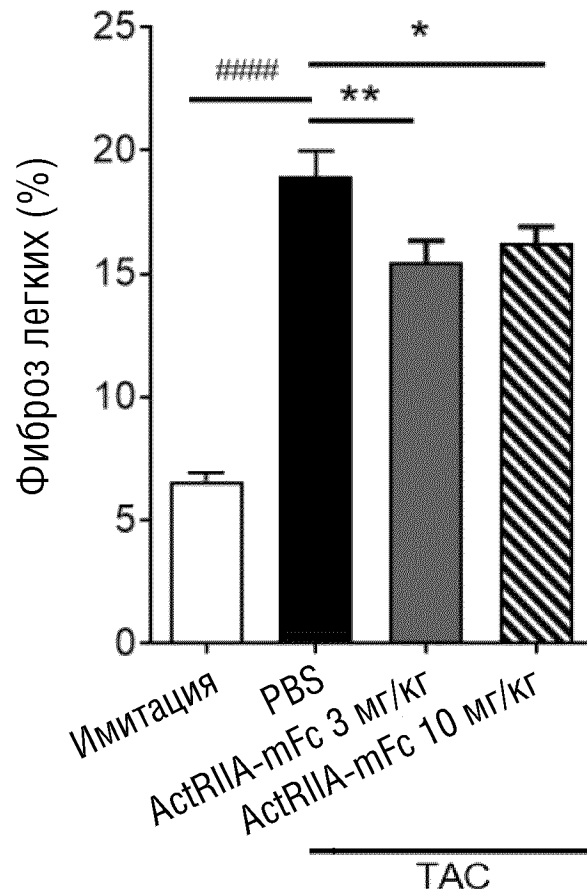
ФИГ.47



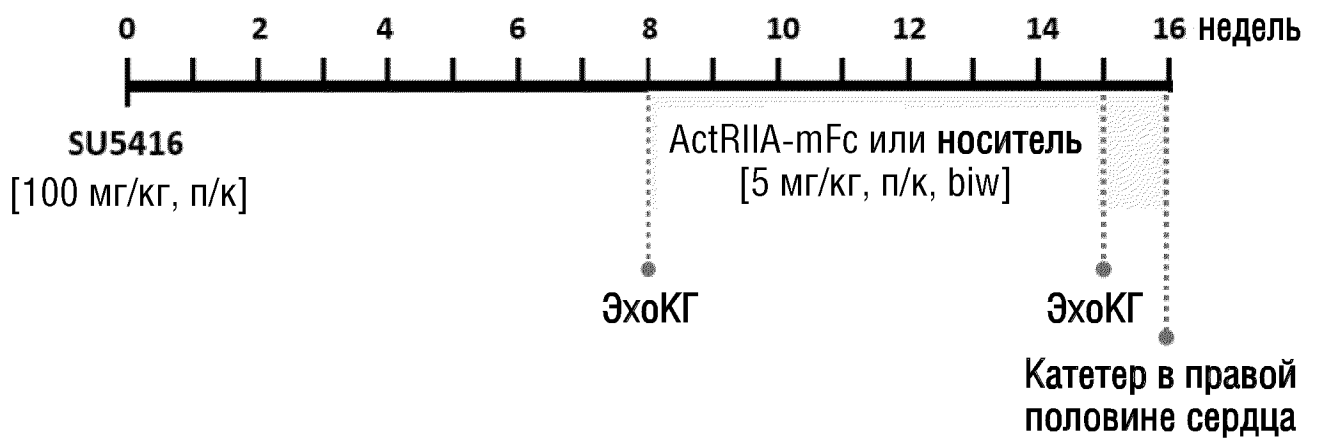
ФИГ.48



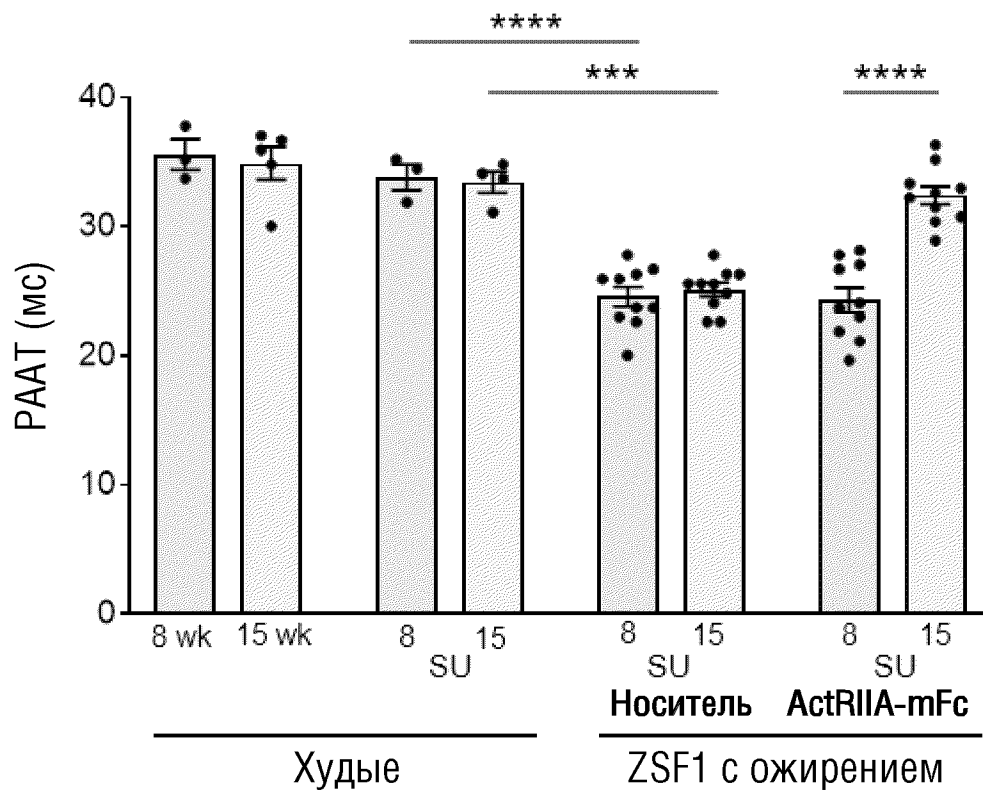
ФИГ.49



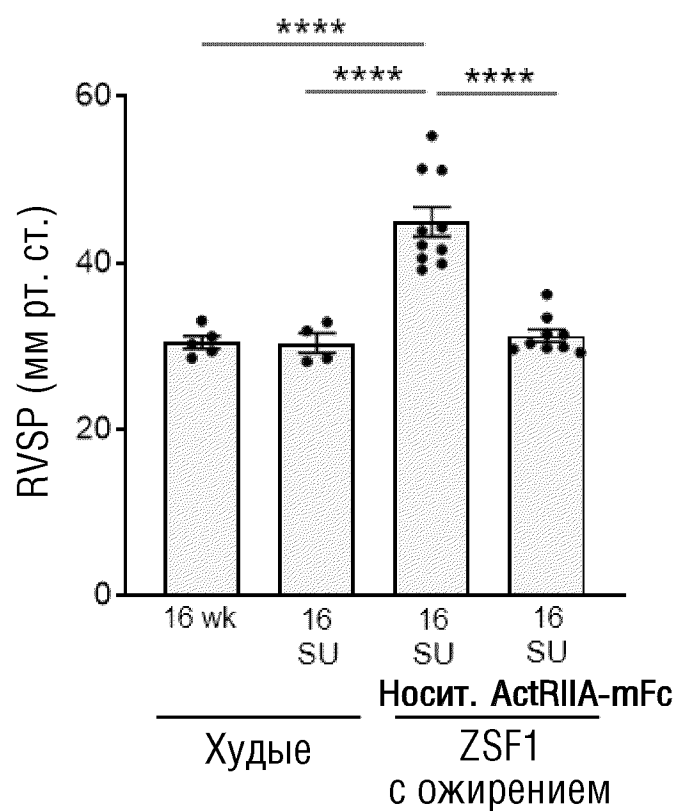
ФИГ.50



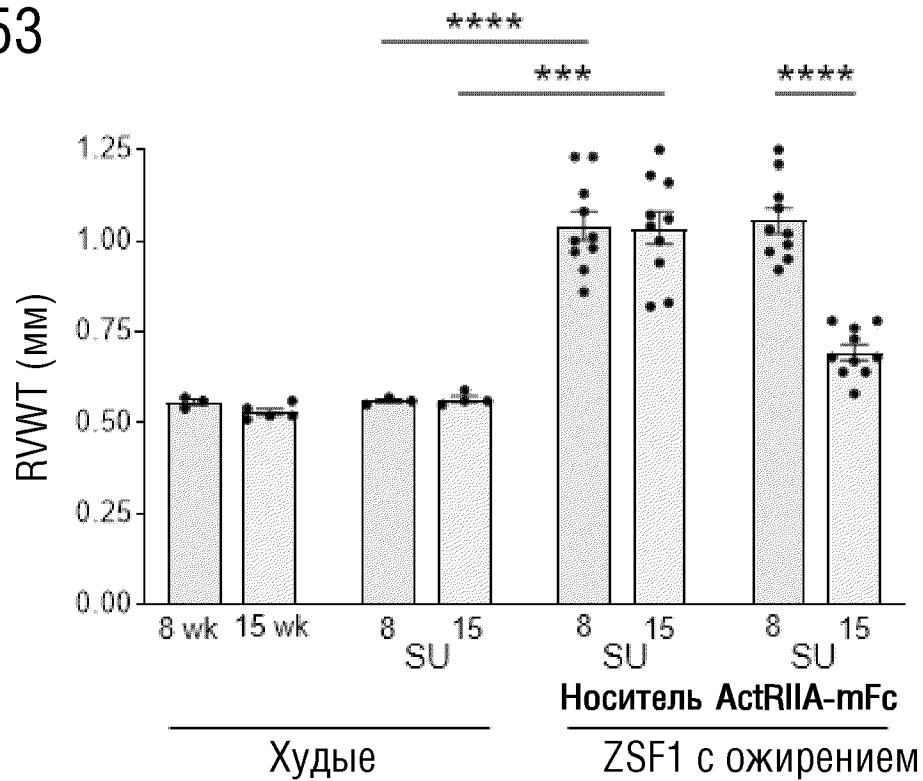
ФИГ.51



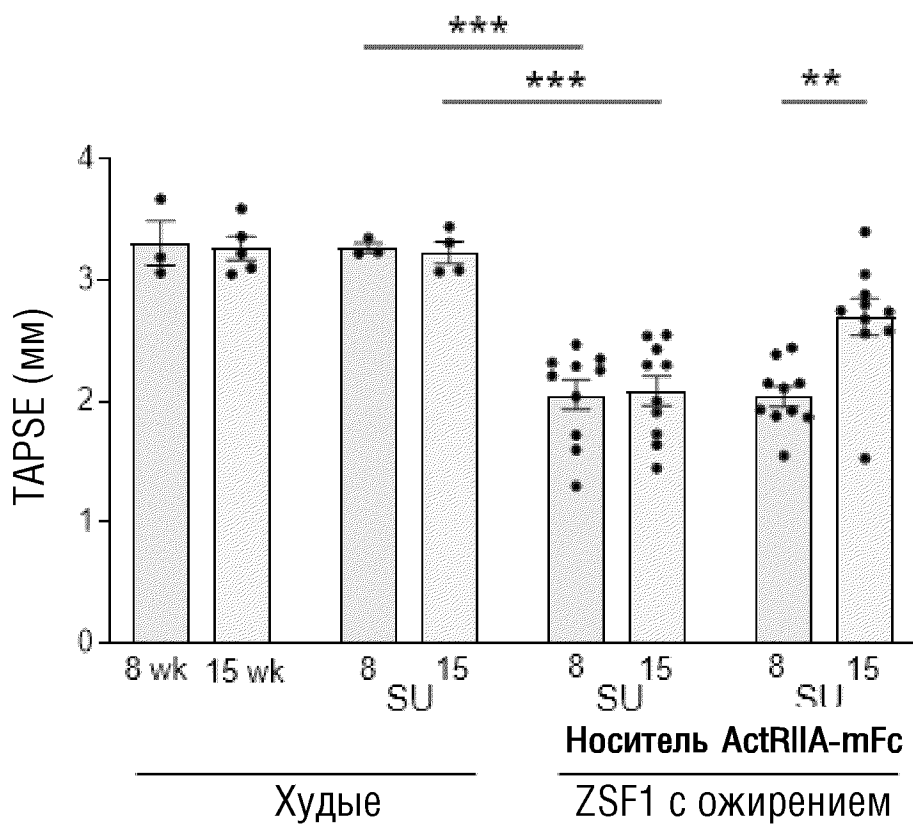
ФИГ.52



ФИГ.53



ФИГ.54



ФИГ.55

