

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390116 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.22

(22) Дата подачи заявки
2021.06.22

(51) Int. Cl. *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(54) БЕЛКИ ActRII ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (РАН)

(31) 63/042,722; 63/084,409; 63/112,513;
63/188,141

(32) 2020.06.23; 2020.09.28; 2020.11.11;
2021.05.13

(33) US

(86) PCT/US2021/038482

(87) WO 2021/262718 2021.12.30

(71) Заявитель:

АКСЕЛЕРОН ФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Де Оливейра Пена Джанет, Линде
Питер, Джоши Сачиндра, Ли Ганг,
Андре Патрик, Кумар Равиндра (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В некоторых аспектах изобретение относится к композициям и способам, содержащим полипептиды ActRII, для лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии, в частности для лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или более осложнений, связанных с легочной артериальной гипертензией.

A1

202390116

202390116

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576779EA/032

БЕЛКИ АСТРИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (РАН)

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По этой заявке испрашивается приоритет временных заявок на патент США с серийными номерами 63/042,722, поданной 23 июня 2020 г.; 63/084,409, поданной 28 сентября 2020 г.; 63/112,513, поданной 11 ноября 2020 г.; и 63/188,141, поданной 13 мая 2021 г. Описание вышеуказанных заявок настоящим полностью включено посредством ссылки.

Уровень техники

Легочная гипертензия (РН) представляет собой заболевание, характеризующееся повышением артериального давления в сосудах легких, включая легочные артерии, легочные вены и легочные капилляры. В общем, РН определяется как среднее давление в легочной артерии (mPAP) ≥ 20 мм рт. ст. в покое или ≥ 30 мм рт. ст. при физической 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, обмороки, периферические отеки (отек стопы, голеней или лодыжек), синюшность губ и кожи, боль в груди, стенокардию, легкое головокружение при физической нагрузке, непродуктивный кашель, учащенный пульс и сердцебиение. 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 осложнить многие виды операций или процедур и представлять собой проблему, связанную с высокой смертностью.

РН может быть сгруппирована на основе различных проявлений заболевания, имеющих сходство в патофизиологических механизмах, клинических проявлениях и терапевтических подходах [Simonneau et al., JACC 54(1):S44-54 (2009)]. Клиническая классификация РН была впервые предложена в 1973 г., и недавно обновленная клиническая классификация была одобрена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г. Согласно обновленной клинической классификации РН, выделяют пять основных групп РН: легочная артериальная гипертензия (РАН), характеризующаяся давлением заклинивания в легочной артерии (PAWP) ≤ 15 мм рт.ст.; РН из-за болезни левых отделов сердца (также известная как легочная венозная гипертензия или застойная сердечная недостаточность), характеризующаяся PAWP > 15 мм рт.ст.; РН вследствие заболеваний легких и/или гипоксии; РН из-за закупорки легочной артерии; и РН с неясной и/или многофакторной этиологией [Simonneau et al., JACC 54(1):S44-54 (2009); Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68 (2009)]. РАН далее классифицируется как идиопатическая РАН (ИРАН), спорадическое заболевание, при котором нет ни семейного анамнеза РАН, ни выявленного фактора риска; наследственная РАН; РАН, индуцированная

лекарственными средствами и токсинами; РАН, связанная с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, шистосомозом, хронической гемолитической анемией; и персистирующая РН новорожденных [Simonneau et al., (2019) Eur Respir J: 53:1801913]. Диагностика различных типов РН требует серии тестов.

В целом лечение РН зависит от причины или классификации РН. Если РН вызвана известным лекарственным средством или заболеванием, она известна как вторичная РН, и ее лечение обычно направлено на основное заболевание. Лечение легочной гипертензии группы 2 (*например*, венозной гипертензии) обычно включает оптимизацию функции левого желудочка путем введения диуретиков, бета-блокаторов и ингибиторов АСЕ, либо восстановление или замену митрального клапана или аортального клапана. Терапия РАН включает легочные вазодилататоры, дигоксин, диуретики, антикоагулянты и оксигенотерапию. Легочные вазодилататоры таргетируют различные пути, включая путь простаглицина (*например*, простаглицлины, включая внутривенный эпопростенол, подкожный или внутривенный трепростинил и ингаляционный илопрост), путь оксида азота (*например*, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, включая силденафил и тадалафил) и путь эндотелина-1 (*например*, антагонисты эндотелиновых рецепторов, включая пероральный бозентан и пероральный амбризентан) [Humbert, M. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 179:650-6 (2009); Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68 (2009)]. Тем не менее, современные методы лечения не обеспечивают излечения РН, и они не воздействуют непосредственно на ремоделирование сосудов и мускуляризацию кровеносных сосудов, наблюдаемые у многих пациентов с РН.

Существует высокая, неудовлетворенная потребность в эффективных терапиях легочной гипертензии. Соответственно, объектом настоящего описания является предложение способов лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РН, в частности, лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или нескольких связанных с РН осложнений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах, настоящее описание относится к способу лечения легочной артериальной гипертензии (РАН), включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 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 заканчивается 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, где полипептид вводят в диапазоне доз от 0,1 мг/кг до 2,0 мг/кг, и где введение указанного полипептида приводит к изменению одного или более из следующих гемодинамических или функциональных параметров: снижение резистентности легочных сосудов (PVR); увеличение расстояния 6-минутной ходьбы

(6MWD); снижение уровня N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP); профилактика или уменьшение прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, признанное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ); продвижение или усиление регрессии функционального класса легочной гипертензии, признанной ВОЗ; улучшение функции правого желудочка; улучшение давления в легочной артерии; и/или улучшение среднего давления в правом предсердии.

В некоторых аспектах, раскрытие относится к способу лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или более осложнений легочной артериальной гипертензии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного для пациента количества полипептида ActRII, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 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 заканчивается 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, где полипептид вводят в диапазоне доз от 0,1 мг/кг до 2,0 мг/кг, и где введение указанного полипептида приводит к изменению одного или более из следующих гемодинамических или функциональных параметров: снижение резистентности легочных сосудов (PVR); увеличение расстояния 6-минутной ходьбы (6MWD); снижение уровня N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP); профилактика или уменьшение прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, признанное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ); продвижение или усиление регрессии функционального класса легочной гипертензии, признанной ВОЗ; улучшение функции правого желудочка; улучшение давления в легочной артерии; и/или улучшение среднего давления в правом предсердии. В некоторых вариантах осуществления, одно или более осложнений легочной артериальной гипертензии выбраны из группы, состоящей из: пролиферации гладкой мускулатуры и/или эндотелиальных клеток в легочной артерии, ангиогенеза в легочной артерии, одышки, боли в груди, ремоделирования легочных сосудов, гипертрофии правого желудочков и легочного фиброза.

В некоторых аспектах, раскрытие относится к способу лечения легочной артериальной гипертензии (ПАН), включающему введение пациенту схемы дозирования терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 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 заканчивается 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, включающей первую дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида в течение первого периода времени, и последующее введение второй дозы от

0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления, введение указанного полипептида приводит к изменению одного или более из следующих гемодинамических или функциональных параметров: снижение резистентности легочных сосудов (PVR); увеличение расстояния 6-минутной ходьбы (6MWD); снижение уровня N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP); профилактика или уменьшение прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, признанное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ); продвижение или усиление регрессии функционального класса легочной гипертензии, признанной ВОЗ; улучшение функции правого желудочка; улучшение давления в легочной артерии; и/или улучшение среднего давления в правом предсердии. 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, второй период времени составляет по меньшей мере 21 неделю. 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, вторая доза превышает первую дозу. В некоторых вариантах осуществления, первая доза находится в диапазоне от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг, за которой следует вторая доза в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, первая доза составляет приблизительно 0,3 мг/кг, за которой следует вторая доза приблизительно 0,7 мг/кг.

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% или по меньшей мере на 50%). В некоторых вариантах осуществления, способ снижает PVR пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, снижение PVR является результатом снижения среднего давления в легочной артерии. В некоторых вариантах осуществления, способ увеличивает тест 6-минутной ходьбы пациента. В некоторых вариантах осуществления, способ увеличивает тест 6-минутной ходьбы 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 увеличивает тест 6-минутной ходьбы пациента по меньшей мере на 30 метров. 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 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 предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии от функционального класса I до класса II легочной гипертензии, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии от функционального класса II до класса III легочной гипертензии, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии от функционального класса III до класса IV легочной гипертензии, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ способствует или усиливает регресс функционального класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ способствует или усиливает регрессию функционального класса легочной гипертензии с класса IV на класс III легочной гипертензии, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ способствует или увеличивает регрессию функционального класса легочной гипертензии с класса III на класс II легочной гипертензии, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ способствует или увеличивает регрессию функционального класса легочной гипертензии от класса II к классу I легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

В некоторых вариантах осуществления, способ улучшает функцию правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления, улучшение функции правого желудочка обусловлено увеличением фракционного изменения площади правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления, улучшение функции правого желудочка обусловлено уменьшением гипертрофии правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления, улучшение функции правого желудочка обусловлено увеличением фракции выброса. В некоторых вариантах осуществления, улучшение функции правого желудочка обусловлено увеличением изменения площади фракции правого желудочка и фракции выброса.

В некоторых вариантах осуществления, способ улучшает давление в легочной артерии у пациента. В некоторых вариантах осуществления, улучшение давления в легочной артерии представляет собой снижение среднего давления в легочной артерии (mPAP). В некоторых вариантах осуществления, 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%). В некоторых вариантах осуществления, 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.). В некоторых вариантах осуществления, способ улучшает среднее давление в правом предсердии (mRAP) у пациента. В некоторых вариантах осуществления, улучшение mRAP представляет собой снижение mRAP. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает mRAP 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, способ снижает mRAP у пациента по меньшей мере на 1 мм рт.ст. (например, по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм рт.ст.).

В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет резистентность легочных сосудов (PVR) больше или равно 3 единицам Вуда. В некоторых вариантах осуществления, пациенту имеет значение теста 6-минутной ходьбы от 150 до 550 метров. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдаются повышенные уровни NT-proBNP по сравнению со здоровым пациентом. В некоторых вариантах осуществления, уровень NT-proBNP у пациента составляет 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, у пациента повышены уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) по сравнению со здоровым пациентом. В некоторых вариантах осуществления, уровень BNP у пациента составляет 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 80%). В некоторых вариантах осуществления, способ снижает уровни BNP до нормальных уровней (*т.е.* <100 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется среднее давление в легочной артерии (mRAP), выбранное из группы, состоящей из: mRAP по меньшей мере 20 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 25 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 30 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 35 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 40 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 45 мм рт.ст.; и mRAP по меньшей мере 50 мм рт. В некоторых вариантах осуществления, среднее давление в правом предсердии (mRAP) у пациента выбрано из группы, состоящей из: mRAP по меньшей мере 5 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 6 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 8 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 10 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 12 мм рт.ст.; mRAP по меньшей мере 14 мм рт.ст.; и mRAP по меньшей мере 16 мм рт.

В некоторых вариантах осуществления, РАН представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию (РАН). В некоторых вариантах осуществления, РАН представляет собой наследственную РАН. В некоторых вариантах осуществления, РАН представляет собой РАН, индуцированную лекарственным средством или токсином. В некоторых вариантах осуществления, РАН представляет собой РАН, связанную с простыми врожденными системно-легочными шунтами по меньшей мере через 1 год после восстановления шунта. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет легочную гипертензию функционального класса II или класса III в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет легочную гипертензию функционального класса I, класса II, класса III или класса IV, признанную Всемирной организацией здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления,

пациент имеет легочную гипертензию функционального класса I, класса II, класса III или класса IV в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет легочную гипертензию функционального класса IV в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления, способ увеличивает выживаемость пациента без трансплантации. В некоторых вариантах осуществления, способ увеличивает выживаемость пациента без трансплантации 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, способ уменьшает гипертрофию правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления, способ уменьшает 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%). В некоторых вариантах осуществления, способ уменьшает гипертрофию гладкой мускулатуры у пациента. В некоторых вариантах осуществления, способ уменьшает гипертрофию гладкой мускулатуры 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, способ снижает мышечную массу легочных артериол у пациента. В некоторых вариантах осуществления, 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%).

В некоторых вариантах осуществления, способ повышает работоспособность пациента. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает индекс одышки Борга (BDI) пациента. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает BDI пациента по меньшей мере на 0,5 индексных пункта (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 пунктов). В некоторых вариантах осуществления, у пациента снижена функция почек. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно улучшает функцию почек. В некоторых вариантах осуществления, способ задерживает клиническое ухудшение легочной артериальной гипертензии. В некоторых вариантах осуществления, способ задерживает клиническое ухудшение легочной артериальной гипертензии в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает риск госпитализации по поводу одного или более осложнений, связанных с легочной артериальной гипертензией. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает риск заболеваемости одним или более осложнениями, связанными с легочной артериальной гипертензией. В некоторых вариантах осуществления, заболеваемость включает изменение одного или более из следующих признаков: повышенная потребность в трансплантации легкого и/или сердца; необходимость начать спасательную терапию известным лечением РАН; необходимость повысить простациклин по меньшей мере на

10%; необходимость предсердной септостомии; госпитализация по поводу РАН на по меньшей мере 24 часа; и ухудшение РАН. В некоторых вариантах осуществления, ухудшение РАН включает ухудшение функционального класса по ВОЗ и снижение 6MWD по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает риск смерти, связанный с легочной артериальной гипертензией. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает риск смерти, связанный с легочной артериальной гипертензией, по меньшей мере, на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере 50%). В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет уровень гемоглобина от >8 до <15 г/дл. В некоторых вариантах осуществления, уровни гемоглобина пациента составляют <18 г/дл.

В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 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 на по меньшей мере 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 Fc дополнительно содержит линкерный домен, расположенный между доменом полипептида 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: 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, полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 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, которая на по меньшей мере 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 некоторых вариантах осуществления, полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В

некоторых вариантах осуществления, полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид является лиофилизированным. В некоторых вариантах осуществления, полипептид является растворимым. В некоторых вариантах осуществления, полипептид вводят пациенту с помощью подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, полипептид вводят пациенту каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления, полипептид вводят пациенту каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII вводят пациенту каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII вводят пациенту каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления, полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса. В некоторых вариантах осуществления, полипептид является гликозилированным. В некоторых вариантах осуществления, полипептид имеет профиль гликозилирования, который можно получить путем экспрессии в клетке яичника китайского хомячка. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII связывается с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из активина А, активина В и GDF11. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII связывается с активином и/или GDF11. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII дополнительно связывается с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из: BMP10, GDF8 и BMP6.

В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII вводят в дозе от 0,1 мг/кг до 2,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII вводят в дозе 0,3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII вводят в дозе 0,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение пациенту дополнительного активного агента и/или поддерживающей терапии. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный активный агент и/или поддерживающая терапия выбраны из группы, состоящей из: бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторов ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), диуретиков, гиполипидемических препаратов, блокаторов эндотелина, ингибиторов PDE5, простаглицлинов или устройства поддержки левого желудочка (LVAD). В некоторых вариантах осуществления, дополнительный активный агент и/или поддерживающая терапия выбраны из группы, состоящей из: простаглицлина и его производных (например, эпопростенола, трепростинила и илопроста); агонистов рецептора простаглицлина (например, селексипага); антагонистов эндотелиновых рецепторов (например, телена, амбризентана, мацитентана и бозентана); блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипина, дилтиазема и нифедипина); антикоагулянтов (например, варфарина); диуретиков; оксигенотерапии; предсердной септостомии; легочной тромбэндартерэктомии; ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (например, силденафила и тадалафила); активаторов растворимой гуанилатциклазы

(например, цинацигуата и риоцигуата); ингибиторов ASK-1 (например, CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-нафто[1,2,3-де]хинилин-2,7-дионон, NQDI-1; 2-тиоксо-тиазолидинон, 5-бром-3-(4-оксо-2-тиоксо-тиазолидин-5-илиден)-1,3-дигидро-индол-2-она); антагонистов NF-κB (например, dh404, CDDO-эпоксида; 2,2-дифторпропионамида; C28-имидазола (CDDO-Im); 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овой кислоты (CDDO); 3-ацетилолеаноловой кислоты; 3-трифторацетилолеаноловой кислоты; 28-метил-3-ацетилолеанана, 28-метил-3-трифторацетилолеанана, 28-метилоксиолеаноловой кислоты, SZC014, SCZ015, SZC017, ПЭГилированных производных олеаноловой кислоты, 3-O-(бета-D-глюкопиранозил)олеаноловой кислоты, 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-O-[αL-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-O-[альфа-L-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-β-D-глюкопиранозилолеаноловой кислоты; 3-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS1); олеаноловой кислоты 3-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS2); метил-3,11-диоксоолеан-12-ен-28-олата (ДИОКСОЛА); ZCVI₄ -2; бензил-3-дегидрокси-1,2,5-оксадиазоло[3',4':2,3]олеанолата); вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) или трансплантации легких и/или сердца. В некоторых вариантах осуществления, пациента лечили одним или более агентами, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агонистов рецепторов простациклина и антагонистов рецепторов эндотелина. В некоторых вариантах осуществления, один или более агентов выбраны из группы, состоящей из бозентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексипага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбризентана и тадалафила. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение одного или более агентов, выбранных из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агонистов рецепторов простациклина и антагонистов рецепторов эндотелина. В некоторых вариантах осуществления, один или более агентов выбран из группы, состоящей из бозентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексипага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбризентана и тадалафила. В некоторых вариантах осуществления, пациента лечили одним или более вазодилаторами перед введением полипептида. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение одного или более вазодилаторов. В некоторых вариантах осуществления, один или более вазодилаторов выбраны из группы, состоящей из простациклина, эпопростенола и силденафила. В некоторых вариантах осуществления, вазодилатор представляет собой простациклин.

В некоторых вариантах осуществления, пациент получает один или более видов лечения РАН. В некоторых вариантах осуществления, одна или более терапий для лечения РАН выбраны из группы, состоящей из: простациклина и его производных (например, эпопростенола, трепростинила и илопроста); агонистов рецептора простациклина (например, селексипага); антагонистов эндотелиновых рецепторов (например, телина, амбризентана, мацитентана и бозентана); блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипина, дилтиазема и нифедипина); антикоагулянтов (например, варфарина); диуретиков; оксигенотерапии; предсердной септостомии; легочной тромбэндартерэктомии; ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (например, силденафила и тадалафила); активаторов растворимой гуанилатциклазы (например, цинацигуата и риоцигуата); ингибиторов ASK-1 (например, СИА; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3Н-нафто[1,2,3-де]хинилин-2,7-дионон, NQDI-1; 2-тиоксо-тиазолидинов, 5-бром-3-(4-оксо-2-тиоксо-тиазолидин-5-илиден)-1,3-дигидро-индол-2-она); антагонистов NF-κB (например, dh404, CDDO-эпоксида; 2,2-дифторпропионамида; C28-имидазола (CDDO-Im); 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овой кислоты (CDDO); 3-ацетилолеаноловой кислоты; 3-трифторацетилолеаноловой кислоты; 28-метил-3-ацетилолеанана, 28-метил-3-трифторацетилолеанана, 28-метилоксиолеаноловой кислоты, SZC014, SCZ015, SZC017, ПЭГилированных производных олеаноловой кислоты, 3-О-(бета-D-глюкопиранозил)олеаноловой кислоты, 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-О-[αL-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[альфа-L-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-β-D-глюкопиранозилолеаноловой кислоты; 3-О-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS1); олеаноловой кислоты 3-О-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS2); метил-3,11-диоксоолеан-12-ен-28-олата (ДИОКСОЛА); ZCVI₄ -2; бензил-3-дегидрокси-1,2,5-оксадиазоло[3',4':2,3]олеанолата); вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) или трансплантации легких и/или сердца.

В некоторых аспектах, раскрытие относится к способу лечения или профилактики ремоделирования сердечно-легочной системы, связанного с легочной артериальной гипертензией у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII, где указанный способ замедляет ремоделирование сердца и/или или обращает ремоделирование сердца. В некоторых вариантах осуществления, обращение ремоделирования сердца является долгосрочным обращением. В некоторых вариантах осуществления, ремоделирование сердечно-легочной системы представляет собой ремоделирование желудочка. В некоторых

вариантах осуществления, ремоделирование желудочка представляет собой ремоделирование левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления, ремоделирование желудочка представляет собой ремоделирование правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления, сердечно-легочное ремоделирование представляет собой дилатацию желудочков.

В некоторых аспектах, раскрытие относится к набору, содержащему лиофилизированный полипептид и устройство для инъекции, где полипептид представляет собой полипептид ActRII, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 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 заканчивается 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, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, соответствующую остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой

полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности. SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления, полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере 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, расположенный 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 на по меньшей мере 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 более лигандами, выбранными из группы, состоящей из активина А, активина В и GDF11. В некоторых вариантах осуществления, полипептид дополнительно связывается с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из: BMP10, GDF8 и BMP6. В некоторых вариантах осуществления, полипептид связывается с активином и/или GDF11.

В некоторых вариантах осуществления, набор включает один или более флаконов, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления, набор включает по меньшей мере два флакона, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления, два флакона могут содержать одинаковые или разные количества лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, флаконы содержат от 25 до 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из флаконов содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из флаконов содержит 45 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из флаконов содержит 30 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из флаконов содержит 25 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и второй флакон содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон содержит 30 мг лиофилизированного полипептида, и второй флакон содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и второй флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон содержит 30 мг лиофилизированного полипептида, второй флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и третий флакон содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон содержит 25 мг лиофилизированного полипептида, второй флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и третий флакон содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, флаконы охлаждают до 2-8°C.

В некоторых вариантах осуществления, инъекционное устройство представляет собой предварительно заполненный шприц. В некоторых вариантах осуществления, инъекционное устройство содержит помпу. В некоторых вариантах осуществления, помпа содержит электромеханическую помпу. В некоторых вариантах осуществления, помпа представляет собой портативную помпу. В некоторых вариантах осуществления,

предварительно заполненный шприц содержит восстанавливающий раствор. В некоторых вариантах осуществления, восстанавливающий раствор содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель выбран из солевого раствора, очищенной воды или стерильной воды для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из буферного агента [например, лимонной кислоты (моногидрата) и/или цитрата натрия (дегидрата)], поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 80), стабилизатора (например, сахарозы) и лиопротектора (например, сахарозы). В некоторых вариантах осуществления, инъекционное устройство содержит адаптер для флакона. В некоторых вариантах осуществления, адаптер для флакона можно прикреплять к флакону. В некоторых вариантах осуществления, адаптер для флакона может присоединяться к предварительно наполненному шприцу. В некоторых вариантах осуществления, предварительно заполненный шприц и флакон присоединены к противоположным концам адаптера для флакона. В некоторых вариантах осуществления, восстанавливающий раствор переносится из предварительно заполненного шприца во флакон. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид восстанавливают в виде стерильного раствора для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид восстанавливают в виде стерильного раствора для инъекций перед применением. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций представляет собой стерильную воду для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят парентерально. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят путем подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят посредством интродермальной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят посредством внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят посредством внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят самостоятельно. В некоторых вариантах осуществления, инъекционное устройство используется для введения стерильного раствора для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций содержит терапевтически эффективную дозу. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективная доза включает дозу, основанную на весе. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид вводят каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид вводят каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления, набор применяют для лечения РАН. В некоторых вариантах осуществления, срок хранения лиофилизированного полипептида составляет по меньшей мере 1, 3, 6, 9 или 11 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, срок хранения 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 часа, 3 часа или 4 часа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Файл этого патента содержит по меньшей мере один чертеж/фотографию, выполненную в цвете. Копии этого патента с цветным чертежом(ами)/фотографией(ями) будут предоставлены Ведомством по запросу и уплате необходимой пошлины.

На **фигуре 1** показано выравнивание внеклеточных доменов ActRIIB человека (SEQ ID NO: 31) и ActRIIA человека (SEQ ID NO: 2) с остатками, которые выведены в настоящем описании, на основе составного анализа нескольких кристаллических структур ActRIIB и ActRIIA, для непосредственного контакта лиганда, указанного рамками.

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

На **фигуре 3** показано множественное выравнивание последовательностей Fc доменов изотипов IgG человека с использованием Clustal 2.1. Шарнирные области обозначены пунктирным подчеркиванием. Двойное подчеркивание указывает на примеры положений, сконструированных в Fc IgG1 (SEQ ID NO: 32) для стимулирования асимметричного спаривания цепей, и соответствующие положения по отношению к другим изотипам IgG2 (SEQ ID NO: 33), IgG3 (SEQ ID NO: 34) и IgG4 (SEQ ID NO: 35).

На **фигурах 4A и 4B** показана очистка ActRIIA-hFc, экспрессированного в клетках CHO. Белок очищается в виде одного четко определенного пика, который визуализируется с помощью калибровочной колонки (фигура 4A) и окрашенного Кумасси SDS-PAGE (фигура 4B) (левая дорожка: стандарты молекулярной массы; правая дорожка: ActRIIA-hFc).

На **фигурах 5A и 5B** показано связывание ActRIIA-hFc с активином (фигура 5A) и GDF-11 (фигура 5B), измеренное с помощью анализа Biacore™.

На **фигуре 6** показано влияние лечения носителем, силденафилом и ActRIIA-mFc на мышечную массу сосудов в модели легочной артериальной гипертензии у монокроталиновых крыс.

На **фигуре 7** показаны эффекты лечения носителем, силденафилом и ActRIIA-mFc на мышечную массу сосудов в модели гипоксии Sugen легочной артериальной гипертензии у крыс.

На **фигурах 8A-8D** показаны изменения резистентности легочных сосудов от исходного уровня до 24 недели в плацебо-контролируемом исследовании с применением лечения сотатерцептом (полипептидом ActRIIA-hFc) у пациентов с легочной артериальной гипертензией. На **фигуре 8A** показано маргинальное среднее $\pm$ СО в полном наборе данных для анализа. Разность маргинального среднего резистентности легочных сосудов по сравнению с плацебо составляет -145,8 дин•с/см⁵ (95% ДИ, от -241,0 до -50,6) для сотатерцепта в дозе 0,3 мг/кг и -239,5 дин•с/см⁵ (95% ДИ, -329,3, -149,7) для сотатерцепта 0,7 мг/кг. На **фигуре 8B** показано изменение резистентности легочных сосудов при посещении между исходным уровнем и концом периода плацебо-

контролируемого лечения (неделя 24) в полном наборе для анализа для групп сотатерцепта 0,3 мг/кг и 0,7 мг/кг $\pm$ СО. На **фигуре 8С** показано влияние сотатерцепта в дозе 0,3 мг/кг на изменение резистентности легочных сосудов от исходного уровня до 24 недели в подгруппах пациентов. Все данные взяты из полного набора для анализа и сравниваются с плацебо с использованием анализа ковариации с исходными значениями в качестве ковариации. На **фигуре 8D** показано влияние сотатерцепта в дозе 0,7 мг/кг на изменение резистентности легочных сосудов от исходного уровня до 24 недели в подгруппах пациентов. Все данные взяты из полного набора для анализа и сравниваются с плацебо с использованием анализа ковариации с исходными значениями в качестве ковариации.

На **фигурах 9А и 9В** показано изменение различных параметров от исходного уровня до 24 недели в плацебо-контролируемом исследовании с применением лечения сотатерцептом (полипептидом ActR1IA-hFc) у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Пациентов лечат плацебо, сотатерцептом 0,3 мг/кг или сотатерцептом 0,7 мг/кг.

На **фигурах 10А-С** показано изменение теста 6-минутной ходьбы от исходного уровня до 24 недели в плацебо-контролируемом исследовании с применением сотатерцепта (полипептид ActR1IA-hFc) у пациентов с легочной артериальной гипертензией. На **фигуре 10А** показано маргинальное среднее $\pm$ СО для полного набора анализов. Разность маргинального среднего в расстоянии 6-минутной ходьбы по сравнению с плацебо составляет 29,4 м (95% ДИ, от 3,8 до 55,0) для сотатерцепта 0,3 мг/кг и 21,4 м (95% ДИ, от -2,8 до 45,7) для сотатерцепта 0,7 мг/кг. На **фигуре 10В** показано влияние сотатерцепта в дозе 0,3 мг/кг на изменение теста 6-минутной ходьбы от исходного уровня до 24 недели в подгруппах пациентов. Все данные взяты из полного набора для анализа и сравниваются с плацебо с использованием анализа ковариации с исходными значениями в качестве ковариации. На **фигуре 10С** показано влияние сотатерцепта в дозе 0,7 мг/кг на изменение теста 6-минутной ходьбы от исходного уровня до 24 недели в подгруппах пациентов. Все данные взяты из полного набора для анализа и сравниваются с плацебо с использованием анализа ковариации с исходными значениями в качестве ковариации.

На **фигурах 11А-С** показано изменение NT-proBNP от исходного уровня до 24 недели в плацебо-контролируемом исследовании с применением лечения сотатерцептом (полипептидом ActR1IA-hFc) у пациентов с легочной артериальной гипертензией. На **фигуре 11А** показано маргинальное среднее $\pm$ СО для полного набора анализов. Разность маргинального среднего для NT-ProBNP по сравнению с плацебо составила -931,5 пг/мл (95% ДИ, от -1353,24 до -5,0,70) для сотатерцепта 0,3 мг/кг и -651,0 пг/мл (95% ДИ, от -1043,28 до -258,74) для сотатерцепта 0,7 мг/кг. На **фигуре 11В** показано влияние сотатерцепта в дозе 0,3 мг/кг на изменение NT-proBNP от исходного уровня до 24 недели в подгруппах пациентов. Все данные взяты из полного набора для анализа и сравниваются с плацебо с использованием анализа ковариации с исходными значениями в качестве

ковариации. На **фигуре 11С** показано влияние сотатерцепта в дозе 0,7 мг/кг на изменение NT-proBNP от исходного уровня до 24 недели в подгруппах пациентов. Все данные взяты из полного набора для анализа и сравниваются с плацебо с использованием анализа ковариации с исходными значениями в качестве ковариации.

На **Фигуре 12** показано среднее изменение параметров эхокардиографии по сравнению с исходным уровнем к 24 неделе, измеренных в ходе плацебо-контролируемого исследования с применением лечения сотатерцептом (полипептидом ActRIIA-hFc) у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Исходные данные представляют собой среднее значение (SD), и изменение представляет собой среднее значение LS (SE) из поддающегося оценке набора для анализа. Все данные эхокардиографии получены в 2D. TAPSE: систолическое смещение трикуспидального кольца; RVFAC: фракционное изменение площади правого желудочка. 24 неделя включает посещение в конце лечения, если субъект прекратил лечение до визита на 24 неделе. Значения P основаны на анализе ANCOVA с использованием базового функционального класса ВОЗ и исходного результата в качестве ковариат.

На **фигурах 13А-Е** показано, что аналог сотатерцепта RAP-011 (полипептид ActRIIA-mFc) предотвращает РН и уменьшает гипертрофию правого желудочка в мышинной модели дефицита BMPR2. Экспериментальная стратегия, используемая для проверки профилактического действия RAP-011 на мышах с гаплонедостаточностью Bmpr2. Мышей Bmpr2+/R899X подвергают нормобарической гипоксии (FIO₂=0,10) и дважды в неделю лечат либо RAP-011 (10 мг/кг, подкожно), либо носителем (PBS) в течение 5 недель (**фигура 13А**). На **фигуре 13В** показано систолическое давление в правом желудочке (RVSP), и на **фигуре 13С** показан индекс Фултона, рассчитанный как отношение веса правого желудочка (RV) к весу объединенного левого желудочка и перегородки (LV+S). Данные представляют собой средние значения ± СОС (n=7-10 на группу). Анализ с помощью однофакторного ANOVA и апостериорного теста Тьюки. (На **фигуре 13D** показано, что амплификация геномной ДНК с помощью ПЦР и прямого секвенирования подтвердила наличие гетерозиготной мутации (стрелка) у мышей Bmpr2+/R899X (одинаковая высота пиков для аллелей дикого типа и мутантных аллелей). На **фигуре 13Е** показан иммуноблот гомогенатов легких от мышей дикого типа и мышей Bmpr2+/R899X, проанализированных для определения экспрессии BMPR2. На **фигуре 13F** показана количественная оценка экспрессии белка BMPR2, нормализованная по GAPDH. Данные представляют собой средние значения ± СОС (n=5 на группу). Анализ с помощью t-критерия Стьюдента. *P<0,05, ***P<0,001, ****P<0,0001.

На **фигурах 14А-Е** показано, что RAP-011 эффективен в комбинированной терапии, а также в монотерапии для обращения ремоделирования легочных сосудов при тяжелой экспериментальной РАН. На **фигуре 14А** показана экспериментальная стратегия, используемая для проверки терапевтических эффектов RAP-011 на крысиной модели Sugen-гипоксии-нормоксии (SuHxNx) с тяжелой РАН. Крыс лечат в 0 день однократной дозой SU5416 (20 мг/кг) и подвергают нормобарической гипоксии (FIO₂=0,10) в течение 3

недель с последующими 6 неделями нормоксии для обеспечения прогрессирования заболевания. Крыс дополнительно лечат RAP-011 (2,5 мг/кг, п/к, два раза в неделю), силденафилом (30 мг/кг, п/о, два раза в день), комбинированной терапией RAP-011 и силденафилом или носителем (PBS) в течение 4 недель, начиная с 5 недели после SU5416. На **фигуре 14В** показан RVSP, и на **фигуре 14С** показан общий индекс резистентности легочных сосудов (TPRI). Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=7-14 на группу). На **фигуре 14D** показаны изображения типовых срезов легких, окрашенных гематоксилином и эозином. Масштабная линейка, 200 мкм. На **фигуре 14Е** показаны изображения срезов легких, иммуноокрашенных антителом против актина α -гладких мышц, для иллюстрации степени легочной гистопатологии. Масштабная линейка, 50 мкм. Доля легочных артерий, классифицированных как 0 степень (нормальная, без окклюзии), 1 степень (<50% окклюзии) или 2 степень (>50% окклюзия), сгруппированные в соответствии с наружным диаметром сосуда. Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=4 крысы на группу). Анализ с помощью однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного теста Тьюки; для простоты указано значение только для доли сосудов 0 класса (*P<0,05).

На **фигурах 15A-G** показано, что одновременное ингибирование активинов, GDF8 и GDF11 способствует эффектам RAP-011 в моделях PH in vitro и in vivo. На **фигуре 15A** показано влияние терапевтического лечения RAP-011 на пролиферацию легочных клеток в модели SuHxNx тяжелой РАН, измеренное долей клеток, положительных по Ki67. Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=4-5 крыс на группу). На **фигуре 15B** иллюстрирует систему культивирования клеток, используемую для исследования антипролиферативного действия сотатерцепта. Гладкомышечные клетки легочной артерии человека (PASMC) обрабатывают кондиционированной средой, собранной из эндотелиальных клеток легочной артерии человека PAEC, в отсутствие или в присутствии отдельных антител против активина А и активина В (анти-Act), двойного антитела против GDF8 и GDF11 (анти-GDF), комбинированного анти-Act и анти-GDF, или сотатерцепта (ACE-011). Пролиферацию PASMC количественно определяют в анализе с бромдезоксимурином (BrdU), как показано на **фигуре 15C**. Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=8 на группу). На **фигуре 15D** показана экспериментальная стратегия, используемая для проверки превентивных эффектов мультилигандного ингибирования в модели легочной гипертензии у крыс SuHx. Крысам вводят однократно дозу SU5416 (20 мг/кг, п/к), подвергают нормобарической гипоксии (FIO₂=0,13) и два раза в неделю подкожно вводят анти-Act (10 мг/кг+10 мг/кг), анти-Act (10 мг/кг+10 мг/кг), анти-GDF (10 мг/кг), комбинированный анти-Act и анти-GDF или носитель (PBS) в течение 4 недель, начиная через 1 день после SU5416. На **фигуре 15E** показано систолическое давление в легочной артерии (sPAP) у крыс, получавших лечение в соответствии с **фигурой 15D**. На **фигуре 15F** показан mPAP у крыс, получавших лечение в соответствии с **фигурой 15D**. На **фигуре 15G** показан индекс Фултона у крыс, получавших лечение в соответствии с **фигурой 15D**. Данные представляют собой средние

значения $\pm$ СОС (n=5-9 крыс на группу). Анализ односторонним ANOVA и апостериорным тестом Тьюки (*P<0,05, **P<0,01, ****P<0,0001).

На **фигурах 16А-К** показано, что терапевтическое лечение RAP-011, но не силденафилом, снижает гипертрофию сердца, восстанавливает геометрию стенки перегородки и улучшает функцию правого желудочка при тяжелой экспериментальной РАН. На **фигуре 16А** показан индекс Фултона, и на **фигуре 16В** показан сердечный индекс (CI) у нормальных крыс или крыс SuHxNx в зависимости от лечения. Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=7-13 крыс на группу). На **фигуре 16С** показаны типовые эхокардиографические изображения, полученные повторно от отдельных крыс SuHxNx до и после терапии. На **фигуре 16D** показано время ускорения легочной артерии (РААТ) у животных, получавших лечение в соответствии с примером 13. На **фигуре 16Е** показано систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE) у животных, получавших лечение в соответствии с Примером 13. На **фигуре 16F** показано значение толщины стенки правого желудочка (RVWT), измеренное на диастоле у животных, получавших лечение согласно примеру 13. На **фигуре 16G** показано изменение доли площади правого желудочка (RVFAC) у животных, получавших лечение согласно примеру 13. Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=7-11 крыс на группу). На **фигурах 16H-К** показано соотношение экспрессии изоформ тяжелой цепи миозина (Myh7:Myh6) (**фигура 16H**) и уровней мРНК Nppb (**фигура 16I**), Inhba (**фигура 16J**) и Inhbb (**фигура 16K**) в правом желудочке нормальных или SuHxNx крыс в зависимости от лечения. Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=6-11 крыс на группу). Анализ с помощью однофакторного ANOVA и апостериорного теста Тьюки (*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, ****P<0,0001).

На **фигурах 17А-И** показано, что RAP-011 оказывает структурное и функциональное кардиопротекторное действие на модели правожелудочковой недостаточности, вызванной перегрузкой давления. На **фигуре 17А** показана экспериментальная стратегия, используемая для оценки потенциального кардипротекторного действия RAP-011 в мышинной модели долгосрочной перегрузки давления. Мышей дикого типа подвергают бандажированию легочной артерии и дважды в неделю вводят либо RAP-011 (10 мг/кг, п/к), либо носитель (PBS) в течение 3 недель, начиная с 1 дня после операции. Различные параметры, измеренные с использованием экспериментальной стратегии, описанной на **фигуре 17А**, следующие: индекс Фултона (**фигура 17В**), толщина свободной стенки правого желудочка (RVFWT) (**фигура 17С**), TAPSE (**фигура 17D**), индекс работоспособности миокарда (MPI) (**фигура 17Е**), развиваемое давление в правом желудочке (RVDP) (**фигура 17F**) и пиковые скорости повышения давления в правом желудочке (dP/dtmax) и снижения (-dP/dtmin) (**фигура 17G**). Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=10-15 мышей в группе на 21 день). На **фигуре 17H** показаны типовые изображения срезов правого желудочка, окрашенные трихромным синим Массона для выявления фиброза (масштабная линейка, 20 мкм), и на **фигуре 17I** показано количественное определение доли площади, занятой

фиброзной тканию. Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=10-15 мышей в группе). Анализ с помощью однофакторного ANOVA и апостериорного теста Тьюки (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$).

На **фигурах 18A-G** показаны реверсивные эффекты RAP-011 при тяжелой экспериментальной РАН, сохраняющиеся после прекращения лечения. На **фигуре 18A** показана экспериментальная стратегия, использованная для проверки стойкости терапевтических эффектов RAP-011 в модели тяжелой РАН на крысах SuHxNx. Крыс лечат в 0 день однократной дозой SU5416 (20 мг/кг, п/к) и подвергают 3-недельной нормобарической гипоксии (FIO₂=0,10), и затем 10-недельной нормоксии для обеспечения прогрессирования заболевания. Крыс дополнительно лечат два раза в неделю RAP-011 (2,5 мг/кг, п/к) или носителем (PBS) с 5 по 9 неделю после введения SU5416, после чего лечение прекращают на оставшиеся 4 недели. В зависимости от лечения определяют следующие параметры: RVSP (**фигура 18B**), TPRI (**фигура 18C**), индекс Фултона (**фигура 18D**), CI (**фигура 18E**), PAAT (**фигура 18F**) и TAPSE (**фигура 18G**). Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=7-13 крыс на группу). Анализ односторонним ANOVA и апостериорным тестом Тьюки (* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, **** $P < 0,0001$).

На **фигуре 19** показаны компоненты набора, включающего лиофилизированный полипептид и устройство для инъекции. Флакон (1) содержит лиофилизированный полипептид, восстановленный стерильный раствор для инъекций или стерильный раствор для инъекций. Предварительно заполненный шприц (2), содержащий раствор для восстановления, используемый для восстановления лиофилизированного полипептида из (1) в стерильный раствор для инъекций. Адаптер для флакона (3) соединяет флакон (1) с предварительно заполненным шприцем (2) посредством присоединения к флакону на одном конце и присоединения к предварительно заполненному шприцу на противоположном конце. Шприц (4) и игла (5) предназначены для введения стерильного раствора для инъекций. Тампоны (6) предназначены для стерилизации отдельных компонентов набора.

На **фигурах 20A-C** показано среднее изменение от исходного уровня до 24 недели параметров эхокардиографии, измеренных в ходе плацебо-контролируемого исследования с применением лечения сотатерцептом (полипептидом ActRIIA-hFc) у пациентов с легочной артериальной гипертензией. На **фигуре 20A** показано улучшение изменения среднего значения LS (SE) от исходного уровня до 24 недели конечно-диастолической площади правого желудочка (RVEDA). На **фигуре 20B** показано улучшение изменения среднего значения LS (SE) от исходного уровня до 24 недели конечно-систолической площади правого желудочка (RVESA). На **фигуре 20C** показаны данные среднего значения LS и значения p из **фигуры 20A** и **фигуры 20B** в формате таблицы. Исходные данные представляют собой среднее значение (SD), и изменение представляет собой среднее значение LS (SE) из поддающегося оценке набора для анализа. Все данные эхокардиографии получены в 2D. Гистограммы представляют собой среднее значение $\pm$

СО. †ЕОР представляет данные, полученные в конце периода плацебо-контролируемого лечения (24 недели). ‡Стандартная ошибка представлена в скобках для всех средних значений LS. ДИ: доверительный интервал; ЕОР: окончание периода плацебо-контролируемого лечения; LS: метод наименьших квадратов; SOC: стандарт медицинской помощи.

На **фигуре 21А и 21В** показано среднее изменение систолического давления в легочной артерии от исходного уровня до 24 недели, измеренное в ходе плацебо-контролируемого исследования с применением лечения сотатерцептом (полипептидом ActR11A-hFc) у пациентов с легочной артериальной гипертензией. На **фигуре 21А** показано улучшение систолического давления в легочной артерии (PASP) у пациентов, получавших 0,3 мг/кг сотатерцепта и стандартное лечение (SOC) или 0,7 мг/кг сотатерцепта и SOC. На **фигуре 21В** показаны данные среднего значения LS и значения p из **фигуры 21А** в формате таблицы. Исходные данные представляют собой среднее значение (SD), а изменение представляет собой среднее значение LS (SE) из поддающегося оценке набора для анализа. Все данные эхокардиографии получены в 2D. Гистограммы представляют собой среднее значение $\pm$ СО. †ЕОР представляет данные, полученные в конце периода плацебо-контролируемого лечения (24 недели). ‡Стандартная ошибка представлена в скобках для всех средних значений LS. ДИ: доверительный интервал; LS: метод наименьших квадратов.

На **фигурах 22А и 22В** показано среднее изменение от исходного уровня до 24 недели связи правый желудочек-легочная артерия (RV-PA), измеренное в ходе плацебо-контролируемого исследования с применением лечения сотатерцептом (полипептидом ActR11A-hFc) у пациентов с легочной артериальной гипертензией. На **фигуре 22А** показано улучшение связи RV-PA у пациентов, получавших 0,3 мг/кг сотатерцепта и стандартную медицинскую помощь (SOC) или 0,7 мг/кг сотатерцепта и SOC. На **фигуре 22В** показано среднее значение LS, и данные значения p из **фигуры 22А** в формате таблицы. Исходные данные представляют собой среднее значение (SD), и изменение представляет собой среднее значение LS (SE) из поддающегося оценке набора для анализа. Все данные эхокардиографии получены в 2D. Гистограммы представляют собой среднее значение $\pm$ СО. †ЕОР представляет данные, полученные в конце периода плацебо-контролируемого лечения (24 недели). ‡Стандартная ошибка представлена в скобках для всех средних значений LS. §Пороговые значения для связи RV-PA не подтверждены в большой когорте. ДИ: доверительный интервал; LS: метод наименьших квадратов; скобки для всех средних значений LS; RV-PA: правый желудочек-легочная артерия.

На **фигурах 23А-Е** показано, что лечение полипептидом ActR11A-mFc предотвращает РН и уменьшает гипертрофию правого желудочка в мышинной модели гаплонедостаточности Bmpr2. Экспериментальная стратегия, используемая для проверки профилактических эффектов ActR11A-mFc на мышинной модели гаплонедостаточности Bmpr2, показана на **фигуре 23А**. Двадцать девять мышей Bmpr2^{+/R899X} рандомизируют в три группы: (i) семь мышей содержат в нормоксических условиях в течение 5 недель,

«Nx»; (ii) одиннадцать мышей содержат в условиях гипоксии и им подкожно вводят контрольный носитель (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 5 недель, «Nx Veh»; и (iii) одиннадцать мышей содержат в условиях гипоксии и им подкожно вводят ActRIIA-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 5 недель, «Nx ActRIIA-mFc». На **фигуре 23B** показано время ускорения в легочной артерии (РААТ), и на **фигуре 23C** показано систолическое давление в правом желудочке (RVSP). На **фигуре 23D** показана толщина свободной стенки правого желудочка (RVWT), и на **фигуре 23E** показан индекс Фултона, рассчитанный как отношение веса правого желудочка (RV) к весу объединенного левого желудочка и перегородки (LV+S) (RV/(LV+C)). На **фигуре 23F** показана систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE). Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=7-11 на группу). Анализ с помощью однофакторного ANOVA и апостериорного теста Тьюки. *P<0,05, ***P<0,001, ****P<0,0001.

На **фигуре 24A** и **фигуре 24B** показано, что лечение полипептидом ActRIIA-mFc предотвращает периваскулярное воспаление путем профилактики инфильтрации макрофагов в легких. Двадцать девять мышей Bmpr2^{+/R899} рандомизируют в три группы: (i) семь мышей содержат в нормоксических условиях в течение 5 недель, «Nx»; (ii) одиннадцать мышей содержат в условиях гипоксии и им подкожно вводят контрольный носитель (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 5 недель, «Nx Veh»; и (iii) одиннадцать мышей содержат в условиях гипоксии и им подкожно вводят ActRIIA-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 5 недель, «Nx ActRIIA-mFc». На **фигуре 24A** показан посмертный анализ инфильтрации макрофагов в легких путем проведения иммуногистохимического окрашивания на маркер макрофагов F4/80. На **фигуре 24B** показано количественное определение доли F4/80-положительных клеток в легком на основе оценки 40 полей с большим увеличением на животное. Данные представляют собой средние значения $\pm$ СОС (n=7-11 на группу). Анализ с помощью однофакторного ANOVA и апостериорного теста Тьюки. *P<0,05, ***P<0,001, ****P<0,0001.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

1. Обзор

Настоящее описание относится к композициям и способам лечения легочной артериальной гипертензии (например, функционального класса II или функционального класса III), включающим введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание относится к способам лечения или профилактики легочной артериальной гипертензии у индивидуума, нуждающегося в этом, путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании.

Легочная артериальная гипертензия [Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), группа 1 PH] представляет собой серьезное, прогрессирующее и опасное для жизни

заболевание легочной сосудистой системы, характеризующееся глубоким сосудистым спазмом и аномальной пролиферацией гладкомышечных клеток в стенках легочных артерий. Сильное сужение кровеносных сосудов в легких приводит к очень высокому давлению в легочной артерии. Это высокое давление мешает сердцу перекачивать кровь через легкие для насыщения кислородом. Пациенты с РАН страдают от сильной одышки, так как сердце с трудом справляется с этим высоким давлением. У пациентов с РАН обычно развивается значительное увеличение PVR и стойкое повышение mPAP, что в конечном итоге приводит к правожелудочковой недостаточности и смерти. Пациенты с диагнозом РАН имеют плохой прогноз и в равной степени ухудшенное качество жизни со средней ожидаемой продолжительностью жизни от 2 до 5 лет с момента постановки диагноза при отсутствии лечения.

РАН может быть диагностирована на основании среднего давления в легочной артерии выше 25 мм рт. ст. (или выше 20 мм рт. ст. в соответствии с обновленными рекомендациями) в состоянии покоя, при нормальном давлении заклинивания в легочных артериальных капиллярах. РАН может привести к одышке, головокружению, обморокам и другим симптомам, которые усиливаются при физической нагрузке. РАН может быть тяжелым заболеванием с выраженным снижением переносимости физической нагрузки и сердечной недостаточностью. Два основных типа РАН включают идиопатическую РАН (например, РАН, при которой не выявлен предрасполагающий фактор) и наследственную РАН (например, РАН, связанную с мутацией в BMPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 или EIF2AK4). В 70% случаев семейной РАН, мутации локализованы в гене BMPR2. Факторы риска развития РАН включают семейный анамнез РАН, употребление наркотиков и токсинов (например, употребление метамfetамfина или кокаина), инфекцию (например, ВИЧ-инфекцию или шистосомоз), цирроз печени, врожденные аномалии сердца, портальную гипертензию, легочную веноокклюзионную болезнь, легочный капиллярный гемангиоматоз или нарушения соединительной ткани/аутоиммунные нарушения (например, склеродермию или волчанку). РАН может быть связана с длительным ответом на блокаторы кальциевых каналов, явными признаками поражения вен/капилляров (PVOD/PCN) и персистирующей РН синдрома новорожденных.

Термины, используемые в настоящем описании, в целом имеют свои обычные значения в данной области техники, в контексте этого раскрытия и в конкретном контексте, где используется каждый термин. Некоторые термины обсуждаются ниже или в другом месте описания, чтобы предоставить практикующему специалисту дополнительные рекомендации по описанию композиций и способов по описанию, а также по их получению и использованию. Объем или значение любого использования термина будет очевидным из конкретного контекста, в котором он используется.

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

«Процент (%) идентичности последовательности» по отношению к эталонной полипептидной (или нуклеотидной) последовательности определяется как процент аминокислотных остатков (или нуклеиновых кислот) в последовательности-кандидате, идентичных аминокислотным остаткам (или нуклеиновым кислотам) в последовательности эталонного полипептида (нуклеотида) после выравнивания последовательностей и введения гэпов, при необходимости, для достижения максимальной процентной идентичности последовательности, и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения процентной идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, известными специалистам в данной области, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2, Clustal Omega или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. В некоторых вариантах осуществления, значения % идентичности аминокислотной последовательности (нуклеиновых кислот) получают с использованием компьютерной программы сравнения последовательностей ALIGN-2. Автором компьютерной программы сравнения последовательностей ALIGN-2 является Genentech, Inc., и исходный код был зарегистрирован вместе с пользовательской документацией в U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559, где он зарегистрирован под номером регистрации авторских прав США TXU510087. Программа ALIGN-2 общедоступна от Genentech, Inc., South San Francisco, Calif., или может быть скомпилирована из исходного кода. Программа ALIGN-2 должна быть скомпилирована для использования в операционной системе UNIX, включая цифровую версию UNIX V4.0D. Все параметры сравнения последовательностей задаются программой ALIGN-2 и не изменяются. Другие алгоритмы для определения идентичности или гомологии последовательностей включают: Clustal Omega (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>), LALIGN (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/lalign/>) и <http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/lalign/нуклеотид.html>), FASTA (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/sss/fasta/>), SIM (<http://web.expasy.org/sim/>) и EMBOSS Needle (https://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/). В предпочтительном варианте осуществления, алгоритм, используемый для определения идентичности последовательности, представляет собой Clustal Omega.

«Агонизм» во всех своих грамматических формах относится к процессу активации белка и/или гена (например, путем активации или усиления экспрессии гена этого белка или путем индуцирования перехода неактивного белка в активное состояние) или увеличения активности белка и/или гена.

«Антагонизм» во всех его грамматических формах относится к процессу

ингибирования белка и/или гена (например, путем ингибирования или уменьшения экспрессии гена этого белка или путем индуцирования перехода активного белка в неактивное состояние) или уменьшения активности белка и/или гена.

Термины «примерно» и «приблизительно», используемые в связи с числовым значением в описании и формуле изобретения, обозначают интервал точности, знакомый и приемлемый для специалиста в данной области техники. В общем, такой интервал точности составляет $\pm 10\%$. Альтернативно, и особенно в биологических системах, термины «примерно» и «приблизительно» могут означать значения, которые находятся в пределах порядка величины, предпочтительно, ≤ 5 -кратно и более предпочтительно, ≤ 2 -кратно от заданного значения.

Числовые диапазоны, описанные в настоящем описании, включают числа, определяющие диапазоны.

Термины в единственном числе включают ссылки во множественном числе, если контекст, в котором термин используется, явно не диктует иное. Термины в единственном числе, а также термины «один или более» и «по меньшей мере один» могут быть использованы в настоящем описании взаимозаменяемо. Кроме того, термин «и/или», используемый в настоящем описании, следует понимать как конкретное описание каждого из двух или нескольких указанных признаков или компонентов с или без другого. Таким образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В» в настоящем описании, подразумевает включение «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогичным образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого 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).

Во всем настоящей описании, слово «содержать» или варианты, такие как «содержит» или «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа или групп целых чисел, но не исключение любого другого целого числа или группы целых чисел.

2. Полипептиды ActRII

В некоторых аспектах, описание относится к полипептидам ActRII и их применению (например, для лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии или одного или более осложнений легочной артериальной гипертензии). Используемый в настоящем описании термин «ActRII» относится к семейству рецепторов активина типа II. Это семейство включает рецептор активина типа IIA (ActRIIA) и рецептор активина типа IIB (ActRIIB).

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание относится к полипептидам ActRII, аминокислотная последовательность которых 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, указанной в любой

из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 23, 27, 30 и 41. В других вариантах осуществления, настоящее описание 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, указанной в SEQ ID NO: 31. Используемый в настоящем описании термин «ActRII» относится к семейству белков рецептора активина типа IIA (ActRIIA), семейству белков рецептора активина типа IIB (ActRIIB) или их комбинациям и/или вариантам. Полипептиды ActRII могут быть получены из любых видов и включают варианты, полученные из таких белков ActRII путем мутагенеза или другой модификации. Ссылка на ActRII в настоящем описании понимается как ссылка на любую из идентифицированных в настоящее время форм. Члены семейства ActRII обычно представляют собой трансмембранные белки, состоящие из лиганд-связывающего внеклеточного домена, включающего богатую цистеином область, трансмембранного домена и цитоплазматического домена с предполагаемой серин/треонинкиназной активностью.

Термин полипептид ActRII включает полипептиды, содержащие любой встречающийся в природе полипептид члена семейства ActRII, а также любые его варианты (включая мутанты, фрагменты, гибриды и пептидомиметические формы), которые сохраняют полезную активность. Примеры таких вариантов полипептидов ActRII предложены в настоящем описании, а также в публикациях международных патентных заявок №№ WO 2006/012627, WO 2007/062188, WO 2008/097541, WO 2010/151426 и WO 2011/020045, которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Нумерация аминокислот для всех родственных ActRII полипептидов, описанных в настоящем описании, основана на нумерации последовательности белка-предшественника ActRII человека, представленной ниже (SEQ ID NO: 1), если специально не указано иное.

Каноническая последовательность белка-предшественника ActRII человека выглядит следующим образом:

1 MGAAAKLAFA VFLISCSGA 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 QHPSLEDME VVVHKKKRPV LRDYWQKHAG
 451 MAMLCETIEE CWDHDAEARL SAGCVGERIT QMQRLTNIIT TEDIVTVVTM
 501 VTNVDFPPKE SSL (SEQ ID NO: 1)

Сигнальный пептид обозначен одним подчеркиванием; внеклеточный домен

выделен **жирным** шрифтом; и потенциальные эндогенные сайты N-связанного гликозилирования обозначены двойным подчеркиванием.

Последовательность процессированного (зрелого) внеклеточного полипептида ActRII человека выглядит следующим образом:

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRITDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPK
PP (SEQ ID NO: 2)

С-концевой «хвост» внеклеточного домена обозначен одиночным подчеркиванием. Последовательность с удаленным «хвостом» (последовательность $\Delta 15$) выглядит следующим образом:

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRITDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM (SEQ ID NO: 3)

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

1 ATGGGAGCTG CTGCAAAGTT GCGGTTTGCC GTCTTTCTTA TCTCCTGTTC
51 TTCAGGTGCT AACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTCTTTA
101 ATGCTAATTG GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAAGTGGTGT TGAACCGTGT
151 TATGGTGACA AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT
201 TTCTGGTTCC ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA
251 ACTGCTATGA CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAAGACAG CCCTGAAGTA
301 TATTTTTGTT GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT
351 TCCGGAGATG GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC
401 CACCCTATTA CAACATCCTG CTCTATTCCT TGGTGCCACT TATGTTAATT
451 GCGGGGATTG TCATTTGTGC ATTTTGGGTG TACAGGCATC ACAAGATGGC
501 CTACCCTCCT GTACTTGTTT 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 AGCATTTTCA TAAAAGGGTT 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 CCTTAAATTT TGAGGCTGGC
1051 AAGTCTGCAG GCGATACCCA TGGACAGGTT GGTACCCGGA GGTACATGGC
1101 TCCAGAGGTA TTAGAGGGTG CTATAAACTT CCAAAGGGAT GCATTTTGA
1151 GGATAGATAT GTATGCCATG GGATTAGTCC TATGGGAACT GGCTTCTCGC

1201 TGTACTGCTG CAGATGGACC TGTAGATGAA TACATGTTGC CATTTGAGGA
 1251 GGAAATTGGC CAGCATCCAT CTCTTGAAGA CATGCAGGAA GTTGTGTGTC
 1301 ATAAAAAAAA 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, выглядит следующим образом:

1 ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTTCTTTA ATGCTAATTG
 51 GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAAGTGGTGT 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 высоко консервативным у позвоночных, с полностью консервативными большими участками внеклеточного домена. Например, на **фигуре 2** показано выравнивание нескольких последовательностей внеклеточного домена ActRIIA человека по сравнению с различными ортологами ActRIIA. Многие из лигандов, которые связываются с ActRIIA, также являются высоко консервативными. Соответственно, из этих выравниваний можно предсказать положения ключевых аминокислот в лиганд-связывающем домене, которые важны для нормальной активности связывания лиганда ActRII, а также предсказать положения аминокислот, которые, вероятно, будут допустимы к замещению без значительного изменения нормальной активности связывания ActRII-лиганда. Таким образом, активный вариант полипептида ActRII человека, применимый в соответствии с описанными в настоящем описании способами, может включать одну или более аминокислот в соответствующих положениях 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 показано на **фигуре 1**. Это выравнивание указывает на аминокислотные остатки в обоих рецепторах, которые, как полагают, непосредственно контактируют с лигандами ActRII. Например, составные структуры ActRII показали, что карман связывания ActRIIA-лиганд частично определяется остатками F31, N33, N35, K38-T41, E47, Y50, K53-K55, R57, H58, F60, T62, K74, W78-N83, Y85, R87, E92 и K94-F101. В этих положениях ожидается, что консервативные мутации будут допустимы.

Следующие примеры иллюстрируют этот подход к определению активного

варианта ActRII без каких-либо ограничений. Как показано на **фигуре 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: NO: 37) и *Myotis davidii* (SEQ ID NO: 38) ActRIIA, что указывает на то, что ароматические остатки допустимы в этом положении, включая F, W и Y. Q24 во внеклеточном домене человека представляет собой R в *Bos Taurus* ActRIIA, что указывает на то, что заряженные остатки будут допустимы в этом положении, включая D, R, K, H и E. S95 во внеклеточном домене человека представляет собой F в *Gallus gallus* и *Tyto alba* ActRIIA, что указывает на то, что этот сайт может допускать широкий спектр изменений, включая полярные остатки, такие как E, D, K, R, H, S, T, P, G, Y и, вероятно, гидрофобный остаток, такой как L, I или F. E52 во внеклеточном домене человека представляет собой D в *Ovis aries* ActRIIA, что указывает на то, что кислотные остатки допустимы в этом положении, включая D и E. P29 во внеклеточном домене человека является относительно слабо консервативным, появляясь как S в *Ovis aries* ActRIIA и как L в *Myotis davidii* ActRIIA, таким образом, по существу, любая аминокислота должна допускаться в этом положении.

Более того, как обсуждалось выше, белки ActRII были охарактеризованы в данной области техники с точки зрения структурных/функциональных характеристик, особенно 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 №№ 7,709,605, 7,612,041 и 7,842,663]. Например, определяющий структурный мотив, известный как трехпальцевая складка токсина, важен для связывания лиганда рецепторами типа I и типа II и образован консервативными остатками цистеина, расположенными в различных положениях внеклеточного домена каждого мономерного рецептора [Greenwald et al. (1999) *Nat Struct Biol* 6:18-22 и Hinck (2012) *FEBS Lett* 586:1860-1870]. В дополнение к изложенным в настоящем описании указаниям, эти ссылки содержат исчерпывающее руководство по созданию вариантов ActRII, которые сохраняют одну или более желаемых активностей (например, лиганд-связывающую активность).

Например, определяющий структурный мотив, известный как трехпальцевая складка токсина, важен для связывания лиганда рецепторами типа I и типа II и образован консервативными остатками цистеина, расположенными в различных положениях внеклеточного домена каждого мономерного рецептора [Greenwald et al. (1999) *Nat Struct Biol* 6:18-22; и Hinck (2012) *FEBS Lett* 586:1860-1870]. Соответственно, коровые лиганд-связывающие домены ActRII человека, разграниченные самыми внешними из этих консервативных цистеинов, соответствуют положениям 30-110 SEQ ID NO: 1 (предшественник ActRII). Следовательно, структурно менее упорядоченные аминокислоты, фланкирующие эти разграниченные цистеином коровые последовательности, могут быть усечены 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. Типовые усечения внеклеточных доменов ActRII включают SEQ ID NO: 2 и 3.

Соответственно, общая формула для активной части (например, связывающей лиганд) ActRII представляет собой полипептид, который содержит, состоит по существу или состоит из аминокислот 30-110 SEQ ID NO: 1. Следовательно, 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, начиная с остатка, соответствующего любой из аминокислот 21-30 (например, начиная с любой одной из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) SEQ ID NO: 1 и оканчиваясь в положении, соответствующем любой из аминокислот 110-135 (например, оканчиваясь 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, начиная с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30), 22-30 (например, начиная с любой из аминокислот 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30), 23-30 (например, начиная с любой из аминокислот 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30), 24-30 (например, начиная с любой из аминокислот 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) SEQ ID NO: 1, и заканчиваются в положении, выбранном из 111-135 (например, оканчиваясь 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, оканчиваясь 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, оканчиваясь 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, заканчиваясь любой из аминокислот 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 или 135), 130-135 (например, оканчиваясь любой из аминокислот 130, 131, 132, 133, 134 или 135), 111-134 (например, оканчиваясь 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, оканчиваясь 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, оканчиваясь 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, оканчиваясь 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 рассматриваются варианты в пределах этих диапазонов, в частности те, которые включают, состоят по существу из, или состоят 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 соответствующей части 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. Полипептиды ActRII необязательно 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 аминокислотных замен в лиганд-связывающем кармане. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII является частью гомодимерного белкового комплекса.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к полипептиду ActRII (например, полипептидам ActRIIA, полипептидам ActRIIB или их комбинациям), который включает их фрагменты, функциональные варианты и модифицированные формы, а также к их применению (например, для лечения, профилактики или снижения легочной артериальной гипертензии). Предпочтительно, полипептиды ActRII являются растворимыми (например, внеклеточный домен ActRII). В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII ингибируют (например, передачу сигнала Smad) одного или более лигандов GDF/BMP [например, GDF11, GDF8, активина А, активина В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15]. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII связываются с одним или более 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, по существу состоит 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, начиная с остатка, соответствующего аминокислотам 21-30 (например, начиная с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) SEQ ID NO: 1 и заканчивая положением, соответствующим любой аминокислоте 110-135 (например, оканчиваясь 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 по существу состоят из аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичной аминокислотам 30-110 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII содержат, состоят или по существу состоят 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 по существу состоят 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 по существу состоят 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, представляет собой SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII содержат, состоят или по существу состоят 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 по существу состоящий 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 по существу состоящий 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 описание относится к полипептидам ActRII (например, полипептидам ActRIIA, полипептидам ActRIIB или их комбинациям). В некоторых вариантах осуществления, ловушки ActRII по настоящему изобретению представляют собой варианты полипептидов ActRII (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации), которые содержат одну или более мутаций (например, аминокислотных добавлений, делеций, замен и их комбинаций) во внеклеточном домене (также называемым лиганд-связывающим доменом) полипептида ActRII (например, «дикого типа» или не модифицированного полипептида ActRII), так что вариант полипептида ActRII обладает одной или несколькими измененными лиганд-связывающими активностями, по сравнению с соответствующим полипептидом ActRII дикого типа. В предпочтительных вариантах осуществления, варианты полипептидов ActRII по настоящему изобретению сохраняют по меньшей мере одну активность, аналогичную активности соответствующего полипептида ActRII дикого типа. Например, предпочтительные полипептиды ActRII связываются и ингибируют (например, антагонизируют) функции GDF11 и/или GDF8. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по настоящему изобретению дополнительно связываются и

ингибируют один или более лигандов GDF/BMP [например, GDF11, GDF8, активин А, активин В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15]. Соответственно, настоящее описание относится к полипептидам ActRII, которые имеют измененную специфичность связывания с одним или более лигандами ActRII.

Для иллюстрации можно выбрать одну или более мутаций, которые повышают селективность измененного лиганд-связывающего домена в отношении GDF11 и/или GDF8 по сравнению с одним или более лигандами, связывающимися ActRII, такими как активины (активин А или активин В), в частности, активин А. Необязательно, измененный лиганд-связывающий домен имеет отношение K_d связывания активина к K_d связывания GDF11 и/или GDF8, которое по меньшей мере в 2, 5, 10, 20, 50, 100 или даже в 1000 раз больше по сравнению с соотношением для лиганд-связывающего домена дикого типа. Необязательно, измененный лиганд-связывающий домен имеет отношение IC_{50} ингибирования активина к IC_{50} ингибирования GDF11 и/или GDF8, которое по меньшей мере в 2, 5, 10, 20, 50, 100 или даже в 1000 раз больше по сравнению с лиганд-связывающим доменом 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 в 1000 раз меньше, чем IC_{50} ингибирования активина.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании рассматриваются специфические мутации полипептида ActRII (например, полипептида ActRIIA, полипептида ActRIIB или их комбинации) для изменения гликозилирования полипептида. Такие мутации могут быть выбраны таким образом, чтобы вводить или устранять один или более сайтов гликозилирования, таких как О-связанные или N-связанные сайты гликозилирования. Сайты распознавания гликозилирования, связанные с аспарагином, обычно содержат трипептидную последовательность, аспарагин-Х-треонин или аспарагин-Х-серин (где «Х» представляет собой любую аминокислоту), которая специфически распознается соответствующими ферментами клеточного гликозилирования. Изменение также может быть осуществлено добавлением или заменой одного или более остатков серина или треонина в последовательности полипептида (для сайтов О-связанного гликозилирования). Разнообразные аминокислотные замены или делеции в одном или обоих первых или третьих аминокислотных положениях сайта узнавания гликозилирования (и/или аминокислотная делеция во втором положении) приводят к не гликозилированию модифицированной трипептидной последовательности. Другим средством увеличения количества углеводных групп полипептида является химическое или ферментативное связывание гликозидов с полипептидом. В зависимости от используемого способа связывания, сахара могут быть присоединены к (а) аргинину и гистидину; (b) свободным карбоксильным группам; (c) свободным сульфгидрильным группам, таким как группы цистеина; (d) свободным гидроксильным группам, таким как группы серина, треонина или гидроксипролина; (e) ароматическим остаткам, таким как фенилаланин, тирозин или триптофан; или (f) амидной группе глутамина. Удаление одной или нескольких углеводных групп, присутствующих на полипептиде, может быть

осуществлено химическим и/или ферментативным путем. Химическое дегликозилирование может включать, например, воздействие полипептида на соединение трифторметансульфоновой кислоты или эквивалентного соединения. Эта обработка приводит к расщеплению большинства или всех сахаров, за исключением связывающего сахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина), при этом аминокислотная последовательность остается неизменной. Ферментативное расщепление углеводных групп полипептидов может быть достигнуто с использованием различных эндо- и экзогликозидаз, как описано Thotakura et al. [Meth. Enzymol. (1987) 138:350]. Последовательность полипептида может быть соответствующим образом скорректирована в зависимости от типа используемой системы экспрессии, поскольку клетки млекопитающих, дрожжей, насекомых и растений могут вводить различные профили гликозилирования, на которые может влиять аминокислотная последовательность пептида. В общем, полипептиды по настоящему изобретению для применения у людей могут быть экспрессированы в клеточной линии млекопитающих, которая обеспечивает надлежащее гликозилирование, такой как клеточные линии HEK293 или CHO, хотя ожидается, что другие экспрессирующие клеточные линии млекопитающих также будут применимы.

В настоящем описании дополнительно рассматривается способ получения мутантов, в частности, наборов комбинаторных мутантов полипептида ActRII (например, полипептидов ActRIIA, полипептидов ActRIIB или их комбинаций), а также усеченных мутантов. Пулы комбинаторных мутантов особенно полезны для идентификации функционально активных (например, связывающих лиганд GDF/BMP) последовательностей ActRII. Целью скрининга таких комбинаторных библиотек может быть создание, например, вариантов полипептидов, которые имеют измененные свойства, такие как измененная фармакокинетика или измененное связывание лиганда. Ниже представлены различные анализы скрининга, и такие анализы можно использовать для оценки вариантов. Например, варианты ActRII могут быть проверены на способность связываться с одним или более лигандами GDF/BMP [например, GDF11, GDF8, активин А, активин В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15], чтобы предотвратить связывание лиганда GDF/BMP с полипептидом ActRII, а также его гетеромультимерам, и/или препятствовать передаче сигналов, вызванной лигандом GDF/BMP.

Активность полипептидов ActRII (например, полипептидов ActRIIA, полипептидов ActRIIB или их комбинаций) или их вариантов можно также тестировать в клеточном анализе или анализе *in vivo*. Например, можно оценить влияние полипептида ActRII на экспрессию генов, вовлеченных в патогенез легочной артериальной гипертензии. При необходимости это может быть выполнено в присутствии одного или более рекомбинантных белков-лигандов [например, GDF11, GDF8, активина А, активина В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15], и клетки могут быть трансфицированы для получения полипептида ActRII и, необязательно, лиганда GDF/BMP. Аналогичным

образом, полипептид ActRII можно вводить мышам или другим животным, и воздействие на патогенез легочной артериальной гипертензии можно оценивать с использованием известных в данной области способов. Аналогичным образом, активность полипептида ActRII или его варианта можно тестировать в клетках-предшественниках клеток крови на любое влияние на рост этих клеток, например, с помощью анализов, описанных в настоящем описании, и анализов, общеизвестных в данной области техники. Репортерный ген, отвечающий на SMAD, может быть использован в таких клеточных линиях для отслеживания эффектов на нижестоящую передачу сигналов.

Могут быть получены варианты комбинаторного происхождения, которые имеют повышенную селективность или обычно повышенную эффективность по сравнению с эталонным полипептидом ActRII (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации). Такие варианты, когда они экспрессируются из конструкций рекомбинантной ДНК, могут использоваться в протоколах генной терапии. Аналогичным образом, мутагенез может привести к появлению вариантов, которые имеют внутриклеточное время полужизни, резко отличающееся от соответствующего не модифицированного полипептида ActRII. Например, измененный белок можно сделать либо более стабильным, либо менее стабильным к протеолитической деградации или другим клеточным процессам, которые приводят к разрушению или иной инактивации не модифицированного полипептида. Такие варианты и гены, которые их кодируют, можно использовать для изменения уровней полипептидных комплексов путем модулирования периода полужизни полипептида. Например, короткий период полувыведения может привести к более кратковременным биологическим эффектам и, будучи частью индуцируемой системы экспрессии, может обеспечить более жесткий контроль уровней рекомбинантных полипептидных комплексов в клетке. В слитом белке Fc мутации могут быть сделаны в линкере (если таковой имеется) и/или в части Fc для изменения времени полужизни полипептида ActRII.

Комбинаторная библиотека может быть получена посредством вырожденной библиотеки генов, кодирующих библиотеку полипептидов, каждый из которых включает по меньшей мере часть потенциальных полипептидных последовательностей ActRII. Например, смесь синтетических олигонуклеотидов может быть ферментативно лигирована в генные последовательности, так что вырожденный набор потенциальных последовательностей нуклеотидов, кодирующих ActRII, экспрессируется в виде отдельных полипептидов или, альтернативно, в виде набора более крупных слитых белков (например, для фагового дисплея).

Существует множество способов создания библиотеки потенциальных гомологов из вырожденной олигонуклеотидной последовательности. Химический синтез вырожденной генной последовательности можно осуществить в автоматическом синтезаторе ДНК, и синтетические гены можно лигировать в подходящий вектор для экспрессии. Синтез вырожденных олигонуклеотидов хорошо известен в данной области техники [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 методики использовались 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 №№ 5,223,409, 5,198,346 и 5,096,815].

Альтернативно, для создания комбинаторной библиотеки можно использовать другие формы мутагенеза. Например, полипептиды ActRII по описанию (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации) могут быть получены и выделены из библиотеки путем 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], линкер-сканирующего мутагенеза [Gustin et al. (1993) *Virology* 193:653-660; and Brown et al. (1992) *Mol. Cell Biol.* 12:2644-2652; McKnight et al. (1982) *Science* 232:316], мутагенеза насыщения [Meyers et al., (1986) *Science* 232:613]; ПЦР-мутагенеза [Leung et al. (1989) *Method Cell Mol Biol* 1:11-19]; или 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, особенно в комбинаторных условиях, является привлекательным способом идентификации усеченных (биоактивных) форм полипептидов ActRII.

В данной области техники известен широкий спектр способов скрининга генных продуктов комбинаторных библиотек, полученных точечными мутациями и усечениями, и, в этом отношении, для скрининга библиотек кДНК на генные продукты, обладающие определенным свойством. Такие методики, как правило, могут быть адаптированы для быстрого скрининга библиотек генов, полученных в результате комбинаторного мутагенеза полипептидов ActRII (например, полипептидов ActRIIA, полипептидов ActRIIB или их комбинаций). Наиболее широко используемые методы скрининга больших библиотек генов обычно включают клонирование библиотеки генов в воспроизводимые векторы экспрессии, трансформацию соответствующих клеток полученной библиотекой векторов и экспрессию комбинаторных генов в условиях, при которых обнаружение желаемой активности облегчает относительно легкое выделение вектора, кодирующего ген, продукт которого был обнаружен. Предпочтительные анализы включают анализы связывания лиганда [например, GDF11, GDF8, активина А, активина В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15] и/или анализы лиганд-опосредованной клеточной подачи сигнала.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, большинство описанных в настоящем описании мутаций, вариантов или модификаций могут быть получены на уровне нуклеиновой кислоты или, в некоторых случаях, путем пост-

трансляционной модификации или химического синтеза. Такие методики хорошо известны в данной области техники, и некоторые из них описаны в настоящем описании. Частично, настоящее описание определяет функционально активные части (фрагменты) и варианты полипептидов ActRII (например, полипептидов ActRIIA, полипептидов ActRIIB или их комбинаций), которые можно использовать в качестве руководства для получения и использования других вариантов полипептидов ActRII в рамках объема настоящего описания, предложенных в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, функционально активные фрагменты полипептидов ActRII по настоящему описанию могут быть получены путем скрининга полипептидов, полученных рекомбинантно из соответствующего фрагмента нуклеиновой кислоты, кодирующего полипептид ActRII. Кроме того, фрагменты могут быть химически синтезированы с использованием методов, известных в данной области техники, таких как традиционная f-Мос или t-Вос твердофазная химия Merrifield. Фрагменты могут быть получены (рекомбинантно или путем химического синтеза) и протестированы для идентификации тех пептидных фрагментов, которые могут функционировать как антагонисты (ингибиторы) рецепторов ActRII и/или одного или более лигандов [например, GDF11, GDF8, активина А, активина В, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10 и/или BMP15].

В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по настоящему описанию (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации) могут дополнительно содержать пост-трансляционные модификации в дополнение к тем, которые естественным образом присутствуют в полипептиде ActRII. Такие модификации включают, но не ограничены ими, ацетилирование, карбоксилирование, гликозилирование, фосфорилирование, липидирование и ацилирование. В результате, полипептид ActRII может содержать не аминокислотные элементы, такие как полиэтиленгликоли, липиды, полисахарид или моносахарид, и фосфаты. Действие таких не аминокислотных элементов на функциональность лиганда полипептида-ловушки можно тестировать, как описано в настоящем описании для других вариантов ActRII. Когда полипептид по настоящему изобретению получают в клетках путем расщепления зарождающейся формы полипептида, пост-трансляционный процессинг также может быть важен для правильной укладки и/или функции белка. Различные клетки (например, CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38, NIH-3T3 или HEK293) имеют специфический клеточный механизм и характерные механизмы для такой пост-трансляционной активности и могут быть выбраны для обеспечения правильной модификации и процессинга полипептидов ActRII.

В некоторых аспектах полипептиды ActRII по настоящему описанию (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации) включают слитые белки, имеющие по меньшей мере часть (домен) полипептида ActRII и одну или более гетерологичных частей (доменов). Хорошо известные примеры таких слитых доменов включают, но не ограничены 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. Домен слияния может быть выбран таким образом, чтобы придать желаемое свойство. Например, некоторые слитые домены особенно полезны для выделения слитых белков с помощью аффинной хроматографии. В целях аффинной очистки используются соответствующие матрицы для аффинной хроматографии, такие как смолы, конъюгированные с глутатионом, амилазой и никелем или кобальтом. Многие из таких матриц доступны в виде «наборов», таких как система очистки Pharmacia GST и система QIAexpress™ (Qiagen), которые можно использовать с партнерами по слиянию (HIS₆). В качестве другого примера, домен слияния может быть выбран таким образом, чтобы облегчить 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 легко доступны специфические моноклональные антитела, включают FLAG, гемагглютинин вируса гриппа (HA) и метки с-тус. В некоторых случаях, слитые домены имеют сайт расщепления протеазой, такой как фактор Ха или тромбин, что позволяет соответствующей протеазе частично расщеплять слитые белки и тем самым высвобождать из них рекомбинантные белки. Освобожденные белки затем могут быть выделены из домена слияния путем последующего хроматографического разделения. Другие типы слитых доменов, которые могут быть выбраны, включают мультимеризующиеся (например, димеризующиеся, тетрамеризующиеся) домены и функциональные домены (которые придают дополнительную биологическую функцию), включая, например, константные домены из иммуноглобулинов (например, Fc домены).

В некоторых аспектах, полипептиды ActRII по настоящему описанию (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации) содержат одну или более модификаций, которые способны «стабилизировать» полипептиды. Под «стабилизацией» понимают все, что увеличивает период полужизни *in vitro*, период полужизни в сыворотке, независимо от того, происходит ли это из-за снижения разрушения, снижения клиренса почками или другого фармакокинетического эффекта агента. Например, такие модификации увеличивают срок хранения полипептидов, увеличивают период полужизни полипептидов в кровотоке и/или уменьшают протеолитическую деградацию полипептидов. Такие стабилизирующие модификации включают, но не ограничены ими, слитые белки (включая, например, слитые белки, содержащие полипептидный домен ActRII и стабилизирующий домен), модификации сайта гликозилирования (включая, например, добавление сайта гликозилирования к полипептиду по описанию) и модификации углеводной группы (включая, например, удаление углеводной группы из полипептида по описанию). Используемый в настоящем описании термин «стабилизирующий домен» относится не только к слитому домену (например, Fc домену иммуноглобулина), как в случае слитых белков, но также включает

небелковые модификации, такие как углеводная группа, или небелковую группу, такую как полиэтиленгликоль. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, полипептид ActRII слит с гетерологичным доменом, который стабилизирует полипептид («стабилизирующий» домен), предпочтительно, с гетерологичным доменом, который повышает стабильность полипептида *in vivo*. Известно, что слияния с константным доменом иммуноглобулина (например, Fc доменом) придают желаемые фармакокинетические свойства широкому ряду белков. Аналогичным образом, слияния с сывороточным альбумином человека могут придавать желаемые свойства.

Пример нативной аминокислотной последовательности, которую можно использовать для Fc части IgG1 человека (G1Fc), показан ниже (SEQ ID NO: 11). Пунктирное подчеркивание указывает на шарнирную область, и сплошное подчеркивание указывает на места с встречающимися в природе вариантами. Частично, в описании предложены полипептиды, содержащие, состоящие по существу из или состоящие 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 будут 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 WLNGKEYKCK
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 более мутаций в таких остатках, как Asp-265, лизин 322 и Asn-434. В некоторых случаях, мутантный Fc домен IgG1, имеющий одну или более из этих мутаций (например, мутацию Asp-265), имеет пониженную способность связываться с Fcγ рецептором по сравнению с Fc доменом дикого типа. В других случаях, мутантный Fc домен, имеющий одну или более из этих мутаций (например, мутацию Asn-434), обладает повышенной способностью связываться с Fc рецептором, родственным MHC класса I (FcRN), по сравнению с Fc доменом IgG1 дикого типа.

Пример нативной аминокислотной последовательности, которую можно использовать для Fc части IgG2 человека (G2Fc), показан ниже (SEQ ID NO: 12). Пунктирное подчеркивание указывает на шарнирную область, и двойное подчеркивание указывает на положения, в которых в последовательности существуют конфликты базы данных (согласно UniProt P01859). Частично, в описании предложены полипептиды, содержащие аминокислотные последовательности, состоящие из незаменимых аминокислот или состоящие 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: 12.

1 VECPPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDEPVQ

51 FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYKCKVS
 101 NKGLPAPIEK TISKTKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
 151 SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPM LDSGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
 201 CSVMHEALHN HYTQKSLSL PGK (SEQ ID NO: 12)

Два примера аминокислотных последовательностей, которые можно использовать для Fc части IgG3 человека (G3Fc) показаны ниже. Шарнирная область в G3Fc может быть в четыре раза длиннее, чем в других цепях Fc, и содержит три идентичных сегмента из 15 остатков, которым предшествует аналогичный сегмент из 17 остатков. Первая последовательность G3Fc, показанная ниже (SEQ ID NO: 13), содержит короткую шарнирную область, состоящую из одного сегмента из 15 остатков, тогда как вторая последовательность G3Fc (SEQ ID NO: 14) содержит полноразмерную шарнирную область. В каждом случае пунктирное подчеркивание указывает на шарнирную область, и сплошное подчеркивание указывает на положения с встречающимися в природе вариантами в соответствии с UniProt P01859. Частично, в описании предложены полипептиды, содержащие аминокислотные последовательности, состоящие из незаменимых аминокислот или состоящие 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 SEQ ID NO: 13 и 14.

1 EPKSCDTPPP CPRCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 51 VSHEDPEVQF KQYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTFRVVS LTVLHQDWLN
 101 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
 151 TCLVKGFYPS DIAVEWESSG QPENNYNTTP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS
 201 RWQQGNIFSC SVMHEALHNR ETQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 13)
 1 ELKTPLGDTT HTCPRCPEPK SCDTPPPCPR CPEPKSCDTP PPCPRCPEPK
 51 SCDTPPPCPR CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTP VTCVVVDVSH
 101 EDPEVQFKWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TFRVVS VLT V 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 при преобразовании в систему нумерации, используемую в SEQ ID NO: 13, и настоящее раскрытие относится к слитые белки, содержащие домены G3Fc, содержащие одну или более из этих вариаций. Кроме того, ген иммуноглобулина IgG3 человека (IGHG3) демонстрирует структурный полиморфизм, характеризующийся разной длиной шарнира [см. Uniprot P01859]. В частности, в варианте WIS отсутствует большая часть области V и вся область CH1. Он имеет дополнительную межцепочечную дисульфидную связь в положении 7 в дополнение к 11, обычно присутствующим в шарнирной области. В варианте ZUC отсутствует большая часть области V, вся область CH1 и часть шарнира. Вариант OMM может представлять собой аллельную форму или другой подкласс гамма-

цепи. Настоящее раскрытие относится к дополнительным слитым белкам, содержащим домены G3Fc, содержащие один или более из этих вариантов.

Пример нативной аминокислотной последовательности, которую можно использовать для Fc части IgG4 человека (G4Fc), показан ниже (SEQ ID NO: 15). Пунктирное подчеркивание указывает на шарнирную область. Частично, в описании предложены полипептиды, содержащие, состоящие по существу из или состоящие 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: 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)

Различные сконструированные мутации в Fc домене представлены в настоящем описании в отношении последовательности G1Fc (SEQ ID NO: 11), и аналогичные мутации в G2Fc, G3Fc и G4Fc могут быть получены путем их выравнивания с G1Fc на **фигуре 4**. Из-за неравной длины шарнира, аналогичные положения Fc, основанные на выравнивании изотипов (**фигура 4**), имеют разные номера аминокислот в SEQ ID NO: 11, 12, 13, 14 и 15. Также можно принять во внимание, что данное положение аминокислоты в последовательности иммуноглобулина, состоящей из шарнира, областей C_H2 и C_H3 (например, SEQ ID NO: 11, 12, 13, 14 и 15), будет обозначаться номером, отличным от того же положения, когда нумерация охватывает весь константный домен тяжелой цепи IgG1 (состоящий из областей C_H1, шарнира, C_H2 и C_H3), как в базе данных Uniprot. Например, соответствие между выбранными положениями C_H3 в последовательности G1Fc человека (SEQ ID NO: 11), константным доменом тяжелой цепи IgG1 человека (Uniprot P01857) и тяжелой цепью IgG1 человека является следующим.

Соответствие положений C _H 3 в разных системах нумерации		
G1Fc (нумерация начинается с первого треонина в шарнирной области)	Тяжелая цепь IgG1 константный домен (нумерация начинается с C _H 1)	Тяжелая цепь IgG1 (схема нумерации EU 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 in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5 th ed., Vol. 1, NIH, Bethesda, MD.		

В данной области техники известны различные способы, которые увеличивают желаемое спаривание Fc-содержащих слитых полипептидных цепей в одной клеточной линии с получением предпочтительного асимметричного слитого белка с приемлемыми выходами [Klein et al (2012) *mAbs* 4:653-663; и Spiess et al (2015) *Molecular Immunology* 67(2A): 95-106]. Способы получения желаемого спаривания цепей, содержащих Fc, включают, но не ограничены ими, спаривание на основе заряда (электростатическое управление), пространственное спаривание «выступы во впадины», спаривание 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, слитые белки Fc иммуноглобулина) могут быть расположены любым образом, который соответствует желаемой функциональности. Например, домен полипептида ActRII может быть размещен на С-конце гетерологичного домена, или, альтернативно, гетерологичный домен может быть размещен на С-конце в домене полипептида ActRII. Домен полипептида ActRII и гетерологичный домен не обязательно должны быть соседними в слитом белке, и дополнительные домены или аминокислотные последовательности могут быть включены на С- или N-конце любого домена или между доменами.

Например, слитый белок рецептора ActRII может содержать аминокислотную последовательность, представленную в формуле А-В-С. Часть В соответствует домену полипептида ActRII (например, полипептидам ActRIIA, полипептидам ActRIIB или их комбинациям). Части А и С могут независимо представлять собой ноль, одну или более одной аминокислоты, и обе части А и С, если они присутствуют, являются гетерологичными по отношению к В. Части А и/или С могут быть присоединены к части В через линкерную последовательность. Линкер может быть богат глицином (например, 2-10, 2-5, 2-4, 2-3 остатками глицина) или остатками глицина и пролина и может, например, содержать одну последовательность треонина/серина и глицина или повторяющиеся последовательности треонина/серина и/или глицина, например, 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), синглеты или повторы. В некоторых вариантах осуществления, слитый белок ActRII содержит аминокислотную последовательность, представленную в формуле А-В-С, где А

представляет собой лидерную (сигнальную) последовательность, В состоит из полипептидного домена ActRII, а С представляет собой полипептидную часть, которая усиливает одну или более из стабильности *in vivo*, периода полужизни *in vivo*, поглощения/введения, локализации или распределения в тканях, образования белковых комплексов и/или очистки. В некоторых вариантах осуществления, слитый белок ActRII содержит аминокислотную последовательность, представленную в формуле А-В-С, где А представляет собой лидерную последовательность ТРА, В состоит из полипептидного домена 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, используемые в соответствии с описанными в настоящем описании способами, представляют собой выделенные полипептиды. Используемый в настоящем описании выделенный белок или полипептид представляет собой белок, который отделен от компонента его природного окружения. В некоторых вариантах осуществления, полипептид по настоящему изобретению очищен до чистоты более 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, как определено, например, электрофоретически (например, SDS-PAGE, изоэлектрического фокусирования (IEF), капиллярного электрофореза) или хроматографически (например, ионообменной или ВЭЖХ с обращенной фазой). Способы оценки чистоты хорошо известны в данной области техники [см., например, Flatman et al., (2007) J. Chromatogr. B 848:79-87]. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII, используемые в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, представляют собой рекомбинантные полипептиды.

Полипептиды ActRII по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, известными в данной области техники. Например, полипептиды по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием стандартных методов белковой химии, таких как описаны в Bodansky, M. Principles of Peptide Synthesis, Springer Verlag, Berlin (1993) and Grant G. A. (ed.), Synthetic Peptides: A User's Guide, W. H. Freeman and Company, New York (1992). Кроме того, коммерчески доступны автоматические синтезаторы пептидов (например, Advanced ChemTech Model 396; Milligen/Bioscience 9600). Альтернативно, полипептиды по настоящему изобретению, включая их фрагменты или варианты, могут быть получены рекомбинантно с использованием различных систем экспрессии [например, *E. coli*, клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки COS, бакуловирус], как это хорошо известно в данной области техники. В другом варианте осуществления, модифицированные или не модифицированные полипептиды по описанию могут быть получены путем расщепления рекомбинантно полученных полноразмерных полипептидов ActRII с использованием, например, протеазы, например, трипсина, термолизина, химотрипсина, пепсина или фермента, расщепляющего белок в месте спаренных основных аминокислот (PACE). Компьютерный анализ (с использованием коммерчески доступного программного

обеспечения, например, MacVector, Omega, PCGene, Molecular Simulation, Inc.) можно использовать для идентификации сайтов протеолитического расщепления. Альтернативно, такие полипептиды могут быть получены из рекомбинантно созданных полноразмерных полипептидов ActRII с использованием химического расщепления (например, бромцианом, гидроксиламином и *т.д.*).

3. Нуклеиновые кислоты, кодирующие полипептиды ActRII

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание относится к выделенным и/или рекомбинантным нуклеиновым кислотам, кодирующим полипептиды ActRII (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации), включая их фрагменты, функциональные варианты и слитые белки.

Используемая в настоящем описании, выделенная(ые) нуклеиновая(ые) кислота(ы) относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая была отделена от компонента ее природного окружения. Выделенная нуклеиновая кислота включает молекулу нуклеиновой кислоты, содержащуюся в клетках, которые обычно содержат молекулу нуклеиновой кислоты, но молекула нуклеиновой кислоты присутствует внехромосомно или в хромосомном положении, которое отличается от ее природного хромосомного местоположения.

В некоторых вариантах осуществления, нуклеиновые кислоты, кодирующие полипептиды ActRII по описанию, включают нуклеиновые кислоты, которые являются вариантами любой из SEQ ID NO: 4, 5 или 28. Варианты нуклеотидных последовательностей включают последовательности, которые отличаются одной или несколькими нуклеотидными заменами, добавлениями или делециями, включая аллельные варианты, и, следовательно, будут включать кодирующую последовательность, которая отличается от нуклеотидной последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 4, 5 или 28.

В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию 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 любой из SEQ ID NO: 4, 5 или 28. Специалисту в данной области техники будет понятно, что последовательности нуклеиновых кислот, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичные последовательностям, комплементарным SEQ ID NO: 4, 5 или 28, и их варианты также входят в объем настоящего описания. В дополнительных вариантах осуществления, последовательности нуклеиновых кислот по описанию могут быть выделенными, рекомбинантными и/или слитыми с гетерологичной нуклеотидной последовательностью или в библиотеке ДНК.

В других вариантах осуществления, нуклеиновые кислоты по описанию также включают нуклеотидные последовательности, которые гибридизуются в очень жестких условиях с нуклеотидной последовательностью, обозначенной в SEQ ID NO: 4, 5 или 28, комплементарными последовательностями SEQ ID NO: 4, 5 или 28 или их фрагментами.

Как обсуждалось выше, специалист в данной области техники легко поймет, что подходящие жесткие условия, способствующие гибридизации ДНК, могут варьировать. Специалист в данной области техники легко поймет, что подходящие жесткие условия, способствующие гибридизации ДНК, могут варьировать. Например, можно провести гибридизацию при 6,0х хлориде натрия/цитрате натрия (SSC) при приблизительно 45°C с последующей промывкой 2,0х SSC при 50°C. Например, концентрацию соли на стадии промывки можно выбрать из условий от низкой жесткости приблизительно 2,0х SSC при 50°C до высокой жесткости приблизительно 0,2х SSC при 50°C. Кроме того, температуру на стадии промывки можно повысить от условий низкой жесткости при комнатной температуре, приблизительно 22°C, до условий высокой жесткости при температуре приблизительно 65°C. Могут варьировать как температура, так и соль, или температура или концентрация соли могут поддерживаться постоянными, в то время как другая переменная изменяется. В одном варианте осуществления, раскрытие относится к нуклеиновые кислоты, которые гибридизуются в условиях низкой жесткости 6х SSC при комнатной температуре с последующей промывкой при 2х SSC при комнатной температуре.

Выделенные нуклеиновые кислоты, которые отличаются от нуклеиновых кислот, указанных в SEQ ID NO: 4, 5 или 28, вырождением в генетическом коде, также входят в объем описания. Например, ряд аминокислот обозначается более чем одним триплетом. Кодоны, определяющие одну и ту же аминокислоту, или синонимы (например, CAU и CAC являются синонимами гистидина) могут приводить к «молчащим» мутациям, которые не влияют на аминокислотную последовательность белка. Однако ожидается, что среди клеток млекопитающих будут существовать полиморфизмы последовательностей ДНК, которые действительно приводят к изменениям в аминокислотных последовательностях рассматриваемых белков. Специалисту в данной области техники будет понятно, что эти вариации в одном или нескольких нуклеотидах (приблизительно до 3-5% нуклеотидов) нуклеиновых кислот, кодирующих конкретный белок, могут существовать среди особей данного вида из-за естественной аллельной вариабельности. Любые и все такие вариации нуклеотидов и полученные аминокислотные полиморфизмы входят в объем настоящего описания.

В некоторых вариантах осуществления, рекомбинантные нуклеиновые кислоты по настоящему описанию могут быть функционально связаны с одной или несколькими регуляторными нуклеотидными последовательностями в конструкции экспрессии. Регуляторные нуклеотидные последовательности обычно подходят для клетки-хозяина, используемой для экспрессии. В данной области техники известны многочисленные типы подходящих векторов экспрессии и подходящих регуляторных последовательностей, которые можно использовать в различных клетках-хозяевах. Как правило, одна или более регуляторных нуклеотидных последовательностей могут включать, но не ограничены ими, промоторные последовательности, лидерные или сигнальные последовательности, сайты связывания рибосом, последовательности начала и окончания транскрипции,

последовательности начала и окончания трансляции и энхансерные или активаторные последовательности. Конститутивные или индуцибельные промоторы, известные в данной области техники, рассматриваются в описании. Промоторы могут быть либо природными промоторами, либо гибридными промоторами, которые объединяют элементы более чем одного промотора. Конструкция экспрессии может присутствовать в клетке на эписоме, такой как плаزمид, или конструкция экспрессии может быть встроена в хромосому. В некоторых вариантах осуществления, вектор экспрессии содержит селектируемый маркерный ген, позволяющий осуществлять отбор трансформированных клеток-хозяев. Селектируемые маркерные гены хорошо известны в данной области техники и могут варьировать в зависимости от используемой клетки-хозяина.

В некоторых аспектах, заявленная нуклеиновая кислота, описанная в настоящем описании, предложена в векторе экспрессии, содержащем нуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид ActRII (например, полипептиды ActRIIA, полипептиды ActRIIB или их комбинации), функционально связанную по меньшей мере с одной регуляторной последовательностью. Регуляторные последовательности известны в данной области техники и выбраны для управления экспрессией полипептида ActRII. Соответственно, термин «регуляторная последовательность» включает промоторы, энхансеры и другие элементы контроля экспрессии. Примеры регуляторных последовательностей описаны у Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Academic Press, San Diego, CA (1990). Например, любая из множества последовательностей контроля экспрессии, которые контролируют экспрессию последовательности ДНК при оперативном соединении с ней, может быть использована в этих векторах для экспрессии последовательностей ДНК, кодирующих полипептид ActRII. Такие полезные последовательности контроля экспрессии включают, например, ранний и поздний промоторы SV40, промотор tet, немедленно-ранний промотор аденовируса или цитомегаловируса, промоторы RSV, систему lac, систему trp, систему TAC или TRC, промотор T7, экспрессия которого управляется РНК-полимеразой T7, основные операторные и промоторные области фага лямбда, контрольные области белка оболочки fd, промотор 3-фосфоглицераткиназы или другие гликолитические ферменты, промоторы кислой фосфатазы, например, Pho5, промоторы факторов α -спаривания дрожжей, полиэдрический промотор 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 вектора экспрессии может зависеть от таких факторов, как выбор клетки-хозяина, подлежащей трансформации, и/или типа белка, который желательно экспрессировать. Кроме того, следует учитывать количество копий вектора, способность контролировать это количество копий и экспрессию любого другого белка, кодируемого вектором, например маркеров антибиотиков.

Рекомбинантная нуклеиновая кислота по настоящему описанию может быть получена путем лигирования клонированного гена или его части в вектор, подходящий

для экспрессии либо в прокариотических клетках, либо в эукариотических клетках (дрожжей, птиц, насекомых или млекопитающих), либо в тех и других. Носители экспрессии для производства рекомбинантного полипептида ActRII включает плазмиды и другие векторы. Например, подходящие векторы включают плазмиды следующих типов: плазмиды, полученные из pBR322, плазмиды, полученные из pEMBL, плазмиды, полученные из pEX, плазмиды, полученные из pBTac, и плазмиды, полученные из pUC, для экспрессии в прокариотических клетках, таких как *E. coli*.

Некоторые векторы экспрессии млекопитающих содержат как прокариотические последовательности для облегчения размножения вектора в бактериях, так и одну или более эукариотических единиц транскрипции, которые экспрессируются в эукариотических клетках. Векторы, полученные из pcDNA1/amp, pcDNA1/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo и pNuc, являются примерами векторов экспрессии млекопитающих, пригодных для трансфекции эукариотических клеток. Некоторые из этих векторов модифицированы последовательностями бактериальных плазмид, таких как pBR322, для облегчения репликации и селекции резистентности к лекарственным средствам как в прокариотических, так и в эукариотических клетках. Альтернативно, производные вирусов, таких как вирус папилломы крупного рогатого скота (BPV-1) или вирус Эпштейн-Барр (pHEBo, pREP-производный и p205), могут быть использованы для временной экспрессии белков в эукариотических клетках. Примеры других вирусных (в том числе ретровирусных) систем экспрессии можно найти ниже в описании систем доставки для генной терапии. Различные способы, применяемые при получении плазмид и при трансформации организмов-хозяев, хорошо известны в данной области техники. Для других подходящих систем экспрессии, как для прокариотических, так и для эукариотических клеток, а также для общих рекомбинантных процедур, 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 желательно экспрессировать рекомбинантные полипептиды с использованием бакуловирусной системы экспрессии. Примеры таких бакуловирусных систем экспрессии включают векторы, полученные из pVL (такие как pVL1392, pVL1393 и pVL941), векторы, полученные из pAcUW (такие как pAcUW1), и векторы, полученные из pBlueBac (такие как β -gal, содержащий pBlueBac III).

В предпочтительном варианте осуществления, будет разработан вектор для продуцирования рассматриваемых полипептидов ActRII в клетках CHO, такой как вектор Pcmv-Script (Stratagene, La Jolla, Calif.), векторы pcDNA4 (Invitrogen, Carlsbad, Calif.) и векторы pCI-neo (Promega, Madison, Wisc.). Как будет очевидно, рассматриваемые генные конструкции можно использовать для обеспечения экспрессии рассматриваемых полипептидов ActRII в клетках, размножаемых в культуре, например, для продуцирования белков, включая слитые белки или варианты белков, для очистки.

Это описание также относится к клетке-хозяину, трансфицированной

рекомбинантным геном, включающим кодирующую последовательность для одного или более рассматриваемых полипептидов ActRII. Клеткой-хозяином может быть любая прокариотическая или эукариотическая клетка. Например, полипептид ActRII по описанию может быть экспрессирован в бактериальных клетках, таких как *E. coli*, клетках насекомых (например, с использованием бакуловирусной системы экспрессии), дрожжах или клетках млекопитающих [например, в клеточной линии яичника китайского хомячка (CHO)]. Другие подходящие клетки-хозяева известны специалистам в данной области техники.

Соответственно, настоящее описание также относится к способам продуцирования рассматриваемых полипептидов ActRII. Например, клетку-хозяин, трансфицированную вектором экспрессии, кодирующим полипептид ActRII, можно культивировать в подходящих условиях, обеспечивающих экспрессию полипептида ActRII. Полипептид может быть секретирован и выделен из смеси клеток и среды, содержащей полипептид. Альтернативно, полипептид ActRII может быть сохранен в цитоплазме или в мембранной фракции, и клетки собраны, лизированы и выделен белок. Клеточная культура включает клетки-хозяева, среду и другие побочные продукты. Подходящие среды для культивирования клеток хорошо известны в данной области техники. Рассматриваемые полипептиды могут быть выделены из среды культивирования клеток, клеток-хозяев или обеих с использованием методов, известных в данной области техники для очистки белков, включая ионообменную хроматографию, гель-фильтрационную хроматографию, ультрафильтрацию, электрофорез, иммуноаффинную очистку с антителами, специфичными к конкретным эпитопам полипептидов ActRII, и аффинную очистку с помощью агента, который связывается с доменом, слитым с полипептидом ActRII (например, для очистки слитых белков ActRII-Fc можно использовать колонку с белком А). В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII представляет собой слитый белок, содержащий домен, облегчающий его очистку.

В некоторых вариантах осуществления, очистка достигается серией стадий колоночной хроматографии, включая, например, три или несколько из следующих, в любом порядке: хроматография на белке А, хроматография на Q-сефарозе, хроматография на фенилсефарозе, эксклюзионная хроматография и катионообменная хроматография. Очистка может быть завершена фильтрацией вирусов и заменой буфера. Белок ActRII может быть очищен до чистоты >90%, >95%, >96%, >98% или >99%, по данным эксклюзионной хроматографии, и >90%, >95%, >96%, >98% или >99% по данным SDS PAGE. Целевой уровень чистоты должен быть достаточным для достижения желаемых результатов в системах млекопитающих, в частности, приматов, грызунов (мышей) и людей.

В другом варианте осуществления, слитый ген, кодирующий лидерную последовательность очистки, такую как последовательность сайта расщепления поли-(His)/энтерокиназы на N-конце желаемой части рекомбинантного полипептида ActRII, может обеспечить очистку экспрессированного слитого белка аффинной хроматографией

с использованием Ni^{2+} металлической смолы. Затем лидерную последовательность очистки можно удалить обработкой 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.

Методы создания слитых генов хорошо известны. По существу, соединение различных фрагментов ДНК, кодирующих различные полипептидные последовательности, выполняется в соответствии с общепринятыми методами, с использованием тупых или ступенчатых концов для лигирования, расщепления рестрикционными ферментами с получением соответствующих концов, заполнения липких концов по мере необходимости, обработки щелочной фосфатазой во избежание нежелательного соединения и ферментативного лигирования. В другом варианте осуществления, слитый ген может быть синтезирован обычными методами, включая автоматические синтезаторы ДНК. Альтернативно, ПЦР амплификацию фрагментов гена можно проводить с использованием якорных праймеров, которые дают комплементарные липкие концы между двумя последовательными фрагментами гена, которые впоследствии могут подвергаться гибридизации для получения последовательности химерного гена. См., например, *Current Protocols in Molecular Biology*, eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons: 1992.

4. Способы применения

Частично, настоящее описание относится к способам лечения легочной артериальной гипертензии (РАН), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, в описании рассматриваются способы лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или более осложнений легочной артериальной гипертензии, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, полипептид ActRII вводят в диапазоне доз от 0,1 мг/кг до 2,0 мг/кг (например, 0,3 мг/кг или 0,7 мг/кг). В некоторых вариантах осуществления, введение полипептида ActRII приводит к изменению одного или более гемодинамических или функциональных параметров (например, снижению резистентности легочных сосудов (PVR); увеличению расстояния 6-минутной ходьбы (6MWD); снижению уровней N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа (NT-proBNP); предотвращению или замедлению прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, признанное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ); способствованию или усилению регрессии функционального класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ; улучшению функции правого желудочка и снижению давления в легочной артерии).

Эти способы, в частности, предназначены для терапевтического и профилактического лечения животных и, в частности, человека. Термины «субъект», «индивидуум» или «пациент» являются взаимозаменяемыми во всем описании и

относятся либо к человеку, либо к животному, отличному от человека. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, лабораторные животные, домашний скот (включая крупный рогатый скот, свиней, верблюдов и т. д.), домашних животных (например, псовых, кошачьих, других домашних животных и т. д.) и грызунов (например, мышей и крыс). В конкретных вариантах осуществления, пациент, субъект или индивидуум представляет собой человека.

Термины «лечение», «лечить», «облегчение» и подобные используются в настоящем описании для обозначения получения желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта, а также могут использоваться для обозначения улучшения, облегчения и/или уменьшения тяжести одного или более клинических осложнений состояния, подвергаемого лечению (например, РАН). Эффект может быть профилактическим с точки зрения полной или частичной задержки начала или рецидива заболевания, состояния или его 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. Используемый в настоящем описании термин «лечение» охватывает любое лечение заболевания или состояния млекопитающего, в частности, человека. Используемый в настоящем описании терапевтический агент, который «предотвращает» нарушение или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение нарушения или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало заболевания или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Как правило, лечение или профилактика заболевания или состояния, как описано в настоящем описании (например, РАН), достигается путем введения одного или более полипептидов ActRII по настоящему описанию в «эффективном количестве». Эффективное количество агента относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата. «Терапевтически эффективное количество» агента по настоящему описанию может варьировать в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и вес индивидуума, и способность агента вызывать желаемый ответ у индивидуума. «Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата.

В некоторых аспектах, в описании рассматривается применение полипептида ActRII в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами или другой поддерживающей терапией для лечения или профилактики заболевания или состояния (например, РАН). Используемый в настоящем описании термин «в комбинации с», «комбинации», «объединенное с» или «совместное» введение относится к любой форме введения, такой, что дополнительные активные агенты или поддерживающая терапия (например, вторая, третья, четвертая и т. д.) по-прежнему эффективны в организме

(например, несколько соединений одновременно действуют на пациента в течение некоторого периода времени, что может включать синергетическое действие этих соединений). Эффективность может не коррелировать с измеримой концентрацией агента в крови, сыворотке или плазме. Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в одном и том же составе, либо в виде отдельных составов, либо одновременно, либо последовательно, и по разным схемам. Таким образом, субъект, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных активных агентов или терапий. Один или более полипептидов ActRII по описанию можно вводить одновременно, до или после одного или более других дополнительных средств или поддерживающих терапий, таких как описаны в настоящем описании. Как правило, каждый активный агент или терапия будет вводиться в дозе и/или по схеме, определенной для этого конкретного агента. Конкретная комбинация для применения в схеме будет учитывать совместимость полипептида ActRII по настоящему описанию с дополнительным активным агентом или терапией и/или желаемым эффектом.

Схема классификации ВОЗ

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

Таблица 1: Клиническая классификация легочной артериальной гипертензии

Группа 1: Легочная артериальная гипертензия (РАН)	
1.1	Идиопатическая РАН
1.2	Наследственная РАН
1.2.1	BMPR2
1.2.2	ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3	Неизвестно
1.3	РАН, индуцированная лекарственными средствами и токсинами
1.4	Связанная с:
1.4.1	Заболеванием 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 явными признаками поражения вен/капилляров (PVOD/PCH)
1.7	Персистирующая РН синдрома новорожденного

Клиническая цель классификации РАН состоит в том, чтобы разделить

клинические состояния, связанные с РАН, на определенные подгруппы в соответствии с их патофизиологическими механизмами, клинической картиной, гемодинамическими характеристиками и стратегией лечения. Эта клиническая классификация может быть обновлена, когда появятся новые данные о вышеуказанных признаках, или когда будут рассмотрены дополнительные клинические случаи.

Используемый в настоящем описании термин «параметр легочной гемодинамики» относится к любому параметру, используемому для описания или оценки кровотока через сердце и легочную сосудистую сеть. Примеры параметров легочной гемодинамики включают, но не ограничены 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 легочной артерии (PASP)], среднее давление в правом предсердии (mRAP), давление заклинивания в легочных капиллярах (PCWP) [также известное как давление заклинивания в легочной артерии (PAWP)], резистентность легочных сосудов (PVR) и сердечный выброс (CO).

Многие из описанных выше параметров легочной гемодинамики взаимосвязаны. Например, PVR связан с mPAP, PCWP и CO согласно следующему уравнению:

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

PVR измеряет сопротивление потоку, создаваемое легочной сосудистой сетью, без влияния левостороннего давления наполнения. PVR также можно измерить в соответствии со следующими уравнениями:

$$PVR = TPG \times 80 / CO \text{ [единица измерения: дин-сек-см}^{-5}\text{]} \text{ ИЛИ } PVR = (mPAP - PCWP) \times 80 / CO \text{ [единица измерения: дин-сек-см}^{-5}\text{]}$$

В некоторых вариантах осуществления, общее периферическое сопротивление (TPR) можно измерить с помощью следующего уравнения:

$$TPR = mPAP / CO.$$

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, вклад пре-капиллярной легочной артерии в РН может отражаться повышенным PVR. В некоторых вариантах осуществления, нормальное PVR составляет 20-130 дин-сек-см⁻⁵ или 0,5-1,1 единиц Вуда. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, повышенное PVR может относиться к PVR выше 2 единиц Вуда, выше 2,5 единиц Вуда, выше 3 единиц Вуда или выше 3,5 единиц Вуда.

В качестве еще одного примера, mPAP связан с dPAP и sPAP в соответствии со следующим уравнением: $mPAP = (2/3)dPAP + (1/3)sPAP$.

Кроме того, dPAP и sPAP можно использовать для расчета пульсового давления (мм рт. ст.) по следующему уравнению: $\text{пульсовое давление} = sPAP - dPAP$.

Пульсовое давление можно использовать для расчета эластичности легочной артерии по следующей формуле: $\text{эластичность легочной артерии (мл.мм рт.ст.}^{-1}\text{)} = \text{ударный объем} / \text{пульсовое давление}$.

В некоторых вариантах осуществления, параметры легочной гемодинамики

измеряют непосредственно, например, во время катетеризации правых отделов сердца. В других вариантах осуществления, параметры легочной гемодинамики оценивают и/или оценивают с помощью других методов, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) или эхокардиография.

Типовые параметры легочной гемодинамики включают mPAP, PAWP и PVR. Один или более параметров легочной гемодинамики могут быть измерены любыми подходящими процедурами, такими как катетеризация правых отделов сердца или эхокардиография. Различные гемодинамические характеристики РН и РАН показаны в таблице 2.

Таблица 2. Гемодинамические характеристики легочной гипертензии (РН) и РАН

	Гемодинамические характеристики
Легочная гипертензия	mPAP > 20 мм рт.ст.
Легочная артериальная гипертензия	mPAP > 20 мм рт.ст.
	PAWP ≤ 15 мм рт.ст.
	PVR ≥ 3 единиц Вуда

Клиническая классификация или гемодинамические характеристики РАН, описанные в настоящем описании, и связанные с ними диагностические параметры могут быть обновлены или изменены в зависимости от наличия новых или существующих источников данных или при рассмотрении дополнительных клинических состояний.

Характеристики РАН

Легочная артериальная гипертензия (1 группа ВОЗ) представляет собой серьезное, прогрессирующее и опасное для жизни заболевание легочной сосудистой системы, характеризующееся выраженной вазоконстрикцией и аномальной пролиферацией гладкомышечных клеток в стенках легочных артерий. Сильное сужение кровеносных сосудов в легких приводит к очень высокому давлению в легочной артерии. Это высокое давление мешает сердцу перекачивать кровь через легкие для оксигенации. Пациенты с РАН страдают от сильной одышки, так как сердце с трудом справляется с этим высоким давлением. У пациентов с РАН обычно развивается значительное увеличение PVR и стойкое повышение mPAP, что в конечном итоге приводит к недостаточности правого желудочка и смерти. Пациенты с диагнозом РАН имеют плохой прогноз и в равной степени ухудшают качество жизни со средней ожидаемой продолжительностью жизни от 2 до 5 лет с момента постановки диагноза при отсутствии лечения.

В патогенез легочной гипертензии вносят вклад различные факторы, включая пролиферацию легочных клеток, которые могут способствовать ремоделированию сосудов (например, гиперплазии). Например, ремоделирование легочных сосудов происходит главным образом за счет пролиферации артериальных эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток у пациентов с легочной гипертензией. Считается, что

сверхэкспрессия различных цитокинов способствует развитию легочной гипертензии. Кроме того, было обнаружено, что легочная гипертензия может возникать из-за гиперпролиферации гладких клеток легочных артерий и легочных эндотелиальных клеток. Кроме того, прогрессирующая РАН может характеризоваться мускуляризацией дистальных легочных артериол, концентрическим утолщением интимы и закупоркой просвета сосуда пролиферирующими эндотелиальными клетками. Pietra et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43:255-325 (2004).

РАН может быть диагностирована на основании среднего давления в легочной артерии выше 25 мм рт.ст. (или выше 20 мм рт.ст. в соответствии с обновленными рекомендациями) в покое при нормальном давлении заклинивания в легочных артериальных капиллярах. РАН может привести к одышке, головокружению, обморокам и другим симптомам, которые усиливаются при физической нагрузке. РАН может быть тяжелым заболеванием с выраженным снижением переносимости физической нагрузки и сердечной недостаточностью. Два основных типа РАН включают идиопатическую РАН (например, РАН, при которой не идентифицирован предрасполагающий фактор) и наследственную РАН (например, РАН, связанную с мутацией в BMPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 или EIF2AK4). В 70% случаев семейной РАН мутации локализованы в гене BMPR2. Факторы риска развития РАН включают семейный анамнез РАН, употребление наркотиков и токсинов (например, употребление метамfetамfина или кокаина), инфекцию (например, ВИЧ-инфекцию или шистосомоз), цирроз печени, врожденные аномалии сердца, портальную гипертензию, легочное вено-окклюзионное заболевание, легочный капиллярный гемангиоматоз или нарушения соединительной ткани/аутоиммунные нарушения (например, склеродермию или волчанку). РАН может быть связана с длительным ответом на блокаторы кальциевых каналов, явными признаками поражения вен/капилляров (PVOD/PCN) и персистирующей РН синдрома новорожденных.

Диагностика РАН

Диагноз РАН, включая функциональную группу, может быть установлен на основании симптомов и физического обследования с использованием обзора полного набора параметров для определения соответствия гемодинамическим и другим критериям. Некоторые из критериев, которые могут быть приняты во внимание, включают клиническую картину пациента (например, одышку, утомляемость, слабость, стенокардию, обмороки, сухой кашель, тошноту и рвоту, вызванные физической нагрузкой), результаты электрокардиограммы (ЭКГ), результаты рентгенографии грудной клетки, исследование функции легких, газы артериальной крови, результаты эхокардиографии, результаты вентиляционно-перфузионного сканирования легких, результаты компьютерной томографии высокого разрешения, результаты компьютерной томографии с контрастным усилением, результаты легочной ангиографии, магнитно-резонансную томографию сердца, анализы крови (например, биомаркеры, такие как BNP или NT-proBNP), иммунологию, УЗИ 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, можно использовать биомаркер для помощи в диагностике РАН. Например, в некоторых вариантах осуществления, биомаркер представляет собой маркер сосудистой дисфункции (например, асимметричный диметиларгинин (ADMA), эндотелин-1, ангиопоэтины или фактор фон Виллебранда). В некоторых вариантах осуществления, биомаркер представляет собой маркер воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин 6, хемокины). В некоторых вариантах осуществления, биомаркер представляет собой маркер стресса миокарда [например, (предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид (BNP)/NT-proBNP или тропонины]. В некоторых вариантах осуществления, биомаркер представляет собой маркер низкого уровня СО и/или гипоксии тканей (например, рСО₂, мочевую кислоту, фактор дифференциации роста 15 (GDF15) или остеоопонтин). В некоторых вариантах осуществления, биомаркер представляет собой маркер вторичного повреждения органов (например, креатинин или билирубин). См., например, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119.

Измерения РН

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии (РАН), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, у которых имеется идиопатическая РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, которые имеют наследственную РАН (например, РАН из-за одной или нескольких мутаций в BMPR2, ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1 и KCNK3). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, которые имеют наследственную РАН из-за неизвестной мутации. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, у которых имеется РАН, индуцированная лекарственным средством или токсином. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, у которых РАН связана с заболеванием соединительной ткани. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, у которых РАН связана с ВИЧ-инфекцией. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, у которых РАН связана с портальной гипертензией. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, у которых РАН связана с шистосомозом. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, классифицированных как длительно отвечающие на блокаторы кальциевых каналов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН с

явными признаками поражения вен/капилляров (PVOD/PCN). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, у которых имеется персистирующая легочная гипертензия (РЛГ) синдрома новорожденных. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациентов с РАН, у которых РАН связана с простыми врожденными системно-легочными шунтами по меньшей мере через 1 год после восстановления шунта.

mPAP

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии (РАГ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента среднее давление в легочной артерии (mPAP) в покое составляет по меньшей мере 20 мм рт.ст. (например, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мм рт.ст.). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mPAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 20 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mPAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 25 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mPAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 30 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mPAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 35 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mPAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 40 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mPAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 45 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mPAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 50 мм рт.ст.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАГ до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к улучшению давления в легочной артерии у пациента. В некоторых вариантах осуществления, улучшение давления в легочной артерии 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 некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 5 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 7 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 10 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 12 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 15 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 20 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 25 мм рт.ст.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mPAP пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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 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%.

mRAP

По мере прогрессирования РАН, повышенная резистентность легочных сосудов кровотоку приводит к повышению давления в правом предсердии (RAP) и сердечной недостаточности правого желудочка. Пациенты с недостаточностью правого желудочка обычно имеют повышенное соотношение давления в правом предсердии (RAP) и давления заклинивания в легочной артерии (PAWP). В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии (РАН), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента среднее давление в правом предсердии в состоянии покоя (mRAP) составляет по меньшей мере 5 мм рт.ст. (например, по меньшей мере 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 пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 5 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 6 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 7 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 8 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 9 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 10 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 11 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 12 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 13 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 14 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по

меньшей мере 15 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 16 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 17 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 18 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 19 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 20 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 21 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 22 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 23 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в состоянии покоя составляет по меньшей мере 24 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых mRAP в покое составляет по меньшей мере 25 мм рт.ст.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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 снижение 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 некоторых 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 некоторых 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 некоторых 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 некоторых 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 некоторых 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 некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению mRAP пациента по меньшей мере на 20 мм рт.ст.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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, по меньшей мере на 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, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента резистентность легочных сосудов (PVR) составляет по меньшей мере 2,5 единицы Вуда (например, по меньшей мере 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 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 3 единиц Вуда. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим PVR по меньшей мере 4 единиц 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, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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) 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, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PVR пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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. В некоторых вариантах осуществления, снижение PVR пациента является результатом снижения среднего давления в легочной артерии (mPAP) пациента. 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

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 4 недели лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 8 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 12 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 16 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 20 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 22 недели лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 24 недели лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 26 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент

получил 28 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, PVR тестируют после того, как пациент получил 48 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII.

BNP

И BNP, и NT-proBNP являются маркерами растяжения предсердий и желудочков из-за повышенного внутрисердечного давления. Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (NYHA) разработала 4-стадийную систему функциональной классификации застойной сердечной недостаточности (CHF), основанную на тяжести симптомов. Исследования показали, что измеренные концентрации циркулирующих BNP и NT-proBNP увеличиваются с тяжестью CHF на основе классификации NYHA. В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) составляет по меньшей мере 100 пг/мл (например, по меньшей мере 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 3000, 5000, 10000, 15000 или 20000 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 150 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 500 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 600 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 700 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 800 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 900 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 1000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 3000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 5000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 10000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту,

имеющему уровень BNP по меньшей мере 15000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень BNP по меньшей мере 20000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациента с повышенными уровнями BNP по сравнению со здоровым пациентом.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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 осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 500 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 600 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 700 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 800 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 900 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 1000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента по меньшей мере на 5000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня BNP у пациента до нормального уровня. В некоторых вариантах осуществления, нормальные уровни соответствуют уровням <100 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 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 BNP пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах

осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BNP пациента по меньшей мере на 70%. В 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, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента уровень NT-proBNP составляет по меньшей мере 100 пг/мл (например, по меньшей мере 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 относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 150 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень

NT-proBNP по меньшей мере 500 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 600 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 700 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 800 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 900 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 1000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 3000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 5000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 10000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 15000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 20000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 25000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему уровень NT-proBNP по меньшей мере 30000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению пациента с повышенными уровнями NT-proBNP по сравнению со здоровым пациентом.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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 уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 10 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 500 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ

относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 600 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 700 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 800 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 900 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 1000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 5000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 10000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 15000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 20000 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 25000 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациентов до нормального уровня и поддержанию их нормальных уровней NT-proBNP. В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам поддержания одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН на нормальном уровне (например, нормальном по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP пациента на нормальном уровне. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP у пациента на уровне по меньшей мере 100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP у пациента на уровне по меньшей мере 200 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP у пациента на уровне по меньшей мере 300 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к поддержанию уровня NT-proBNP у пациента на уровне по меньшей мере 400 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 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 NT-proBNP пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента

по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению NT-proBNP пациента по меньшей мере на 100%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровня NT-proBNP у пациента до нормального уровня. В некоторых вариантах осуществления, нормальные уровни NT-proBNP составляют <100 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению уровней NT-proBNP у пациента до уровня менее 300 нг/л.

Гипертрофия гладкой мускулатуры

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента имеется гипертрофия гладкой мускулатуры. В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В

[illegible]

Мышечная масса легочных артериол

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента наблюдается повышенная мышечная масса легочных артериол. В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, до нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, 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 мышечной массы легочных артериол у пациента. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол 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 уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах

осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению мышечной массы легочных артериол пациента по меньшей мере на 100%.

Частота госпитализаций

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает частоту госпитализаций пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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 госпитализаций пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 35%. В

некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению частоты госпитализаций пациента по меньшей мере на 100%. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает риск госпитализации по поводу одного или более осложнений, связанных с РАН.

Качество жизни

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ повышает качество жизни пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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 по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к повышению качества жизни пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к повышению качества жизни пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к повышению качества жизни пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к повышению качества жизни пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к повышению качества жизни пациента по

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления, качество жизни пациента измеряют с использованием Кембриджского обзора исходов легочной гипертензии (CAMPHOR). В некоторых вариантах осуществления, качество жизни пациента измеряют с помощью РАН-SYMPACT®. В некоторых вариантах осуществления, качество жизни пациента измеряют с использованием краткой формы-36 опроса об исходах медицинского обследования (SF-36). В некоторых вариантах осуществления, качество жизни пациента измеряют с использованием Европейского опросника по качеству жизни (EuroQol). В некоторых вариантах осуществления, качество жизни пациента измеряют с использованием Европейского опросника по качеству жизни - 5 измерений (EQ-5D). В некоторых вариантах осуществления, качество жизни пациента измеряют с использованием Европейского опросника по качеству жизни - 5 измерений с 5 уровнями (EQ-5D-5L). В некоторых вариантах осуществления, качество жизни пациента измеряют с

использованием Опросника кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ).

Фракция выброса

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), при этом у пациента фракция выброса составляет менее 10% (например, менее 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или 55%). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему фракцию выброса менее 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. В некоторых вариантах осуществления, фракцию выброса измеряют с помощью эхокардиограммы. В некоторых вариантах осуществления, у пациента сохраняется фракция выброса левого желудочка.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам доведения одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, >50% фракции выброса), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII. (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению

фракции выброса пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению фракции выброса пациента по меньшей мере на 100%.

Функция правого желудочка

В некоторых аспектах, описание относится к способам улучшения или поддержания функции правого желудочка при РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). Улучшение или поддержание функции правого желудочка можно оценить с помощью многих эхокардиографических измерений. Одним из таких количественных подходов к оценке функции правого желудочка является измерение систолического смещения трикуспидального кольца (TAPSE). TAPSE оценивает систолическую функцию RV, измеряя уровень систолического смещения латерального кольца трикуспидального клапана по направлению к верхушке. Другие эхокардиографические измерения, которые могут быть использованы для оценки сохранения и/или улучшения функции правого желудочка, включают, но не ограничены ими, изменение фракционной площади правого желудочка (RVFAC), конечно-диастолической площади правого желудочка (RVEDA), конечно-систолической площади правого желудочка (RVESA), фракции выброса правого

желудочка (RVEF), связи между правым желудочком и легочной артерией (RV-PA), систолического давления в легочной артерии (PASP), скорости трикуспидальной регургитации (TRV) и гипертрофии правого желудочка.

TAPSE

Систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE) может быть получено с помощью эхокардиографии и представляет собой меру продольной функции RV. Ранее было показано, что TAPSE имеет хорошие корреляции с параметрами, оценивающими глобальную систолическую функцию RV. TAPSE <17 мм с высокой степенью вероятности свидетельствует о систолической дисфункции RV. В некоторых вариантах осуществления, улучшение или сохранение функции правого желудочка у пациента с РАН измеряют как увеличение TAPSE. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет от 20 мм до 28 мм. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет по меньшей мере 20 мм. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет по меньшей мере 22 мм. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет по меньшей мере 24 мм. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет по меньшей мере 26 мм. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет по меньшей мере 28 мм. В некоторых вариантах осуществления, TAPSE измеряют с помощью эхокардиографии.

В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет от 16 мм до 30 мм. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет от 18 мм до 28 мм. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка TAPSE составляет по меньшей мере 18 мм. В некоторых вариантах осуществления, TAPSE измеряют с помощью эхокардиографии.

PASP

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии (РАН), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента систолическое давление в легочной артерии (PASP) составляет по меньшей мере 30 мм рт.ст. (например, по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мм рт.ст.). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 30 мм рт.ст. В

некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 35 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 40 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 45 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 50 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 55 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 60 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 65 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 70 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 75 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с PASP по меньшей мере 80 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, PASP представляет собой PASP в покое. В некоторых вариантах осуществления, PASP определяется с использованием скорости трикуспидальной регургитации (TRV) и давления в правой артерии (RA). В некоторых вариантах осуществления, PASP определяется по следующей формуле:

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

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

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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, по меньшей мере на 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 некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 5 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 7 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 10 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ

относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 12 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 15 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 20 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 25 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 30 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PASP пациента по меньшей мере на 35 мм рт.ст.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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, по меньшей мере на 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%.

Связь RV-PA

Дисфункция правого желудочка является центральным признаком РАН и основным фактором, влияющим на прогноз. Перенос энергии между сократительной способностью желудочков и артериальной постнагрузкой называется связью. Передача энергии, в частности, между правым желудочком (RV) и легочной артерией называется связью между правым желудочком и легочной артерией (RV-PA). В некоторых вариантах осуществления, дисфункция правого желудочка обусловлена уменьшением связи RV-PA. Связь RV-PA можно оценить неинвазивно как отношение значений TAPSE/PASP. В некоторых вариантах осуществления, соотношение $TAPSE/PASP \geq 0,31$ мм/мм рт. ст. может быть связано с лучшим прогнозом и сниженным риском клинического ухудшения. В некоторых вариантах осуществления, улучшение связи RV-PA обусловлено улучшением PASP. В некоторых вариантах осуществления, вычисление связи RV-PA зависит от парных результатов для трех параметров (например, TRV, RAP и TAPSE).

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии (РАН), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента отношение TAPSE/PASP составляет менее 0,31 мм/мм рт.ст. (например, менее 0,3, 0,25, 0,2, 0,15 или 0,1 мм/мм рт.ст.). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с отношением TAPSE/PASP менее 0,31 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с отношением TAPSE/PASP менее 0,3 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с отношением TAPSE/PASP менее 0,25 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с отношением TAPSE/PASP менее 0,2 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, у которых отношение TAPSE/PASP составляет менее 0,15 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с отношением TAPSE/PASP менее 0,1 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам со сниженным соотношением TAPSE/PASP по сравнению с нормальным соотношением TAPSE/PASP.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом,

эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка отношение TAPSE/PASP превышает 0,3 мм/мм рт.ст. (например, превышает 0,31, 0,32, 0,33, 0,34 или 0,35 мм/мм рт.ст.). В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка отношение TAPSE/PASP превышает 0,31 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка отношение TAPSE/PASP превышает 0,32 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка отношение TAPSE/PASP превышает 0,33 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка отношение TAPSE/PASP превышает 0,34 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка отношение TAPSE/PASP превышает 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 увеличению отношения TAPSE/PASP. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,05 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,07 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,10 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,12 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,15 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,18 мм/мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 0,20 мм/мм рт.ст.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у

пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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 увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению соотношения TAPSE/PASP у пациента по меньшей мере на 100%.

RVFAC, RVEDA и RVESA

Изменение фракционной площади правого желудочка (RVFAC) является неинвазивной количественной мерой функции правого желудочка. RVFAC можно рассчитать по формуле $[(RVEDA - RVESA) / RVEDA] * 100$. В некоторых вариантах осуществления, RVFAC измеряют с помощью эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления, нормальная частота 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, у пациентов с РАН наблюдается снижение RVFAC.

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии (РАН), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет RVFAC менее 20% (например, менее 20, 25, 30, 35 или 40%). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с RVFAC менее 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с RVFAC менее 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с RVFAC менее 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с RVFAC менее 40%.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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 поддержание функции правого желудочка обусловлено увеличением изменения фракционной площади правого желудочка (RVFAC). В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC от 32 до 56%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 32%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 34%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 36%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 38%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 42%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением

функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 44%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 46%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 48%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 52%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 54%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVFAC по меньшей мере 56%.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более параметров эхокардиограммы у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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 обусловлено увеличением фракции выброса. В некоторых вариантах осуществления, улучшение функции правого желудочка связано с увеличением фракции выброса и увеличением RVFAC пациента.

Конечно-диастолическую площадь правого желудочка (RVEDA) можно измерить с помощью эхокардиографии. В норме 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, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии (РАН), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента имеется RVEDA по меньшей мере 22 см^2 (например, по меньшей мере 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 с повышенным RVEDA по сравнению с нормальной RVEDA.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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 РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEDA между $14\text{-}22 \text{ см}^2$. В некоторых вариантах осуществления, улучшение функции правого желудочка представляет собой снижение RVEDA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA. В некоторых вариантах способ касается уменьшения RVEDA у пациентов по меньшей мере на 1 см^2 . В некоторых вариантах способ касается уменьшения RVEDA у пациентов по меньшей мере на 2 см^2 . В некоторых вариантах

способ касается уменьшения RVEDA у пациентов по меньшей мере на 3 см². В некоторых вариантах способ относится к уменьшению RVEDA пациентов по меньшей мере на 4 см². В некоторых вариантах способ касается уменьшения RVEDA у пациентов по меньшей мере на 5 см². В некоторых вариантах способ относится к уменьшению RVEDA пациентов по меньшей мере на 6 см². В некоторых вариантах способ относится к уменьшению RVEDA пациентов по меньшей мере на 7 см². В некоторых вариантах способ относится к уменьшению RVEDA пациентов по меньшей мере на 8 см². В некоторых вариантах способ относится к уменьшению RVEDA пациентов по меньшей мере на 9 см². В некоторых вариантах способ относится к уменьшению RVEDA пациентов по меньшей мере на 10 см².

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более параметров эхокардиограммы у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40%). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVEDA пациента по меньшей мере на 40%.

Конечно-систолическую площадь правого желудочка (RVESA) можно измерить с помощью эхокардиографии. В норме RVESA составляет приблизительно $9,6 \pm 2,8$ см² у мужчин и приблизительно $7,3 \pm 2,3$ см² у женщин. См., например, Kou S, et al. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2014 Jun 1;15(6):680-90.

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести легочной артериальной гипертензии (РАН), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента имеется RVESA по

меньшей мере 12 см² (например, по меньшей мере 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32 см²). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 14 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 16 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 18 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 20 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 22 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 24 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 26 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 28 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 30 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам, имеющим RVESA по меньшей мере 32 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с повышенным уровнем RVESA по сравнению с нормальным уровнем RVESA.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам коррективы одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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, у пациента с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка RVESA составляет 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 пациента по меньшей мере на 1 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 2 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 3 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 4 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 5 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 6 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 7 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 8 см².

мере на 8 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 9 см². В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 10 см².

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более параметров эхокардиограммы у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению PBCB пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40%). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению RVESA пациента по меньшей мере на 40%.

RVEF

Фракция выброса правого желудочка является глобальным показателем систолической функции RV. RVEF можно рассчитать, используя конечно-диастолический объем RV (RVEDV) и конечно-систолический объем RV (RVESV). В частности, RVEF можно рассчитать по следующей формуле: $RVEF (\%) = ((RVEDV - RVESV) / RVEDV) * 100$. 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 помощью эхокардиографии. В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более гемодинамических параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной

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 РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF 45-71%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF 45%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF 50%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF 55%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF 60%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF 65%. В некоторых вариантах осуществления, пациент с РАН с улучшением или сохранением функции правого желудочка имеет RVEF 70%.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более параметров эхокардиограммы у пациента с РАН до более нормального уровня (например, к нормальному по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 6%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 7%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 8%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 9%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 11%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 12%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 13%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 14%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению RVEF пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к

увеличению RVEF пациента до нормального значения (например, 56-65% у мужчин и 60-71% у женщин).

Гипертрофия правого желудочка

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

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента имеется гипертрофия правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам коррективки одного или более параметров у пациента с РАН до более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка у пациента. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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 уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 45%.

мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению гипертрофии правого желудочка пациента по меньшей мере на 100%.

Сердечный выброс

Сердечный выброс представляет собой это объем крови, который сердце перекачивает в минуту. Сердечный выброс рассчитывается путем умножения ударного объема на частоту сердечных сокращений. В целом, нормальный сердечный выброс в покое составляет от 4 до 8 л/мин. Сердечный индекс представляет собой оценку значения сердечного выброса, основанную на росте пациента. Чтобы найти сердечный индекс, сердечный выброс делится на площадь поверхности тела индивидуума (BSA). Нормальный диапазон CI составляет от 2,5 до 4 л/мин/м². Сердечный может снижаться почти на 40%, не отклоняясь от нормальных пределов. Низкий сердечный индекс менее приблизительно 2,5 л/мин/м² обычно указывает на нарушение работы сердечно-сосудистой системы. Сердечный выброс можно использовать для расчета сердечного индекса (например, сердечный индекс=сердечный выброс/площадь поверхности тела). Сердечный выброс также можно использовать для расчета ударного объема (например, ударный объем=CO/частота сердечных сокращений). В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ увеличивает сердечный выброс пациента по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%). В

Переносимость физической нагрузки (6MWD и BDI)

В некоторых аспектах, описание относится к способам повышения переносимости физической нагрузки у пациента с РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). Можно использовать любую подходящую меру физической нагрузки. Например, переносимость физической нагрузки в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT), который измеряет, какое расстояние субъект может пройти за 6 минут, *то есть* расстояние 6-минутной ходьбы (6MWD), часто используется для оценки тяжести легочной гипертензии и прогрессирования заболевания. В некоторых аспектах, индекс одышки Борга (BDI) можно использовать для измерения переносимости физической нагрузки. BDI представляет собой числовую шкалу для оценки ощущаемой одышки (дискомфорта при дыхании). Он измеряет степень одышки, например, после завершения 6MWT, где BDI 0 указывает на отсутствие одышки, и 10 указывает на максимальную одышку. В некоторых вариантах осуществления, BDI измеряют с использованием шкалы BORG CR10.

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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 относится к пациенту, имеющему 6MWD от 150 до 550 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD от 100 до 500 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD от 150 до 500 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD по меньшей мере 100 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD по меньшей мере 150 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 550 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 500 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 450 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 440 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 400 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 380 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 350 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 300 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 6MWD менее 250 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к

пациенту, имеющему 6MWD менее 200 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту, имеющему 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, описание относится к способам корректировки одного или более показателей переносимости физической нагрузки у пациента с РАН в сторону более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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 метров. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 125 метров. 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 того, как пациент

получил 4 недели лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 8 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 12 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 16 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 20 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 22 недели лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 24 недели лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 26 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 28 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, 6MWD тестируют после того, как пациент получил 48 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам корректировки одного или более показателей переносимости физической нагрузки (например, BDI) у пациента с РАН в сторону более нормального уровня (например, нормального по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола), включающих введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 0,5 индексных пункта. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 1 индексный пункт. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 1,5 индексных пункта. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 2 индексных пункта. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 2,5 индексных пункта. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 3 индексных пункта. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 3,5 индексных пункта. В некоторых вариантах осуществления, способ

относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 4 индексных пункта. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 4,5 индексных пункта. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 5 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 5,5 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 6 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 6,5 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 7 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 7,5 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 8 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 8,5 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 9 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 9,5 индексных пунктов. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению BDI пациента по меньшей мере на 10 индексных пунктов.

Эхокардиография

Существует множество факторов клинической картины, особенностей эхокардиографии и других признаков, которые могут свидетельствовать о РАН. У пациентов с подозрением на РАН, эхокардиограмма может быть использована для измерения размеров камер, особенно площади правого предсердия и правого желудочка, величины трикуспидальной регургитации, индекса эксцентричности левого желудочка и сократительной способности правого желудочка. Сократительная способность правого желудочка может быть определена с использованием нескольких переменных, таких как продольная систолическая нагрузка/скорость деформации правого желудочка и изменение фракционной площади правого желудочка, индекс Tei и систолическое смещение трикуспидального кольца. См., например, Galie N., et al., Euro Heart J. (2016) 37, 67-119.

У пациента с симптомами РАН может быть выполнена эхокардиограмма для оценки различных параметров. Например, в некоторых вариантах осуществления, эхокардиограмму можно использовать для измерения систолического смещения трикуспидального кольца (TAPSE). В некоторых вариантах осуществления, эхокардиограмму можно использовать для измерения систолического давления в легочной артерии (PASP). В некоторых вариантах осуществления, для измерения скорости трикуспидальной регургитации (TRV) можно использовать эхокардиограмму. В некоторых вариантах осуществления, эхокардиограмму можно использовать для измерения изменения фракционной площади правого желудочка (RVFAC). В некоторых вариантах осуществления, эхокардиограмму можно использовать для измерения конечно-

систолической площади правого желудочка (RVESA). В некоторых вариантах осуществления, для измерения конечно-диастолической площади правого желудочка (RVEDA) можно использовать эхокардиограмму. В некоторых вариантах осуществления, для измерения фракции выброса правого желудочка (RVEF) можно использовать эхокардиограмму. В некоторых вариантах осуществления, для измерения ударного объема правого желудочка (RVSV) можно использовать эхокардиограмму. В некоторых вариантах осуществления, для измерения фракции выброса левого желудочка (LVEF) можно использовать эхокардиограмму.

Осложнения РАН

В некоторых аспектах, настоящее описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или более осложнений РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести клеточной пролиферации в легочной артерии пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести пролиферации гладкомышечных и/или эндотелиальных клеток в легочной артерии пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести ангиогенеза в легочной артерии у пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к повышению физической активности пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести одышки у пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести боли в груди у пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести утомляемости у пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, предупреждению или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести легочного фиброза у пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести фиброза у пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести ремоделирования легочных сосудов у пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести ремоделирования сердца у пациента с РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести гипертрофии правого желудочка у пациента с

РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести метаболического синдрома у пациента с РАН.

Осложнения или сопутствующие заболевания

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание рассматривает способы лечения одного или более осложнений РАН (например, пролиферации гладких мышц и/или эндотелиальных клеток в легочной артерии, ангиогенеза в легочной артерии, одышки, боли в груди, ремоделирования легочных сосудов, ремоделирования сердца, гипертрофии правого желудочка, легочного фиброза, необходимости в трансплантации легкого и/или сердца и необходимости в предсердной септостомии), включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание рассматривает способы профилактики одного или более осложнений РАН, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, описание рассматривает способы снижения скорости прогрессирования одного или более осложнений РАН, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, описание рассматривает способы снижения тяжести одного или более осложнений РАН, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления, описание рассматривает способы лечения одного или более сопутствующих заболеваний РАН (например, системной гипертензии, сниженной функции почек, сахарного диабета, ожирения, ишемической болезни сердца (CAD), сердечной недостаточности и анемии), включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, способ приводит к улучшению одного или более сопутствующих заболеваний РАН (например, системной гипертензии, сниженной функции почек, сахарного диабета, ожирения, ишемической болезни сердца (CAD), сердечной недостаточности и анемии). В некоторых вариантах осуществления, одно или более сопутствующих заболеваний РАН улучшаются косвенно (например, за счет

улучшения РН пациента).

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание рассматривает способы снижения скорости прогрессирования РАН, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей до остатков 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, описание рассматривает способы снижения тяжести РАН, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание рассматривает способ уменьшения потребности в начале лечения с помощью известного лечения РАН, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание рассматривает способ снижения потребности в увеличении дозы простациклина у пациента (например, увеличение дозы по меньшей мере на 10%), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, описание рассматривает способ снижения потребности в госпитализации по поводу РАН, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, госпитализация по поводу РАН представляет собой госпитализацию пациента по меньшей мере на 24 часа. В некоторых вариантах осуществления, изобретения рассматривается способ уменьшения ухудшения РАН, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, ухудшение РАН включает ухудшение функционального класса ВОЗ и/или снижение по меньшей мере на 15% 6MWD пациента.

В некоторых вариантах осуществления, пациенту, получающему один или более полипептидов ActRII, описанных в настоящем описании (например, аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), потребуется более

низкая доза или прекращение приема одной или нескольких терапий PАН, вводимых совместно с одним или более полипептидами ActRII. Например, если пациент получает один или более полипептидов ActRII в комбинации с одной или несколькими терапиями PАН (например, простациклином), пациенту может потребоваться снижение дозы одной или нескольких терапий PАН (например, простациклина), если у пациента проявляются признаки передозировки одной или нескольких терапий PАН (например, простациклина). Например, простациклин расширяет системную циркуляцию, а также легочную циркуляцию, и ненужная вазодилатация может нанести вред пациенту. У пациентов с передозировкой простациклина обычно наблюдается чрезмерно высокий сердечный выброс в покое. В некоторых вариантах осуществления, доза одной или нескольких терапий для лечения PАН (например, простациклина) будет снижаться на основании повторных сердечных выбросов и гемодинамических измерений до тех пор, пока пациент не достигнет сердечного индекса в покое менее 4 л/м². Например, если у пациента, получающего лечение одним или более полипептидами ActRII и одной или несколькими терапиями PАН (например, простациклином), наблюдается симптом передозировки (например, чрезмерно высокий сердечный выброс в покое), то дозирование одной или нескольких терапий PАН может быть уменьшено (например, по количеству и/или частоте) или дозирование одной или нескольких терапий PАН может быть прекращено.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание рассматривает способ снижения необходимой дозы одной или нескольких терапий PАН у пациента (например, снижение дозы для пациента по меньшей мере на 10%), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, описание рассматривает способ снижения необходимой дозы простациклина у пациента (например, снижение дозы у пациента по меньшей мере на 10%), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий PАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижена по меньшей мере на 10% (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%). В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий PАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижена по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий PАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижена по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий PАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII,

снижена по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий РАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижена по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий РАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижена по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий РАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижена по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий РАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижена по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий РАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижается по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза одной или нескольких терапий РАН у пациента, получающего эффективное количество полипептида ActRII, снижена на 100%.

В некоторых вариантах осуществления, одна или более терапий РАН представляют собой одну или более терапий РАН, описанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одна или более терапий РАН выбрана из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агонистов рецепторов простагличина и антагонистов рецепторов эндотелина. В некоторых вариантах осуществления, одна или более терапий РАН выбрана из группы, состоящей из бозентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексипага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбризентана и тадалафила.

Выживание без трансплантации

Трансплантация легких и/или сердца является вариантом хирургического лечения пациентов с РАН и часто рекомендуется для пациентов, которые не отвечают на менее инвазивные методы лечения (например, сосудорасширяющую терапию). Как правило, пациенты с РАН, перенесшие трансплантацию легких и/или сердца, имеют легочную гипертензию функционального класса III или IV в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения.

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ увеличивает выживаемость пациента без трансплантации по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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 увеличению выживаемости пациента без

[illegible]

трансплантации по сравнению с контрольной группой в течение 1 года. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению выживаемости пациента без трансплантации по сравнению с контрольной группой в течение 2 лет. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению выживаемости пациента без трансплантации по сравнению с контрольной группой в течение 3 лет. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению выживаемости пациента без трансплантации по сравнению с контрольной группой в течение 4 лет. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению выживаемости пациента без трансплантации по сравнению с контрольной группой в течение 5 лет. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению выживаемости пациента без трансплантации по сравнению с контрольной группой в течение 6 лет. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к увеличению выживаемости пациента без трансплантации по сравнению с контрольной группой в течение 7 лет.

Смерть

В некоторых аспектах, описание относится к способам снижения риска смерти у пациентов с РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает риск смерти пациента по меньшей мере на 1% (например, по меньшей мере на 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 риска смерти пациента по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 5%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 25%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 35%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 40%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 45%. В некоторых вариантах осуществления, способ

относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 55%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 65%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 70%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 75%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 80%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 85%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к снижению риска смерти пациента по меньшей мере на 100%. В некоторых вариантах осуществления, способ снижает риск госпитализации по поводу одного или более осложнений, связанных с РАН.

Комбинированная терапия

Необязательно, раскрытые в настоящем описании способы лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, в частности, лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или более осложнений РАН, могут дополнительно включать введение пациенту одной или нескольких поддерживающих терапий или дополнительных активных агентов для лечения РАН. Например, пациенту также можно вводить одну или более поддерживающих терапий или активных агентов, выбранных из группы, состоящей из: нитратов, гидралазина, простациклина и их производных (например, эпопростенола, трепростинила и илопроста); агонистов рецептора простациклина (например, селексиапа); антагонистов эндотелиновых рецепторов (например, телина, амбризентана, мацитентана, дарузентана и бозентана); блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипина, дилтиазема и нифедипина); антикоагулянтов (например, варфарина); диуретиков; оксигенотерапии; предсердной септостомии; легочной тромбэндартерэктомии; ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (например, силденафила и тадалафила); активаторов растворимой гуанилатциклазы (например, цинацигуата, верицигуата и риоцигуата); ингибиторов ASK-1 (например, СПА; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3Н-нафто[1,2,3-де]хинилин-2,7-дионон, NQDI-1; 2-тиоксо-тиазолидинон, 5-бром-3-(4-оксо-2-тиоксо-тиазолидин-5-илиден)-1,3-дигидро-индол-2-он); антагонистов NF-κB (например, dh404, CDDO-эпоксида, 2,2-дифторпропионамида, C28-имидазола (CDDO-Im), 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овой кислоты (CDDO), 3-ацетилолеаноловой кислоты, 3-трифторацетилолеаноловой кислоты; 28-метил-3-ацетилолеанана, 28-метил-3-трифторацетилолеанана, 28-метилоксиолеаноловой кислоты, SZC014, SCZ015, SZC017,

ПЭГилированных производных олеаноловой кислоты, 3-O-(бета-D-глюкопиранозил)олеаноловой кислоты, 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-O-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-O-[αL-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-O-[альфа-L-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-O-β-D-глюкопиранозилолеаноловой кислоты; 3-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS1); олеаноловой кислоты 3-O-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS2); метил-3,11-диоксоолеан-12-ен-28-олата (ДИОКСОЛА); ZCVI₄ -2; бензил-3-дегидрокси-1,2,5-оксадиазоло[3',4':2,3]олеанолата); вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) или трансплантации легких и/или сердца. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту парентерального простагличина. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту одной дополнительной поддерживающей терапии или дополнительного активного агента (*т.е.* двойной терапии) для лечения РАН. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту двух дополнительных поддерживающих терапий или дополнительных активных агентов (*т.е.* тройной терапии) для лечения РАН. В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту трех дополнительных поддерживающих терапий или дополнительных активных агентов (*т.е.* четверной терапии) для лечения РАН.

В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем описании, могут дополнительно включать введение пациенту антагониста ангиотензина (например, блокатора рецептора ангиотензина, ARB). В некоторых вариантах осуществления, пациенту дополнительно вводят один или более ARB, выбранных из группы, состоящей из лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандесартана, валсартана, фимасартана, азилсартана, салпризартана 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 салпризартан. В некоторых вариантах осуществления, пациенту вводят телмисартан.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем описании способы могут дополнительно включать введение пациенту одного или более ингибиторов АСЕ. В некоторых вариантах осуществления, один или более ингибиторов АСЕ выбраны из группы, состоящей из беназеприла, каптоприла, эналаприла, лизиноприла, периндоприла, рамиприла (например, рамипена), 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 ARB и ингибитора АСЕ. В некоторых вариантах осуществления, альтернативный подход к антагонизму ангиотензина заключается в комбинации ингибитора ARB и/или АСЕ с антагонистом альдостерона.

В некоторых вариантах осуществления, перед введением полипептида ActRII вводят одну или более поддерживающих терапий или дополнительных активных агентов для лечения РАН. В некоторых вариантах осуществления, одну или более поддерживающих терапий или дополнительных активных агентов для лечения РАН вводят в комбинации с полипептидом ActRII. В некоторых вариантах осуществления, одну или более поддерживающих терапий или дополнительных активных агентов для лечения РАН вводят после введения полипептида ActRII. Используемый в настоящем описании терапевтический агент, который «предотвращает» нарушение или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение нарушения или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов нарушения или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Функциональные классы

РАН на исходном уровне может быть легкой, умеренной или тяжелой, что определяется, например, по функциональному классу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), который является мерой тяжести заболевания у пациентов с легочной гипертензией. Функциональная классификация ВОЗ является адаптацией системы Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и обычно используется для качественной оценки переносимости физической нагрузки, например, при мониторинге прогрессирования заболевания и ответа на лечение (Rubin (2004) Chest 126:7-10). В системе ВОЗ признаются четыре функциональных класса: Функциональный класс I: легочная гипертензия без ограничения физической активности; обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки или усталости, болей в груди или

предобморочных состояний; Функциональный класс II: легочная гипертензия, приводящая к небольшому ограничению физической активности; пациенту комфортно в покое; обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку или утомляемость, боль в груди или почти обмороки; Функциональный класс III: легочная гипертензия, приводящая к выраженному ограничению физической активности; пациенту комфортно в покое; меньшая, чем обычно, активность вызывает чрезмерную одышку или утомляемость, боль в груди или предобморочное состояние; Функциональный класс IV: легочная гипертензия, приводящая к бессимптомной неспособности выполнять какую-либо физическую активность; у больного проявляются признаки правожелудочковой недостаточности; одышка и/или утомляемость могут присутствовать даже в состоянии покоя; дискомфорт усиливается при любой физической нагрузке.

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН (например, лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или более осложнений РН группы 1 по ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной 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, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется легочная гипертензия II функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется легочная гипертензия III функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, у пациента имеется легочная гипертензия IV функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет легочную гипертензию функционального II класса или III класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет легочную гипертензию II функционального класса, III класса или IV класса по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет легочную гипертензию I функционального класса, II класса, III класса или IV класса по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ задерживает клиническое ухудшение РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ задерживает клиническое ухудшение РАН в соответствии с системой функциональной классификации ВОЗ для легочной гипертензии.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание относится к способам профилактики или уменьшения прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, снижение прогрессирования функционального класса представляет собой задержку

прогрессирования функционального класса. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к профилактике или уменьшению прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией I функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к профилактике или уменьшению прогрессирования пациента от легочной гипертензии I функционального класса до легочной гипертензии II функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией II функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к профилактике или уменьшению прогрессирования пациента от легочной гипертензии II функционального класса до легочной гипертензии III функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией III функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к профилактике или уменьшению прогрессирования пациента от легочной гипертензии III функционального класса до легочной гипертензии IV функционального класса, по признанию ВОЗ.

В некоторых аспектах, настоящее описание относится к способам стимуляции или усиления регрессии функционального класса легочной гипертензии у пациента с РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет легочную гипертензию I функционального класса, II функционального класса, III функционального класса или IV функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией II функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии II функционального класса к легочной гипертензии I функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией III функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии III функционального класса к легочной гипертензии II функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии III функционального класса к легочной гипертензии I функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией IV функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии IV функционального класса к легочной гипертензии III функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления,

способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии IV функционального класса к легочной гипертензии II функционального класса, по признанию ВОЗ. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии IV функционального класса к легочной гипертензии I функционального класса, по признанию ВОЗ.

Функциональную классификацию Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (таблица 9) используют для описания тяжести симптомов и непереносимости физической нагрузки у пациентов с легочной гипертензией. Система функциональной классификации NYHA обеспечивает быструю оценку функционального состояния пациентов в повседневной клинической практике и является хорошо зарекомендовавшим себя средством прогнозирования. Четыре функциональных класса, признанные системой функциональной классификации NYHA, показаны в Таблице 9.

Таблица 9. Функциональная классификация легочной гипертензии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) в зависимости от выраженности симптомов и физической активности

Класс I	Без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, усталости или сердцебиения.
Класс II	Незначительное ограничение физической активности. Комфортно в покое, но обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.
Класс III	Выраженное ограничение физической активности. Комфортно в покое, но менее чем обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.
Класс IV	Невозможно выполнять любую физическую активность без дискомфорта. Симптомы могут присутствовать и в покое. При любой физической активности дискомфорт усиливается.

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН (например, лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или более осложнений РН группы 1 по ВОЗ), включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где у пациента имеется легочная гипертензия I функционального класса, II функционального класса, III функционального класса или IV функционального класса, по признанию NYHA.

В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией I функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах

осуществления, пациент с легочной гипертензией I функционального класса, по признанию NYHA, не имеет ограничения физической активности. В некоторых вариантах осуществления, пациент с легочной гипертензией I функционального класса, по признанию NYHA, испытывает физическую активность, которая не вызывает чрезмерной одышки, усталости и/или сердцебиения. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией II функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, пациент с легочной гипертензией II функционального класса, по признанию NYHA, имеет небольшое ограничение физической активности. В некоторых вариантах осуществления, пациент с легочной гипертензией II функционального класса, по признанию NYHA, испытывает обычную физическую активность, приводящую к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией III функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, пациент с легочной гипертензией III функционального класса, по признанию NYHA, имеет выраженное ограничение физической активности. В некоторых вариантах осуществления, пациент с легочной гипертензией III функционального класса, по признанию NYHA, испытывает меньшую физическую активность, чем обычная, которая приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациенту с легочной гипертензией IV функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, пациент с легочной гипертензией IV функционального класса, по признанию NYHA, не может выполнять какую-либо физическую активность без дискомфорта. В некоторых вариантах осуществления, пациент с легочной гипертензией IV функционального класса, по признанию NYHA, испытывает симптомы в состоянии покоя, и при любой физической активности дискомфорт усиливается. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с легочной гипертензией II функционального класса или III класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с легочной гипертензией II функционального класса, III класса или IV класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к пациентам с легочной гипертензией I функционального класса, II класса, III класса или IV класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ задерживает клиническое ухудшение РАН. В некоторых вариантах осуществления, способ задерживает клиническое ухудшение РАН в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии NYHA.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание относится к способам профилактики или уменьшения прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности,

соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, снижение прогрессирования функционального класса представляет собой задержку прогрессирования функционального класса. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к профилактике или уменьшению прогрессирования функционального класса легочной гипертензии, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание относится к способам стимуляции или усиления регрессии функционального класса легочной гипертензии у пациента с РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где пациент имеет легочную гипертензию I функционального класса, II функционального класса, III функционального класса или IV функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к профилактике или замедлению прогрессирования пациента от легочной гипертензии I функционального класса до легочной гипертензии II функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии II функционального класса до легочной гипертензии I функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к профилактике или замедлению прогрессирования пациента от легочной гипертензии II функционального класса до легочной гипертензии III функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии III функционального класса до легочной гипертензии II функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии III функционального класса до легочной гипертензии I функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к профилактике или замедлению прогрессирования пациента от легочной гипертензии III функционального класса до легочной гипертензии IV функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии IV функционального класса до легочной гипертензии III функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии IV функционального класса до легочной гипертензии II функционального класса, по признанию NYHA. В некоторых вариантах осуществления, способ относится к стимуляции регрессии пациента от легочной гипертензии IV функционального класса до легочной гипертензии I функционального класса, по признанию NYHA.

В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 4 недели лечения с использованием

описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 8 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 12 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 16 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 20 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 22 недели лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 24 недели лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 26 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 28 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, регрессия функционального класса тестируется после того, как пациент получил 48 недель лечения с использованием описанного в настоящем описании полипептида ActRII.

Инфильтраты иммунных клеток

В некоторых вариантах осуществления, у пациентов с РАН проявляются признаки хронического воспаления и дезадаптивного фиброза. В некоторых вариантах осуществления, гистологические исследования легочной ткани пациентов показывают наличие инфильтратов иммунных клеток, состоящих из лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток и тучных клеток в поражениях легочных сосудов. Наличие этих инфильтратов иммунных клеток предполагает, что РАН частично является воспалительным заболеванием.

В некоторых аспектах, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает инфильтрацию макрофагов в легком пациента по меньшей мере на 10% (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению

инфильтрации макрофагов в легком пациента.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает инфильтрацию лимфоцитов в легком пациента по меньшей мере на 10% (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению лимфоцитарной инфильтрации в легком пациента.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает инфильтрацию дендритных клеток в легком пациента по меньшей мере на 10% (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению инфильтрации дендритных клеток в легком пациента.

В некоторых вариантах осуществления, описание относится к способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где способ снижает инфильтрацию тучных клеток в легком пациента по меньшей мере на 10% (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%). В некоторых вариантах осуществления, способ относится к уменьшению инфильтрации тучных клеток в легком пациента.

Стойкий терапевтический эффект

В некоторых аспектах, настоящее описание относится к долгосрочным способам лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающим введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, долгосрочный способ включает стойкий терапевтический эффект после снижения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, долгосрочный способ включает стойкий терапевтический эффект после прекращения введения полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, стойкий терапевтический эффект связан с поддержанием

функциональных или гематологических показателей в течение длительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления, стойкий терапевтический эффект измеряется как долгосрочное снижение PVR. В некоторых вариантах осуществления, уровень PVR у пациента не повышается в течение от по меньшей мере 1 недели до по меньшей мере 12 недель после прекращения лечения полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 1 недели после прекращения лечения полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 2 недель после прекращения лечения полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 3 недель после прекращения лечения полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 4 недель после прекращения лечения полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 5 недель после прекращения лечения полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, уровень PVR у пациента не повышается в течение по меньшей мере 6 недель после прекращения лечения полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, уровень PVR у пациента не повышается в течение от по меньшей мере 1 месяца до по меньшей мере 6 месяцев после прекращения лечения полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании.

В некоторых аспектах, настоящее описание относится к способам лечения или профилактики сердечно-легочного ремоделирования, связанного с легочной артериальной гипертензией у пациента, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1), где указанный способ замедляет ремоделирование сердца и/или обращает ремоделирование сердца. В некоторых вариантах осуществления, устранение является долгосрочным устранением. В некоторых вариантах осуществления, ремоделирование сердца представляет собой ремоделирование желудочка. В некоторых вариантах осуществления, ремоделирование желудочка представляет собой ремоделирование левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления, ремоделирование желудочка представляет собой ремоделирование правого желудочка. В некоторых вариантах осуществления, ремоделирование сердца представляет собой дилатацию желудочков. В некоторых вариантах осуществления, способ уменьшает конечную диастолу межжелудочковой перегородки. В некоторых вариантах осуществления, способ уменьшает конечную диастолу задней стенки.

В некоторых вариантах осуществления, для оценки стойкого терапевтического эффекта можно использовать эхокардиографические измерения. В некоторых вариантах осуществления, эхокардиографические измерения включают, но не ограничены ими, изменение доли площади правого желудочка (RVFAC), sPAP, систолическую скорость трикуспидального кольца (TASV) и индекс Tei. В некоторых вариантах осуществления, у пациента, получавшего лечение полипептидом ActRII, описанным в настоящем описании, наблюдается стойкий терапевтический эффект. В некоторых вариантах осуществления, стойкий терапевтический эффект приводит к уменьшению интрузии вентральной стенки в левый желудочек. В некоторых вариантах осуществления, стойкий терапевтический эффект приводит к увеличению изменения фракционной площади правого желудочка (RVFAC).

Известные методы лечения РАН

Не существует известного лечения РАН; современные способы лечения направлены на увеличение продолжительности жизни пациентов и повышение качества жизни пациентов. Это обычно связано с хорошей переносимостью физических нагрузок, хорошей функцией правого желудочка и низким риском смертности (например, приведением и/или сохранением пациента в I функциональном классе или II функциональном классе по ВОЗ). Современные способы лечения РАН могут включать введение: вазодилаторов, таких как простациклин, эпопростенол и силденафил; антагонистов эндотелиновых рецепторов, таких как бозентан; блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, дилтиазем и нифедипин; антикоагулянтов, таких как варфарин; и диуретиков. Лечение РАН также проводилось с использованием оксигенотерапии, предсердной септостомии, легочной тромбоэндартерэктомии и трансплантации легких и/или сердца. Однако каждый из этих способов имеет один или более недостатков, которые могут включать недостаточную эффективность, серьезные побочные эффекты, низкую комплаентность пациентов и высокую стоимость. В некоторых аспектах, способ относится к лечению, профилактике или снижению скорости прогрессирования и/или тяжести РАН, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII (например, аминокислотной последовательности, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1) в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами и/или поддерживающими терапиями для лечения РАН (например, вазодилаторами, такими как простациклин, эпопростенол и силденафил; антагонистами эндотелиновых рецепторов, такими как бозентан, блокаторами кальциевых каналов, такими как амлодипин, дилтиазем и нифедипин, антикоагулянтами, такими как варфарин, диуретиками, оксигенотерапией, предсердной септостомией, легочной тромбоэндартерэктомией и трансплантацией легких и/или сердца); бардоксолоном метилом или его производным; олеаноловой кислотой или ее производным.

Измерение гематологических показателей у пациента

В некоторых вариантах осуществления, настоящее раскрытие относится к способам ведения пациента, который лечился или является кандидатом на лечение одним или более полипептидами ActRII по описанию (например, аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 90% идентичной аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1) путем измерения одного или более гематологических параметров у пациента. Гематологические параметры можно использовать для оценки подходящей дозировки для пациента, который является кандидатом на лечение одним или более полипептидами ActRII по настоящему описанию, для мониторинга гематологических параметров во время лечения, для оценки необходимости корректировки дозировки во время лечения одним или более полипептидами ActRII по описанию и/или для оценки подходящей поддерживающей дозы одного или более полипептидов ActRII по описанию. Если один или более гематологических параметров находятся за пределами нормального уровня, дозировка одного или более полипептидов ActRII может быть снижена, отложена или прекращена.

Гематологические параметры, которые могут быть измерены в соответствии со способами, представленными в настоящем описании, включают, например, уровни эритроцитов, кровяное давление, запасы железа и другие агенты, обнаруженные в жидкостях организма, которые коррелируют с повышенными уровнями эритроцитов, с использованием способов, признанных в данной области техники. В других вариантах осуществления, гематологические параметры, такие как уровни лейкоцитов, уровни тромбоцитов и уровни нейтрофилов, могут быть измерены с использованием способов, признанных в данной области техники. Такие параметры могут быть определены с использованием образца крови пациента. Повышение уровня эритроцитов, уровня гемоглобина и/или уровня гематокрита может вызвать повышение артериального давления. Снижение уровней лейкоцитов, уровней тромбоцитов и/или уровней нейтрофилов может указывать на необходимость снижения, отсрочки или прекращения лечения введением одного или более полипептидов ActRII по описанию.

В одном варианте осуществления, если один или более гематологических параметров находятся за пределами нормального диапазона или находятся на верхней границе нормы у пациента, который является кандидатом на лечение одним или более полипептидами ActRII, то начало введения одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть отложено до тех пор, пока гематологические параметры не вернутся к нормальному или приемлемому уровню либо естественным путем, либо посредством терапевтического вмешательства. Например, если пациент-кандидат страдает гипертонией или предгипертонией, то пациента можно лечить агентом, снижающим кровяное давление, чтобы снизить кровяное давление пациента. Можно использовать любой агент, снижающий артериальное давление, подходящий для индивидуального состояния пациента, включая, например, диуретики, ингибиторы адренергических рецепторов (включая альфа- и бета-блокаторы), вазодилататоры, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокаторы

рецептора ангиотензина II. Альтернативно, артериальное давление можно лечить с помощью диеты и схемы упражнений. Аналогичным образом, если у пациента-кандидата запасы железа ниже нормы или находятся на нижней границе нормы, то пациента можно лечить соответствующей диетой и/или добавками железа до тех пор, пока запасы железа пациента не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов с более высоким, чем обычно, уровнем эритроцитов и/или уровнем гемоглобина (например, уровнем гемоглобина $>16,0$ г/дл или уровнем гемоглобина $>18,0$ г/дл), введение одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть отложено или снижено, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. В некоторых вариантах осуществления, нормальный или приемлемый уровень гемоглобина включает пациентов с уровнем гемоглобина в пределах 8-15 г/дл. В некоторых вариантах осуществления, нормальный или приемлемый уровень гемоглобина включает пациентов с уровнем гемоглобина <18 г/дл. В некоторых вариантах осуществления, нормальный или приемлемый уровень повышения гемоглобина с течением времени включает пациентов, у которых уровни гемоглобина увеличиваются менее чем на 2 г/дл в течение первого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления, первый период времени составляет 3 недели. Для пациентов с количеством лейкоцитов ниже нормы (например, лейкопенией; количество лейкоцитов $<3000/\text{мм}^3$ или $<3,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 2)), введение одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть отложено или уменьшено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов с количеством лейкоцитов ниже нормы (например, лейкопенией; количество лейкоцитов $<2000/\text{мм}^3$ или $<2,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 3)), введение одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть отложено или уменьшено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов с более низким, чем обычно, числом тромбоцитов (например, тромбоцитопенией; число тромбоцитов $<75000/\text{мм}^3$ или $<75,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 2)), введение одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть отложено или снижается до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов с количеством тромбоцитов ниже нормы (например, тромбоцитопения; количество тромбоцитов $<50000/\text{мм}^3$ или $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 3)), введение одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть отложено или снижено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов с более низким, чем обычно, числом нейтрофилов (например, нейтропенией; число нейтрофилов $<1500/\text{мм}^3$ или $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ (степень 2)), введение одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть отложено или снижено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню. Для пациентов с более низким, чем обычно, числом нейтрофилов (например, нейтропенией; число нейтрофилов $<1000/\text{мм}^3$ или $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ (степень 3)), введение одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть отложено или снижено до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню.

В некоторых вариантах осуществления, если один или более гематологических параметров находятся за пределами нормального диапазона или находятся на верхней границе нормы у пациента, который является кандидатом на лечение одним или более полипептидами ActRII, начало введения нельзя откладывать. Однако дозировка или частота дозирования одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть установлена на уровне, который снижает риск неприемлемого повышения гематологических параметров, возникающего при введении одного или более полипептидов ActRII по описанию. Альтернативно, для пациента может быть разработана терапевтическая схема, которая сочетает один или более полипептидов ActRII с терапевтическим агентом, направленным на нежелательный уровень гематологического параметра. Например, если у пациента повышено кровяное давление, то может быть разработана терапевтическая схема, включающая введение одного или более полипептидов ActRII и агента, снижающего кровяное давление. Для пациента с более низкими, чем желаемые, запасами железа может быть разработана терапевтическая схема, включающая один или более полипептидов ActRII по описанию и добавки железа.

В одном варианте осуществления, для пациента, который является кандидатом на лечение одним или более полипептидами ActRII по описанию, может(гут) быть установлен(ы) исходный(е) параметр(ы) для одного или более гематологических параметров, и соответствующую схему дозирования устанавливают для этого пациента на основе исходного(ых) значения(ий). Альтернативно, установленные исходные параметры, основанные на истории болезни пациента, могут быть использованы для информирования пациента о соответствующей схеме дозирования полипептида ActRII. Например, если у здорового пациента установленное исходное значение артериального давления выше установленного нормального диапазона, возможно, нет необходимости доводить артериальное давление пациента до диапазона, считающегося нормальным для популяции в целом, до начала лечения одним или более полипептидами ActRII по описанию. Исходные значения одного или более гематологических параметров пациента перед лечением одним или более полипептидами ActRII по описанию также можно использовать в качестве соответствующих сравнительных значений для мониторинга любых изменений гематологических параметров во время лечения одним или более полипептидами ActRII по описанию.

В некоторых вариантах осуществления, один или более гематологических параметров измеряют у пациентов, которых лечат одним или более полипептидами ActRII. Гематологические параметры могут быть использованы для наблюдения за пациентом во время лечения и позволяют корректировать или прекращать дозирование одного или более полипептидов ActRII по описанию или дополнительное дозирование другого терапевтического агента. Например, если введение одного или более полипептидов ActRII приводит к повышению кровяного давления, уровня эритроцитов или уровня гемоглобина или снижению запасов железа, количества лейкоцитов, количества тромбоцитов или абсолютного количества нейтрофилов, то доза одного или

более полипептидов ActRII по описанию может быть уменьшена по количеству или частоте, чтобы уменьшить влияние одного или более полипептидов ActRII по описанию на один или более гематологических параметров. Если введение одного или более полипептидов ActRII приводит к изменению одного или более гематологических параметров, неблагоприятному для пациента, то введение дозы одного или более полипептидов ActRII по описанию может быть прекращено либо временно, до тех пор, пока гематологические параметры не вернуться к приемлемому уровню, либо навсегда. Аналогичным образом, если один или более гематологических параметров не находятся в допустимом диапазоне после снижения дозы или частоты введения одного или более полипептидов ActRII по описанию, то введение дозы может быть прекращено. Альтернативно или в дополнение к уменьшению или прекращению введения дозы одного или более полипептидов ActRII по описанию, пациенту может быть назначен дополнительный терапевтический агент, воздействующий на нежелательный уровень гематологического(их) параметра(ов), такой как, например, агент для снижения артериального давления или добавка железа. Например, если пациент, получающий лечение одним или более полипептидами ActRII, имеет повышенное кровяное давление, то дозирование одного или более полипептидов ActRII по описанию может продолжаться на том же уровне, и к схеме лечения добавляется агент, снижающий кровяное давление, дозирование одного или более антагонистов по описанию может быть уменьшена (например, по количеству и/или частоте) и к схеме лечения добавляется агент, снижающий кровяное давление, или дозирование одного или более антагонистов по описанию может быть прекращено, и пациенту может быть назначен агент, снижающий кровяное давление.

Измерение различных параметров во времени

В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии (например, легочной артериальной гипертензии), описанных в настоящем описании, можно измерять в течение различных периодов времени лечения. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 4 недели лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 8 недель лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 12 недель лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 16 недель лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в

настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 20 недель лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 22 недели лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 24 недели лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 26 недель лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 28 недель лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, одно или более измерений легочной гипертензии, описанных в настоящем описании, измеряют после того, как пациент получил 48 недель лечения с использованием полипептида ActRII, описанного в настоящем описании.

5. Фармацевтические композиции и способы введения

В некоторых вариантах осуществления, терапевтические способы по описанию включают системное или местное введение композиции в виде имплантата или устройства. При введении, терапевтическая композиция для применения в настоящем описании находится в по существу апирогенной или апирогенной, физиологически приемлемой форме. Терапевтически полезные агенты, отличные от полипептидов ActRII, которые также необязательно могут быть включены в композицию, как описано выше, можно вводить одновременно или последовательно с рассматриваемыми соединениями в описанных в настоящем описании способах.

Как правило, белковые терапевтические агенты, описанные в настоящем описании, будут вводиться парентерально, в частности, внутривенно или подкожно. Фармацевтические композиции, пригодные для парентерального введения, могут содержать один или более полипептидов ActRII в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или не водными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты. Примеры подходящих водных и не водных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по описанию, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и органические сложные эфиры для

инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий, и за счет использования поверхностно-активных веществ. Составы могут быть представлены в герметичных контейнерах с одной или несколькими дозами, таких как ампулы и флаконы, и могут храниться в высушенном вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого эксципиента, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Растворы для инъекций и суспензии для немедленного применения можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного в настоящем описании типа.

Композиции и составы могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторе, который может содержать одну или более стандартных дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению.

Кроме того, композиция может быть инкапсулирована или инъецирована в форме для доставки в участок ткани-мишени. В некоторых вариантах осуществления, композиции по описанию могут включать матрицу, способную доставлять одно или более терапевтических соединений (например, полипептидов ActRII) в участок ткани-мишени, обеспечивая структуру для развивающейся ткани и оптимально способную к резорбции в организме. Например, матрица может обеспечивать медленное высвобождение полипептида ActRII. Такие матрицы могут быть изготовлены из материалов, которые в настоящее время используются для других имплантированных медицинских применений.

Выбор матричного материала основывается на биосовместимости, биоразлагаемости, механических свойствах, внешнем виде и поверхностных свойствах. Конкретное применение рассматриваемых композиций будет определять соответствующий состав. Потенциальными матрицами для композиций могут быть биоразлагаемые и химически определенные сульфат кальция, трикальцийфосфат, гидроксиапатит, полимолочная кислота и полиангидриды. Другие потенциальные материалы являются биоразлагаемыми и биологически четко определенными, такими как костный или кожный коллаген. Другие матрицы состоят из чистых белков или компонентов внеклеточного матрикса. Другие потенциальные матрицы не являются биоразлагаемыми и химически определены, например, спеченный гидроксиапатит, биостекло, алюминаты или другая керамика. Матрицы могут состоять из комбинаций любого из вышеупомянутых типов материалов, таких как полимолочная кислота и гидроксиапатит или коллаген и трикальцийфосфат. Биокерамика может быть изменена по составу, например, на кальций-алюминат-фосфат и обработана для изменения размера пор, размера частиц, формы частиц и биоразлагаемости.

В некоторых вариантах осуществления, способы по изобретению можно вводить перорально, например, в виде капсул, облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с

использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или не водной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь) и/или в виде полоскания для рта и подобных, каждый из которых содержит заданное количество агента в качестве активного ингредиента. Агент можно также вводить в виде болюса, электуария или пасты.

В твердых стандартных лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и подобные) одно или более терапевтических соединений по описанию могут быть смешаны с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или любой из следующих: (1) наполнители или объемобразующие агенты, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) лубриканты, 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 могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобные.

Жидкие стандартные лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие стандартные лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

Композиции по изобретению могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Профилактика действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и подобных. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и подобные. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Понятно, что схема дозирования будет определяться лечащим врачом с учетом различных факторов, которые модифицируют действие рассматриваемых соединений по описанию (например, полипептидов ActRII). Различные факторы включают, но не ограничены ими, возраст пациента, пол и диету, тяжесть заболевания, время введения и другие клинические факторы. Необязательно, дозировка может варьировать в зависимости от типа матрицы, используемой при восстановлении, и типов соединений в композиции. В некоторых вариантах осуществления, гематологические параметры пациента можно контролировать с помощью периодических оценок, чтобы определить, имеют ли они более высокие, чем 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, пациент с более высокими, чем обычно, уровнями эритроцитов и/или уровнями гемоглобина может получать отсроченную или уменьшенную дозу до тех пор, пока уровни не вернуться к нормальному или приемлемому уровню.

Вероятность того, что у пациента уровень гемоглобина превысит 18 г/дл или повышение гемоглобина превысит 2 г/дл, может быть выше во время начального лечения полипептидом ActRII. В некоторых вариантах осуществления, можно использовать схему дозирования для профилактики, облегчения или уменьшения неблагоприятных изменений уровней гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят с использованием схемы дозирования. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение пациенту схемы дозирования терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании, включающего первую дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида в течение первого периода времени, и вторую дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида впоследствии вводят в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение пациенту схемы дозирования терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, как описано в настоящем описании,

включающей 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, и третью дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида, последовательно 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 дозе 0,3 мг/кг. В некоторых вариантах вторую дозу полипептида ActRII вводят пациенту в количестве от около 0,5 мг/кг до около 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах вторую дозу полипептида ActRII вводят пациенту в дозе 0,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, пациенту вводят третью дозу полипептида ActRII в количестве от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, пациенту вводят третью дозу полипептида ActRII в дозе 0,3 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления, схема дозирования включает введение пациенту первой дозы полипептида ActRII в количестве 0,3 мг/кг с последующим введением пациенту второй дозы полипептида ActRII в количестве 0,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, схема дозирования включает введение пациенту первой дозы полипептида ActRII в количестве 0,3 мг/кг, введение пациенту второй дозы полипептида ActRII в количестве 0,7 мг/кг и введение пациенту третьей дозы полипептида ActRII 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 неделю. 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 дозы между первой дозой и второй дозой определяется лечащим врачом с учетом различных факторов (например, уровня гемоглобина). В некоторых вариантах осуществления, изменение дозы между второй дозой и третьей дозой определяется лечащим врачом с учетом различных факторов (например, уровня гемоглобина). В некоторых вариантах осуществления, различные факторы включают, но не ограничены ими, изменение гематологических параметров пациента в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах

осуществления, наблюдают за гематологическими параметрами пациента, чтобы определить, имеют ли они более высокие, чем 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, наблюдают за гематологическими параметрами пациента, чтобы определить, есть ли у него более высокое, чем обычно, повышение уровня гемоглобина в течение определенного периода времени (например, повышение уровня гемоглобина >2 г/дл менее чем за 3 недели). В некоторых вариантах осуществления, доза полипептида ActRII для пациента, как описано в настоящем описании, будет снижена (например, снижение дозы с $0,7$ мг/кг до $0,3$ мг/кг), если один или более гематологических параметров пациента до или во время лечения являются аномальными. В некоторых вариантах осуществления, дозу полипептида ActRII для пациента, как описано в настоящем описании, будут поддерживать (например, поддерживать на уровне $0,3$ мг/кг или $0,7$ мг/кг), если один или более гематологических параметров пациента до или во время лечения являются аномальными.

В некоторых вариантах осуществления, схема дозирования предотвращает, ослабляет или уменьшает неблагоприятные эффекты полипептида ActRII. В некоторых вариантах осуществления, введение полипептида ActRII в соответствии со схемой дозирования, представленной в настоящем описании, приводит к уменьшению неблагоприятных побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления, введение полипептида ActRII в соответствии со схемой дозирования, представленной в настоящем описании, снижает вероятность наличия уровней гемоглобина выше 18 г/дл в течение первого периода времени. В некоторых вариантах осуществления, введение полипептида ActRII в соответствии со схемой дозирования, представленной в настоящем описании, снижает вероятность наличия уровней гемоглобина выше 18 г/дл в первые 3 недели лечения. В некоторых вариантах осуществления, введение полипептида ActRII в соответствии со схемой дозирования, представленной в настоящем описании, снижает вероятность повышения уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл в течение первого периода времени. В некоторых вариантах осуществления, введение полипептида ActRII в соответствии со схемой дозирования, представленной в настоящем описании, снижает вероятность повышения уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл в течение первых 3 недель лечения.

В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в диапазоне доз от $0,1$ мг/кг до $2,0$ мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе $0,1$ мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе $0,2$ мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе $0,3$ мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе $0,4$ мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе $0,5$ мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе $0,6$ мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по

описанию вводят в дозе 0,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 0,9 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,2 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,4 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,7 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 1,9 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят в дозе 2,0 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления, полипептиды ActRII по описанию вводят каждый месяц.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание также предлагает генную терапию для продуцирования полипептидов ActRII *in vivo*. Терапевтический эффект такой терапии будет достигаться путем введения полинуклеотидных последовательностей полипептида ActRII в клетки или ткани, имеющие нарушения, перечисленные выше. Доставка полинуклеотидных последовательностей полипептида ActRII может быть достигнута с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, такого как химерный вирус или система коллоидной дисперсии. Предпочтительным для терапевтической доставки полинуклеотидных последовательностей полипептида ActRII является использование таргетных липосом.

Различные вирусные векторы, которые можно использовать для генной терапии, как описано в настоящем описании, включают аденовирус, вирус герпеса, осповакцину или, предпочтительно, РНК-содержащий вирус, такой как ретровирус. Предпочтительно, ретровирусный вектор представляет собой производное ретровируса мыши или птицы.

Примеры ретровирусных векторов, в которые может быть вставлен один чужеродный ген, включают, но не ограничены ими: вирус лейкоза Молони мыши (MoMuLV), вирус саркомы Харви мыши (HaMuSV), вирус опухоли молочной железы мыши (MuMTV) и вирус саркомы Рауса (RSV). Ряд дополнительных ретровирусных векторов может включать несколько генов. Все эти векторы могут переносить или включать ген селективируемого маркера, что позволяет идентифицировать и генерировать трансдуцированные клетки. Ретровирусные векторы можно сделать мишень-специфичными путем присоединения, например, сахара, гликолипида или белка. Предпочтительное таргетирование осуществляется с использованием антитела. Специалистам в данной области техники будет понятно, что специфические полинуклеотидные последовательности могут быть вставлены в геном ретровируса или присоединены к вирусной оболочке, чтобы обеспечить специфическую доставку ретровирусного вектора, содержащего полипептид ActRII. В предпочтительном варианте осуществления, вектор таргетирует кость или хрящ.

Альтернативно, клетки тканевой культуры могут быть непосредственно трансфицированы плазмидами, кодирующими ретровирусные структурные гены *gag*, *pol* и *env*, путем обычной трансфекции фосфатом кальция. Эти клетки затем трансфицируют векторной плазмидой, содержащей представляющие интерес гены. Полученные клетки высвобождают ретровирусный вектор в культуральную среду.

Другой системой таргетной доставки полинуклеотидов полипептида ActRII является система коллоидной дисперсии. Системы коллоидной дисперсии включают комплексы макромолекул, нанокапсулы, микросферы, гранулы и системы на основе липидов, включая эмульсии масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Предпочтительной коллоидной системой по описанию является липосома. Липосомы представляют собой везикулы с искусственной мембраной, которые можно использовать в качестве средств доставки *in vitro* и *in vivo*. РНК, ДНК и интактные вирионы могут быть инкапсулированы внутри водной среды и доставлены в клетки 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 техники, см., например, Mannino, et al., Biotechniques, 6:682, 1988. Композиция липосом обычно представляет собой комбинацию фосфолипидов, обычно в комбинации со стероидами, особенно холестерина. 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 соединения фосфатидила, такие как фосфатидилглицерин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, сфинголипиды, цереброзиды и ганглиозиды. Примеры фосфолипидов включают яичный фосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин и дистеароилфосфатидилхолин. Таргетирование липосом также возможно на основе, например, органоспецифичности, клеточной специфичности и

специфичности к органеллам, и это известно в данной области техники.

В описании предложены составы, которые могут быть изменены, чтобы включать кислоты и основания для регулирования pH; и буферные агенты для поддержания pH в узком диапазоне.

6. Наборы

Настоящее раскрытие относится к набору, содержащему лиофилизированный полипептид и устройство для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид содержит 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 некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид способен связываться с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из активина A, активина B и GDF11. В некоторых таких вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид способен связываться с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из BMP10, GDF8 и BMP6. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид способен связываться с активином и/или GDF11.

В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид содержит полипептид, который содержит, по существу состоит 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, начиная с остатка, соответствующего любой из аминокислот 21-30 (например, начиная с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30) SEQ ID NO: 1 и заканчивая положением, соответствующим любой из аминокислот 110-135 (например, заканчивая 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 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 активином и/или GDF11. В некоторых 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 некоторых 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 некоторых 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, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2. В некоторых 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, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых 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 некоторых вариантах осуществления вышеизложенного, лиофилизированный полипептид содержит слитый белок, дополнительно содержащий Fc домен иммуноглобулина. В некоторых таких вариантах осуществления, Fc домен иммуноглобулина представляет собой Fc домен иммуноглобулина IgG1. В других вариантах осуществления, слитый белок дополнительно содержит линкерный домен, расположенный 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, лиофилизированный полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23. В некоторых 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 некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 30. В некоторых 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 некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41. В некоторых 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 некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид содержит один или более полипептидов ActRII, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид содержит полипептид ActRII, описанный в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса. В некоторых вариантах осуществления, полипептид является гликозилированным.

Настоящее раскрытие относится к набору, включающему стерильный порошок, содержащий лиофилизированный полипептид, как описано в настоящем описании, и устройство для инъекций. В некоторых вариантах осуществления описанных в настоящем описании наборов, стерильный порошок, содержащий лиофилизированный полипептид, предварительно помещают в один или более контейнеров, таких как один или более флаконов [фигура 19 (1)].

В некоторых вариантах осуществления, диапазон pH стерильного порошка, содержащего лиофилизированный полипептид, составляет от 7 до 8. В некоторых вариантах осуществления, стерильный порошок, содержащий лиофилизированный полипептид, дополнительно содержит буферный агент. В некоторых вариантах осуществления, буферный агент может быть добавлен в количестве по меньшей мере 10 mM. В некоторых вариантах осуществления, буферный агент может быть добавлен в количестве от приблизительно 10 mM до приблизительно 200 mM. В некоторых вариантах осуществления, буферный агент содержит моногидрат лимонной кислоты и/или дегидрат тринатрийцитрата.

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

В некоторых вариантах осуществления, стерильный порошок, содержащий лиофилизированный полипептид, дополнительно содержит лиопротектор. В некоторых вариантах осуществления, лиопротектор содержит сахар, такой как дисахариды (например, сахароза). В некоторых вариантах осуществления, лиопротектор содержит сахарозу, трегалозу, маннит, поливинилпирролидон (PVP), декстрозу и/или глицин. В некоторых вариантах осуществления, лиопротектор содержит сахарозу. В некоторых

вариантах осуществления, стерильный порошок содержит лиопротектор и лиофилизированный полипептид в массовом соотношении лиофилизированного полипептида и лиопротектора по меньшей мере 1:1. В некоторых вариантах осуществления, стерильный порошок содержит лиопротектор и лиофилизированный полипептид в массовом соотношении лиофилизированного полипептида к лиопротектору от 1:1 до 1:10. В некоторых вариантах осуществления, стерильный порошок содержит лиопротектор и лиофилизированный полипептид в массовом соотношении лиофилизированного полипептида к лиопротектору 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 массовом соотношении лиофилизированного полипептида к лиопротектору 1:6. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного, стерильный порошок содержит лиопротектор в количестве, достаточном для стабилизации лиофилизированного полипептида.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем описании наборов инъекционное устройство содержит шприц [фигура 19 (2)]. В некоторых вариантах осуществления, шприц представляет собой 2 мл шприц. В некоторых вариантах осуществления, шприц представляет собой 3 мл шприц. В некоторых таких вариантах осуществления, шприц предварительно заполнен раствором для восстановления. В некоторых вариантах осуществления, раствор для восстановления содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает водные растворы, такие как вода, физиологический буферный раствор или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла или органические сложные эфиры для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый наполнитель включает фармацевтически приемлемый наполнитель, выбранный из фосфатов кальция, карбонатов кальция, сульфатов кальция, галогенидов, оксидов металлов, сахаров, сахарных спиртов, крахмала, гликолей, повидонов, минеральных углеводов, акриловых полимеров, жирных спиртов, минеральных стеаратов, глицерина и/или липидов. В некоторых вариантах осуществления, раствор для восстановления содержит фармацевтически приемлемые стерильные изотонические водные или не водные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии. В некоторых таких вариантах осуществления, раствор для восстановления содержит антиоксиданты, буферы, бактериостаты и/или растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента. В других вариантах осуществления, раствор для восстановления содержит суспендирующие или загущающие агенты.

В некоторых вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, набор дополнительно содержит адаптер для флакона [Фигура 19 (3)]. В некоторых вариантах осуществления, флакон, предварительно заполненный стерильным порошком, содержащим лиофилизированный полипептид, присоединяется к одному концу адаптера для флакона. В некоторых вариантах осуществления, шприц, предварительно

заполненный раствором для восстановления, как описано в настоящем описании, присоединяется 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, присоединены к противоположным концам адаптера для флакона. В некоторых вариантах осуществления, раствор для восстановления переносится из предварительно заполненного шприца во флакон. В некоторых вариантах осуществления, перенос раствора для восстановления во флакон, предварительно заполненный стерильным порошком, содержащим лиофилизированный полипептид, восстанавливает лиофилизированный полипептид в стерильный раствор для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид восстанавливают в виде стерильного раствора для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный полипептид восстанавливают в виде стерильного раствора для инъекций перед применением.

В других вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, набор дополнительно содержит помпу. В некоторых вариантах осуществления, помпа содержит электромеханическую помпу. В некоторых вариантах осуществления, помпа содержит резервуар для хранения стерильного раствора для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, резервуар содержит 1 мл стерильного раствора для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, помпа содержит один или более флаконов или картриджей, содержащих стерильный раствор для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, флаконы или картриджи предварительно заполнены стерильным раствором для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, флаконы или картриджи содержат стерильный раствор для инъекций, восстановленный из лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, резервуар соединен с флаконом или картриджем. В некоторых вариантах осуществления, флакон или картридж содержит 1-20 мл стерильного раствора для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, электромеханическая помпа содержит камеру помпы. В некоторых вариантах осуществления, электромеханическая помпа соединена с резервуаром. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций поступает из резервуара в камеру помпы. В некоторых вариантах осуществления, электромеханическая помпа содержит поршень, расположенный таким образом, что стерильный раствор для инъекций в камере помпы находится в непосредственном контакте с поршнем. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций поступает из резервуара в камеру помпы во время первой фазы накачивания и доставляется из камеры помпы субъекту во время второй фазы накачивания. В некоторых вариантах осуществления, электромеханическая помпа содержит схему управления. В некоторых вариантах осуществления, схема управления приводит в действие поршень для (а) втягивания стерильного раствора для инъекций в камеру помпы во время первой фазы накачивания и (b) доставки стерильного раствора для инъекций из камеры помпы множеством

дискретных движений плунжера во время второй фазу накачивания, тем самым доставляя терапевтическое вещество субъекту во множестве контролируемых и дискретных дозировок на протяжении второй фазы накачивания. В некоторых вариантах осуществления, цикл чередования первой и второй фаз накачивания может повторяться до тех пор, пока не будет введена желаемая доза. В некоторых вариантах осуществления, помпа соединена с портативным пластырем. В некоторых вариантах осуществления, помпа представляет собой портативную помпу. В некоторых вариантах осуществления, помпа вводит дозу каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления, помпа вводит дозу посредством подкожной инъекции.

Настоящее раскрытие относится к набору, используемому для восстановления лиофилизированного полипептида в стерильный раствор для инъекций. В некоторых вариантах осуществления, полученный стерильный раствор для инъекций можно использовать в описанных в настоящем описании способах.

В некоторых вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, набор дополнительно содержит устройство для инъекций, предназначенное для парентерального введения стерильного раствора для инъекций [**Фигура 19 (1, 2, 3, 4 и 5)**]. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят путем подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят посредством интрадермальной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят посредством внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят посредством внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций вводят самостоятельно. В некоторых вариантах осуществления, стерильный раствор для инъекций содержит терапевтически эффективную дозу. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективная доза включает дозу, основанную на весе. В некоторых вариантах осуществления, доза в расчете на вес составляет 0,3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, доза в расчете на вес составляет 0,7 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления наборов, описанных в настоящем описании, набор дополнительно включает один или более флаконов или картриджей, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления, набор включает по меньшей мере два флакона или картриджа, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления, набор включает по меньшей мере три флакона или картриджа, содержащих лиофилизированный полипептид. В некоторых вариантах осуществления, два флакона могут содержать одинаковые или разные количества лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, флаконы или картриджи включают флакон или картридж, содержащие от 25 мг до 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из флаконов или картриджей содержит флакон или картридж, содержащий 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, по

меньшей мере один из флаконов или картриджей содержит флакон или картридж, содержащий 45 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из флаконов или картриджей содержит флакон или картридж, содержащий 30 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из флаконов или картриджей содержит флакон или картридж, содержащий 25 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон или картридж содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и второй флакон или картридж содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон или картридж содержит 30 мг лиофилизированного полипептида, и второй флакон или картридж содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон или картридж содержит 30 мг лиофилизированного полипептида, второй флакон или картридж содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и третий флакон или картридж содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, первый флакон или картридж содержит 25 мг лиофилизированного полипептида, второй флакон или картридж содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и третий флакон или картридж содержит 60 мг лиофилизированного полипептида. В некоторых вариантах осуществления, один или более флаконов или картриджей охлаждают до 2-8°C.

7. Примеры

Вышеприведенное описание будет легче понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения.

Пример 1. Слитые белки ActRIIA-Fc

Конструируют растворимый слитый белок ActRIIA, который имеет внеклеточный домен ActRIIа человека, слитый с Fc доменом человека или мыши с минимальным линкером между ними. Конструкции обозначают как ActRIIA-hFc и ActRIIA-mFc, соответственно.

ActRIIA-hFc показана ниже в виде, очищенном из клеточных линий CHO (SEQ ID NO: 23):

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPK
PPTGGGTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVP
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Дополнительный ActRIIA-hFc, лишенный C-концевого лизина, показан ниже в виде, очищенном из клеточных линий CHO (SEQ ID NO: 41):

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPK

PPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

Белки ActRIIA-hFc и ActRIIA-mFc экспрессируют в клеточных линиях CHO. Рассматривают три различные лидерные последовательности:

(i) Меллитин медоносной пчелы (HBML): MKFLVNVALVFMVVYISYIYA (SEQ ID NO: 24)

(ii) Активатор плазминогена ткани (TPA): MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSP (SEQ ID NO: 25)

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

Выбранная форма использует лидерную TPA и имеет следующую не процессированную аминокислотную последовательность:

MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGAAILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVE
 PCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRDTCVEKKDSPEVYFCCCEG
 NMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
 LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPKIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 27)

Этот полипептид кодируется следующей последовательностью нуклеиновой кислоты:

ATGGATGCAATGAAGAGAGGGCTCTGCTGTGTGCTGCTGCTGTGTGGAGCAG
 TCTTCGTTTCGCCCCGGCGCCGCTATACTTGGTAGATCAGAACTCAGGAGTGTCTTTT
 TTTAATGCTAATTGGGAAAAAGACAGAACCAATCAAACCTGGTGTGTAACCGTGTTAT
 GGTGACAAAGATAAACGGCGGCATTGTTTTGCTACCTGGAAGAATATTTCTGGTTCC
 ATTGAATAGTGAAACAAGGTTGTTGGCTGGATGATATCAACTGCTATGACAGGACT
 GATTGTGTAGAAAAAAAAGACAGCCCTGAAGTATATTTCTGTTGCTGTGAGGGCAA
 TATGTGTAATGAAAAGTTTTCTTATTTTCCGGAGATGGAAGTCACACAGCCCACTTC
 AAATCCAGTTACACCTAAGCCACCCACCGGTGGTGGAACCTCACACATGCCACCGT
 GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCA
 AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTG
 AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
 TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA
 GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
 GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGTCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG
 GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA
 AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
 TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG
 CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG

TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGAATTTC (SEQ ID NO: 28)

Как ActR1IA-hFc, так и ActR1IA-mFc замечательно поддаются рекомбинантной экспрессии. Как показано на **фигуре 5**, белок очищают в виде одного четко определенного пика белка. N-концевое секвенирование выявило единственную последовательность - ILGRSETQE (SEQ ID NO: 29). Очистка может быть достигнута серией стадий колоночной хроматографии, включая, например, три или несколько из следующих, в любом порядке: хроматография на белке А, хроматография на Q-сефарозе, хроматография на фенолсефарозе, эксклюзионная хроматография и катионообменная хроматография. Очистка может быть завершена фильтрацией вирусов и заменой буфера. Белок ActR1IA-hFc очищают до чистоты >98% по данным эксклюзионной хроматографии, и >95% по данным SDS-PAGE.

ActR1IA-hFc и ActR1IA-mFc демонстрируют высокую аффинность к лигандам. GDF11 или активин А иммобилизуют на чипе Biacore™ CM5 с использованием стандартной процедуры сочетания с амином. Белки ActR1IA-hFc и ActR1IA-mFc загружают в систему и измеряют связывание. ActR1IA-hFc связывается с активином с константой диссоциации (K_D) 5×10^{-12} и связывается с GDF11 с K_D $9,96 \times 10^{-9}$. См. **фигуру 5А** и **фигуру 5В**. Используя аналогичный анализ связывания, определяют, что ActR1IA-hFc обладает высокой или умеренной аффинностью к другим лигандам суперсемейства TGF-бета, включая, например, активин В, GDF8, BMP6 и BMP10. Аналогично ведет себя ActR1IA-mFc.

ActR1IA-hFc является очень стабильным в фармакокинетических исследованиях. Крысам вводят 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг белка ActR1IA-hFc, и уровни белка в плазме измеряют через 24, 48, 72, 144 и 168 часов. В отдельном исследовании, крысам вводят дозы 1 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. У крыс, ActR1IA-hFc имеет период полужизни в сыворотке 11-14 дней, и уровни циркуляции лекарственного средства в крови являются довольно высокими через две недели (11 мкг/мл, 110 мкг/мл или 304 мкг/мл при начальном введении 1 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг, соответственно.) У яванских макаков, период полужизни в плазме значительно превышает 14 дней, и уровни циркуляции лекарственного средства в крови составляют 25 мкг/мл, 304 мкг/мл или 1440 мкг/мл при начальном введении 1 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг, соответственно.

Пример 2: Характеризация белка ActR1IA-hFc

Слитый белок ActR1IA-hFc экспрессируют в стабильно трансфицированных клетках CHO-DUKX B11 из вектора pAID4 (SV40 ori/энхансер, промотор CMV) с использованием лидерной последовательности плазминогена ткани SEQ ID NO: 25. Белок, очищенный, как описано выше в примере 1, имеет последовательность SEQ ID NO: 23. Часть Fc представляет собой последовательность Fc IgG1 человека, как показано в SEQ ID NO: 23. Анализ белка показывает, что слитый белок ActR1IA-hFc образован в виде гомодимера с дисульфидной связью.

Продукт, экспрессируемый клетками CHO, имеет более высокую аффинность к

лиганду активина В, чем указано для слитого белка ActR1IA-hFc, экспрессируемого в клетках 293 человека [см. del Re et al. (2004) J Biol Chem. 279(51):53126-53135]. Кроме того, использование лидерной последовательности ТРА обеспечивает большее продуцирование, чем другие лидерные последовательности, и, в отличие от ActR1IA-Fc, экспрессируемого с нативным лидером, дает N-концевую последовательность высокой чистоты. Использование нативной лидерной последовательности приводит к получению двух основных видов ActR1IA-Fc, каждый из которых имеет различную N-концевую последовательность.

Пример 3: Альтернативные белки ActR1IA-Fc

Разнообразные варианты ActR1IA, которые можно использовать в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, описаны в международной патентной заявке, опубликованной как WO 2006/012627 (см., например, стр. 55-58), полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки. Альтернативная конструкция может иметь делецию С-концевого хвоста (последние 15 аминокислот внеклеточного домена ActR1IA). Последовательность такой конструкции представлена ниже (фрагмент Fc подчеркнут) (SEQ ID NO: 30):

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK
QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMTGGGTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPPIEKTISKAKGQPREPOV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

Пример 4: Действие полипептида ActR1IA на легочную гипертензию в модели монокроталиновых крыс

Действие слитого белка ActR1IA-mFc (гомодимер ActR1IA-mFc, как описано в примере 1) и силденафила (ингибитор фосфодиэстеразы-5, одобренный для лечения РАН) исследуют на модели легочной артериальной гипертензии (РАН) у крыс. В этой модели, крысам Sprague Dawley вводят подкожную инъекцию монокроталина (МСТ) для индуцирования РАН за 24 часа до начала терапии.

Крыс делят на разные лечебные группы (по 10 мышей в группе): 1) лечение МСТ (60 мг/кг вводят в/б в виде однократной дозы в 1 день исследования) и солевой раствор с Tris буфером (в/б по 1 мл/кг каждые три дня) (группа лечения носителем), 2) лечение полипептидом ActR1IA-mFc (10 мг/кг вводят в/б каждые три дня) и МСТ (60 мг/кг вводят в/б в виде однократной дозы в 1 день исследования), 3) лечение силденафилом (30 мг/кг вводят перорально два раза в день) и МСТ (60 мг/кг вводят в/б в виде однократной дозы в 1 день исследования), и 4) контрольные крысы (солевой раствор с Tris буфером вводят в/б в дозе 1 мл/кг, каждые три дня). Крыс лечат в течение 28 дней. Массу тела регистрируют перед введением первой дозы в 1 день, и затем еженедельно на протяжении всего исследования.

На 28 день крыс анестезируют внутрибрюшинной инъекцией кетамина/ксилазина

(80/10 мг/кг). Делают разрез на шее, выделяют яремную вену и лигируют ее спереди. В правую яремную вену вводят заполненный жидкостью катетер для измерения давления в легочной артерии (РАР). Делают еще один разрез в паховой области, выделяют и перевязывают бедренную артерию спереди. Катетер Миллара вводят в бедренную артерию для измерения систолического артериального давления, диастолического давления и частоты сердечных сокращений. Среднее артериальное давление и правое РАР контролируют с помощью системы сбора данных Notocord HEM (Croissy sur Seine, France) v3.5 в течение приблизительно 5-10 минут до получения стабильных измерений. Во время измерений, крыс поддерживают при температуре приблизительно 37°C на грелке, и температуру тела контролируют на протяжении всей процедуры с помощью ректального датчика температуры. По завершении процедуры, крыс подвергают эвтаназии, и сердца и легкие удаляют. Взвешивают все сердце. Затем удаляют предсердия и отделяют левый желудочек с перегородкой (LV+S) от правого желудочка (RV). Желудочки взвешивают отдельно. Гипертрофию частично оценивают путем расчета RV/LV+S. Легкие также взвешивают.

По сравнению с контрольными животными, у крыс, получающих монокроталин (группа лечения носителем), наблюдается снижение массы тела, повышенный уровень РАР, гипертрофия правых отделов сердца и увеличение массы легких, что указывает на установление РАН. У крыс, получающих силденафил, нет никакого улучшения массы тела по сравнению с крысами, получающими монокроталин. Тем не менее, лечение силденафилом снижает повышенное РАР на 30%, уменьшает гипертрофию правых отделов сердца на 18,5% и уменьшает массу легких на 10% по сравнению с крысами, получающими монокроталин. Неожиданно обнаруживают, что ActR11A-mFc оказывает значительно большее влияние на лечение РАН в этой модели по сравнению с силденафилом. В частности, хотя лечение ActR11A-mFc не показывает улучшение массы тела, оно оказывает значительное влияние на лечение других осложнений РАН. Например, лечение ActR11A-Fc приводит к снижению повышенного уровня РАР на 68%, уменьшению гипертрофии правых отделов сердца на 47,1% и уменьшению массы легких на 18,4%.

Аналогичные тенденции наблюдают в отношении мускулатуры сосудов на основании гистопатологической оценки. После окрашивания образцов ткани для обнаружения α SMA/эластина, 100 легочных артериол размером от 10 мкм до 50 мкм на животное классифицируют как не мускуляризованные, частично мускуляризованные или полностью мускуляризованные. Определяют, что легочные артериолы крыс, получающих носитель, являются полностью мускуляризованными на 62,3%, частично мускуляризованными на 36,4% и не мускуляризованными на 1,4% (**фигура 6**). Лечение силденафилом оказывает лишь незначительное влияние на снижение мышечной массы сосудов (например, легочные артериолы полностью мускуляризованы на 57,9%, частично мускуляризованы на 41,6% и не мускуляризованы на 0,9%) (**фигура 6**). Напротив, лечение ActR11A-mFc приводит к значительному уменьшению мышечной массы сосудов по

сравнению с животными, получающими силденафил (например, легочные артериолы полностью мускуляризованы на 25,8%, на частично мускуляризованы 66,9% и не мускуляризованы на 7,3% по сравнению с животными, получающими носитель) (**фигура 6**). Гистопатологическую оценку гипертрофии гладких мышц легочных артериол также регистрируют следующим образом: 0 (нормальная), 1 (минимальная), 2 (легкая), 3 (умеренная) или 4 (выраженная). Крысы, получающие носитель, имеют среднюю гипертрофию гладкой мускулатуры от умеренной до выраженной (3,8 балла). Снова наблюдают, что лечение силденафилом оказывает умеренное влияние на гипертрофию со средним баллом 3 (умеренную). В то же время, у животных, получающих ActR11A-mFc, наблюдается значительное снижение гипертрофии гладкой мускулатуры (средний балл 1,6) по сравнению с животными, получающими как носитель, так и силденафил. В целом, лечение ActR11A-mFc значительно уменьшает мышечную массу и гипертрофию сосудов в этой модели РАН.

В совокупности эти данные демонстрируют, что ActR11A-mFc эффективен в отношении облегчения различных осложнений РАН в этой модели, индуцированной монокроталином. В частности, ActR11A-mFc оказывает большее влияние на снижение артериального давления, гипертрофию правых отделов сердца и мускуляризацию сосудов, чем силденафил, одобренный для лечения РАН.

Пример 5: Действие полипептида ActR11 на легочную гипертензию в модели гипоксии Sugen у крыс

Действие слитого белка ActR11A-mFc (гомодимер ActR11A-mFc, как описано в примере 1, и силденафила (ингибитор фосфодиэстеразы-5, одобренный для лечения РАН) дополнительно исследуют на модели РАН гипоксии Sugen. В этой модели, крысы получают ежедневные дозы семаксаниба, и их помещают в среду с низким содержанием кислорода (приблизительно 13% кислорода), чтобы вызвать РАН за 24 часа до начала терапии.

Крыс делят на разные лечебные группы (по 10 мышей в группе): 1) лечение семаксанибом (200 мг/кг вводят п/к в виде однократной дозы в день)/гипоксией и солевым раствором с Tris буфером (вводят в/б по 1 мл/кг каждые три дня) (группа лечения носителем), 2) лечение полипептидом ActR11A-mFc (10 мг/кг вводят в/б каждые три дня) и семаксанибом (200 мг/кг вводят п/к в виде однократной дозы ежедневно)/гипоксией, 3) лечение силденафилом (30 мг/кг вводят перорально два раза в день) и семаксанибом (200 мг/кг вводят п/к в виде однократной дозы в день)/гипоксией и 4) контрольные крысы (солевой раствор с Tris буфером вводят в/б в дозе 1 мл/кг каждые три дня). Крыс лечат в течение 28 дней. Массу тела регистрируют перед введением первой дозы в 1 день, и затем еженедельно на протяжении всего исследования.

На 28 день крыс анестезируют внутрибрюшинной инъекцией кетамина/ксилазина (80/10 мг/кг). Делают разрез на шее, выделяют яремную вену и лигируют ее спереди. В правую яремную вену вводят заполненный жидкостью катетер для измерения давления в легочной артерии (РАР). Делают еще один разрез в паховой области, выделяют и

перевязывают бедренную артерию спереди. Катетер Миллара вводят в бедренную артерию для измерения систолического артериального давления, диастолического давления и частоты сердечных сокращений. Среднее артериальное давление и правое РАР контролируют с помощью системы сбора данных Notocord HEM (Croissy sur Seine, France) v3.5 в течение приблизительно 5-10 минут до получения стабильных измерений. Во время измерений, крыс поддерживают при температуре приблизительно 37°C на грелке, и температуру тела контролируют на протяжении всей процедуры с помощью ректального датчика температуры. По завершении процедуры, крыс подвергают эвтаназии, и сердца и легкие удаляют. Взвешивают все сердце. Затем удаляют предсердия и отделяют левый желудочек с перегородкой (LV+S) от правого желудочка (RV). Желудочки взвешивают отдельно. Гипертрофию частично оценивают путем расчета RV/LV+S. Легкие также взвешивают.

По сравнению с контрольными животными, у крыс, получающих семаксаниб/гипоксию (группа лечения носителем), наблюдается снижение массы тела, повышенный уровень РАР, гипертрофия правых отделов сердца и увеличение массы легких, что указывает на установление РАН. Лечение силденафилом снижает среднее давление в легочной артерии на 22,4% и уменьшает гипертрофию правых отделов сердца на 10% по сравнению с животными, получающими носитель. Опять же, обнаружено, что лечение ActR11A-mFc имеет значительно больший эффект при лечении РАН в этой модели по сравнению с силденафилом. Например, лечение ActR11A-mFc приводит к снижению среднего давления в легочной артерии на 51,3% и уменьшению гипертрофии правых отделов сердца на 53,5% по сравнению с животными, получающими носитель.

Аналогичные тенденции наблюдают в отношении мускулатуры сосудов на основании гистопатологической оценки. После окрашивания образцов ткани для обнаружения α SMA/эластина, 100 легочных артериол размером от 10 мкм до 50 мкм на животное классифицируют как не мускуляризованные, частично мускуляризованные или полностью мускуляризованные. Определяют, что легочные артериолы крыс, получающих носитель, полностью мускуляризованы на 72,5%, частично мускуляризованы на 27,4% и не мускуляризованы на 0,1% (**фигура 7**). Лечение силденафилом оказывает лишь умеренное влияние на снижение мышечной массы сосудов (например, легочные артериолы являются полностью мускуляризованными на 67,4%, частично мускуляризованными на 31,6% и не мускуляризованными на 1,0%) по сравнению с животными, получающими носитель (**фигура 7**). Напротив, лечение ActR11A-mFc приводит к значительному уменьшению мышечной массы сосудов по сравнению с животными, получающими силденафил (например, легочные артериолы являются полностью мускуляризованными на 29,3%, частично мускуляризованными на 69,3% и не мускуляризованными на 1,4% по сравнению с животными, получающими носитель) (**фигура 7**). Гистопатологическую оценку гипертрофии гладких мышц легочных артериол также регистрируют следующим образом: 0 (нормальная), 1 (минимальная), 2 (легкая), 3 (умеренная) или 4 (выраженная). Крысы, получающие носитель, имеют среднюю

гипертрофию гладкой мускулатуры от умеренной до выраженной (3,6 балла). Снова наблюдают, что лечение силденафилом оказывает умеренное влияние на гипертрофию со средним баллом 3 (умеренную). При этом у животных, получающих ActR11A-mFc, наблюдается значительное снижение гипертрофии гладкой мускулатуры (средний балл 1,4) по сравнению с животными, получающими силденафил. В целом лечение ActR11A-mFc значительно уменьшает мышечную массу и гипертрофию сосудов в этой модели РАН.

В совокупности эти данные демонстрируют, что ActR11A-mFc эффективен в отношении облегчения различных осложнений РАН в модели гипоксии Sugen. В частности, ActR11A-mFc оказывает большее действие на снижение артериального давления, гипертрофию правых отделов сердца и мышечную мускулатуру сосудов, чем силденафил, одобренный для лечения РАН.

Пример 6: Способы, использованные в 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании с применением лечения полипептидом ActR11 у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Эффективность и безопасность сотатерцепта (слитый белок ActR11A-hFc, как описано в примере 1) в качестве сопутствующего лечения у пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоновой терапии легочной гипертензии изучают в ходе 24-недельного плацебо-контролируемого исследования. Взрослых, получающих фоновую терапию, рандомизируют в одну из трех следующих групп: (1) сотатерцепт подкожно 0,3 мг/кг; (2) сотатерцепт подкожно 0,7 мг/кг; или (3) плацебо подкожно каждые 3 недели. Первичной конечной точкой является изменение резистентности легочных сосудов.

Пациенты

Подходящие пациенты имеют подтвержденную легочную артериальную гипертензию (группа 1 по обновленной классификации легочной гипертензии) II или III функционального класса Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за исключением портопульмонального, шистосомоза и подтипов, связанных с вирусом иммунодефицита человека. Пациенты получают стандартную терапию стабильной легочной артериальной гипертензии в течение по меньшей мере 90 дней до и на протяжении всего исследования (стандарт лечения определяется лечащим врачом, и не стандартизируется по протоколу; пациенты получают одинарную, двойную или тройную терапию с комбинациями антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов фосфодиэстеразы 5, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, аналогов простагличина или агонистов рецепторов простагличина). Для учета этих различий в фоновой терапии проводят анализ чувствительности. Все пациенты дают информированное согласие.

Дизайн испытаний и надзор

Исследование представляет собой двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование фазы 2 с 24-недельным периодом плацебо-контролируемого лечения, за которым следует 18-месячное продление активного

лекарственного средства. В настоящем описании мы сообщаем об основных результатах 24-недельного плацебо-контролируемого периода.

Пациентов рандомизируют в 43 центрах в восьми странах. Подготовительный комитет разрабатывает дизайн исследования в сотрудничестве со спонсором. Институциональный наблюдательный совет или независимый комитет по этике одобряет протокол в каждом центре. Независимый комитет по мониторингу данных рассматривает не заслепленные данные о безопасности через 6 недель после первой исследуемой дозы.

Первоначально, подходящих пациентов делят в соответствии с исходным функциональным классом ВОЗ и рандомизируют с использованием компьютеризированной технологии интерактивного ответа в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения в соответствии со стандартом лечения: плацебо, сотатерцепт 0,3 мг/кг, или сотатерцепт 0,7 мг/кг. Во время исследования это соотношение меняют на 3:3:4 для увеличения мощности для группы, принимающей 0,7 мг/кг сотатерцепта; семь пациентов регистрируют во время этого изменения. Сотатерцепт или плацебо (солевой раствор) вводят путем подкожной инъекции каждые 21 день (кумулятивное воздействие препарата подробно описано в таблице 3). Безопасность и эффективность оценивают при скрининге и каждые 3 недели в течение 24 недель. Побочные явления регистрируют с момента скрининга до конца визита в рамках исследования основного лечения, через 8 недель после приема последней дозы исследуемого препарата. Модификации дозы планируют при лейкопении, тромбоцитопении, нейтропении и изменениях артериального давления и уровня гемоглобина в соответствии с рекомендациями Европейского управления здравоохранения. Об этих нежелательных явлениях сообщалось в предыдущих исследованиях сотатерцепта (таблица 4). Пациентов, которые прекратили участие или выведены из исследования, просят вернуться для визита в конце исследования. Кроме того, на исходном уровне и через 24 недели выполняют 2D-доплер-эхокардиографию, результаты которой считывают в центральной лаборатории.

Таблица 3: Критерии модификации дозы - откладывание, снижение и прекращение приема.

Явление в день посещения	Действие
Неблагоприятное явление	
Любое связанное нежелательное явление степени $\geq 2b$	Откладывание дозы на 3 недели; если не разрешается до ≤ 1 степени, прекращение лечения; при улучшении до ≤ 1 степени возобновление приема исследуемого препарата и уменьшение дозы на один уровень.
Третье снижение дозы, требуемое из-за нежелательного явления[‡]	Прекращение лечения ^{*†}
Лейкопения	

Количество лейкоцитов <3000/мм³ (<3,0×10⁹/л) 2 степень	Откладывание дозы до снижения до ≤ 1 степени (>3000/мм ³) или исходных значений, затем уменьшение дозы на один уровень
Количество лейкоцитов <2000/мм³ (<2,0×10⁹/л) 3 степень	Откладывание дозы на 3 недели; если не разрешается до ≤ 1 степени (> 3000/мм ³), прекращение лечения; если разрешено, возобновление приема и уменьшение дозы на один уровень
Тромбоцитопения	
Количество тромбоцитов <75000/мм³ (<75,0×10⁹/л)	Откладывание дозы до достижения >75000/мм ³ или исходного уровня, и затем снижение дозы на один уровень дозы
Количество тромбоцитов <50000/мм³ (<50,0×10⁹/л) 3 степень	Откладывание дозы на 1 цикл; если не разрешено до >75000/мм ³ , прекращение лечения; если разрешено, возобновление приема и уменьшение дозы на один уровень
Нейтропения	
Абсолютное количество нейтрофилов <1500/мм³ (<1,5×10⁹/л) 2 степень	Откладывание дозы до разрешения ≤ 1 степени (>1500/мм ³) или исходного уровня, и затем снижение дозы на один уровень дозы
Абсолютное количество нейтрофилов <1000/мм³ (<1,0×10⁹/л) 3 степень	Прекращение лечения
Артериальное давление	
Систолическое артериальное давление (SBP) ≥140 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление (DBP) ≥90 мм рт.ст.	1) Откладывание дозы на 3 недели и лечение антигипертензивными агентами до тех пор, пока не будет достигнуто целевое SBP <140 мм рт. ст. и DBP <90 мм рт. ст. Если целевое ВР достигнуто при следующем посещении, возобновление приема исследуемого лекарственного средства в той же дозе. 2) Если целевые значения SBP <140 мм рт. ст. и DBP <90 мм рт. ст. не достигаются после лечения антигипертензивными агентами и откладывания дозы на один цикл, откладывание дозы на следующий цикл и коррекция антигипертензивной схемы. Если цель

	достигнута в следующем цикле, возобновление приема исследуемого лекарственного средства в той же дозе. 3) Прекращение лечения исследуемым лекарственным средством, если цель не достигнута после двух отложенных доз.
Гемоглобин (Hgb)	
Hgb $\geq$ 18,0 г/дл в любое время	Флеботомия до Hgb $<$ 16,0 г/дл; откладывание дозы на один цикл; в следующем цикле уменьшение дозы исследуемого лекарственного средства на один уровень
Повышение уровня Hgb $<$ 2,0 г/дл после любого цикла (независимо от переливания RBC) по сравнению с уровнем Hgb до введения сотатерцепта И Hgb $<$ 18,0 г/дл	Продолжение исследования лекарственного средства в той же дозе
Повышение Hgb $\geq$ 2,0 г/дл после любого цикла (независимо от переливания RBC) по сравнению с уровнем Hgb перед введением предыдущего исследуемого лекарственного средства. Если Hgb $<$ 15,0 г/дл	Если Hgb: 1) $<$ 15,0 г/дл - продолжение дозирования в соответствии с протоколом 2) $\geq$ 15,0, но $<$ 16,0 г/дл - откладывание дозы на один цикл; возобновление исследование лекарственного средства на том же уровне дозы 3) $\geq$ 16,0 г/дл, но $<$ 18,0 г/дл - откладывание дозы на один цикл; в следующем цикле, если Hgb $<$ 16,0 г/дл, продолжение исследования лекарственного средства в той же дозе 4) $\geq$ 16,0 г/дл, уменьшение дозы исследуемого лекарственного средства на один уровень и возобновление приема исследуемого лекарственного средства

*Спонсор может прекратить исследуемое лечение или уровень дозы после

консультации с исследователем и комитетом по мониторингу данных в любое время по соображениям безопасности или по административным причинам.

† Спонсор прекратит исследование, если возникновение серьезных нежелательных явлений или другие результаты предполагают неприемлемый риск для здоровья участников.

‡ Фармакокинетическое моделирование ответа гемоглобина на сотатерцепт в дозе 0,7 мг/кг спрогнозировало, что пациенты с наибольшей вероятностью снижают титрование между циклами 2 и 3, что приводит к определению пациентов в оцениваемой выборке как требующих шести введений одной и той же дозы.

DBP: диастолическое артериальное давление; Hgb: гемоглобин; RBC: эритроцит; SBP: систолическое артериальное давление

Таблица 4: Конечные точки исследования.

Тип	Конечные точки	Результаты, указанные в этом отчете (Д/Н)
Первичная конечная точка	Изменение резистентности легочных сосудов от исходного уровня до 24 недель	Д
Ключевая вторичная конечная точка	Изменение дистанции 6-минутной ходьбы от исходного уровня до 24 недель, также измеренное на 3, 9, 15 и 21 неделе	Д
Другие вторичные конечные точки	• Изменение NT-proBNP от исходного уровня до 24 недель, также измеренное на 3, 12 и 21 неделе	Д
	• Изменение систолического смещения трикуспидального кольца от исходного уровня до 24 недель	Д
	• Изменение функционального класса ВОЗ от исходного уровня до 24 недель, также оцениваемое каждые 3 недели	Д
	• Клиническое ухудшение от исходного уровня до 24 недель	Д
	• Изменение качества жизни CAMPHOR ¹ и SF-36 ² от исходного уровня до 24 недель	Д
	• Оценка безопасности и переносимости на основе нежелательных явлений, клинико-лабораторных показателей, основных	Д
		Д

	показателей жизнедеятельности и электрокардиограмм	
	• Фармакокинетика в популяции	
Диагностические конечные точки	• Изменение лигандов TGF- β и других соответствующих биомаркеров сыворотки от исходного уровня	Н
	• Изменение эхокардиографических параметров от исходного уровня до 24 недель	Н
	• Корреляция клинической эффективности с экспрессией BMPR2 в мононуклеарных клетках периферической крови	Н
	• Корреляция клинической эффективности с уровнем половых гормонов у мужчин и женщин	Д
	• Составная конечная точка клинического улучшения - количество пациентов, которые демонстрируют по меньшей мере два из следующих критериев: ○ Любое улучшение функционального класса ВОЗ или сохранение II функционального класса ○ Улучшение NT Pro-BNP по меньшей мере на 30% ○ Улучшение дистанции 6-минутной ходьбы по меньшей мере на 30 м	

BMPR2: рецептор 2 костного морфогенетического белка; CAMPHOR: Кембриджский обзор результатов лечения легочной гипертензии; NT-pro-BNP: N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид; SF-36: короткая форма 36; TGF- β : трансформирующий фактор роста бета; ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения

Конечные точки

Первичной конечной точкой является изменение резистентности легочных сосудов от исходного уровня до 24 недель. Ключевой вторичной конечной точкой является изменение расстояния 6-минутной ходьбы от исходного уровня до 24 недель. Другие вторичные конечные точки включают: изменение N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида (NT proBNP) от исходного уровня до 24 недель, эхокардиографические показатели (систолическое смещение трикуспидального кольца, изменение площади правого желудочка), функциональный класс ВОЗ и безопасность (полный список конечных точек указан в таблице 5).

Резистентность легочных сосудов рассчитывают, используя среднее давление в легочной артерии, давление заклинивания легочной артерии и сердечный выброс, все из которых измеряют с помощью катетеризации правых отделов сердца при скрининге и на 24 неделе периода лечения. Эхокардиограммы (2-мерные; 2D) получают в соответствии с предварительно определенным протоколом и одобряют, рассматривают и анализируют в заслепленной центральной лаборатории (BioTel Research, Rockville, MD, US). Конечные точки оценивают на исходном уровне и во время отдельных визитов. Нежелательные явления оценивают с использованием системы общих критериев токсичности нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (определение приведено в дополнительном приложении).

Таблица 5: Воздействие исследуемого лекарственного средства в плацебо-контролируемый период для полного набора анализов

Мера	Плацебо (N=32)	Сотатерцепт 0,3 мг/кг (N=32)	Сотатерцепт 0,7 мг/кг (N=42)	Сотатерцепт все дозы (N=74)
Средняя продолжительность воздействия*	165,2 (84, 183)	163,4 (48, 188)	160,3 (41, 184)	161,6 (41, 188)
Среднее количество циклов лечения	7,7±0,7	7,5±1,1	7,1±1,5	7,3±1,3
Средняя общая введенная доза (мг)	0,0	142,2 (44,0, 243,9)	343,1 (91,6, 731,1)	256,2 (44,0, 731,1)

*Средняя продолжительность воздействия указана в днях

Статистический анализ

Минимальный требуемый размер выборки, составляющий 26 человек на группу лечения, определяют на основании следующего: ожидаемая исходная резистентность легочных сосудов 800 дин•с/см⁵ (стандартное отклонение 400 дин•с/см⁵), снижение на 30% через 24 недели (240 дин•с/см⁵) для групп лечения сотатерцептом и без изменений для группы плацебо, с двусторонним альфа 0,10 и мощностью 80%. Однако представленные в настоящем описании результаты представляют собой двустороннюю альфу 0,05 с мощностью 95%. Доверительные интервалы не скорректированы на множественность и не могут быть использованы для вывода окончательных результатов лечения.

Изменение резистентности легочных сосудов и расстояния 6-минутной ходьбы от исходного уровня до 24 недель анализируют с использованием ковариационного анализа (ANCOVA) с коэффициентом рандомизации и исходным значением в качестве ковариат. Нормальность данных проверяют с помощью критерия Шапиро-Уилка, с последующим

выровненным критерием суммы рангов Уилкоксона в случае значительного значения P с использованием тех же ковариат исходного функционального класса ВОЗ и исходного значения анализируемой конечной точки. Медиана указывается вместе со средним значением как более типовое значение для любых данных с аномальным или пограничным аномальным распределением. Другие конечные точки суммированы с описательной статистикой и протестированы с использованием ANCOVA, где это уместно. Анализ чувствительности выполняют для первичных и ключевых вторичных конечных точек (таблица 6). Анализ безопасности включает полный набор анализов.

Таблица 6: Анализ чувствительности для полного набора анализов

	Плацебо (N=32)	Сотатерцепт 0,3 мг/кг (N=32)		Сотатерцепт 0,7 мг/кг (N=42)		Сотатерцепт все дозы (N=74)	
Мера	LS Среднее (CO)	LS Среднее (CO)	Средняя я разница LS (95% ДИ)	LS Средне е (CO)	Средняя разница LS (95% ДИ)	LS Средне е (CO)	Средн я разниц а LS (95% ДИ)
Резистентно сть легочных сосудов - дин•с/см ⁵	-30,3 (36,8)	-171,1 (34,5)	-140,7 (-239,6, -41,9)	-259,4 (30,6)	-229,1 (-322,2, -136,0)	-221,1 (23,2)	-190,9 (-276,6, -105,1)
Расстояние 6-минутной прогулки - м	21,3 (9,2)	54,8 (9,1)	33,6 (8,1, 59,0)	51,9 (8,2)	30,6 (6,4, 54,8)	53,2 (6,1)	31,9 (10,2, 53,5)
Анализ чувствительности для наихудшего случая							
Резистентно сть легочных сосудов - дин•с/см ⁵	-15,8 ±32,9	-162,1 ±32,8	-146,3 (-238,5, -54,1)	-247,8 ±28,8	-232,0 (-318,5, -145,4)	-210,6 ±21,9	-194,9 (-273,9, -115,8)
Расстояние 6-минутной прогулки - м	27,0 ±9,3	58,3 ±9,3	31,4 (5,2, 57,6)	47,4 ±8,2	20,4 (-4,1, 45,0)	52,1 ±6,1	25,1 (3,0, 47,3)

Пример 7: Результаты 24-недельного плацебо-контролируемого исследования с использованием полипептида ActRII для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией

Базовые характеристики

В общей сложности 106 пациентов рандомизируют для получения плацебо (n=32), сотатерцепта 0,3 мг/кг (n=32) или сотатерцепта 0,7 мг/кг (n=42) в дополнение к стандартной терапии. Исходные данные являются сходными между группами, показывая относительно молодую популяцию пациентов (средний возраст $\pm$ СО; $48,3 \pm 14,3$ года) с легочной артериальной гипертензией от умеренной до тяжелой степени. Большинство пациентов получают тройную терапию (55,7%), из которых почти треть принимают парентеральные (внутривенные или подкожные) аналоги простагличина.

Первичная конечная точка

В полном анализе, проведенном на 24 неделе, изменение маргинального среднего резистентности легочных сосудов по сравнению с исходным уровнем представляет собой снижение на 162,2 дин•с/см в группе, принимающей сотатерцепт в дозе 0,3 мг/кг, и на 255,9 дин•с/см в группе, принимающей сотатерцепт в дозе 0,7 мг/кг по сравнению с 16,4 дин•с/см⁵ для плацебо (разность маргинального среднего, 95% доверительный интервал [ДИ]): сотатерцепт 0,3 мг/кг 145,8 дин•с/см⁵, от 241,0 до 50,6, $P=0,003$; сотатерцепт 0,7 мг/кг 239,5 дин•с/см⁵, от -329,3 до -149,7, $P<0,001$; **фигуры 8А-8D, фигура 9А и фигура 9В**). Этот лечебный эффект остается постоянным у пациентов, принимающих однократную, двойную или тройную терапию, включая парентеральное введение простагличина. Снижение резистентности легочных сосудов обусловлено уменьшением разницы маргинального среднего по сравнению с плацебо в среднем давлении в легочной артерии 8,3 мм рт. ст. (от -12,7 до -4,0) для группы сотатерцепта 0,3 мг/кг и 13,4 мм рт. для группы сотатерцепта 0,7 мг/кг (**фигура 9А и фигура 9В**). Напротив, давление заклинивания в легочной артерии и сердечный выброс показали минимальные изменения во всех группах лечения.

Вторичные конечные точки эффективности

В полном анализе, изменение маргинального среднего по сравнению с исходным значением расстояния 6-минутной ходьбы на 24 неделе аналогично увеличению на 58,1 м в группе, принимающей сотатерцепт 0,3 мг/кг, и на 50,1 м в группе, принимающей сотатерцепт 0,7 мг/кг, по сравнению с увеличением на 28,7 мкм в группе плацебо (**фигура 9А, фигура 9В и фигура 10А-10С**). В предварительно заданном анализе, обе группы приема сотатерцепта объединены и сопоставлены с плацебо, что дает разность маргинального среднего 24,9 м (95% ДИ: 3,1-46,6).

На 24 неделе, уровни маргинального среднего NT-proBNP снижаются по сравнению с исходным уровнем на $621,1 \pm 150,5$ пг/мл в группе, принимающей сотатерцепт в дозе 0,3 мг/кг, и на $340,6 \pm 139,4$ пг/мл в группе, принимающей сотатерцепт в дозе 0,7 мг/кг, по сравнению с повышением на $310,4 \pm 151,3$ пг/мл в группе плацебо (разность маргинального среднего, 95% ДИ: сотатерцепт 0,3 мг/кг -931,6, 1353,2-509,7; сотатерцепт 0,7 мг/кг 651,0, 1043,3-258,7; **фигура 9А, фигура 9В, и фигура 11А-11С**). Функциональный класс ВОЗ улучшился по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере на один класс у четырех пациентов (13,3%), принимающих плацебо, десяти

пациентов (32,3%), принимающих сотатерцепт 0,3 мг/кг, и семи пациентов (19,5%), принимающих сотатерцепт 0,7 мг/кг (**фигура 9А и фигура 9В**).

Показатели эхокардиографии на 24 неделе показывают, что изменение маргинального среднего площади правого желудочка увеличилось по сравнению с исходным уровнем в группе, принимающей сотатерцепт 0,3 мг/кг, на $5,0 \pm 1,1\%$, и в группе, принимающей сотатерцепт 0,7 мг/кг, на $5,9 \pm 1,0\%$ по сравнению с увеличением на $1,8 \pm 1,2\%$ в группе плацебо (разность маргинального среднего с 95% ДИ: сотатерцепт 0,3 мг/кг 3,2, -0,02-6,4; сотатерцепт 0,7 мг/кг 4,1, 1,1-7,2). Среднее изменение систолического смещения трикуспидального кольца не отличается между сотатерцептом и плацебо (**фигура 12**).

Безопасность

Наиболее частые нежелательные явления, о которых сообщалось в ходе исследования, возникают в одинаковой степени во всех группах лечения (таблица 7). Серьезные нежелательные явления и критерии изменения дозы подробно описаны в таблице 3 и таблице 8.

Тромбоцитопения представляет собой выбранный термин, и явления не обязательно означают клиническое определение вопроса. Тромбоцитопения является наиболее частым нежелательным явлением, представляющим особый интерес, который наблюдается у пяти пациентов (11,9%) в группе, получающей сотатерцепт в дозе 0,7 мг/кг. Из них, у четырех пациентов количество тромбоцитов соответствует 1 степени СТСАЕ ($<150 \times 10^9/\text{л}$) в начале исследования и переходит до 2 степени ($50-75 \times 10^9/\text{л}$) после лечения. Трех оставшихся пациентов со 2 степенью лечат в соответствии с протоколом с перерывами в дозе ($n=2$) с последующим снижением дозы ($n=1$) до тех пор, пока количество их тромбоцитов не вернется к уровням 1 степени. У оставшегося пациента, количество тромбоцитов находится в пределах нормы на исходном уровне, и впоследствии снижается до 1 степени при последнем визите в рамках исследования. В группе сотатерцепта 0,3 мг/кг, тромбоцитопения зарегистрирована у двух пациентов (9,3%). Один пациент начал исследование с низким количеством тромбоцитов, которое еще больше снизилось во время лечения, но увеличилось после двух перерывов в приеме. У второго пациента исходное количество тромбоцитов было нормальным, оно снизилось до 1 степени во время лечения и снова увеличилось после снижения дозы. Во время исследования не зарегистрировано ни одного случая кровотечения, связанного с тромбоцитопенией, и ни одному пациенту не понадобилось вливание тромбоцитов.

Средние уровни гемоглобина увеличиваются по сравнению с исходным уровнем через 8 дней после первой исследуемой дозы как в группах сотатерцепта 0,3 мг/кг ($0,9 \pm 0,7$ г/дл), так и в группах сотатерцепта 0,7 мг/кг ($1,1 \pm 0,6$ г/дл), в то время как уровни снижаются в группе плацебо ($0,3 \pm 0,7$ г/дл). К 24 неделе, уровни гемоглобина не изменяются по сравнению с исходным уровнем в группе плацебо ($0,0 \pm 1,1$ г/дл), но повышаются в группах сотатерцепта 0,3 мг/кг ($1,2 \pm 1,2$ г/дл) и сотатерцепта 0,7 мг/кг ($1,5$ г/дл $\pm 1,1$ г/дл) (таблица 7). О повышении уровня гемоглобина сообщают как о

нежелательном явлении у одного пациента (3,1%) в группе сотатерцепта 0,3 мг/кг и у шести пациентов (14,3%) в группе сотатерцепта 0,7 мг/кг. Нежелательные явления 3 степени зарегистрированы у 5, 3 и 11 пациентов (15,6%, 9,4% и 26,2%) в группах плацебо, сотатерцепта 0,3 мг/кг и сотатерцепта 0,7 мг/кг, соответственно.

В целом, троих пациентов исключают из исследования по протоколу в связи с повышением уровня гемоглобина выше 18 г/дл и проведением требуемой протоколом флеботомии - одного в группе сотатерцепта 0,3 мг/кг и двух в группе 0,7 мг/кг. Один пациент прекратил лечение из-за тромбоцитопении, и один отозвал согласие, оба в группе сотатерцепта 0,7 мг/кг. Один пациент умер во время исследования в группе сотатерцепта 0,7 мг/кг из-за остановки сердца. Исследователь считает, что это не связано с исследуемым лечением на основании других текущих состояний здоровья индивидуума.

Таблица 7: Нежелательные явления и гематологические переменные в конце периода плацебо-контролируемого лечения

Переменная	Плацебо (N=32)	Сотатерцепт 0,3 мг/кг (N=32)	Сотатерцепт 0,7 мг/кг (N=42)
Нежелательное явление (АЕ)	28 (87,5)	29 (90,6)	34 (81,0)
АЕ у $\geq 10\%$ пациентов			
Головная боль	5 (15,6)	8 (25,0)	6 (14,3)
Диарея	4 (12,5)	7 (21,9)	6 (14,3)
Периферический отек	5 (15,6)	3 (9,4)	5 (11,9)
Головокружение	3 (9,4)	5 (15,6)	4 (9,5)
Усталость	6 (18,8)	2 (6,3)	4 (9,5)
Гипокалиемия	4 (12,5)	3 (9,4)	5 (11,9)
Тошнота	4 (12,5)	3 (9,4)	5 (11,9)
АЕ, представляющие особый интерес	0 (0,0)	3 (9,4)	6 (14,3)
Лейкопения	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (2,4)
Нейтропения	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Тромбоцитопения	0 (0,0)	2 (6,3)	5 (11,9)
Серьезные АЕ	3 (9,4)	2 (6,3)	10 (23,8)
Серьезные связанные АЕ	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (4,8)
АЕ, приведшие к прекращению лечения	1 (3,1)	2 (6,3)	3 (7,1)
АЕ, приведшее к прекращению исследования	2 (6,3)	1 (3,1)	3 (7,1)

АЕ, приведшие к смерти	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4) [‡]
Повышение гемоглобина	0 (0,0)	1 (3,1)	6 (14,3)
Изменение гематологических переменных от исходного уровня до 24 недели	N=30	N=31	N=36
Гемоглобин - г/дл	0,0±1,1	1,2±1,2	1,5±1,1
Количество тромбоцитов - ×10 ⁹ /л	-6,3±29,1 [†]	12,1±47,7	-12,1±49,8

*Данные о нежелательных явлениях представляют собой количество пациентов с явлениями (%) в группе безопасности. Значения плюс-минус являются средними значениями ± СО.

[†]29 пациентов включены в анализ количества тромбоцитов в группе плацебо.

[‡]Этот пациент умер из-за остановки сердца, которая не связана с исследуемым лечением. Ранее существовавшие факторы риска включают артериальную гипертензию, диабет 2 типа, хроническую обструктивную болезнь легких, гиперлипидемию, мерцательную аритмию, застойную болезнь сердца и ишемическую болезнь сердца, и сопутствующие препараты включают фуросемид, спиронолактон, амбризентан, тадалафил, апиксабан, бисопролол, дигоксин, гликазид, линаглиптин, правастатин и тиотропий

Таблица 8: Серьезные нежелательные явления, возникающие при лечении, по классам систем и органов

Событие по классу систем органов и предпочтительному термину - к-во (%)	Плацебо N=32	Сотатерцепт 0,3 мг/кг N=32	Сотатерцепт 0,7 мг/кг N=42
		0,3 мг/кг N=32	0,7 мг/кг N=42
Общее количество субъектов с событиями	3 (9,4)	2 (6,3)	10 (23,8)
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Лейкопения	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Нейтропения	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Нарушения сердца	2 (6,3)	1 (3,1)	3 (7,1)
Остановка сердца	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (2,4)
Перикардальный выпот	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Правожелудочковая недостаточность	1 (3,1)	1 (3,1)	0 (0,0)
Тахикардия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Нарушения глаз	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Хориоретинопатия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Общие нарушения и состояния в месте	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,8)

введения			
Периферический отек	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Гипертермия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Инфекции и инвазии	1 (3,1)	0 (0,0)	3 (7,1)
Бронхит	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Гастроэнтерит	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Грипп	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Инфекция дыхательных путей	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Травмы, отравления и процедурные	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
осложнения			
Перелом бедренной кости	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Исследования	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Увеличенное количество эритроцитов	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Нарушения нервной системы	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (2,4)
Мигрень	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Обморок	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Проблемы, связанные с продуктом	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Поломка устройства	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Нарушения органов дыхания, грудной	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
клетки и средостения			
Носовое кровотечение	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
Нарушения сосудов	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
Гипотензия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)

Пример 8: Другие результаты эхокардиографии из 24-недельного плацебо-контролируемого исследования с использованием лечения полипептидом ActRII у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Действие сотатерцепта (слитый белок ActRIIA-hFc, как описано в примере 1) на связь между правым желудочком и легочной артерией (RV-PA) и функцию правого желудочка оценивают у пациентов в ходе 24-недельного плацебо-контролируемого исследования. Используют те же способы и пациентов, что и в примерах 6 и 7. Правый желудочек (RV) и легочные артерии (PA) разъединяются по мере того, как функция RV ухудшается при РАН, что является следствием ремоделирования легочных сосудов, которое в конечном итоге приводит к летальному исходу. Доклинически было показано, что сотатерцепт обращает ремоделирование правых отделов сердца и улучшает структуру и функцию правых отделов сердца, и действует путем подавления передачи сигналов ActRIIA и, следовательно, восстановления баланса передачи сигналов BMPR2.

Восстановление сочетания RV-3A и функции RV является важнейшей целью лечения PAH. Сочетание RV-PA можно оценить неинвазивно как отношение значений TAPSE/PASP. Соотношение $TAPSE/PASP \geq 0,31$ мм/мм рт. ст. связано с лучшим прогнозом и сниженным риском клинического ухудшения. Соответственно, сочетание RV-PA оценивают с помощью TAPSE/PASP с использованием измерений TAPSE, показанных в примере 7. См. **фигуру 12**. Значительное улучшение наблюдают в изменении среднего значения LS (SE) от исходного уровня до 24 недели при сочетании RV-PA, RVEDA, RVESA, PASP и RAP в обеих группах с уровнем дозы сотатерцепта по сравнению с плацебо. См. **фигуру 20А, фигуру 20В, фигуру 20С, фигуру 21А и фигуру 21В**. Никаких изменений в СО не наблюдается. Для сочетания RV-PA, все пациенты начинают с прогностического порога ниже 0,31 мм/мм рт.ст.; обе группы лечения улучшаются выше этого порога к 24 неделе, в то время как группа плацебо остается ниже этого порога. См. **фигуру 22А и фигуру 22В**.

В 24-недельном плацебо-контролируемом исследовании лечение сотатерцептом по сравнению с плацебо ассоциируется со статистически значимым улучшением связи RV-PA и функции RV.

Пример 9: Способы, использованные в примерах 10-14

Слитый белок и нейтрализующие антитела

RAP-011 представляет собой слитый белок ActRIA-mFc и сконструирован, как описано в примере 1. Антитело против активина А и антитело с двойной специфичностью к миоостатину и GDF11 (RK35) модифицируют внутренне для применения на мышцах путем замены Fc IgG2a мыши. Антитело против активина В получено внутренне.

Модели животных

Взрослых самцов крыс Sprague-Dawley (SD) и Wistar (WI) (150-180 г) приобретают у Envigo, Indianapolis, IN, для использования в качестве моделей крыс SU/Hx/Nx и MCT, соответственно. Все экспериментальные процедуры одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных. Модель SU/Nx/Nx создана однократной подкожной инъекцией антагониста рецептора фактора роста сосудистого эндотелия Sugen5416 (20 мг/кг; Cayman) с одновременным воздействием нормобарической гипоксии (10% O₂) в течение 3 недель с последующей нормоксией (21% O₂) в течение 7 недель. Модель MCT создана путем однократной подкожной инъекции MCT (60 мг/кг, Torris) с последующим 4-недельным воздействием нормоксии (10% O₂). Гипертрофия правого желудочка вызвана перегрузкой давлением в модели легочной гипертензии с перевязкой легочной артерии (PAB). Коротко, 10-недельных самцов мышей C57BL/6 анестезируют кетамин (100 мг/кг) и ксилазином (10 мг/кг). Проводят эндотрахеальную интубацию, и эндотрахеальную трубку подключают к аппарату ИВЛ для мелких животных со скоростью 100 вдохов/мин и дыхательным объемом 0,2 мл. Мышей помещают в положение лежа на спине, делают срединный разрез и проникают в грудную полость во втором межреберье, чтобы обнажить легочную артерию. К легочной артерии привязывают тупую иглу 25 калибра, иглу быстро удаляют, и рану закрывают двумя

слоями.

Гемодинамические измерения

Крыс анестезируют 3-4% изофлураном и помещают на регулируемые грелки. Систолическое давление в правом желудочке (RVSP) измеряют путем введения катетера датчика давления с изогнутым кончиком 2F (SPR-513, Millar Instruments) в правый желудочек через правую яремную вену под 1,5-2% анестезией изофлуораном. Сердечный выброс оценивают путем введения катетера PV с микронаконечником 2 Fr (SPR 838, Millar Instruments) в левый желудочек через правую сонную артерию под анестезией 1,5-2% изофлураном. Сердечный индекс рассчитывают путем деления сердечного выброса на массу тела. Общий индекс резистентности легочных сосудов (TPRI) рассчитывают путем деления RVSP на сердечный индекс. Сердце и легкие собирают единым блоком, и легкие перфузируют физиологическим солевым раствором через выходной тракт правого желудочка, чтобы вымыть клетки крови из малого круга кровообращения. Гипертрофию правого желудочка определяют путем расчета массового отношения свободной стенки правого желудочка к объединенному левому желудочку и перегородке (индекс Фултона).

Эхокардиография

Эхокардиографию проводят с помощью системы визуализации Vevo 3100 со сканирующей головкой MX201 (VisualSonics, Toronto, ON, Canada) на крысах, анестезированных 3-4% изофлураном и принимающих 1,5-2% изофлуран. В-режим, М-режим и импульсно-волновую доплеровскую визуализацию потока проводят для каждой крысы в конце 5 и 9 недель. Коротко, крыс помещают на спину на нагретую платформу и дают возможность дышать спонтанно. Путь оттока правого желудочка визуализируют с использованием модифицированной парастернальной проекции по длинной оси. Время ускорения легочной артерии (РААТ) измеряют как время от начала до пиковой скорости кровотока в просвете основной легочной артерии дистальнее клапана легочной артерии по результатам доплеровской записи пульсовой волны. Парастернальную проекцию по короткой оси среднежелудочкового поперечного сечения сердца в В-режиме визуализируют на уровне папиллярных мышц. Толщину стенки правого желудочка (RVWT) измеряют в М-режиме в модифицированной парастернальной проекции по длинной оси через аортальный клапан. Изменение фракционной площади RV (RV-FAC) измеряют с использованием апикальной четырехкамерной проекции в В-режиме. Систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE) получают из апикальной четырехкамерной проекции, направляя луч доплера в М-режиме через латеральное кольцо плоскости трикуспидального клапана. Для каждого параметра берут и усредняют измерения трех отдельных сердечных сокращений на животное.

Культура клеток

Эндотелиальные клетки легочной артерии человека (PAEC) и гладкомышечные клетки легочной артерии (PASMC) получают от Lonza. PAEC поддерживают в минимальной среде для сосудистых клеток (PCS100-030™, ATCC®) с добавлением набора для роста эндотелиальных клеток (PCS-100-041™, ATCC®), фенолового красного

(PCS-999-001™, ATCC®) и раствора пенициллина-стрептомицина-амфотерицина В (PCS-999-002™, ATCC®). PASCs поддерживают в минимальной среде для сосудистых клеток с добавлением набора для роста гладкомышечных клеток сосудов (PCS-100-0421™, ATCC®), фенолового красного и раствора пенициллина-стрептомицина-амфотерицина В. Перед обработкой оба типа клеток синхронизируют в течение ночи в среде с низким содержанием сыворотки (минимальная среда для сосудистых клеток с добавлением 0,1% эмбриональной бычьей сыворотки, фенолового красного и раствора пенициллина-стрептомицина-амфотерицина В). Среду, кондиционированную PAEC (PAEC-CM), получают путем воздействия на PAEC приблизительно 80-90% слияния в среде с низким содержанием сыворотки (0,1% фетальной телячьей сыворотки) при 3% гипоксии в течение 24 часов в гипоксическом аппарате ProOx C21 (Biosheperix). Чтобы определить, опосредуют ли активины или GDF эффекты кондиционированной среды из подвергнутых гипоксии PAEC на пролиферацию PASCs, приблизительно 6000 PASCs помещают на лунку в 96-луночный планшет. PASCs, синхронизированные в течение ночи, обрабатывают либо средой с низким содержанием сыворотки, либо PAEC-CM с или без сотатерцепта (ACE-011) или лиганд-нейтрализующими антителами. ACE-011 и антитела предварительно инкубируют с кондиционированной средой PAEC в течение 30 минут при комнатной температуре перед обработкой PASCs. После обработки в течение 48 часов, пролиферацию клеток оценивают с помощью набора для анализа на основе бромдезоксидуридина (6813, Cell Signaling Technology) в соответствии с инструкциями производителя.

Пример 10: Действие профилактического лечения RAP-011 на моделях приобретенной и генетической РН

Тестируют RAP-011 на мышинной модели легочной гипертензии, вызванной гаплонедостаточностью *Bmpr2*, поскольку путь BMPR2 сильно вовлечен в гомеостаз легочных сосудов и семейную РАН. У мышей *Bmpr2*^{+/R899X}, воздействие гипоксии в течение 5 недель, начиная с 4-месячного возраста (**фигура 13A**), значительно повышает систолическое давление в правом желудочке и индуцирует гипертрофию правого желудочка, тогда как профилактическое лечение RAP-011 полностью нормализует эти параметры (**фигура 13B и 13C**). Анализ геномной ДНК подтверждает, что эти мыши обладают гетерозиготной заменой нуклеотида в ожидаемом положении, и иммуноблоттинг подтверждает снижение уровня белка BMPR2 в легких (**фигура 13D-F**). В совокупности, эти результаты показывают, что профилактическое лечение с помощью RAP-011 дает сильные положительные эффекты не только в широко используемых моделях приобретенной легочной гипертензии, но и в модели наследственной легочной гипертензии, вызванной гаплонедостаточностью *Bmpr2*.

Пример 11: Терапевтическое лечение RAP-011 обращает ремоделирование сосудов при тяжелой экспериментальной РАН

Затем исследуют, эффективен ли RAP-011 при введении после развития патологии на крысиной модели Sugen-гипоксии-нормоксии (SuHxNx) тяжелой

ангиооблитерирующей РАН (**фигура 14А**). Эта модель имитирует важные особенности РАН человека, включая ремоделирование легочных сосудов, периваскулярное воспаление легких, выраженную дисфункцию правого желудочка и прогрессирующее течение, достигающее кульминации в тяжелой окклюзионной артериопатии. Было замечено, что эта модель - с включенной нормоксической фазой прогрессирования - в значительной степени не отвечает на современные методы лечения РАН и, следовательно, в целом согласуется с терапевтической эффективностью у пациентов. В настоящем описании подтверждено, что гемодинамические параметры, включая систолическое давление в правом желудочке и общий индекс резистентности легочных сосудов, значительно нарушены у не леченных крыс SuHxNx в начале терапевтического лечения (5 неделя) и остаются неизменными на 9 неделе (**фигура 14В и 14С**). Терапевтическое лечение RAP-011, начиная с 5 недели, заметно улучшает гемодинамический дефицит к 9 неделе по сравнению с необработанными крысами SuHxNx в тот же момент времени (**фигура 14В и 14С**). RAP-011 демонстрирует эффекты, превосходящие эффекты сосудорасширяющего силденафила, используемого в настоящем описании в качестве представителя стандартной терапии. Что наиболее важно, RAP-011 в комбинации с силденафилом приводит к значительно большему улучшению гемодинамических параметров, чем только силденафил (**фигура 14В и фигура 14С**).

Гистологическое исследование легочной ткани у крыс SuHxNx выявило изменения, согласующиеся с приведенными выше гемодинамическими результатами. Ремоделирование легочных сосудов является заметным у нелеченых крыс SuHxNx к 5 неделе с плексиформными поражениями, приводящими к различной степени окклюзии сосудов (**фигура 14D и фигура 14E**). На 9 неделе наблюдается значительно большая распространенность наиболее тяжелой степени сосудистой окклюзии по сравнению с более ранним моментом времени, что согласуется с прогрессированием заболевания в течение этого интервала (**фигура 14D и фигура 14E**). Терапевтическое лечение RAP-011, начиная с 5 недели, почти полностью обращает ремоделирование сосудов к 9 неделе по сравнению с необработанными крысами SuHxNx в тот же момент времени (**фигура 14D и фигура 14E**). По данным слепой гистологической оценки, RAP-011 устраняет окклюзию сосудов более эффективно, чем силденафил, и RAP-011 в комбинации с силденафилом вызывает значительно большее улучшение сосудистой окклюзии, чем только силденафил. В совокупности эти результаты показывают, что монотерапия RAP-011 превосходит монотерапию силденафилом, и RAP-011 более эффективен в комбинированной терапии, чем стандартное лечение, для устранения гемодинамических нарушений и ремоделирования легочных сосудов в этой крысиной модели тяжелой ангиооблитерирующей РАН.

Пример 12: RAP-011 оказывает антипролиферативное и другое действие через связывание нескольких лигандов в семействе активин-GDF.

Затем исследуют влияние RAP-011 на пролиферацию сосудистых клеток в легких. В модели тяжелой РАН у крыс SuHxNx, пролиферация легочных сосудистых клеток,

определенная иммуноокрашиванием на Ki67, значительно увеличена в условиях лечения носителем по сравнению с нормой и нормализована при терапевтическом лечении RAP-011 либо в виде монотерапии, либо в комбинации с силденафилом, но только частично нормализуется при применении только силденафила (**фигура 15A**). Эти результаты показывают, что терапевтическое лечение с помощью RAP-011 превосходит силденафил - и более эффективно в комбинации со стандартной терапией, чем только стандартная терапия - для обращения пролиферации легочных сосудистых клеток в этой SuHxNx модели тяжелой РАН.

Затем исследуют вклад определенных лигандов суперсемейства TGF- β в антипролиферативное действие сотатерцепта (или RAP-011), который связывает активины и GDF с высокой аффинностью и медленными скоростями диссоциации, выгодными для секвестрации лиганда. Используют антитела против этих лигандов для исследования потенциального вклада лигандов в антипролиферативное действие сотатерцепта при мечении бромдезоксинуридином в модели сосудистого повреждения на основе клеток человека. В этом анализе, первичные гладкомышечные клетки легочных артерий подвергают воздействию кондиционированной среды из первичных эндотелиальных клеток легочных артерий, выращенных в условиях гипоксии *in vitro* (**фигура 15B**). Лечение кондиционированной среды сотатерцептом вызывает антипролиферативное действие, равное по величине обработке кондиционированной среды комбинацией антител против активинов (отдельные антитела против активина А и активина В) и GDF (антитела с двойной специфичностью против GDF8 и GDF11), но не с помощью отдельных обработок антителами (**фигура 15B**). Эти данные показывают, что секвестрация множественных лигандов пути Smad2/3 играет роль в антипролиферативном действии сотатерцепта (или RAP-011) в этой модели сосудистого повреждения *in vitro*.

Используют аналогичный подход для определения того, какие лиганды отвечают за благотворное влияние RAP-011 на сердечно-легочные параметры в профилактической крысиной модели SuHxNx (**фигура 15C**). В этой модели *in vivo*, повышенные параметры гемодинамики, такие как систолическое давление в легочной артерии и среднее давление в легочной артерии, нормализуются более эффективно при комбинированном лечении антителами против активинов, GDF8 и GDF11, чем при раздельном лечении антителами (**фигура 15D и 15E**). Комбинированное лечение этими антителами также нормализует гипертрофию правого желудочка (индекс Фултона) более эффективно, чем лечение отдельными антителами (**фигура 15F**). В совокупности, эти результаты показывают, что секвестрация нескольких лигандов пути Smad2/3 - потенциально активинов, GDF8 и GDF11 в комбинации - играет роль в индуцированном RAP-011 ремоделировании сосудов и улучшении гемодинамических и структурных параметров сердца при экспериментальной РН.

Пример 13: Терапевтическое лечение RAP-011 обращает ремоделирование сердца при тяжелой экспериментальной РАН

Затем исследуют, обращает ли RAP-011 установившееся ремоделирование сердца в

терапевтической SuHxNx модели тяжелой РАН (**фигура 16А**). У нелеченных крыс SuHxNx подтверждают гипертрофию правого желудочка и нарушение сердечного индекса в начале терапевтического лечения (5 неделя), которые сохраняются неизменными в течение 9 недель (**фигура 16А и 16В**). Терапевтическое лечение RAP-011, начатое через 5 недель после начала заболевания, значительно улучшает эти параметры к 9 неделе по сравнению с нелеченными крысами SuHxNx в тот же момент времени (**фигура 16А и 16В**). Лечение RAP-011 вызывает улучшение, превосходящее таковое при применении силденафила, и, что важно, нормализует эти параметры более эффективно в комбинации с силденафилом, чем при применении только одного силденафила (**фигура 16А и фигура 16В**).

Затем используют эхокардиографию для исследования влияния терапевтического лечения RAP-011 на сердечные параметры в этой модели тяжелой РАН. Эхокардиографические оценки, проведенные на 5 неделе (до терапии) и 9 неделе (после терапии) у каждой крысы, показывают, что лечение RAP-011 - отдельно или в комбинации с силденафилом - обращает дилатацию правого желудочка и уплощение стенки перегородки, в то время как только силденафил этого не делает (**фигура 16С**). Как определено с помощью эхокардиографии, у нелеченных крыс SuHxNx к началу терапевтического лечения (неделя 5) развиваются аномалии времени ускорения легочной артерии (РААТ), TAPSE, толщины стенки правого желудочка (RVWT) и фракционного изменения правого желудочка (RVFC), которые сохраняются до 9 недели (**фигура 16D, фигура 16Е, фигура 16F и фигура 16G**). Терапевтическое лечение RAP-011, начатое через 5 недель после начала заболевания, заметно улучшает эти параметры к 9 неделе по сравнению с нелеченными крысами SuHxNx в тот же момент времени (**фигура 16D, фигура 16Е, фигура 16F и фигура 16G**). За исключением случая TAPSE, лечение RAP-011 демонстрирует улучшение, превосходящее таковое при применении силденафила, и нормализует каждый параметр более эффективно в комбинации с силденафилом, чем при применении только силденафила (**фигура 16D, фигура 16Е, фигура 16F и фигура 16G**).

Также изучают влияние терапевтического лечения RAP-011 на отдельные маркеры сердечной дисфункции в модели SuHxNx тяжелой РАН. Ремоделирование сердца и сердечная недостаточность связаны со сдвигом изоформы тяжелой цепи миозина с α на β (увеличение отношения Myh7:Myh6), повышением уровня натрийуретического пептида В (Nppb) и усилением передачи сигналов активина-ActRII (33-35) (Krenz 2004, Kerkelä 2015; Roh 2019). По сравнению с нормой, ткань правого желудочка крыс SuHxNx, принимающих носитель, на 9 неделе демонстрирует повышенное соотношение экспрессии Myh7:Myh6, повышенную экспрессию Nppb и повышенную экспрессию β -субъединиц для активина А (Inhba) и активина В (Inhbb). (**фигура 16H, фигура 16I, фигура 16J и фигура 16K**). В каждом случае, терапевтическое лечение RAP-011 частично или полностью нормализует экспрессию этих маркеров по сравнению с носителем, в то время как терапевтическое лечение силденафилом этого не делает (**фигура 16H, фигура 16I, фигура 16J и фигура 16K**). Важно отметить, что комбинация RAP-011 с

силденафилом также нормализует экспрессию этих маркеров более эффективно, чем только силденафил (**фигура 16Н, фигура 16I, фигура 16J и фигура 16К**). Вместе эти результаты демонстрируют, что монотерапия RAP-011 и комбинированная терапия, включающая RAP-011, обращают ремоделирование сердца при тяжелой экспериментальной РАН.

Пример 14: RAP-011 оказывает кардиозащитное действие в модели перегрузки давлением

Чтобы определить, могут ли вышеупомянутые кардиопротекторные действия RAP-011 быть связаны с прямым воздействием на сердце, затем исследуют действие лечения RAP-011 на сердце в условиях постоянной перегрузки давлением у мышей, подвергшихся бандажированию легочной артерии (РАВ) для имитации хронического повышения резистентности легочных сосудов (**фигура 17А**). По сравнению с имитированной процедурой, РАВ вызывает гипертрофию и дисфункцию правого желудочка к концу исследования на 21 день, в то время как лечение RAP-011 значительно снижает эти изменения, вызванные РАВ (**фигура 17В, фигура 17С, фигура 17D и фигура 17Е**). Как определено катетеризацией правого желудочка в конце исследования, развиваемое давление и абсолютные значения пиковых скоростей изменения давления в правом желудочке увеличены с помощью РАВ и полностью или частично нормализованы с помощью лечения RAP-011 (**фигура 17F и фигура 17G**). Эти функциональные улучшения сопровождаются значительно уменьшенным фиброзом в правом желудочке мышей, получающих RAP-011, по сравнению с получающими носитель (**фигура 17H и фигура 17I**). В совокупности, эти результаты указывают на то, что RAP-011 оказывает структурное, функциональное и гистологическое воздействие на правый желудочек в условиях постоянной нагрузки давлением, что указывает на прямое кардиопротекторное действие RAP-011 как важного компонента его терапевтических эффектов при тяжелой экспериментальной РАН.

Пример 15: Сохранение сердечно-легочных преимуществ, вызванных RAP-011, при тяжелой экспериментальной РАН

Наконец, исследуют, сохраняются ли сердечно-легочные преимущества терапевтического лечения RAP-011 при тяжелой экспериментальной РАН после прекращения лечения (**фигура 18А**). У нелеченных крыс SuHxNx подтверждено, что структурные и функциональные аномалии, присутствующие на 5 неделе, остаются в значительной степени неизменными в течение 13 недель (**фигура 18В, фигура 18С, фигура 18D, фигура 18Е, фигура 18F и фигура 18G**). Эти конечные точки включают систолическое давление в правом желудочке, общую резистентность легочных сосудов, гипертрофию правого желудочка, сердечный индекс, время ускорения легочной артерии и систолическое расширение трикуспидального кольца. Терапевтическое лечение RAP-011, начиная с 5 недели, приводит к значительному улучшению этих параметров к 9 неделе по сравнению с нелеченными крысами SuHxNx в тот же момент времени (**фигура 18В, фигура 18С, фигура 18D, фигура 18Е, фигура 18F и фигура 18G**). Важно отметить, что

крысы SuHxNx, получающие терапевтическое лечение RAP-011 с 5 по 9 неделю, демонстрируют сохранение значительных улучшений в каждой из этих конечных точек через 4 недели после прекращения лечения (**фигура 18В, фигура 18С, фигура 18D, фигура 18Е, фигура 18F и фигура 18G**). Уровни в кровотоке RAP-011 не определяются через 2 недели после прекращения лечения (данные не представлены). Эти результаты показывают, что индуцированное RAP-011 ремоделирование сердечно-легочной системы при тяжелой экспериментальной РАН сохраняется по меньшей мере в течение месяца после прекращения лечения.

Пример 16: Действие профилактического лечения ActRPIA-mFc на моделях приобретенной и генетической РН

Действие слитого белка ActRPIA-mFc (гомодимер ActRPIA-mFc, как описано в примере 1) исследуют на мышинной модели РН, вызванной гаплонедостаточностью *Bmpr2*, поскольку путь BMPR2 сильно вовлечен в гомеостаз легочных сосудов и семейную РАН. В этой модели мышей *Bmpr2*^{+/^{R899X}} подвергают воздействию гипоксии в течение 5 недель, начиная с 4-месячного возраста (**фигура 23А**). См., например, Long L, et al. Nat Med. 2015;21(7):777-785.

Двадцать девять мышей *Bmpr2*^{+/^{R899X}} рандомизируют на три группы: (i) семь мышей содержат в нормоксических условиях в течение 5 недель, «Nx»; (ii) одиннадцать мышей содержат в условиях гипоксии и им подкожно вводят контрольный носитель (фосфатно-солевой буфер (PBS)), два раза в неделю в течение 5 недель, «Hx Veh»; и (iii) одиннадцать мышей содержат в условиях гипоксии и им подкожно вводят ActRPIA-mFc в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в течение 5 недель, «Hx ActRPIA-mFc». В конце исследования выполняют эхокардиографию и катетеризацию давление-объем для измерения ремоделирования левого и правого желудочка и функциональных изменений перед эвтаназией животных для забора сердца и легких. Сердце и легкие каждой мыши взвешивают.

Перед эвтаназией, функцию сердца *in vivo* оценивают с помощью трансторакальной эхокардиографии (Vevo 3100, VisualSonics, Toronto, ON, Canada) у мышей, находящихся в сознании. Систолическое давление в правом желудочке (RVSP) измеряют путем введения катетера датчика давления с изогнутым концом (SPR-1000, Millar Instruments) в правый желудочек через правую яремную вену. Толщину свободной стенки правого желудочка (RVWT) измеряют в М-режиме в модифицированной парастернальной проекции по длинной оси через аортальный клапан. Систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE) получают из апикальной четырехкамерной проекции, направляя луч доплера в М-режиме через латеральное кольцо плоскости трикуспидального клапана. Время ускорения легочной артерии (РААТ) измеряют как время от начала до пиковой скорости кровотока в просвете основной легочной артерии дистальнее клапана легочной артерии по результатам доплеровской записи пульсовой волны. Гипертрофию правого желудочка определяют, вычисляя массовое отношение свободной стенки правого желудочка к сумме левого желудочка и перегородки (индекс

Фултона). Инфильтрацию макрофагов оценивают с помощью иммуногистохимического окрашивания на маркер макрофагов F4/80. Доля F4/80-положительных клеток в легких основана на оценке 40 полей с большим увеличением на животное.

По сравнению с нормоксическими контролями, у мышей, подвергшихся воздействию гипоксии, значительно уменьшено время ускорения легочной артерии (**фигура 23B**), повышено систолическое давление в правом желудочке (**фигура 23C**), увеличена толщина свободной стенки правого желудочка (**фигура 23D**), индуцирована гипертрофия правого желудочка (**фигура 23E**) и уменьшено систолическое смещение трикуспидального кольца (**фигура 23F**). Каждый из этих параметров нормализуется профилактическим лечением ActR1IA-mFc (10 мг/кг два раза в неделю в виде подкожной инъекции).

Посмертный анализ инфильтрации макрофагов в легком показывает, что лечение слитым белком ActR1IA-mFc предотвращает периваскулярное воспаление путем профилактики инфильтрации макрофагов в легком (**фигура 24A и фигура 24B**). В совокупности, эти результаты показывают, что профилактическое лечение с помощью ActR1IA-mFc дает сильные положительные эффекты не только в широко используемых моделях приобретенной легочной гипертензии, но также и в модели наследственной легочной гипертензии, вызванной гаплонедостаточностью *Bmpr2*.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения легочной артериальной гипертензии (РАН), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности, которая начинается с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 SEQ ID NO: 1 и заканчивается 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, где полипептид вводят в диапазоне доз от 0,1 мг/кг до 2,0 мг/кг, и где введение указанного полипептида приводит к изменению одного или более из следующих гемодинамических или функциональных параметров:

- a. снижает резистентность легочных сосудов (PVR);
- b. увеличивает расстояние 6-минутной ходьбы (6MWD);
- c. снижает уровень N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа (NT-proBNP);
- d. предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии, по признанию Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ);
- e. способствует или усиливает регресс функционального класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ;
- f. улучшает функцию правого желудочка;
- g. улучшает давление в легочной артерии; и
- h. улучшает среднее давление в правом предсердии.

2. Способ лечения, профилактики или снижения скорости прогрессирования и/или тяжести одного или более осложнений легочной артериальной гипертензии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полипептида ActRII, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности, которая начинается с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 SEQ ID NO: 1 и заканчивается 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, где полипептид вводят в диапазоне доз от 0,1 мг/кг до 2,0 мг/кг, и где введение указанного полипептида приводит к изменению одного или более из следующих гемодинамических или функциональных параметров:

- a. снижает резистентность легочных сосудов (PVR);
- b. увеличивает расстояние 6-минутной ходьбы (6MWD);
- c. снижает уровень N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа (NT-proBNP);
- d. предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии, по признанию Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ);
- e. способствует или усиливает регресс функционального класса легочной

гипертензии, по признанию ВОЗ;

- f. улучшает функцию правого желудочка;
- g. улучшает давление в легочной артерии; и
- h. улучшает среднее давление в правом предсердии.

3. Способ по п.2, где одно или более осложнений легочной артериальной гипертензии выбраны из группы, состоящей из: пролиферации гладких мышц и/или эндотелиальных клеток в легочной артерии, ангиогенеза в легочной артерии, одышки, боли в груди, ремоделирования легочных сосудов, гипертрофии правого желудочка и легочного фиброза.

4. Способ лечения легочной артериальной гипертензии (ПАН), включающий введение пациенту схемы дозирования терапевтически эффективного количества полипептида ActRII, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности, которая начинается с любой из аминокислот 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 SEQ ID NO: 1 и заканчивается 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, включающей первую дозу от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида в течение первого периода времени, с последующим введением второй дозы от 0,1 мг/кг до 1,0 мг/кг указанного полипептида в течение второго периода времени.

5. Способ по п.4, где введение указанного полипептида приводит к изменению одного или более из следующих гемодинамических или функциональных параметров:

- a. снижает резистентность легочных сосудов (PVR);
- b. увеличивает расстояние 6-минутной ходьбы (6MWD);
- c. снижает уровень N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа (NT-proBNP);
- d. предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии, по признанию Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ);
- e. способствует или усиливает регресс функционального класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ;
- f. улучшает функцию правого желудочка;
- g. улучшает давление в легочной артерии; и
- h. улучшает среднее давление в правом предсердии.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где способ снижает PVR у пациента.

7. Способ по любому из пп. 1-6, 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%).

8. Способ по любому из пп. 1-7, где способ снижает PVR пациента по меньшей мере на 20%.

9. Способ по любому из пп. 4-8, где снижение PVR является результатом снижения

среднего давления в легочной артерии.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где способ увеличивает расстояние 6-минутной ходьбы пациента.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где способ увеличивает расстояние 6-минутной ходьбы 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).

12. Способ по любому из пп. 1-11, где способ увеличивает расстояние 6-минутной ходьбы пациента по меньшей мере на 30 метров.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где способ снижает уровни NT-proBNP у пациента.

14. Способ по любому из пп. 1-13, 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%).

15. Способ по любому из пп. 1-14, где способ снижает уровни NT-proBNP у пациента по меньшей мере на 30%.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где способ снижает уровни NT-proBNP до нормальных уровней.

17. Способ по п.16, где нормальный уровень NT-proBNP составляет <100 пг/мл.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где способ предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где способ предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии от I функционального класса до II класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

20. Способ по любому из пп. 1-18, где способ предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии от II функционального класса до III класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

21. Способ по любому из пп. 1-18, где способ предотвращает или уменьшает прогрессирование функционального класса легочной гипертензии от III функционального класса до IV класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

22. Способ по любому из пп. 1-17, где способ способствует или увеличивает регресс функционального класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

23. Способ по любому из пп. 1-17 и 22, где способ способствует или увеличивает регресс функционального класса легочной гипертензии от IV класса до III класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

24. Способ по любому из пп. 1-17 и 22, где способ способствует или усиливает регресс функционального класса легочной гипертензии от III класса до II класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

25. Способ по любому из пп. 1-17 и 22, где способ способствует или увеличивает регресс функционального класса легочной гипертензии от II класса до I класса легочной гипертензии, по признанию ВОЗ.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где способ улучшает функцию правого желудочка у пациента.

27. Способ по п.26, где улучшение функции правого желудочка связано с увеличением изменения фракционной площади правого желудочка.

28. Способ по п.26, где улучшение функции правого желудочка обусловлено уменьшением гипертрофии правого желудочка.

29. Способ по п.26, где улучшение функции правого желудочка обусловлено увеличением фракции выброса.

30. Способ по п.26, где улучшение функции правого желудочка обусловлено увеличением изменения площади фракции правого желудочка и фракции выброса.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где способ улучшает давление в легочной артерии у пациента.

32. Способ по п.31, где улучшение давления в легочной артерии представляет собой снижение среднего давления в легочной артерии (mPAP).

33. Способ по п.32, 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%).

34. Способ по п.32, где 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.

35. Способ по любому из пп. 1-34, где способ улучшает среднее давление в правом предсердии (mRAP) у пациента.

36. Способ по п.35, где улучшение mRAP представляет собой снижение mRAP.

37. Способ по п.36, где способ снижает mRAP 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 п.35, где способ снижает mRAP по меньшей мере на 1 мм рт.ст. (например, по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм рт.ст.) у пациента.

39. Способ по любому из пп. 1-38, где у пациента резистентность легочных сосудов (PVR) больше или равна 3 единицам Вуда.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где пациент имеет расстояние 6-минутной ходьбы от 150 до 500 метров.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где у пациента повышены уровни NT-proBNP по сравнению со здоровым пациентом.

42. Способ по п.41, где уровень NT-proBNP у пациента составляет по меньшей мере 100 пг/мл (например, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000, 3000, 5000, 10000, 15000 или 20000 пг/мл).

43. Способ по любому из пп. 1-42, где у пациента повышены уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) по сравнению со здоровым пациентом.

44. Способ по п.43, где уровень BNP у пациента составляет по меньшей мере 100 пг/мл (например, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000, 3000, 5000, 10000, 15000 или 20000 пг/мл).

45. Способ по п.43 или 44, где способ снижает уровни BNP у пациента по меньшей мере на 10% (например, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или по меньшей мере на 80%).

46. Способ по любому из пп. 43-45, где способ снижает уровни BNP до нормальных уровней (*т.е.* <100 пг/мл).

47. Способ по любому из пп. 1-46, где у пациента имеется среднее давление в легочной артерии (mRAP), выбранное из группы, состоящей из:

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

48. Способ по любому из пп. 1-46, где у пациента среднее давление в правом предсердии (mRAP) выбрано из группы, состоящей из:

- a. mRAP по меньшей мере 5 мм рт.ст.;
- b. mRAP по меньшей мере 6 мм рт.ст.;
- c. mRAP по меньшей мере 8 мм рт.ст.;
- d. mRAP по меньшей мере 10 мм рт.ст.;
- e. mRAP по меньшей мере 12 мм рт.ст.;
- f. mRAP по меньшей мере 14 мм рт.ст.; и
- g. mRAP по меньшей мере 16 мм рт.ст.

49. Способ по любому из пп. 1-48, где РАН представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию (РАН).

50. Способ по любому из пп. 1-48, где РАН представляет собой наследственную РАН.

51. Способ по любому из пп. 1-48, где РАН представляет собой РАН, индуцированную лекарственным средством или токсином.

52. Способ по любому из пп. 1-48, где РАН представляет собой РАН, связанную с простыми врожденными системно-легочными шунтами по меньшей мере через 1 год после восстановления шунта.

53. Способ по любому из пп. 1-52, где пациент имеет легочную гипертензию II функционального класса или III класса в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения.

54. Способ по любому из пп. 1-52, где пациент имеет легочную гипертензию I функционального класса, II класса, III класса или IV класса в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения.

55. Способ по любому из пп. 1-52, где у пациента имеется легочная гипертензия IV

функционального класса в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения.

56. Способ по любому из пп. 1-55, где способ увеличивает выживаемость пациента без трансплантации.

57. Способ по п.56, где способ увеличивает выживаемость пациента без трансплантации по меньшей мере на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, или по меньшей мере на 50%).

58. Способ по любому из пп. 1-57, где способ уменьшает гипертрофию правого желудочка у пациента.

59. Способ по п.58, где способ уменьшает 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%).

60. Способ по любому из пп. 1-59, где способ уменьшает гипертрофию гладких мышц у пациента.

61. Способ по п.60, 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%).

62. Способ по любому из пп. 1-61, где способ снижает мышечную массу легочных артериол у пациента.

63. Способ по п.62, 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%).

64. Способ по любому из пп. 1-63, где способ увеличивает способность пациента к физической нагрузке.

65. Способ по любому из пп. 1-64, где способ снижает индекс одышки Борга (BDI) пациента.

66. Способ по п.65, где способ снижает BDI пациента по меньшей мере на 0,5 индексных пункта (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 пунктов).

67. Способ по любому из пп. 1-66, где у пациента снижена функция почек.

68. Способ по любому из пп. 1-67, где способ дополнительно улучшает функцию почек.

69. Способ по любому из пп. 1-68, где способ задерживает клиническое ухудшение легочной артериальной гипертензии.

70. Способ по п.69, где способ задерживает клиническое ухудшение легочной артериальной гипертензии в соответствии с системой функциональной классификации легочной гипертензии Всемирной организации здравоохранения.

71. Способ по любому из пп. 1-70, где способ снижает риск госпитализации по поводу одного или более осложнений, связанных с легочной артериальной гипертензией.

72. Способ по любому из пп. 1-71, где способ снижает риск заболеваемости одним

или более осложнениями, связанными с легочной артериальной гипертензией.

73. Способ по п.72, где заболеваемость включает изменение одного или более из следующего:

- a. повышенная потребность в пересадке легких и/или сердца;
- b. необходимость начать спасательную терапию известным лечением РАН;
- c. необходимость повысить простагландин по меньшей мере на 10%;
- d. необходимость предсердной септостомии;
- e. госпитализация по поводу РАН по меньшей мере на 24 часов; и
- f. ухудшение РАН.

74. Способ по п.73, где ухудшение РАН включает ухудшение функционального класса ВОЗ и снижение 6MWD по меньшей мере на 15%.

75. Способ по любому из пп. 1-75, где способ снижает риск смерти, связанный с легочной артериальной гипертензией.

76. Способ по п.75, где способ снижает риск смерти, связанный с легочной артериальной гипертензией, по меньшей мере, на 10% (например, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или по меньшей мере на 50%).

77. Способ по любому из пп. 1-76, где у пациента уровень гемоглобина составляет от >8 до <15 г/дл.

78. Способ по любому из пп. 1-76, где уровни гемоглобина пациента составляют <18 г/дл.

79. Способ по любому из пп. 1-78, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

80. Способ по любому из пп. 1-78, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

81. Способ по любому из пп. 1-78, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

82. Способ по любому из пп. 79-81, где полипептид ActRII представляет собой слитый белок, дополнительно содержащий Fc домен иммуноглобулина.

83. Способ по п.82, где Fc домен иммуноглобулина представляет собой Fc домен иммуноглобулина IgG1.

84. Способ по п.82 или 83, где слитый белок Fc дополнительно содержит линкерный домен, расположенный между доменом полипептида ActRII и Fc доменом иммуноглобулина.

85. Способ по п.84, 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).

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

87. Способ по любому из пп. 1-87, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41.

88. Способ по любому из пп. 1-79, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

89. Способ по любому из пп. 1-79, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

90. Способ по любому из пп. 1-89, где полипептид является лиофилизированным.

91. Способ по любому из пп. 1-90, где полипептид является растворимым.

92. Способ по любому из пп. 1-91, где полипептид вводят пациенту с помощью подкожной инъекции.

93. Способ по любому из пп. 1-92, где полипептид вводят пациенту каждые 3 недели.

94. Способ по любому из пп. 1-92, где полипептид вводят пациенту каждые 4 недели.

95. Способ по любому из пп. 1-94, где полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса.

96. Способ по любому из пп. 1-95, где полипептид является гликозилированным.

97. Способ по любому из пп. 1-96, где полипептид имеет характер гликозилирования, который можно получить путем экспрессии в клетке яичника китайского хомячка.

98. Способ по любому из пп. 1-97, где полипептид ActRII связывается с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из: активина А, активина В и GDF11.

99. Способ по любому из пп. 1-97, где полипептид ActRII связывается с активином и/или GDF11.

100. Способ по п.98 или 99, где полипептид ActRII дополнительно связывается с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из: BMP10, GDF8 и BMP6.

101. Способ по любому из пп. 1-100, где полипептид ActRII вводят в дозе от 0,1 мг/кг до 2,0 мг/кг.

102. Способ по любому из пп. 1-101, где полипептид ActRII вводят в дозе 0,3 мг/кг.

103. Способ по любому из пп. 1-101, где полипептид ActRII вводят в дозе 0,7 мг/кг.

104. Способ по любому из пп. 1-103, включающий дополнительное введение пациенту дополнительного активного агента и/или поддерживающей терапии.

105. Способ по п.104, где дополнительный активный агент и/или поддерживающая терапия выбраны из группы, состоящей из: бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторов ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), диуретиков, гиполипидемических препаратов, блокаторов эндотелина, ингибиторов ФДЭ-5, простациклинов или вспомогательного устройства для левого желудочка (LVAD).

106. Способ по п.104, где дополнительный активный агент и/или поддерживающая терапия выбраны из группы, состоящей из: простациклина и его производных (например, эпопростенола, трепростинила и илопроста); агонистов рецептора простациклина (например, селексипага); антагонистов эндотелиновых рецепторов (например, телина, амбризентана, мацитентана и бозентана); блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипина, дилтиазема и нифедипина); антикоагулянтов (например, варфарина); диуретиков; оксигенотерапии; предсердной септостомии; легочной тромбэндартерэктомии; ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафила и тадалафила); активаторов растворимой гуанилатциклазы (например, цинацигуата и риоцигуата); ингибиторов ASK-1 (например, СИА; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3Н-нафто[1,2,3-де]хинилин-2,7-дионон, NQDI-1; 2-тиоксо-тиазолидинов, 5-бром-3-(4-оксо-2-тиоксо-тиазолидин-5-илиден)-1,3-дигидро-индол-2-она); антагонистов NF-κB (например, dh404, CDDO-эпоксида; 2,2-дифторпропионамида; C28-имидазола (CDDO-Im); 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овой кислоты (CDDO); 3-ацетилолеаноловой кислоты; 3-трифторацетилолеаноловой кислоты; 28-метил-3-ацетилолеанана, 28-метил-3-трифторацетилолеанана, 28-метилоксиолеаноловой кислоты, SZC014, SCZ015, SZC017, ПЭГилированных производных олеаноловой кислоты, 3-О-(бета-D-глюкопиранозил)олеаноловой кислоты, 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-О-[αL-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[альфа-L-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-β-D-глюкопиранозилолеаноловой кислоты; 3-О-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS1); олеаноловой кислоты 3-О-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS2); метил-3,11-диоксоолеан-12-ен-28-олата (ДИОКСОЛА); ZCVI₄ -2; бензил-3-дегидрокси-1,2,5-оксадиазоло[3',4':2,3]олеанолата); вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD)

или трансплантации легких и/или сердца.

107. Способ по любому из пп. 1-103, где пациента лечили одним или более агентами, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агонистов рецепторов простациклина и антагонистов рецепторов эндотелина.

108. Способ по п.107, где один или более агентов выбраны из группы, состоящей из: бозентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексипага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбризентана и тадалафила.

109. Способ по любому из пп. 1-108, дополнительно включающий введение одного или более агентов, выбранных из группы, состоящей из: ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, агонистов рецепторов простациклина и антагонистов рецепторов эндотелина.

110. Способ по п.109, где один или более агентов выбраны из группы, состоящей из бозентана, силденафила, берапроста, мацитентана, селексипага, эпопростенола, трепростинила, илопроста, амбризентана и тадалафила.

111. Способ по любому из пп. 1-110, где пациента лечат одним или более вазодилататорами перед введением полипептида.

112. Способ по любому из пп. 1-111, дополнительно включающий введение одного или более вазодилататоров.

113. Способ по п.111 или 112, где один или более вазодилататоров выбраны из группы, состоящей из простациклина, эпопростенола и силденафила.

114. Способ по п.113, где вазодилататор представляет собой простациклин.

115. Способ по любому из пп. 1-114, где пациент получает одну или более терапий РАН.

116. Способ по п.115, где одна или более терапий РАН выбраны из группы, состоящей из: простациклина и его производных (например, эпопростенола, трепростинила и илопроста); агонистов рецептора простациклина (например, селексипага); антагонистов эндотелиновых рецепторов (например, телена, амбризентана, мацитентана и бозентана); блокаторов кальциевых каналов (например, амлодипина, дилтиазема и нифедипина); антикоагулянтов (например, варфарина); диуретиков; оксигенотерапии; предсердной септостомии; легочной тромбэндартерэктомии; ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафила и тадалафила); активаторов растворимой гуанилатциклазы (например, цинацигуата и риоцигуата); ингибиторов ASK-1 (например, СПА; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3Н-нафто[1,2,3-де]хинилин-2,7-дионов, NQDI-1; 2-тиоксо-тиазолидинов, 5-бром-3-(4-оксо-2-тиоксо-тиазолидин-5-илиден)-1,3-дигидро-индол-2-она); антагонистов NF-κB (например, dh404, CDDO-эпоксида; 2,2-дифторпропионамида; C28-имидазола (CDDO-Im); 2-циано-3,12-диоксоолеан-1,9-диен-28-овой кислоты (CDDO); 3-ацетилолеаноловой кислоты; 3-трифторацетилолеаноловой кислоты; 28-метил-3-ацетилолеанана, 28-метил-3-трифторацетилолеанана, 28-метилоксиолеаноловой кислоты, SZC014, SCZ015, SZC017,

ПЭГилированных производных олеаноловой кислоты, 3-О-(бета-D-глюкопиранозил)олеаноловой кислоты, 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[бета-D-глюкопиранозил-(1→2)-бета-D-глюкопиранозил]олеаноловой кислоты; 3-О-[αL-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-бета-D-глюкопиранозилового эфира 3-О-[альфа-L-рамнопиранозил-(1→3)-бета-D-глюкуронопиранозил]олеаноловой кислоты; 28-О-β-D-глюкопиранозилолеаноловой кислоты; 3-О-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS1); олеаноловой кислоты 3-О-β-D-глюкопиранозил(1→3)-β-D-глюкопиранозидурановой кислоты (CS2); метил-3,11-диоксоолеан-12-ен-28-олата (ДИОКСОЛА); ZCVI₄ -2; бензил-3-дегидрокси-1,2,5-оксадиазоло[3',4':2,3]олеанолата); вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) или трансплантации легких и/или сердца.

117. Способ по любому из пп. 1-116, где полипептид ActRII вводят пациенту по схеме, выбранной из группы, состоящей из: каждая неделя, каждые две недели, каждые три недели и каждые четыре недели.

118. Способ по п.102 или 103, где полипептид ActRII вводят пациенту каждые три недели.

119. Способ лечения или профилактики сердечно-легочного ремоделирования, связанного с легочной артериальной гипертензией у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества полипептида ActRII, где указанный способ замедляет ремоделирование сердца и/или обращает ремоделирование сердца.

120. Способ по п.119, где обращение ремоделирования сердца представляет собой устойчивое обращение.

121. Способ по п.119 или 120, где ремоделирование сердечно-легочной системы представляет собой ремоделирование желудочка.

122. Способ по п.121, где ремоделирование желудочка представляет собой ремоделирование левого желудочка.

123. Способ по п.121, где ремоделирование желудочка представляет собой ремоделирование правого желудочка.

124. Способ по любому из пп. 119-123, где сердечно-легочное ремоделирование представляет собой дилатацию желудочков.

125. Способ по п.4, где первый период времени составляет по меньшей мере 3 недели.

126. Способ по п.4, где второй период времени составляет по меньшей мере 3 недели.

127. Способ по п.4, где второй период времени составляет по меньшей мере 21

неделю.

128. Способ по п.4, где второй период времени составляет по меньшей мере 45 недель.

129. Способ по п.4, где второй период времени превышает первый период времени.

130. Способ по п.4, где вторая доза превышает первую дозу.

131. Способ по п.4, где первая доза находится в диапазоне от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг, после чего следует вторая доза в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 0,8 мг/кг.

132. Способ по п.4, где первая доза составляет около 0,3 мг/кг, за которой следует вторая доза около 0,7 мг/кг.

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

134. Набор по п.133, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

135. Набор по п.133 или 134, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

136. Набор по любому из пп. 133-135, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

137. Набор по любому из пп. 133-136, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, соответствующую остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

138. Набор по любому из пп. 133-137, где полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 30-110 SEQ ID NO: 1.

139. Набор по п.133, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

140. Набор по п.133 или п.139, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

141. Набор по любому из пп. 133, 139 или 140, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

142. Набор по любому из пп. 133 или 139-141, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, соответствующую остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

143. Набор по любому из пп. 133 или 139-142, где полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, соответствующей остаткам 21-135 SEQ ID NO: 1.

144. Набор по п.133, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

145. Набор по п.133 или п.144, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

146. Набор по любому из пп. 133, 144 или 145, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

147. Набор по любому из пп. 133 или 144-146, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

148. Набор по любому из пп. 133 или 144-147, где полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

149. Набор по п.133, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

150. Набор по п. 133 или п. 149, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

151. Набор по любому из пп. 133, 149 или 150, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

152. Набор по любому из пп. 133 или 149-151, где полипептид представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

153. Набор по любому из пп. 133 или 149-152, где полипептид представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

154. Набор по любому из пп. 133-153, где полипептид представляет собой слитый белок, дополнительно содержащий Fc домен иммуноглобулина.

155. Набор по п.154, где Fc домен иммуноглобулина представляет собой Fc домен иммуноглобулина IgG1.

156. Набор по п.154 или 155, где слитый белок дополнительно содержит линкерный домен, расположенный между полипептидным доменом и Fc доменом иммуноглобулина.

157. Набор по п.156, 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).

158. Набор по п.156 или п.157, где линкерный домен содержит TGGG (SEQ ID NO: 20).

159. Набор по любому из пп. 133-158, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23.

160. Набор по любому из пп. 133-159, где полипептид ActRII содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

161. Набор по любому из пп. 133-160, где полипептид ActRII состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23.

162. Набор по любому из пп. 133-161, где полипептид является частью гомодимерного белкового комплекса.

163. Набор по любому из пп. 133-162, где полипептид является гликозилированным.

164. Набор по любому из пп. 133-163, где полипептид связывается с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из: активина А, активина В и GDF11.

165. Набор по п.164, где полипептид дополнительно связывается с одним или более лигандами, выбранными из группы, состоящей из: BMP10, GDF8 и BMP6.

166. Набор по любому из пп. 133-163, где полипептид связывается с активинном и/или GDF11.

167. Набор по любому из пп. 133-166, где набор включает один или более флаконов, содержащих лиофилизированный полипептид.

168. Набор по любому из пп. 133-167, где набор включает по меньшей мере два флакона, содержащих лиофилизированный полипептид.

169. Набор по любому из пп. 133-168, где два флакона могут содержать одинаковые или разные количества лиофилизированного полипептида.

170. Набор по п.167, где флаконы содержат от 25 до 60 мг лиофилизированного полипептида.

171. Набор по п.167, где по меньшей мере один из флаконов содержит 60 мг лиофилизированного полипептида.

172. Набор по п.167, где по меньшей мере один из флаконов содержит 45 мг лиофилизированного полипептида.

173. Набор по п.167, где по меньшей мере один из флаконов содержит 30 мг лиофилизированного полипептида.

174. Набор по п.167, где по меньшей мере один из флаконов содержит 25 мг лиофилизированного полипептида.

175. Набор по п.167, где первый флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и второй флакон содержит 60 мг лиофилизированного полипептида.

176. Набор по п.167, где первый флакон содержит 30 мг лиофилизированного полипептида, и второй флакон содержит 60 мг лиофилизированного полипептида.

177. Набор по п.167, где первый флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида, и второй флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида.

178. Набор по п.167, где первый флакон содержит 30 мг лиофилизированного полипептида, второй флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида и третий флакон содержит 60 мг лиофилизированного полипептида.

179. Набор по п.167, где первый флакон содержит 25 мг лиофилизированного полипептида, второй флакон содержит 45 мг лиофилизированного полипептида и третий флакон содержит 60 мг лиофилизированного полипептида.

180. Набор по любому из пп. 135-179, где флаконы охлаждают до 2-8°C.

181. Набор по любому из пп. 133-180, где инъекционное устройство содержит предварительно заполненный шприц.

182. Набор по любому из пп. 133-181, где инъекционное устройство содержит помпу.

183. Набор по п.182, где помпа содержит электромеханическую помпу.

184. Набор по п.182 или 183, где помпа представляет собой портативную помпу.

185. Набор по п.181, где предварительно заполненный шприц содержит раствор для восстановления.

186. Набор по п.185, где раствор для восстановления содержит фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

187. Набор по п.186, где фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из солевого раствора, очищенной воды и стерильной воды для инъекций.

188. Набор по п.186, где фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из буферного агента [например, лимонной кислоты (моногидрата) и/или цитрата натрия (дегидрата)], поверхностно-активного вещества (например, полисорбата 80), стабилизатора (например, сахарозы) и лиопротектора (например, сахарозы).

189. Набор по любому из пп. 133-188, где инъекционное устройство содержит адаптер для флакона.

190. Набор по п.189, где адаптер для флакона можно прикрепить к флакону.

191. Набор по п.189 или 190, где адаптер для флакона можно прикрепить к предварительно заполненному шприцу.

192. Набор по п.191, где предварительно заполненный шприц и флакон прикреплены к противоположным концам адаптера для флакона.

193. Набор по п.192, где раствор для восстановления переносится из

предварительно заполненного шприца во флакон.

194. Набор по пп. 133-193, где лиофилизированный полипептид восстанавливают в виде стерильного раствора для инъекций.

195. Набор по пп. 133-194, где лиофилизированный полипептид восстанавливают в виде стерильного раствора для инъекций перед применением.

196. Набор по п.194 или 195, где раствор для восстановления содержит стерильную воду для инъекций.

197. Набор по любому из пп. 194-196, где стерильный раствор для инъекций вводят парентерально.

198. Набор по любому из пп. 194-196, где стерильный раствор для инъекций вводят путем подкожной инъекции.

199. Набор по любому из пп. 194-196, где стерильный раствор для инъекций вводят посредством интрадермальной инъекции.

200. Набор по любому из пп. 194-196, где стерильный раствор для инъекций вводят посредством внутримышечной инъекции.

201. Набор по любому из пп. 194-196, где стерильный раствор для инъекций вводят посредством внутривенной инъекции.

202. Набор по любому из пп. 194-196, где стерильный раствор для инъекций вводят самостоятельно.

203. Набор по любому из пп. 194-201, где инъекционное устройство используется для введения стерильного раствора для инъекций.

204. Набор по любому из пп. 194-203, где стерильный раствор для инъекций содержит терапевтически эффективную дозу.

205. Набор по п.204, где терапевтически эффективная доза включает дозу, основанную на весе.

206. Набор по любому из пп. 133-205, где стерильный раствор для инъекций вводят каждые 3 недели.

207. Набор по любому из пп. 133-205, где стерильный раствор для инъекций вводят каждые 4 недели.

208. Набор по любому из пп. 133-207, где набор применяют для лечения РАН.

209. Набор по любому из пп. 133-208, где срок годности лиофилизированного полипептида составляет по меньшей мере 1, 3, 6, 9 или 11 месяцев.

210. Набор по любому из пп. 133-208, где срок годности лиофилизированного полипептида составляет по меньшей мере 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 года.

211. Набор по любому из пп. 133-210, где лиофилизированный полипептид восстановлен.

212. Набор по п.211, где восстановленный полипептид имеет срок годности, выбранный из группы, состоящей из: по меньшей мере 2 часов, по меньшей мере 3 часов и по меньшей мере 4 часов.

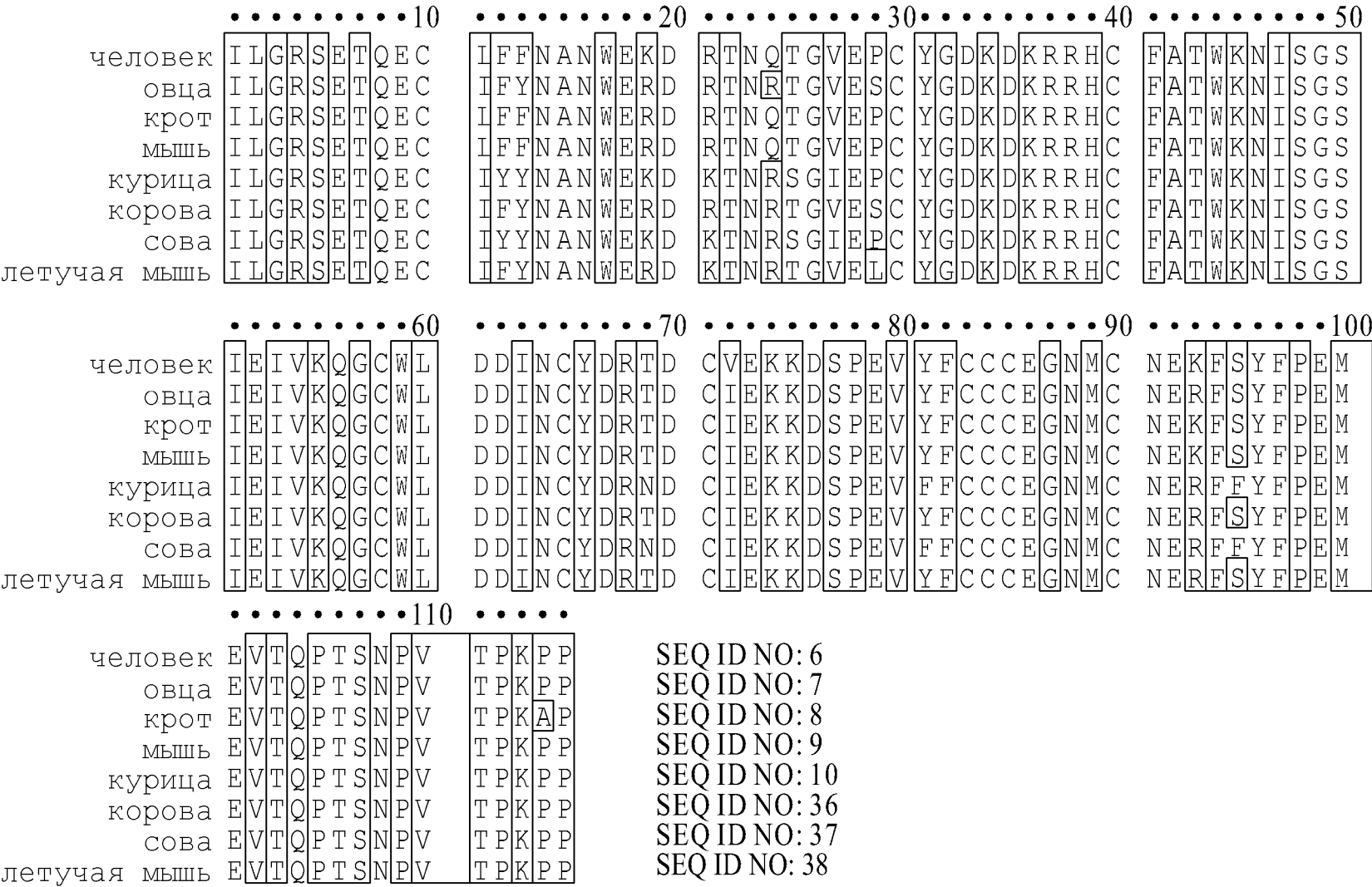
Фиг.1

ActRIIa ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGV^EPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
ActRIIb GRGEAETREC IYYNANWELE RTN^QSGL^ERC EGE^QDKRLHC YASWRNSSGT

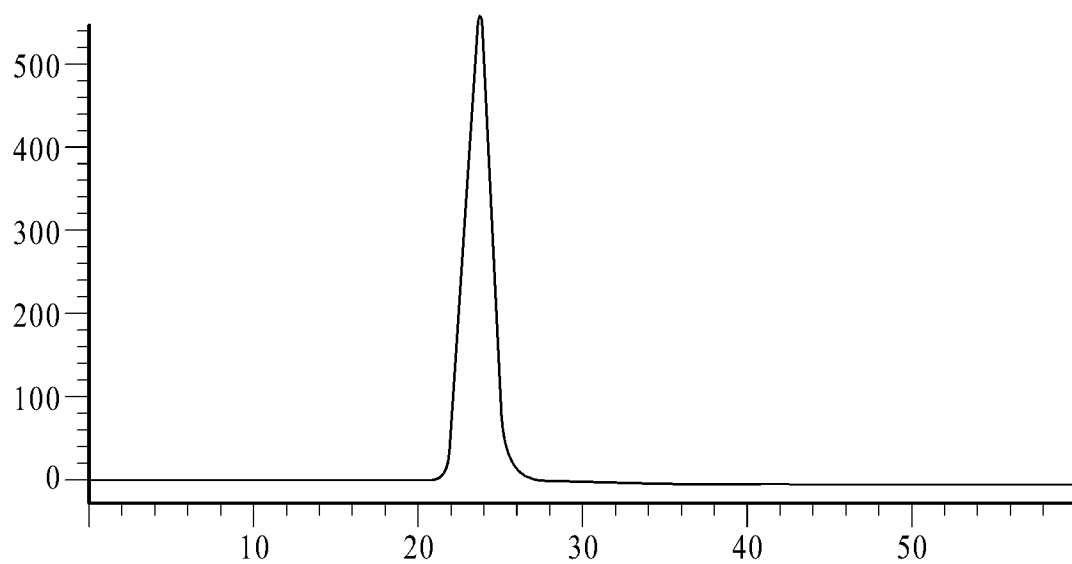
IEIV^KQGCWL DDINC^YDR^TTD C^VE^KKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFP
IELV^KKGCWL DDFNC^YDR^QE C^VA^TEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA

EVTQPTSNPV TPKPP SEQ ID NO:2
GGPEVTYEPP PTAPT SEQ ID NO:31

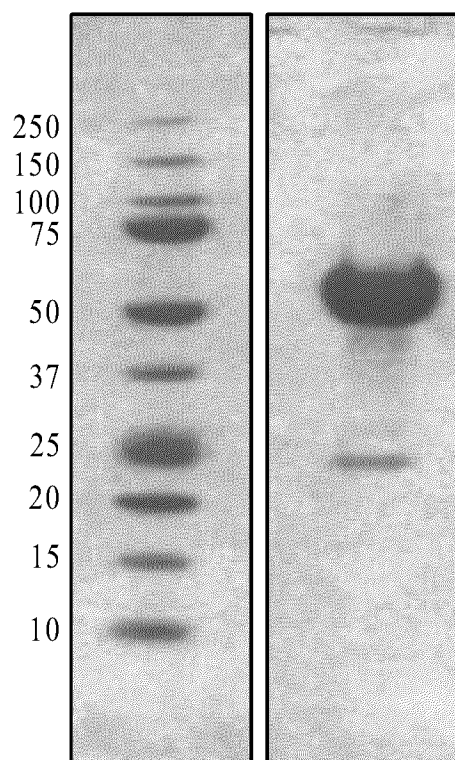
ФИГ.2



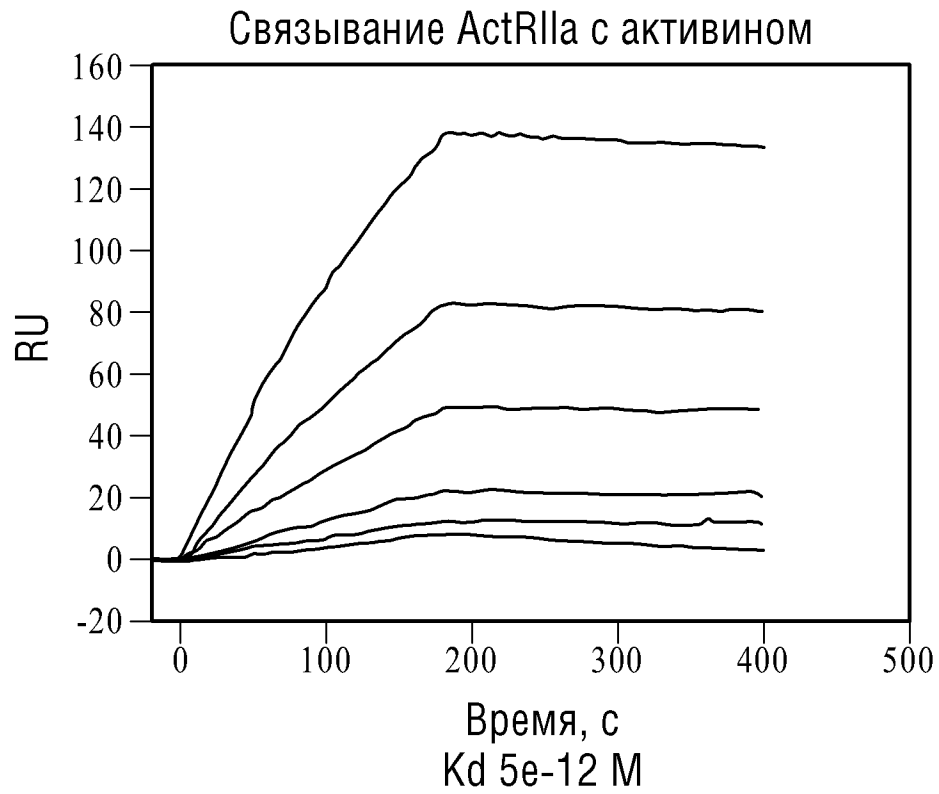
ФИГ.4А



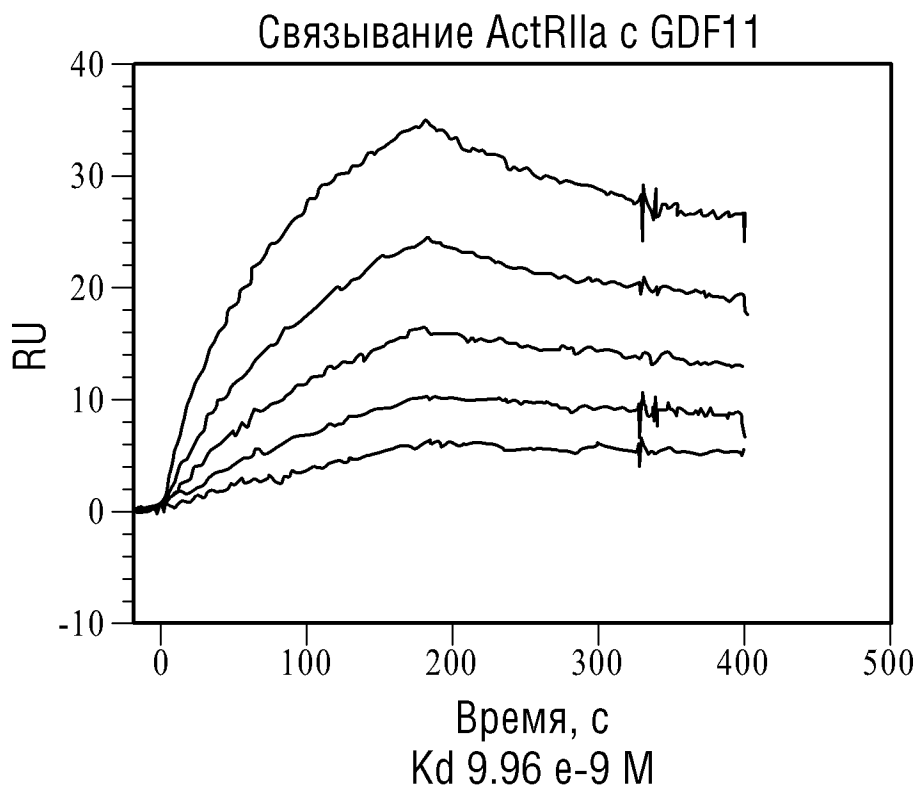
ФИГ.4В



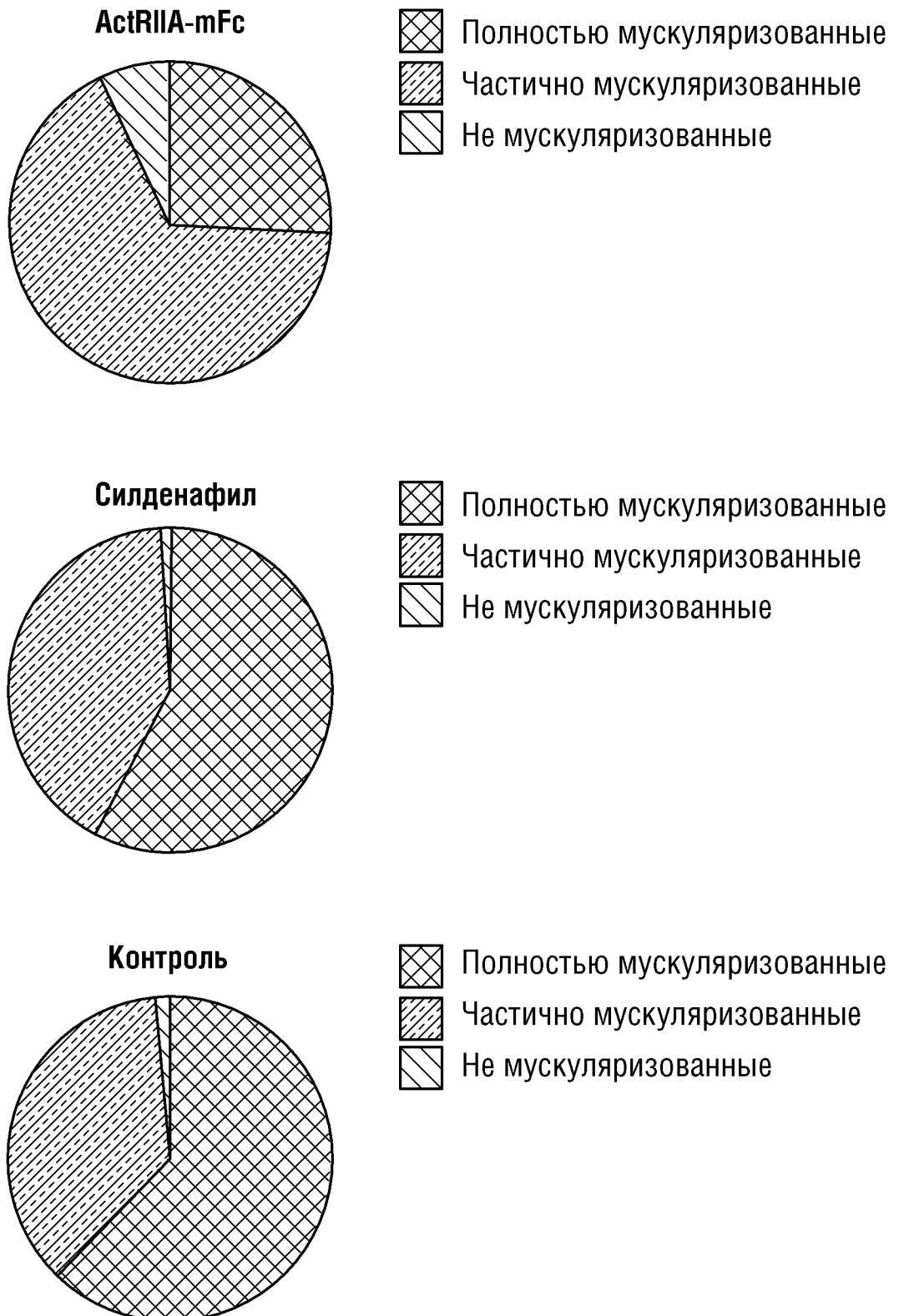
ФИГ.5А



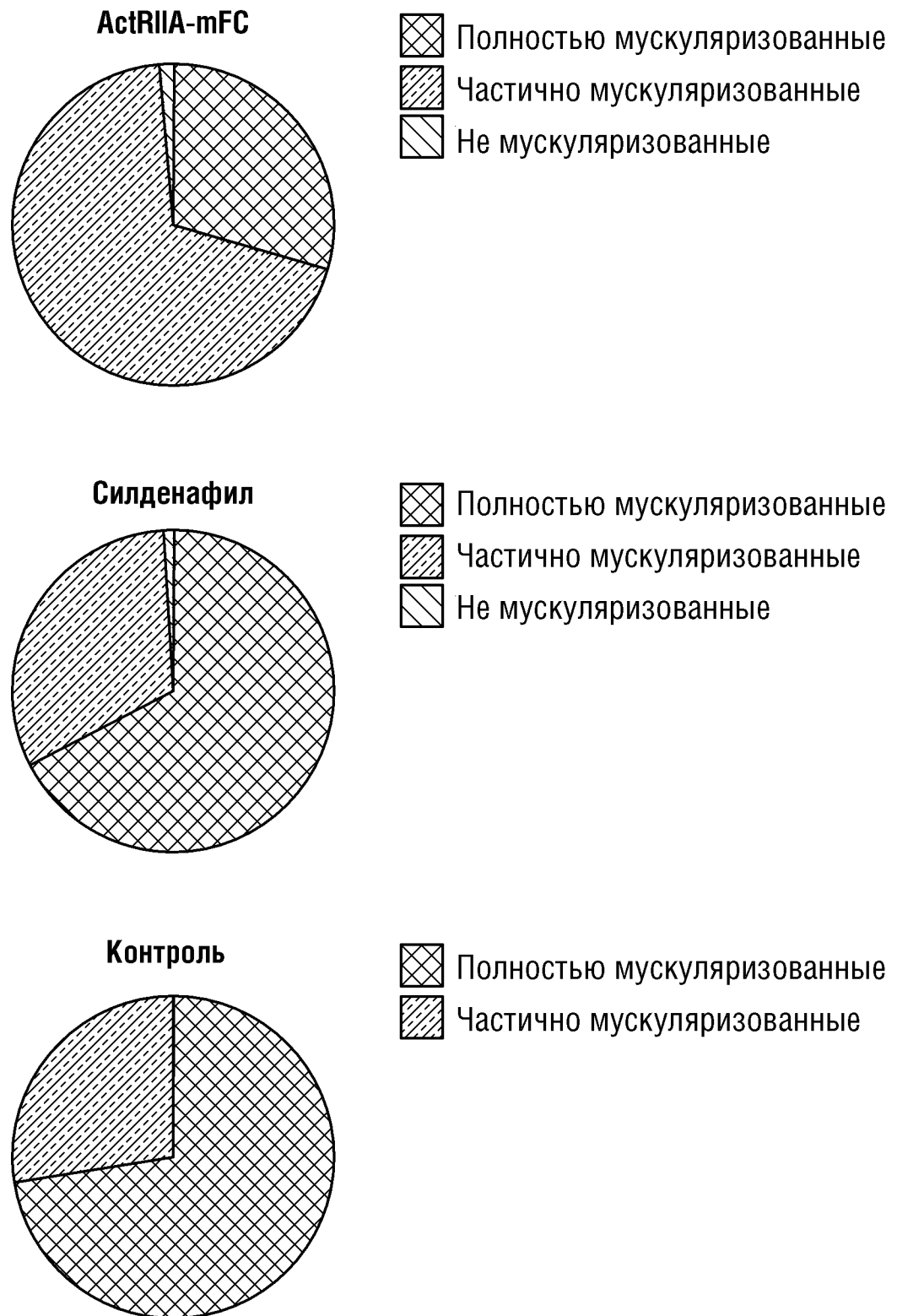
ФИГ.5В



ФИГ.6

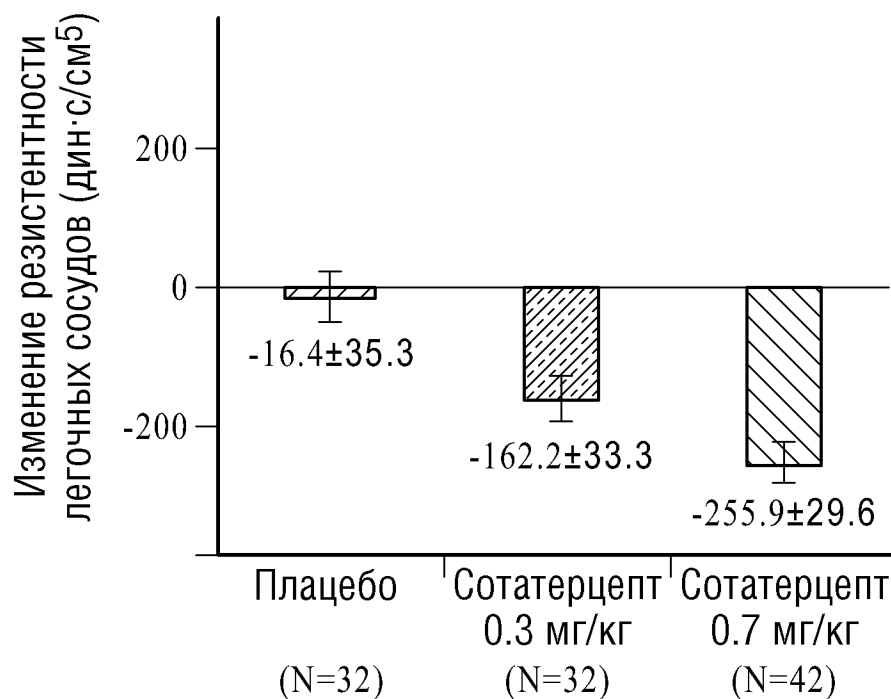


ФИГ.7



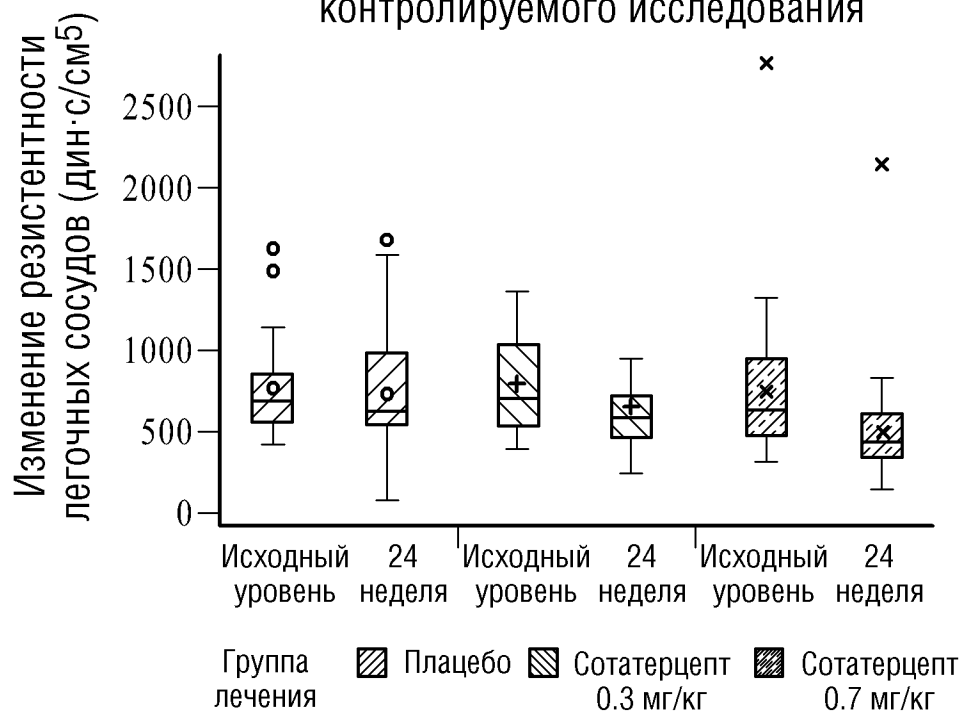
ФИГ.8А

Изменение резистентности легочных сосудов
от исходного до 24 недели

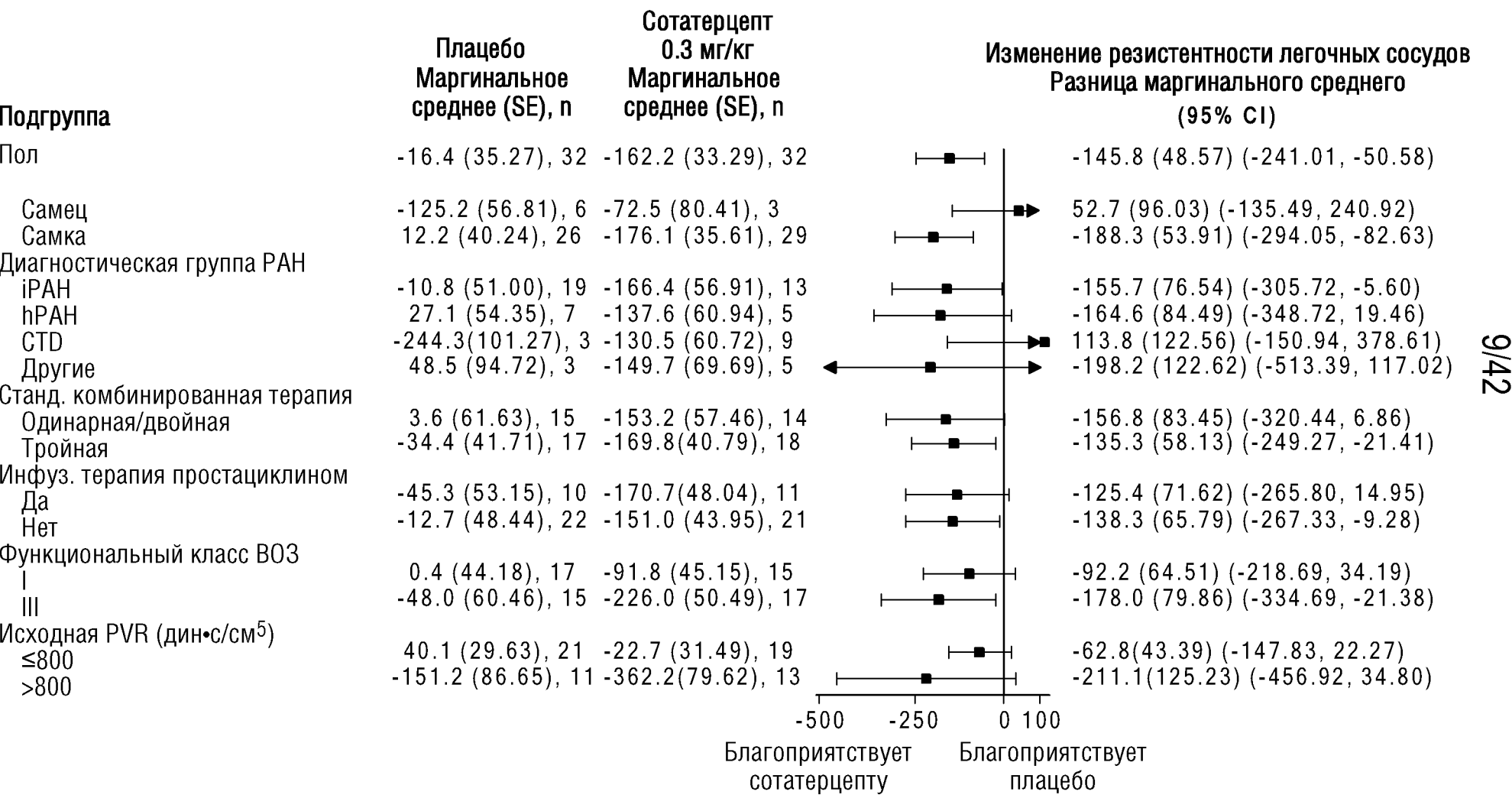


ФИГ.8В

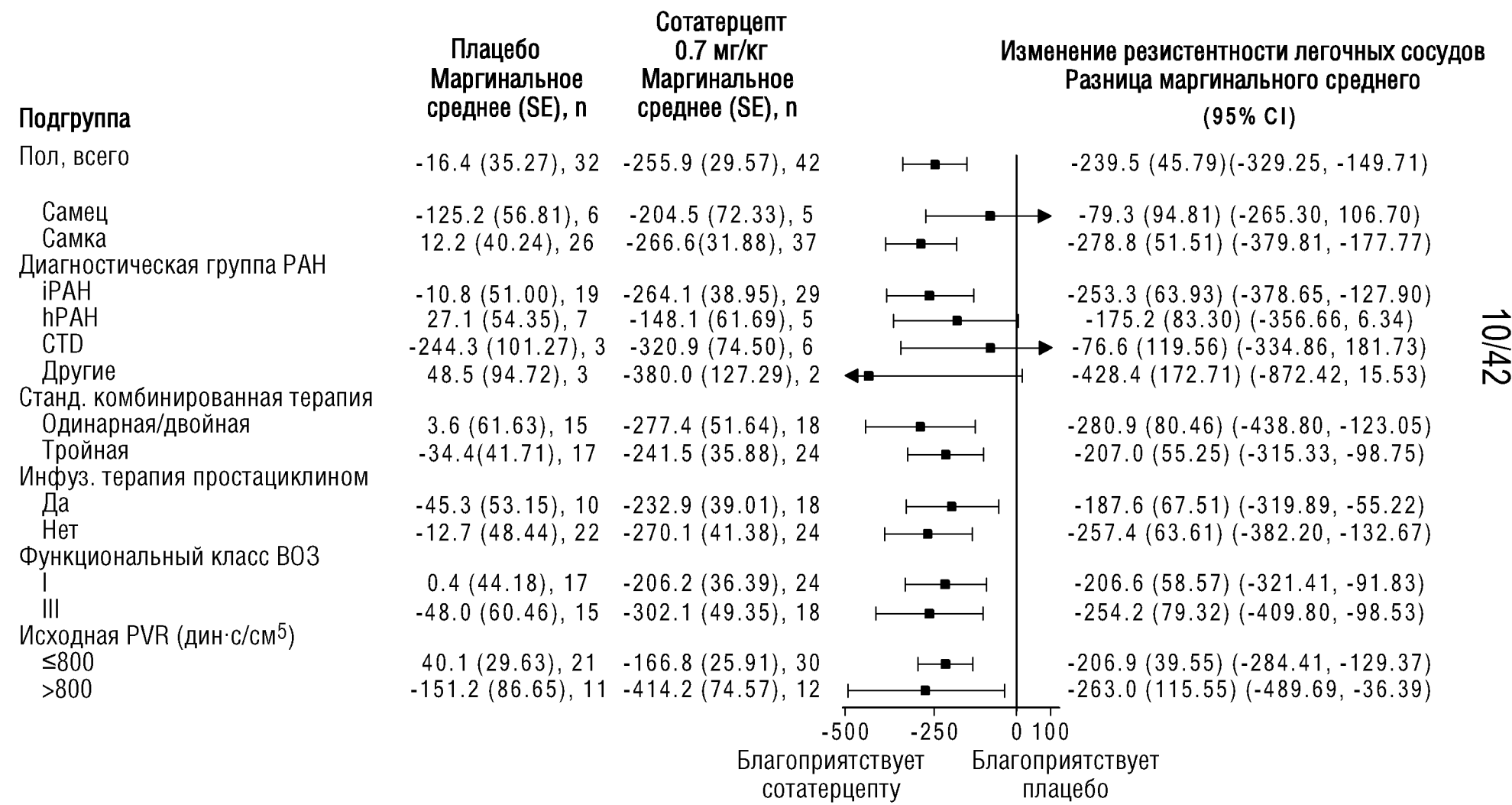
PVR на момент визита в конце периода плацебо-контролируемого исследования



ФИГ.8С



ФИГ.8D



ФИГ.9А

	Плацебо (N=32)		Сотатерцепт 0.3 мг/кг (N=32)		Сотатерцепт 0.7 мг/кг (N=42)			Сотатерцепт, все дозы (N=74)		
Конечная точка	Изменение маргинального среднего	Изменение маргинального среднего	Разница маргин. среднего (95% CI)	Р значение [†]	Изменение маргинального среднего	Разница маргин. среднего (95% CI)	Р значение [†]	Изменение маргинального среднего	Разница маргин. среднего (95% CI)	Р значение [†]
Резистентность легочных сосудов (дин·с/см ⁵)	-16.4±35.3	-162.2±33.3	-145.8 (-241.0, -50.6)	0.003	-255.9±29.6	-239.5 (-329.3, -149.7)	<0.001	-215.2±22.4	-198.9 (-281.5, -116.3)	<0.001
mRAP—мм рт.ст.	0.5±1.6	-7.8±1.5	-8.3 (-12.7, -4.0)	<0.001	-12.8±1.4	-13.4 (-17.5, -9.3)	<0.001	-10.5±1.1	-11.1 (-14.9, -7.3)	<0.001
mRAP—мм рт.ст.	0.6±0.8	-1.6±0.7	-2.2 (-4.3, -0.2)	0.04	-1.3±0.7	-1.9 (-3.9, 0.1)	0.06	-1.4±0.5	-2.0 (-3.8, -0.3)	0.03
CO—л/мин	0.3±0.2	0.1±0.2	-0.2 (-0.8, 0.3)	0.38	0.1±0.2	-0.2 (-0.8, 0.3)	0.34	0.1±0.1	-0.2 (-0.7, 0.2)	0.29
CI—л/мин/м ²	0.2±0.1	0.1±0.1	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.49	0.1±0.1	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.42	0.1±0.1	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.39
mPAWP—мм рт.ст.	0.2±0.7	-0.8±0.7	-1.0 (-2.8, 0.9)	0.31	0.3±0.6	0.1 (-1.7, 1.9)	0.88	-0.2±0.5	-0.4 (-2.0, 1.2)	0.65
NT-proBNP—пг/мл	310.4±151.3	-621.1±150.5	-931.5 (1353.2, 509.7)	<0.001	-340±139.4	-651.0 (-1043.3, 258.7)	<0.001	-462.4±101.4	-772.1 (-1125.2, -419.1)	—
Улучшенный функциональный класс ВОЗ	4(12.5)	—	10 (31.3)	0.09	—	7(16.7)	0.58	—	17 (23.0)	—

ФИГ.9В

от исходного уровня -
№ (%)

Расстояние 6-минутной прогулки - м										
Средний анализ [‡]	28.7±9.3	58.1±9.2	29.4 (3.8, 55.0)	0.02	50.1±8.2	21.4 (-2.8, 45.7)	0.08	53.5±6.1	24.9 (3.1, 46.6)	—
	Оценка медианного изменения	Оценка медианного изменения	Сдвиг положения Ходжеса- Леманна (80% CI)	Р-значение Уилкоксона	Оценка медианного изменения	Сдвиг положения Ходжеса- Леманна (80% CI)	Р-значение Уилкоксона	Оценка медианного изменения	Сдвиг положения Ходжеса- Леманна (80% CI)	Р-значение Уилкоксона
Медианный анализ [‡]	14.5	54.3			33.6			52.1		—
Клиническое ухудшение										
	Плацебо (N=32)	Сотатерцепт 0.3 мг/кг (N=32)		Сотатерцепт 0.7 мг/кг (N=42)		Сотатерцепт, все дозы (N=74)				
Общее количество явлений [§]	3	0		4		4				
Общее количество субъектов с явлениями	2(6.3)	0(0.0)		1(2.4)		1(1.4)				

*значения плюс-минус представляют собой маргинальное среднее ±CO в оцениваемом наборе стандартной множественной подстановки для обработки отсутствующих данных. Все дозы включают группу 0,1 мг/кг сотатерцепта

†Р значения рассчитывают с применением анализа ковариансы изменений от исходного к 24 неделе по сравнению с плацебо с применением исходного функционального класса ВОЗ и исходного значения в качестве ковариат

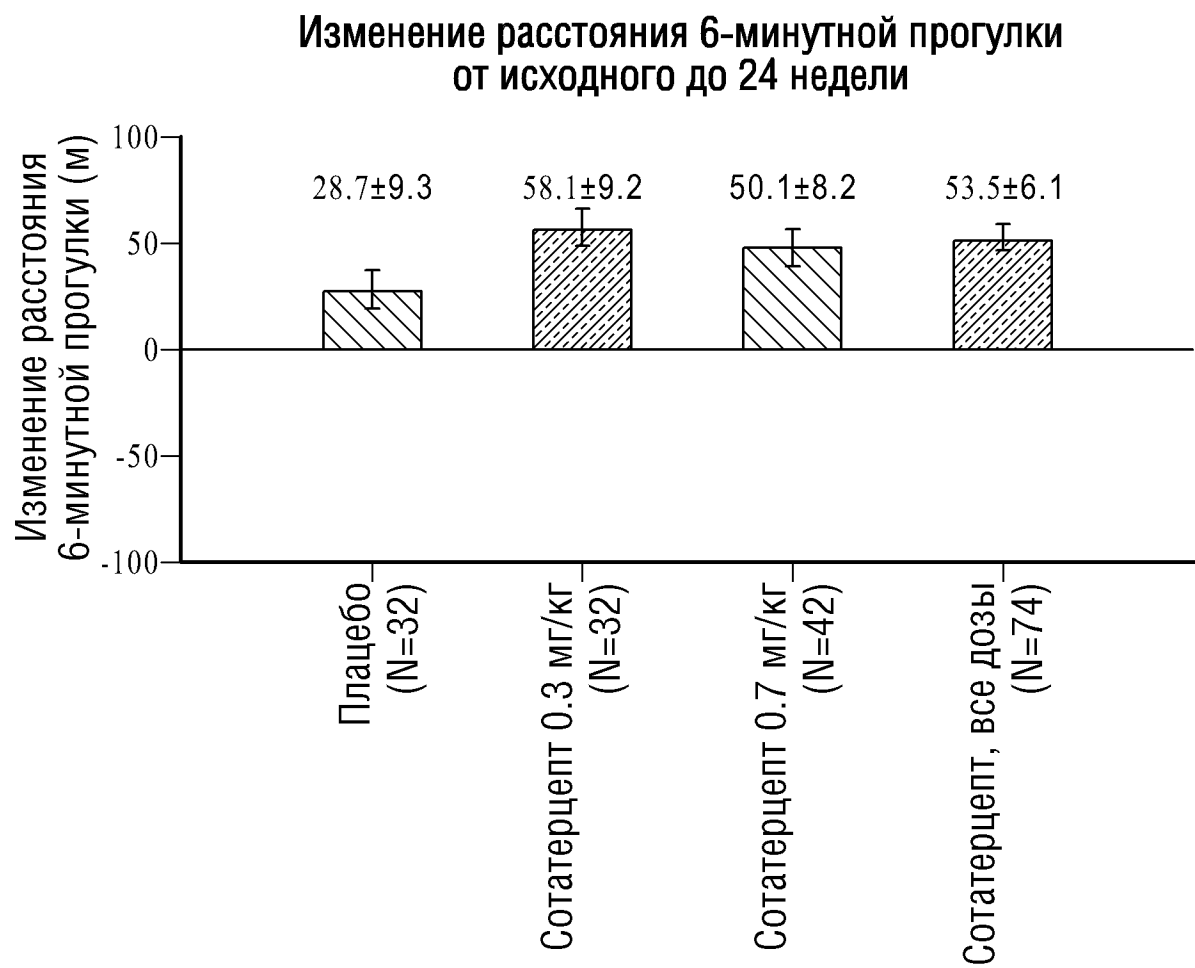
‡Критерий нормальности Шапиро-Уилка является статистически значимым (P=0,0157), указывая на отклонения значений расстояния 6-минутной прогулки. В качестве не параметрического анализа чувствительности проводят медианный анализ с использованием медианного сдвига положения Ходжеса-Леманна с выровненным р-значением критерия Уилкоксона с применением исходного функционального класса ВОЗ и исходного значения в качестве ковариат. Оценка медианного изменения относится к среднему медианному изменению по введенным данным в оцениваемом наборе.

§Оценка на основе Каплана-Мейера

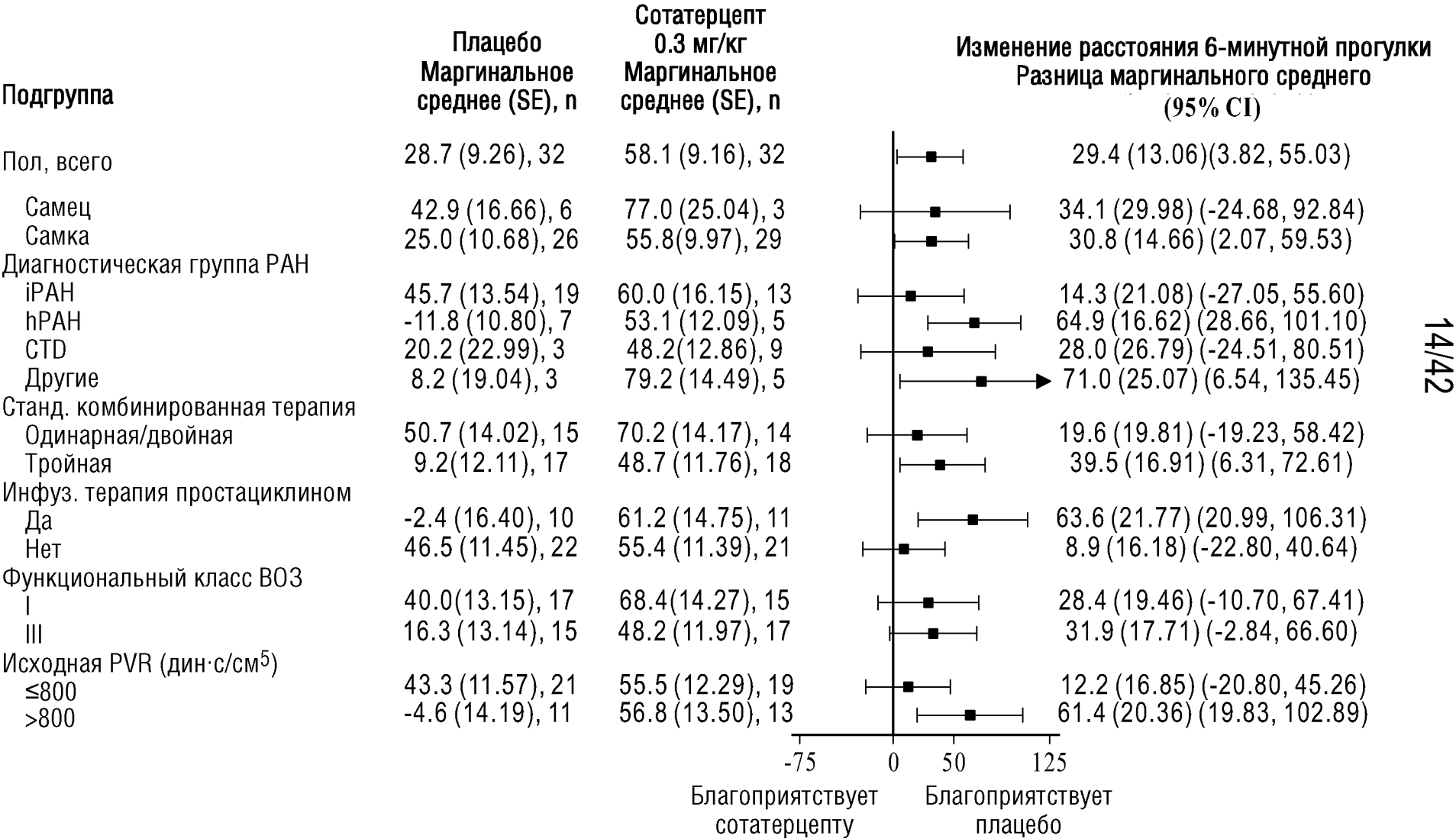
Доверительные интервалы не скорректированы на множественность и не могут применяться для определения окончательных эффектов лечения

CI: сердечный индекс; CO: сердечный выброс; mPAP: среднее давление в легочной артерии; mPAWP: среднее давление заклинивания в легочной артерии; mRAP: среднее давление в правом предсердии; NT-proBNP: N-концевой натрийуретический пептид про-мозгового типа; ВОЗ: всемирная организация здравоохранения

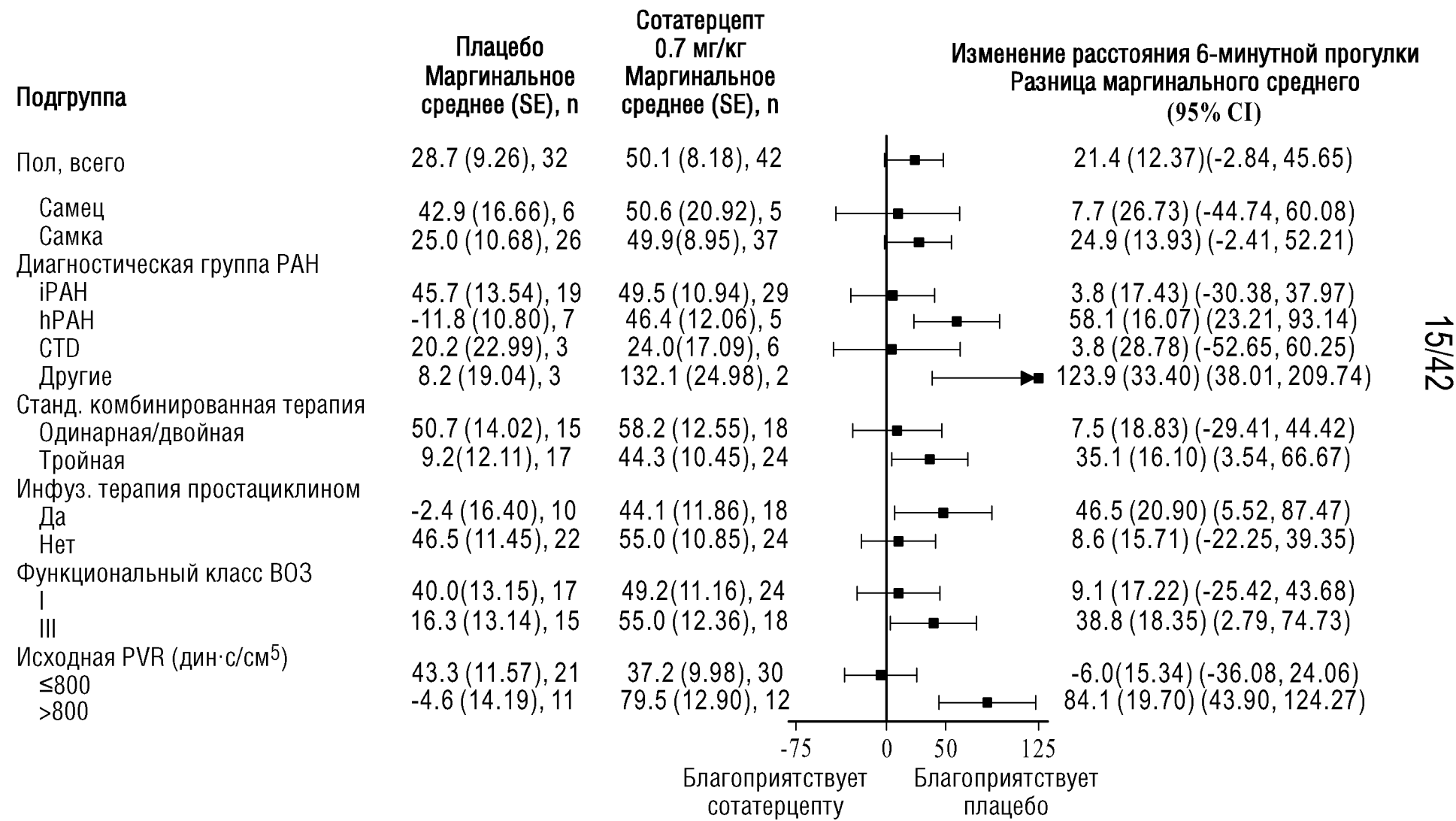
ФИГ.10А



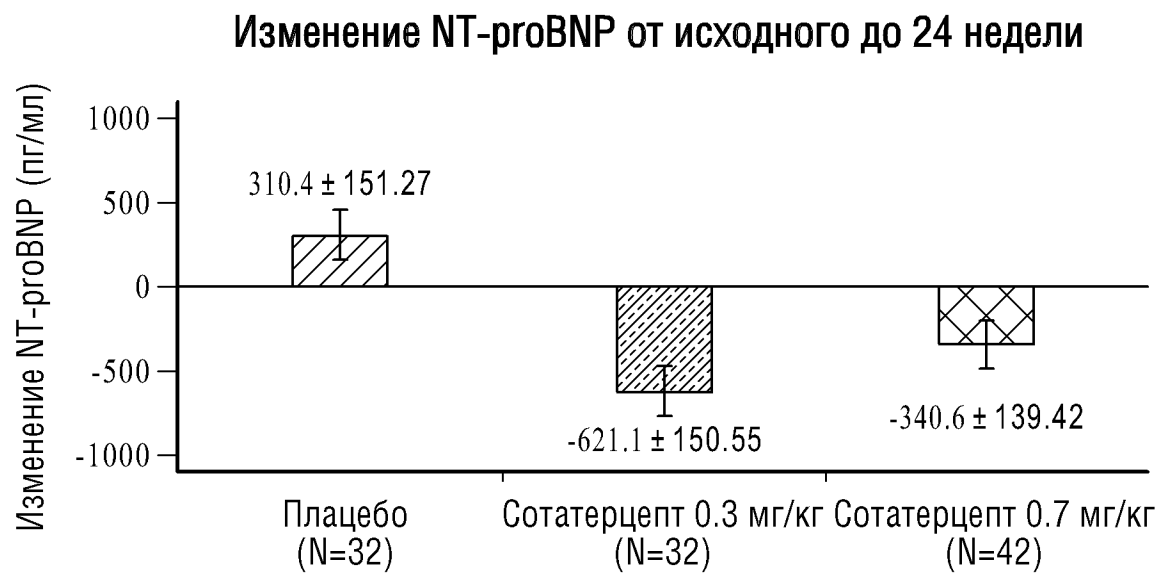
ФИГ.10В



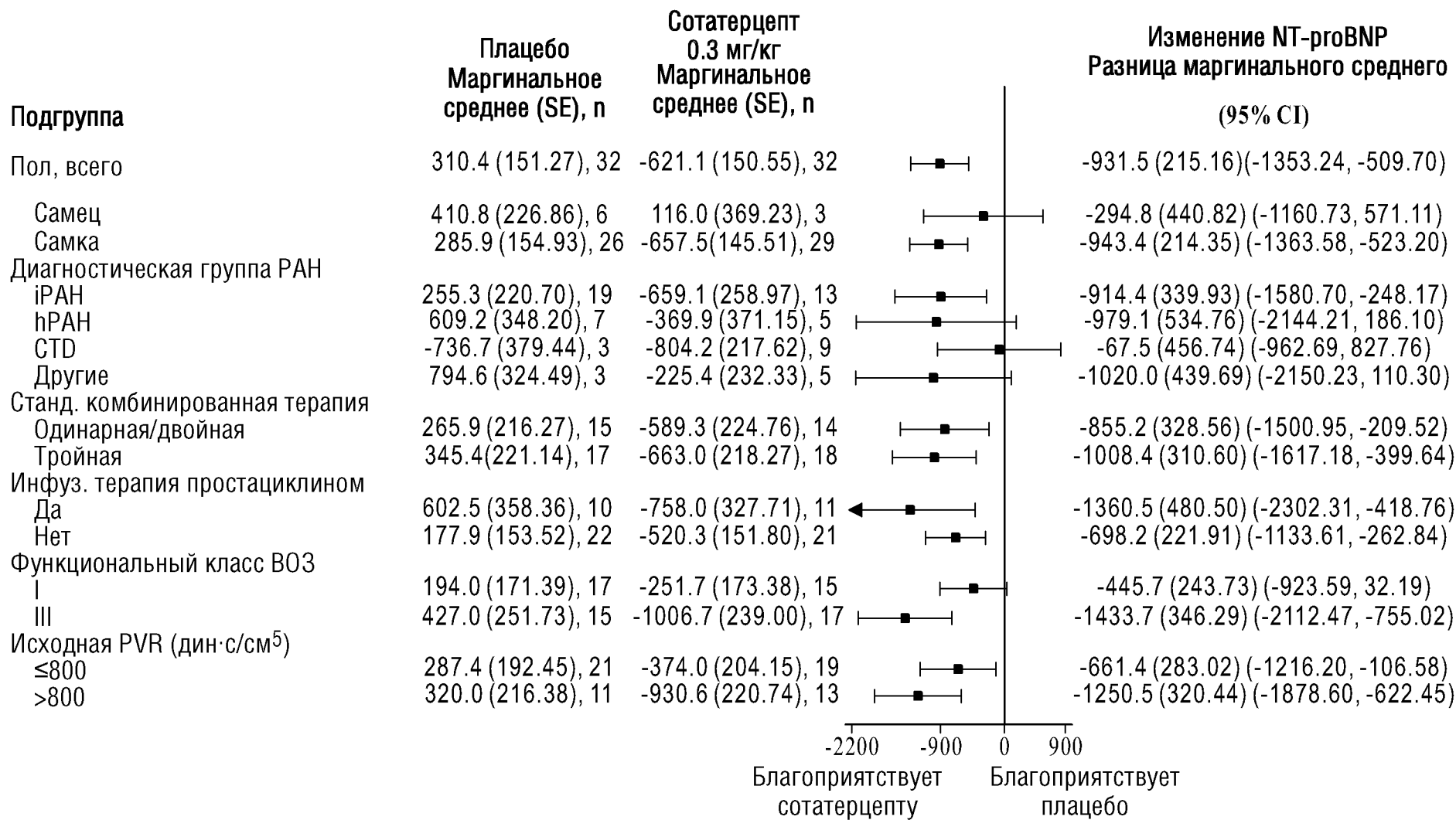
ФИГ.10С



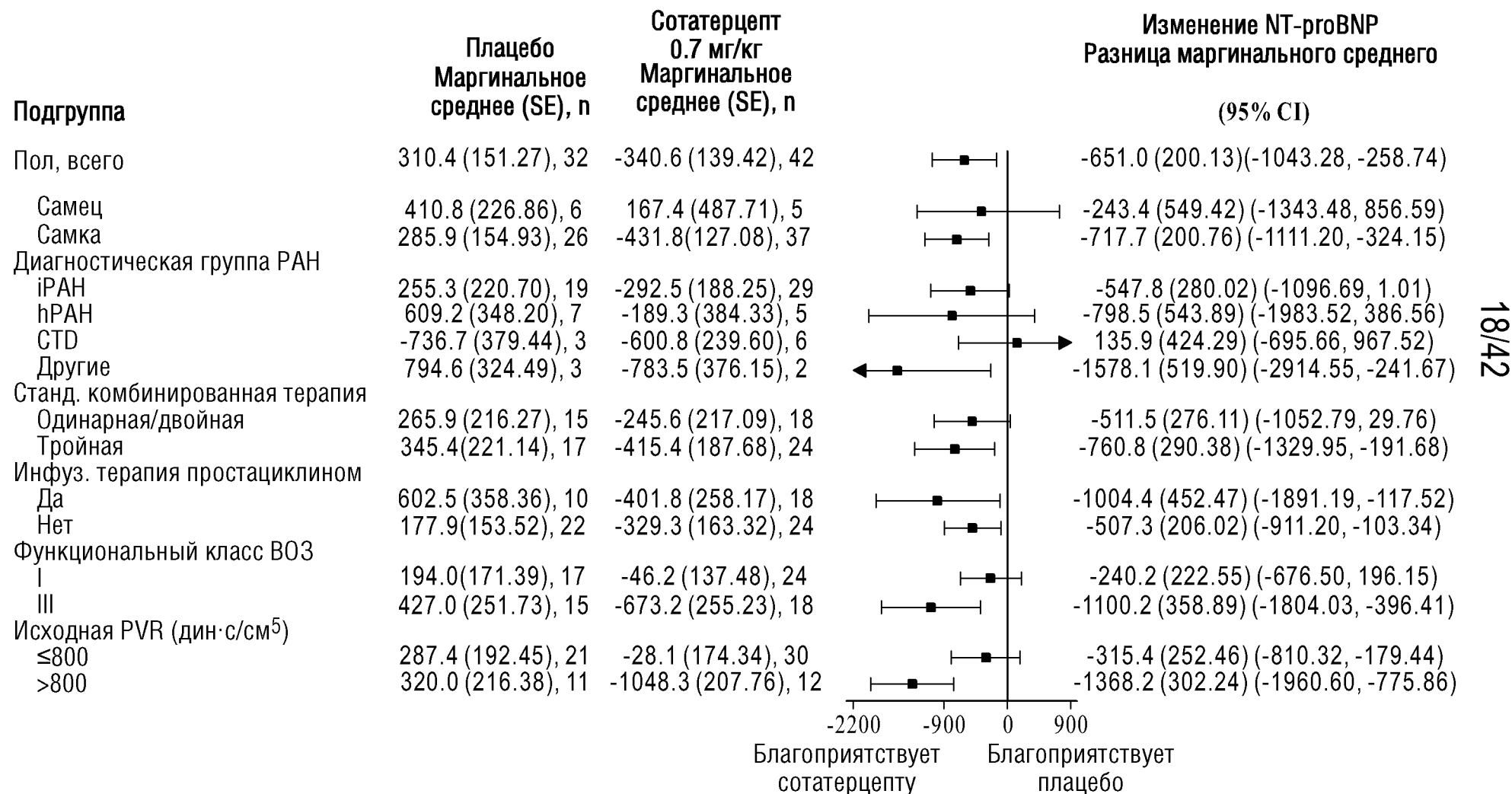
ФИГ.11А



ФИГ.11В



ФИГ.11С



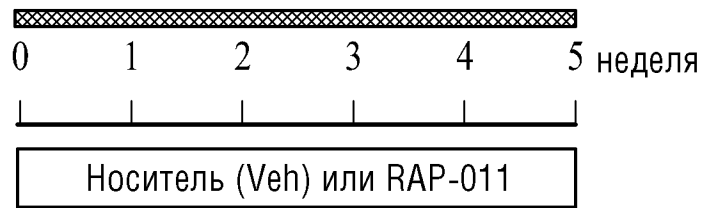
ФИГ.12

Мера	Плацебо (N=32)		Сотатерцепт 0.3 мг/кг (N=32)			Сотатерцепт 0.7 мг/кг (N=42)			Сотатерцепт, все дозы (N=74)		
	Исходный уровень	Изменение маргинал. среднего	Исходный уровень	Изменение маргинал. среднего	Разница маргинал. среднего (95% CI)	Исходный уровень	Изменение маргинал. среднего	Разница маргинал. среднего (95% CI)	Исходный уровень	Изменение маргинал. среднего	Разница маргинал. среднего (95% CI)
TAPSE (см)	1.8(0.4)	0.0±0.05	1.8(0.2)	-0.0±0.05	0.0 (-0.2, 0.2)	1.8(0.4)	-0.1±0.1	-0.1 (-0.2, 0.1)	1.8(0.3)	-0.0± 0.0	-0.0(-0.2, 0.1)
RVFAC (SE)	25.5 (5.5)	1.9±1.2	28.4(8.1)	5.0±1.1	3.2 (-0.0, 6.4)	28.4(10.1)	6.2±1.1	4.1 (1.1, 7.2)	28.5(8.5)	5.5± 0.7	3.7(0.1, 6.4)

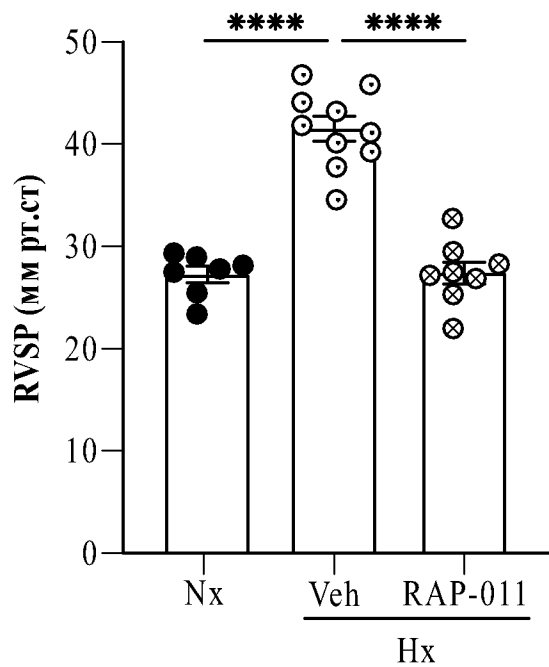
ФИГ.13А

Предварительный протокол для мышей *Bmpr2^{+/R899X}*

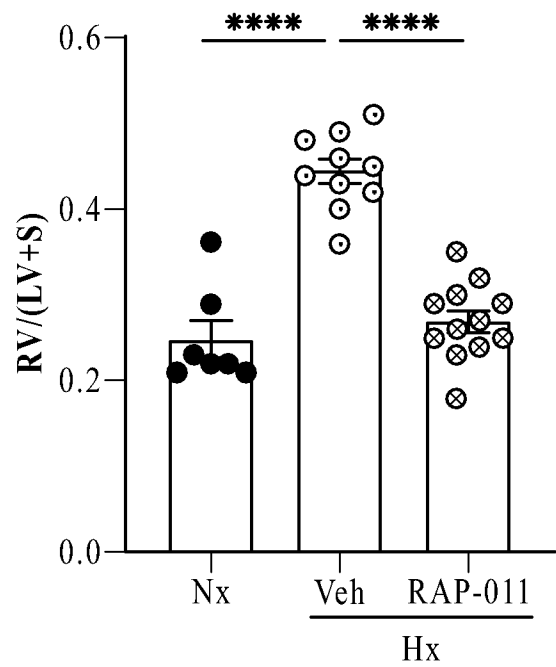
Гипоксия (13% O₂)



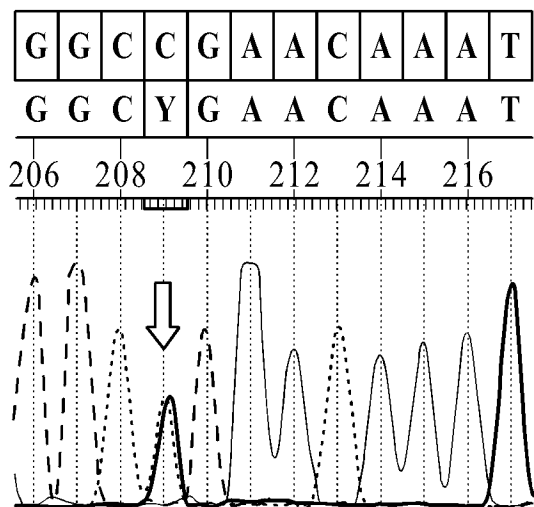
ФИГ.13В



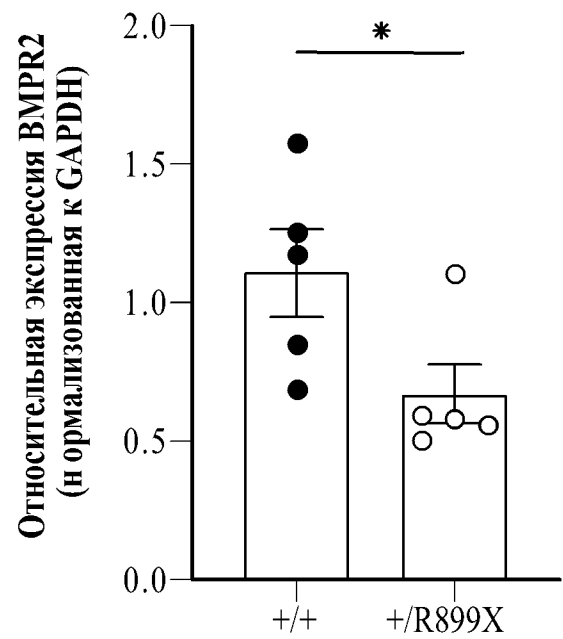
ФИГ.13С



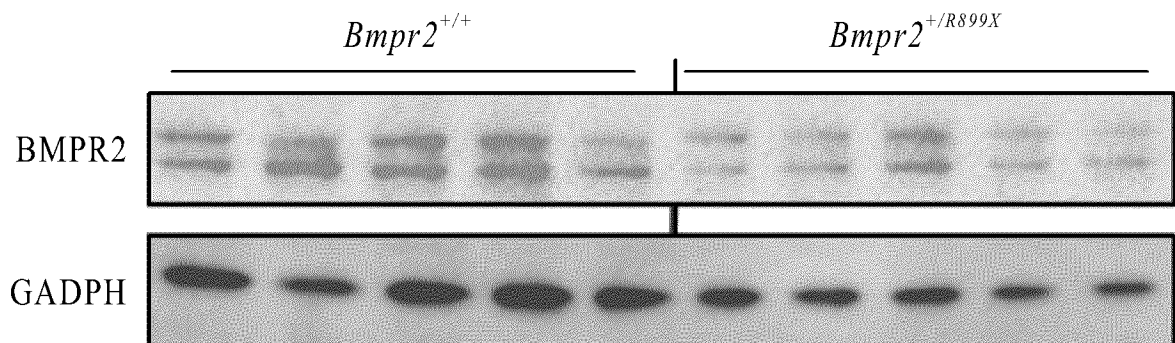
ФИГ.13D



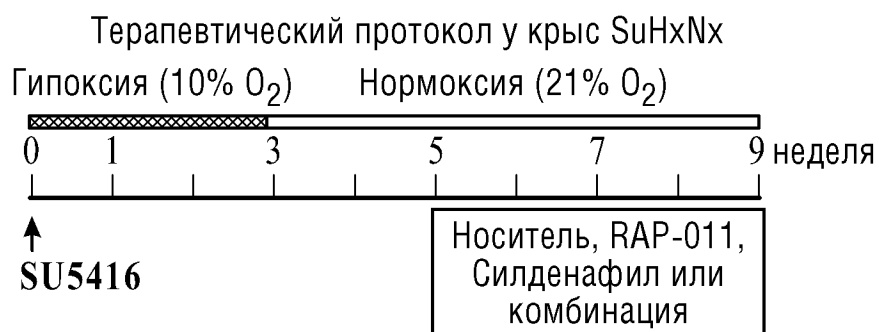
ФИГ.13Е



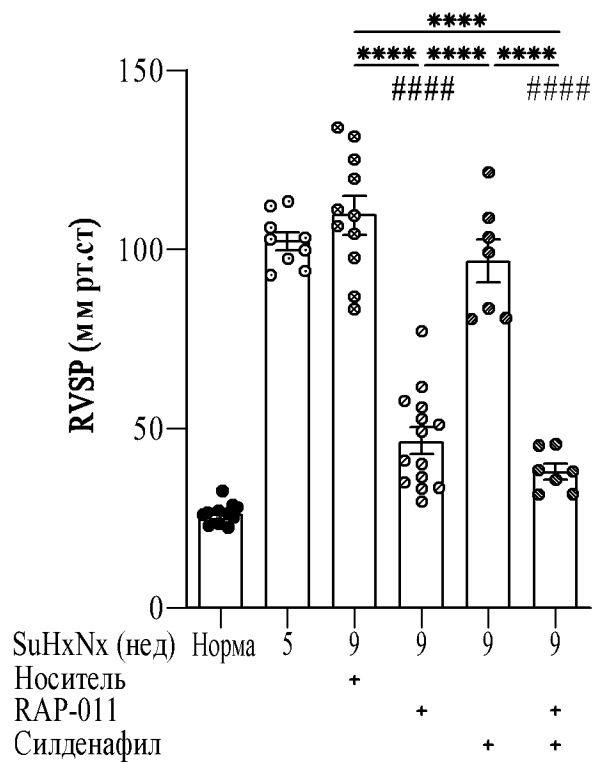
ФИГ.13F



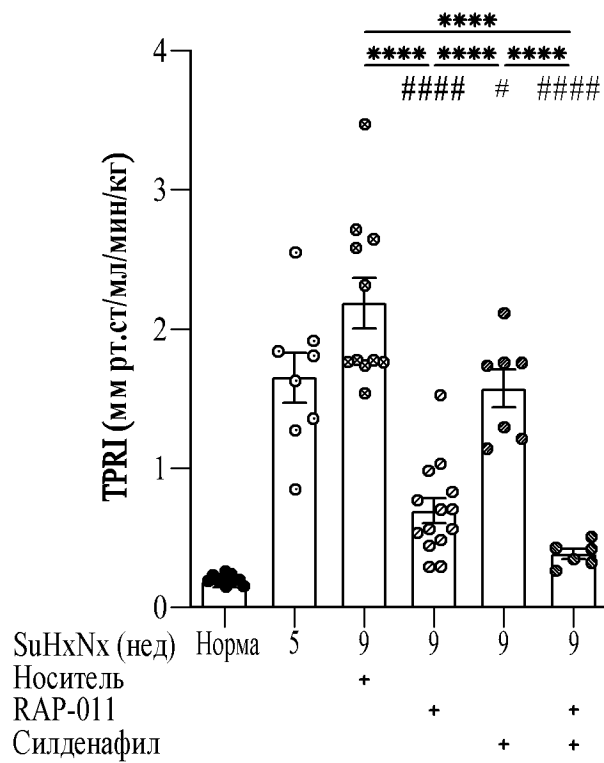
ФИГ.14А



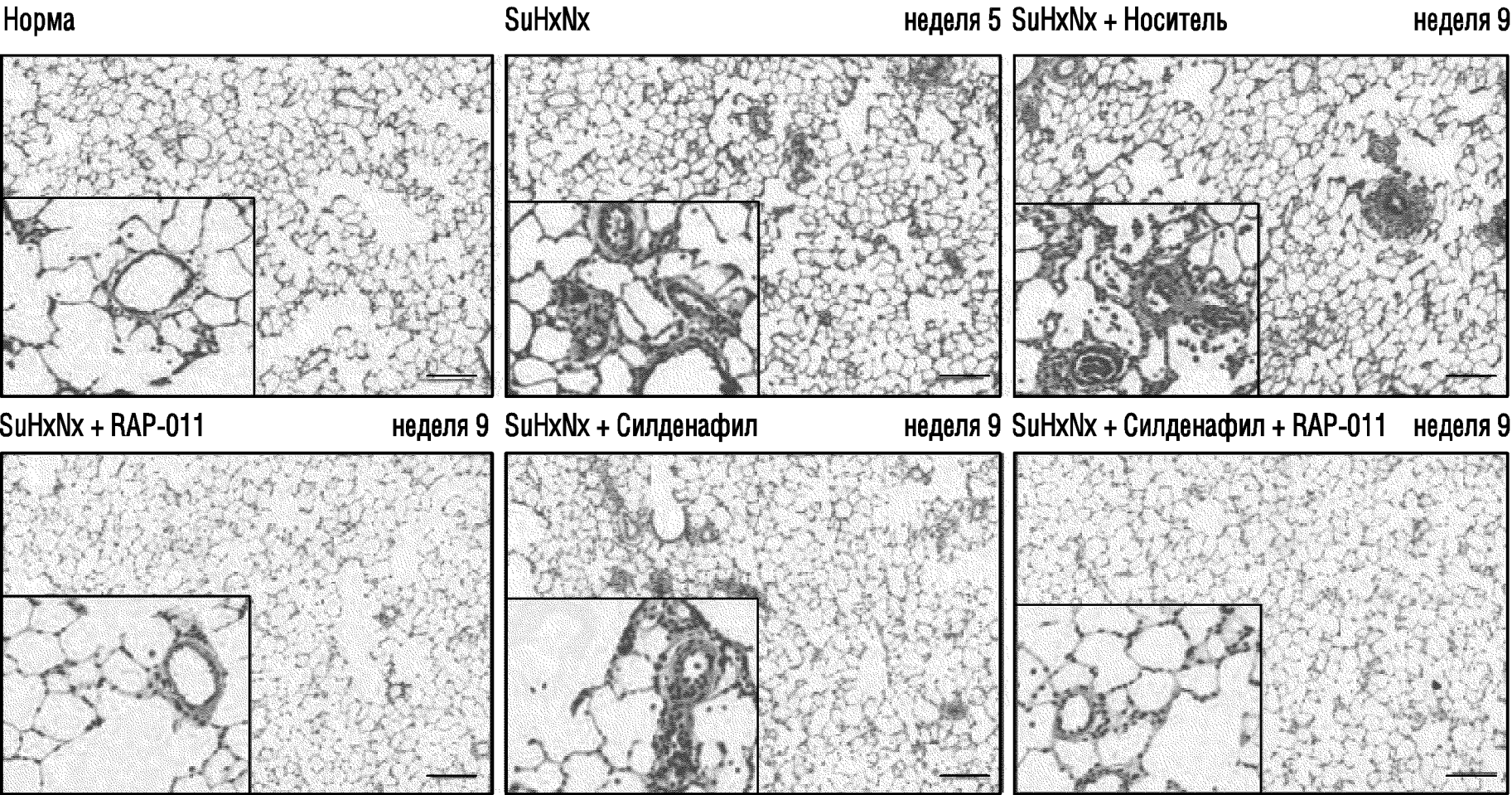
ФИГ.14В

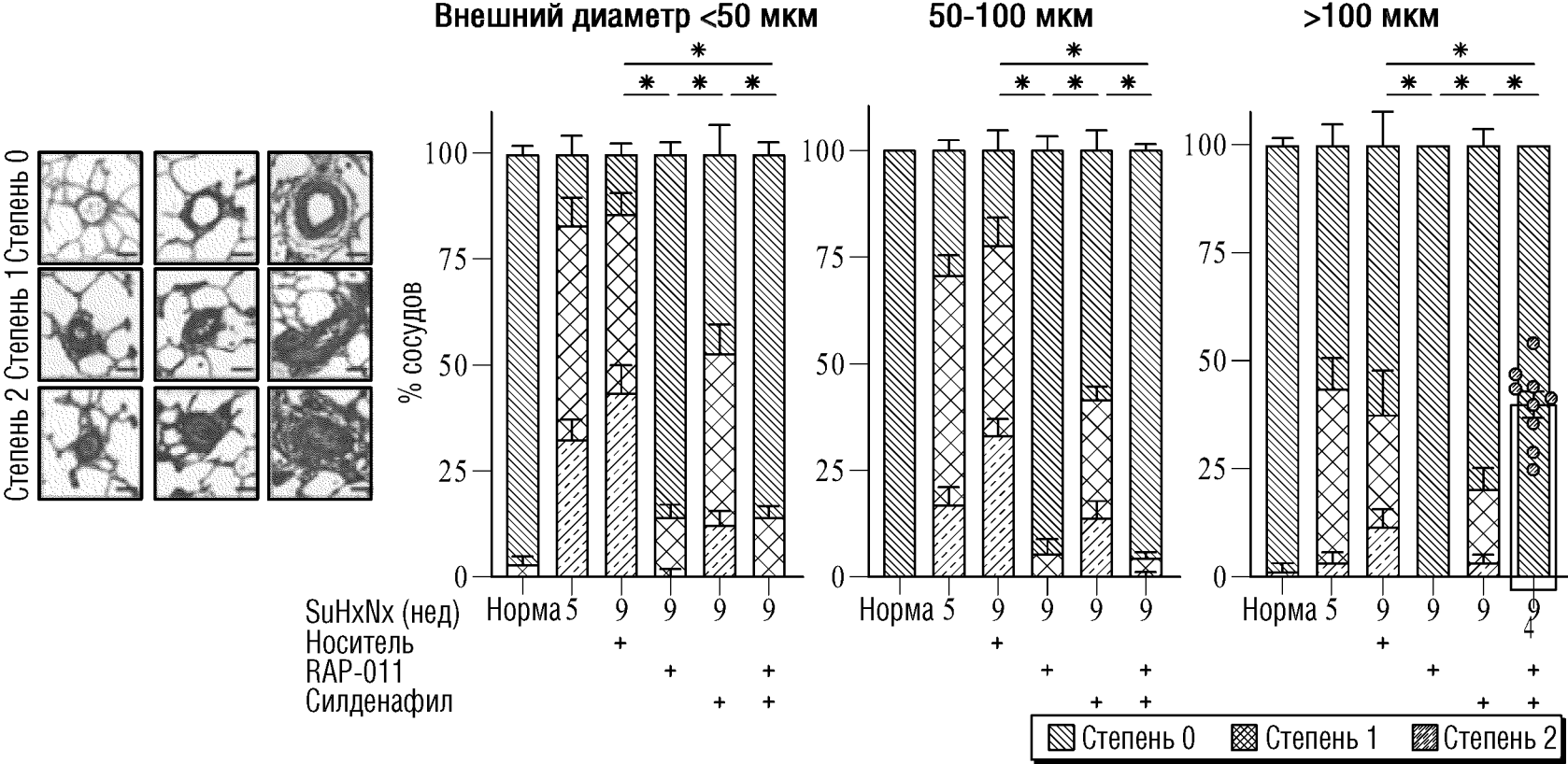


ФИГ.14С

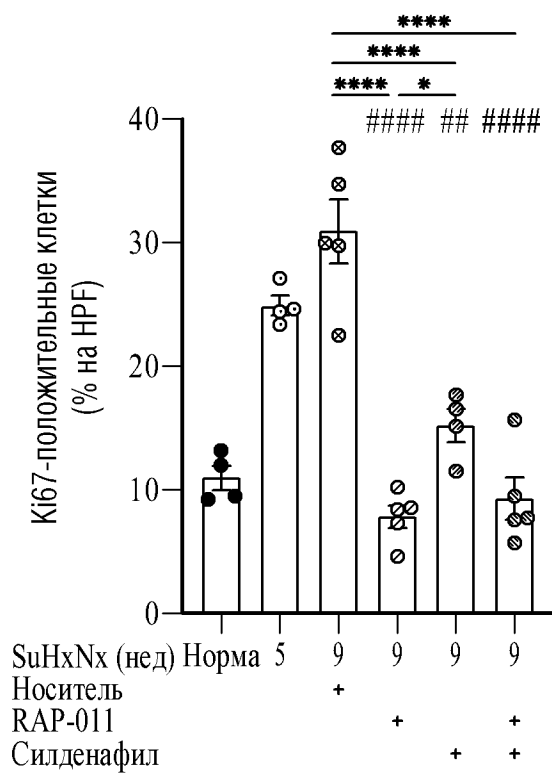


ФИГ.14D

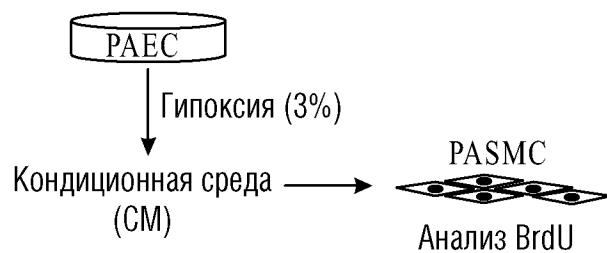




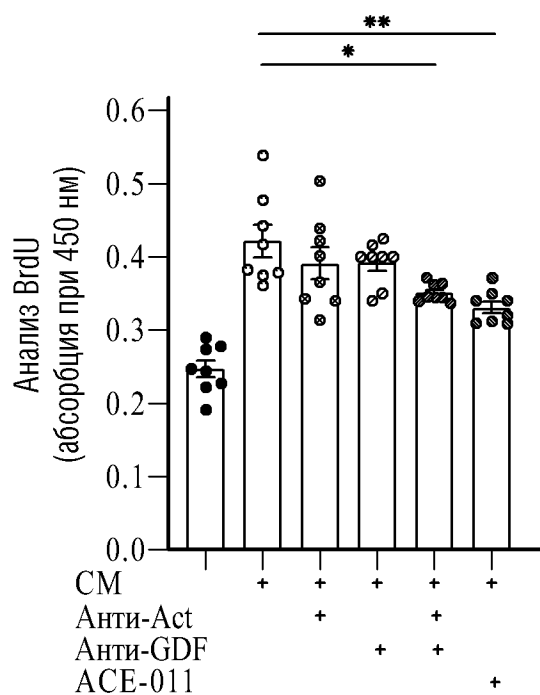
ФИГ.15А



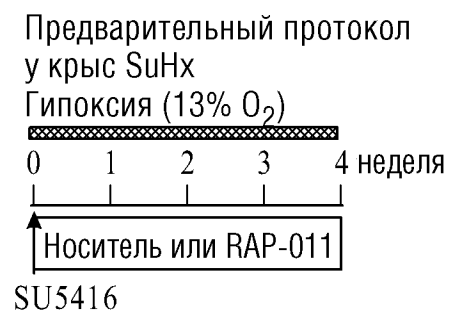
ФИГ.15В



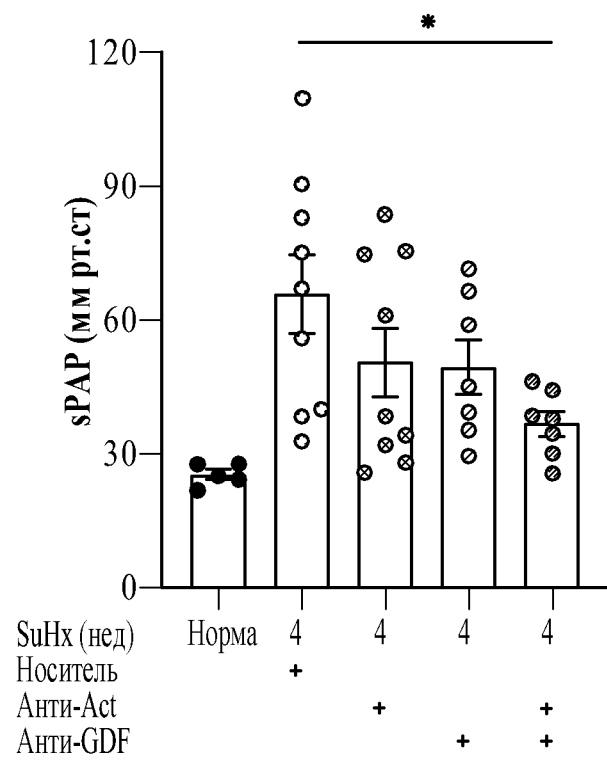
ФИГ.15С



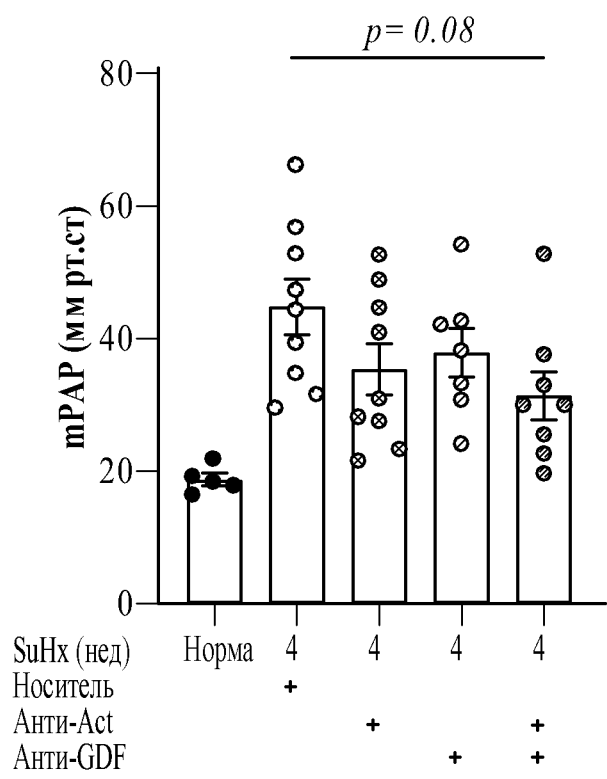
ФИГ.15D



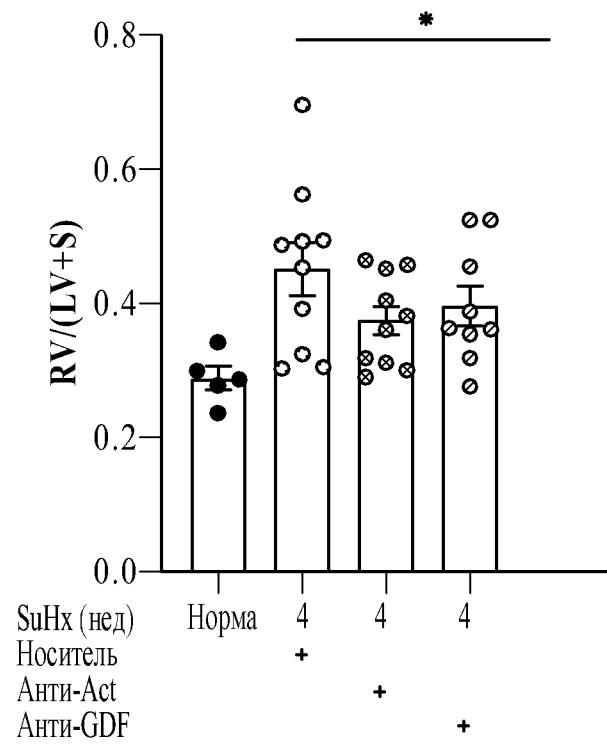
ФИГ.15Е



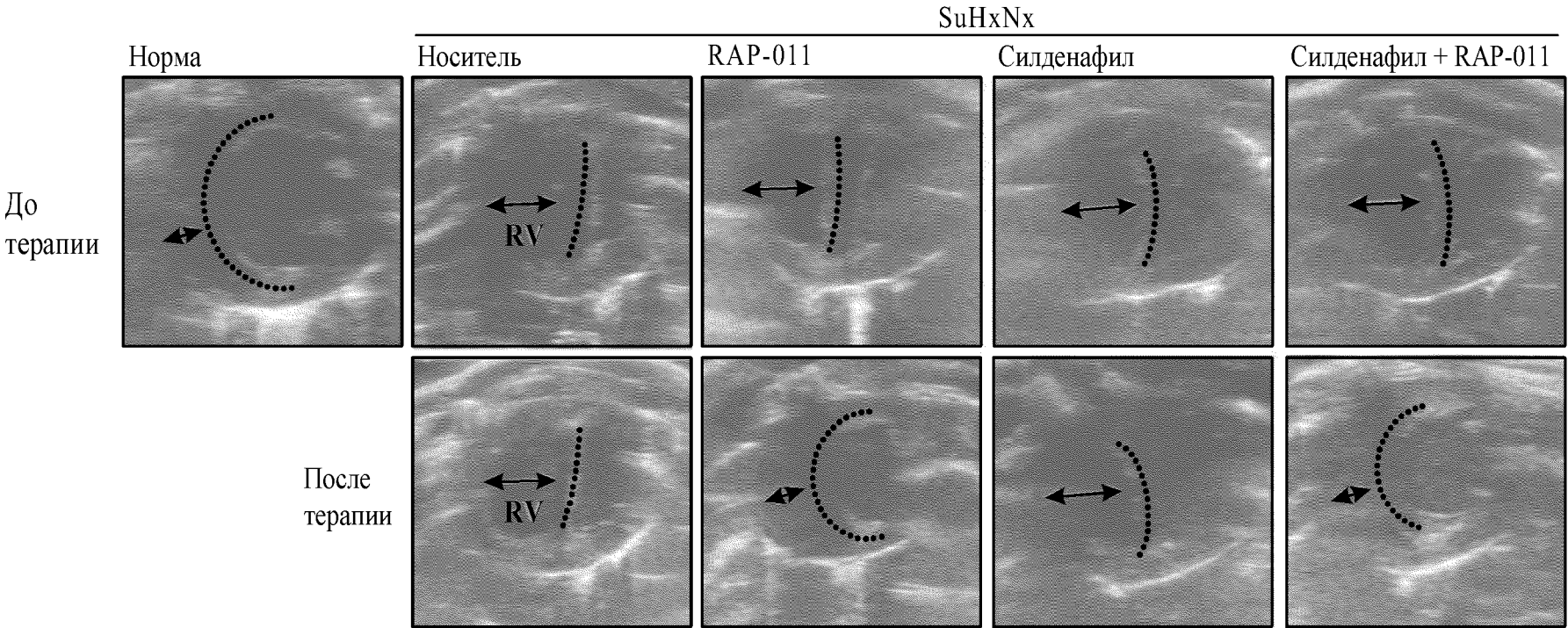
ФИГ.15F



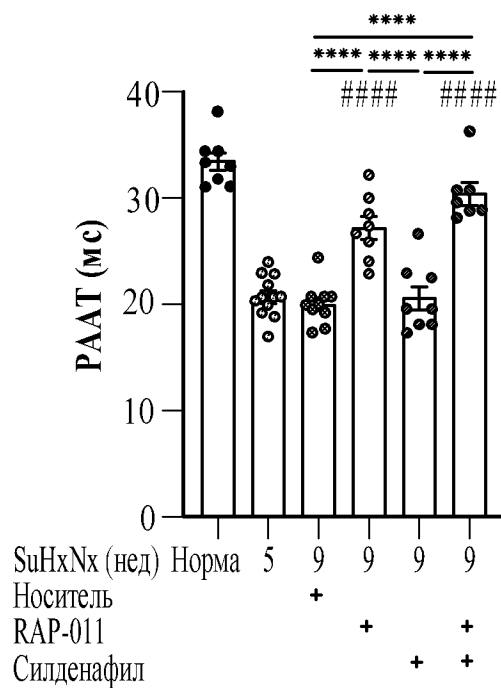
ФИГ.15G



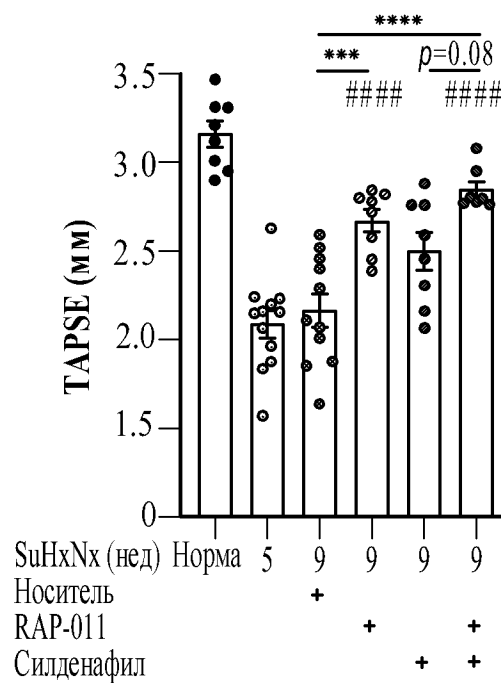
ФИГ.16С



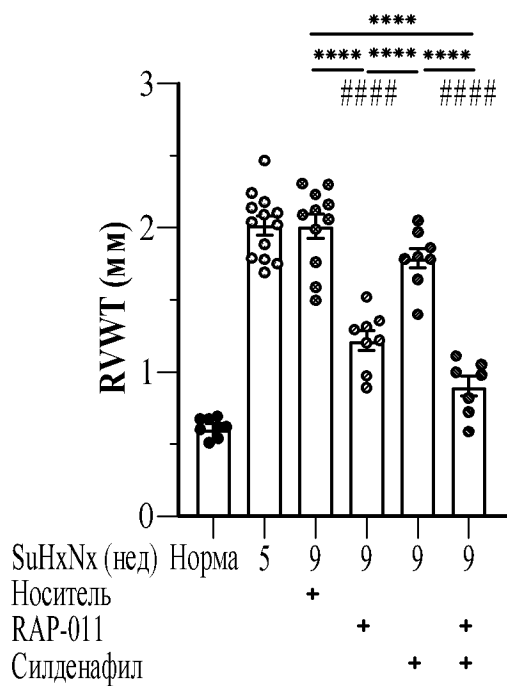
ФИГ.16D



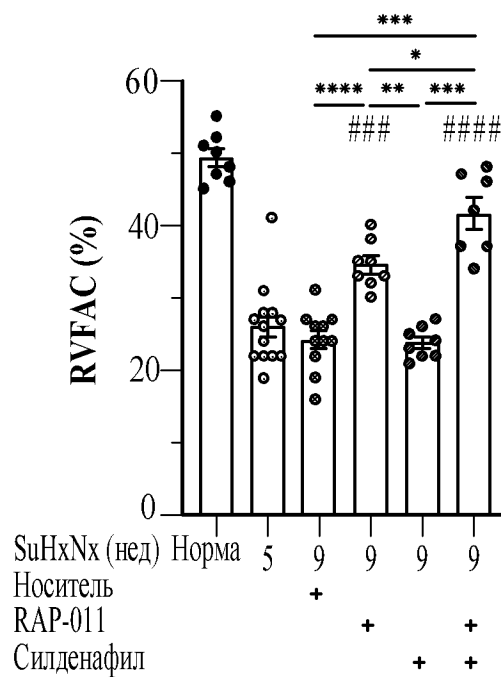
ФИГ.16E



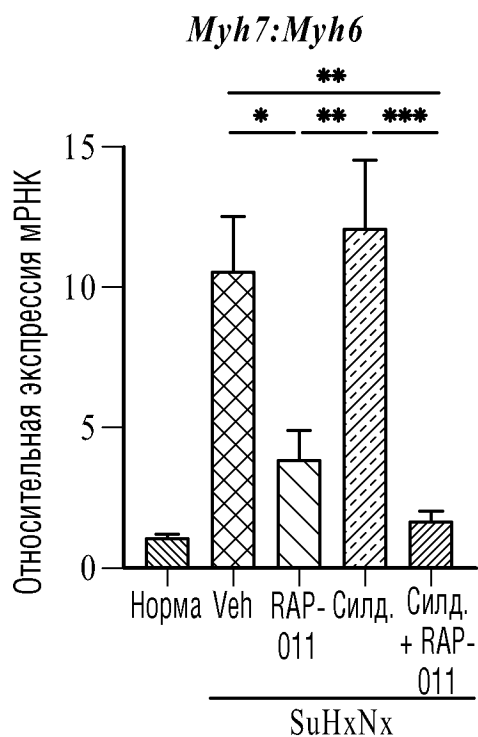
ФИГ.16F



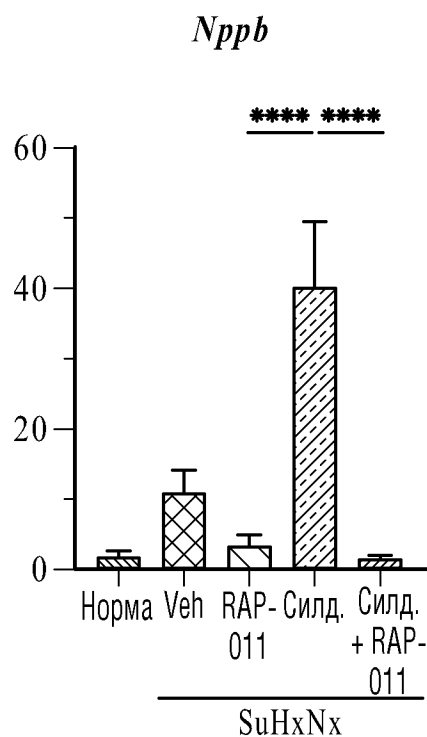
ФИГ.16G



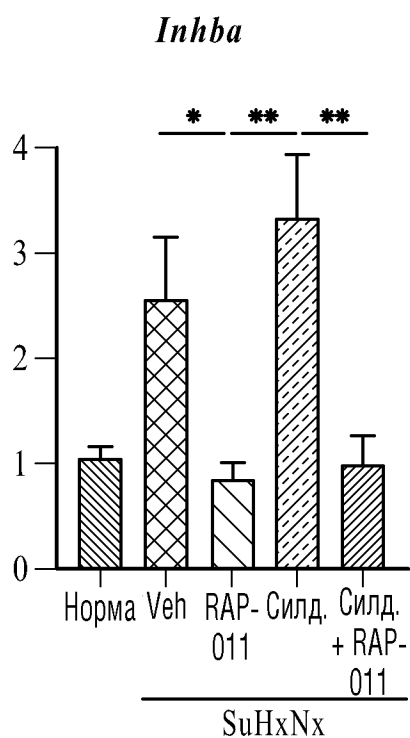
ФИГ.16Н



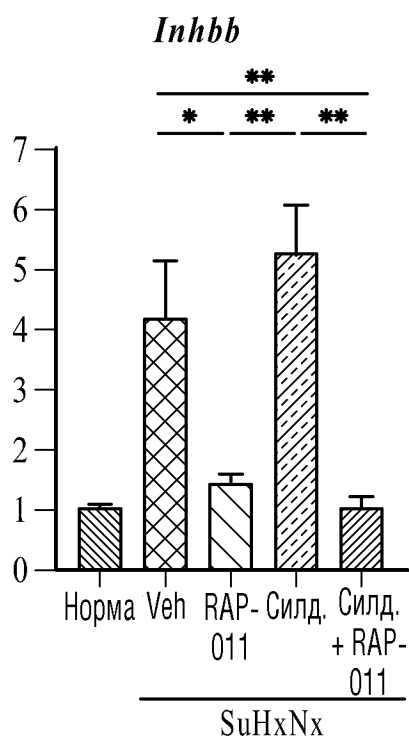
ФИГ.16I



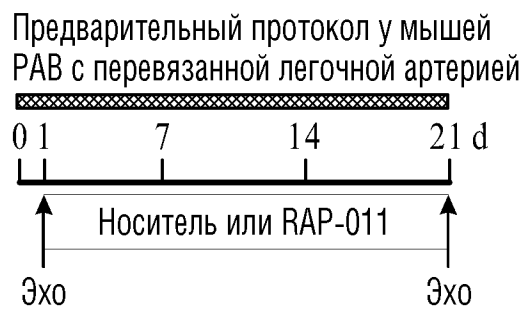
ФИГ.16J



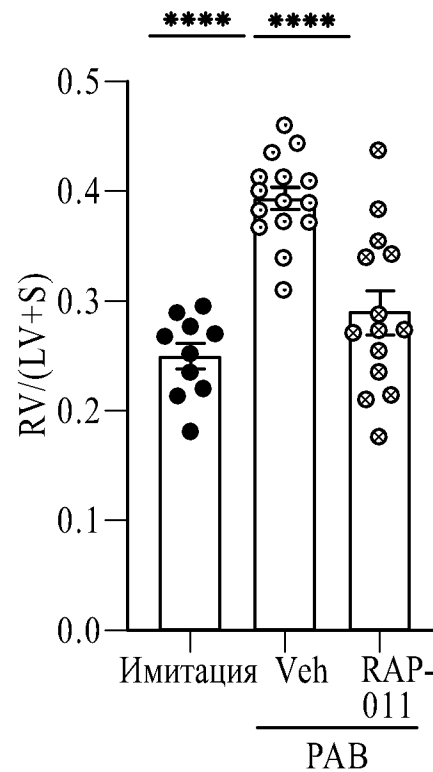
ФИГ.16K



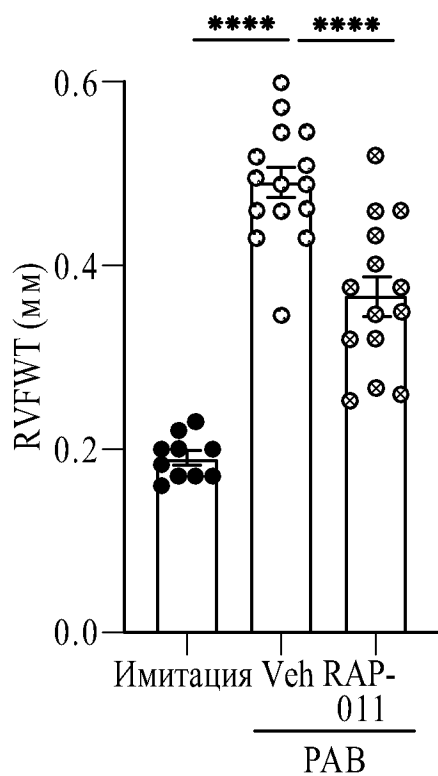
ФИГ.17А



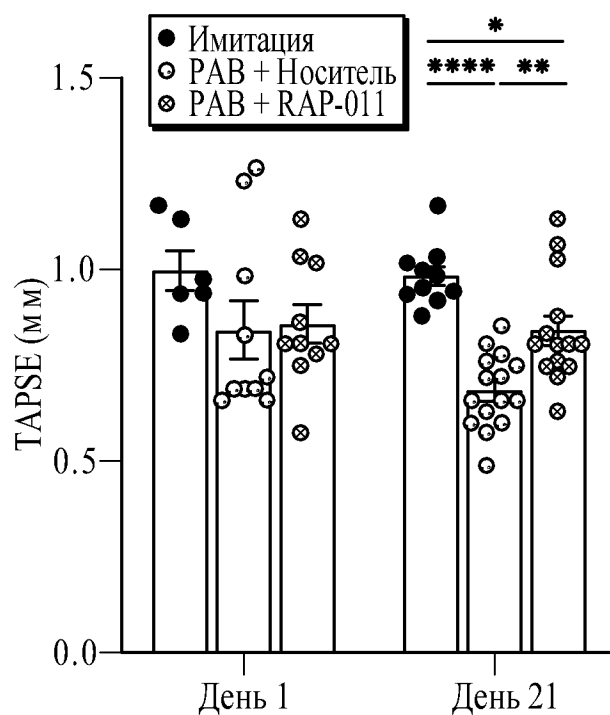
ФИГ.17В



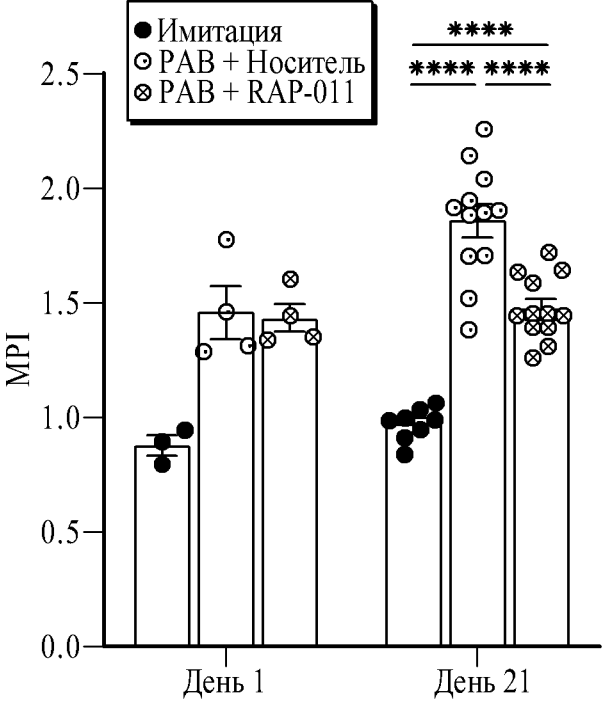
ФИГ.17С



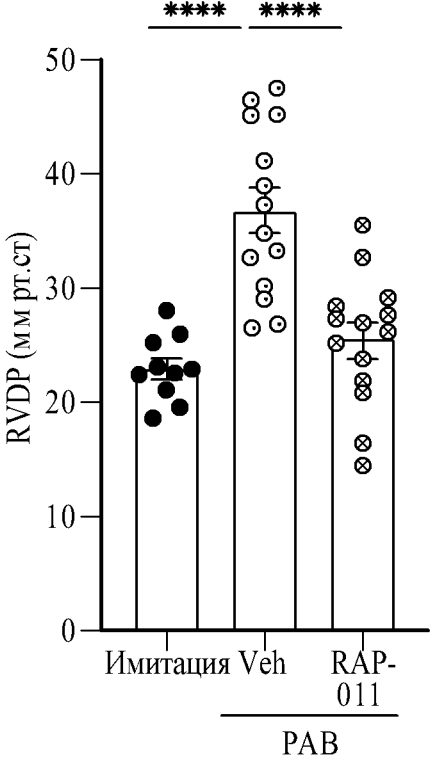
ФИГ.17D



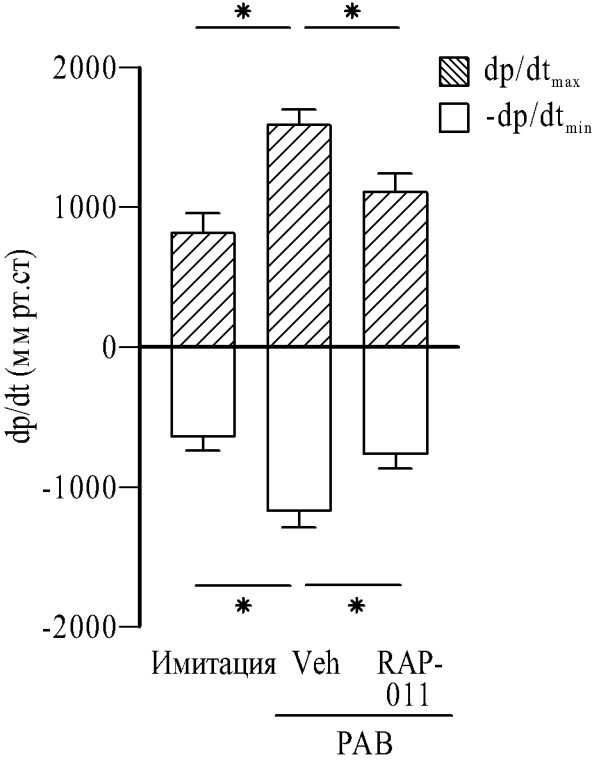
ФИГ.17Е



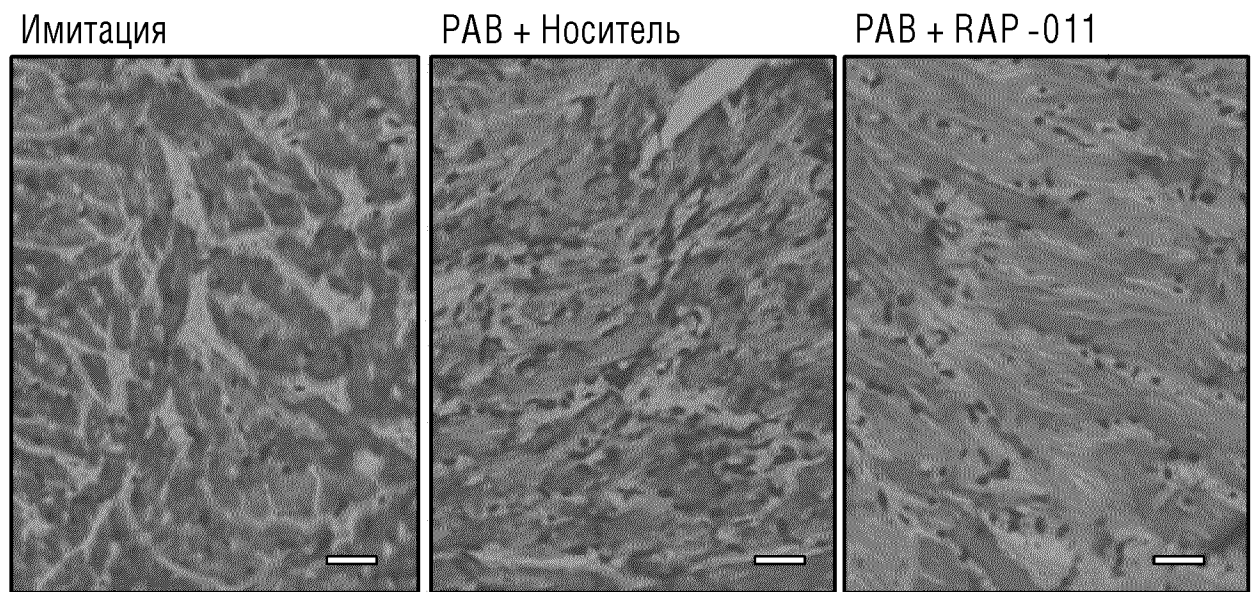
ФИГ.17F



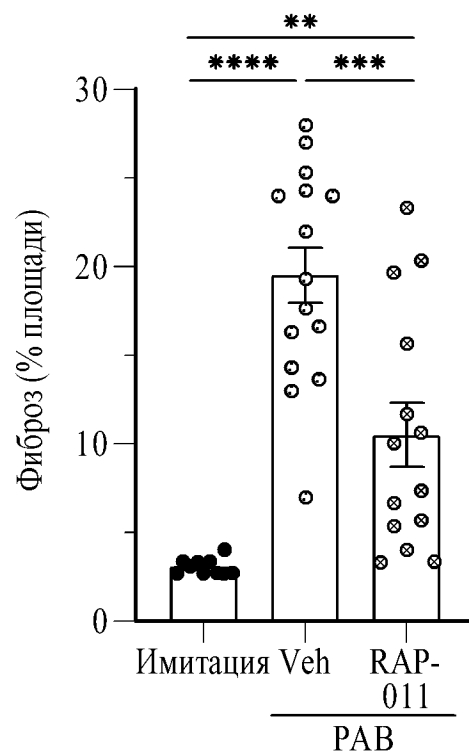
ФИГ.17G



ФИГ.17Н



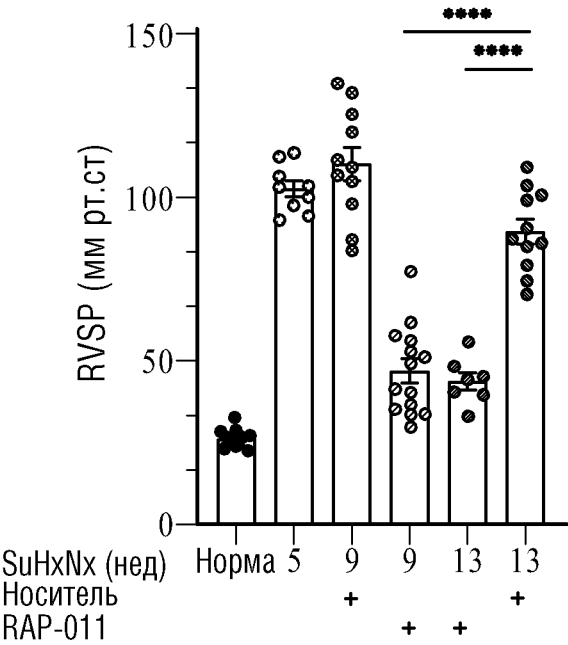
ФИГ.17I



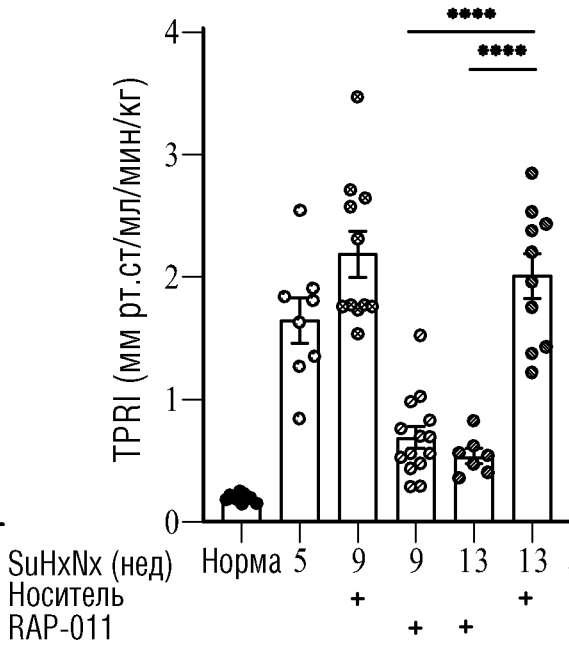
ФИГ.18А



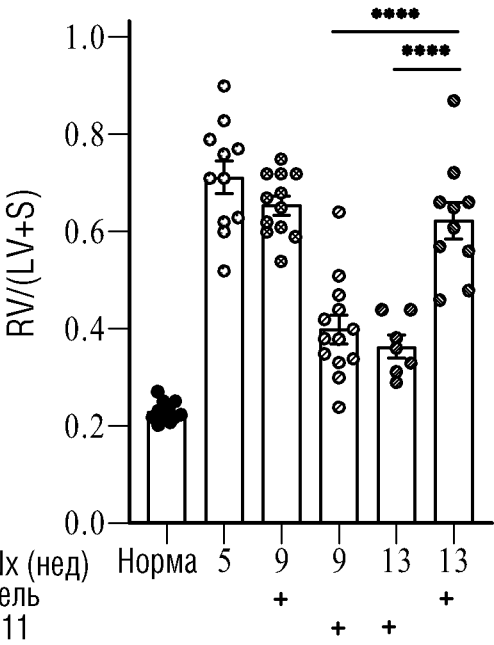
ФИГ.18В



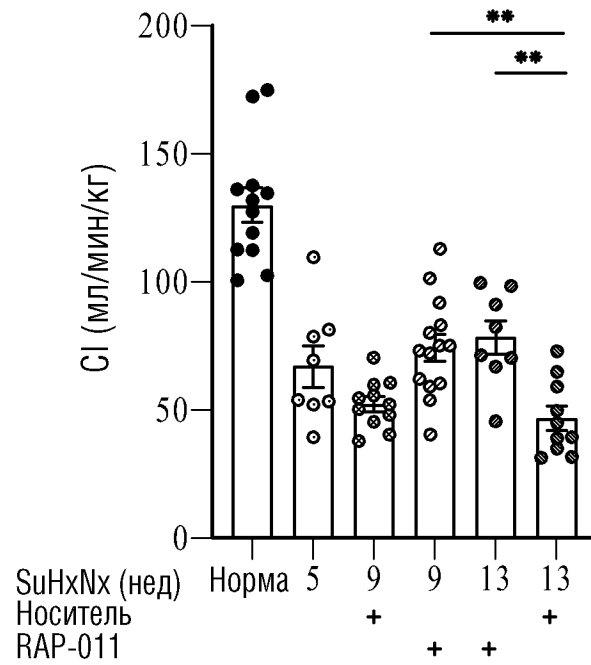
ФИГ.18С



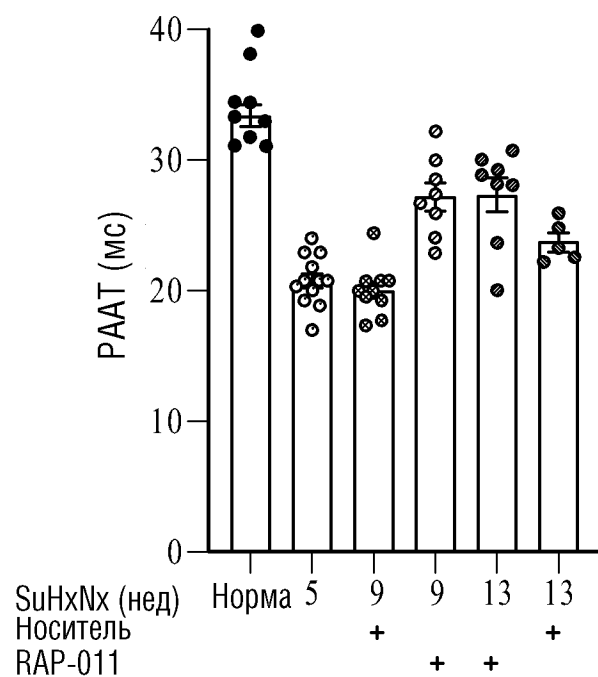
ФИГ.18D



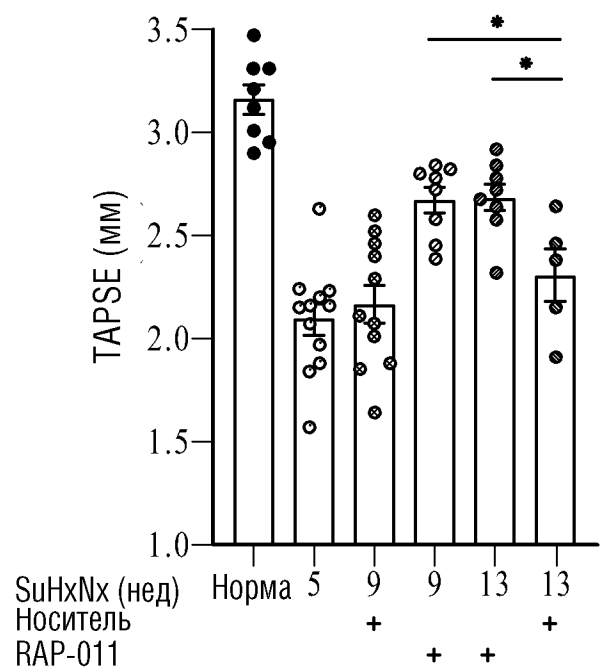
ФИГ.18Е



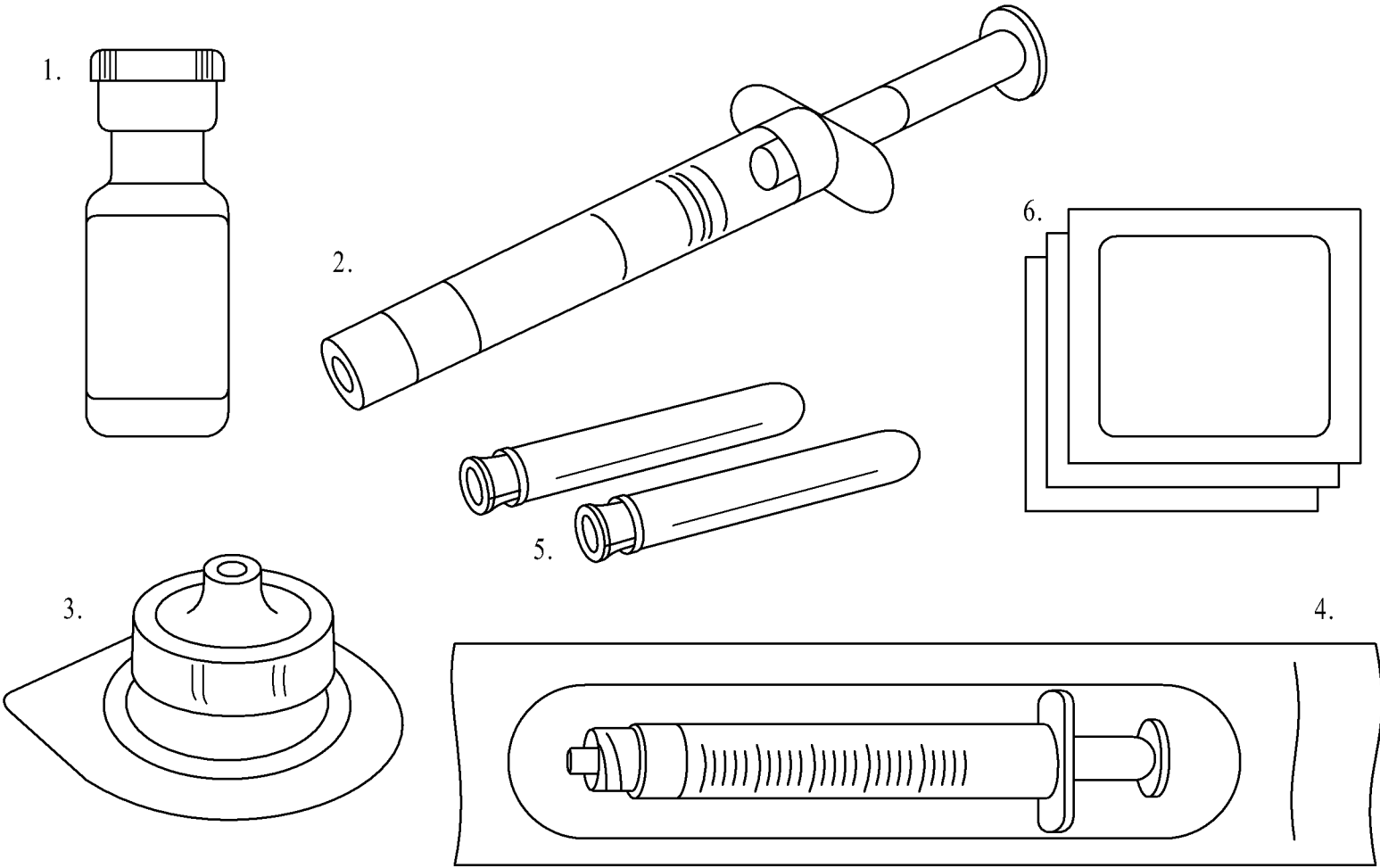
ФИГ.18F



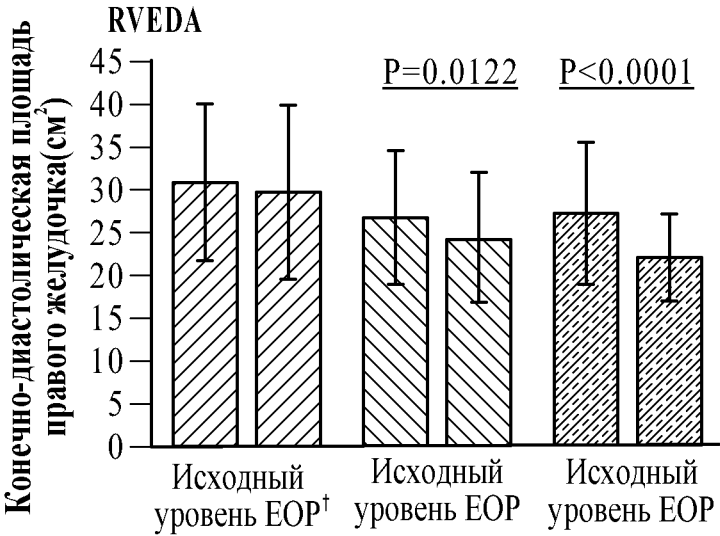
ФИГ.18G



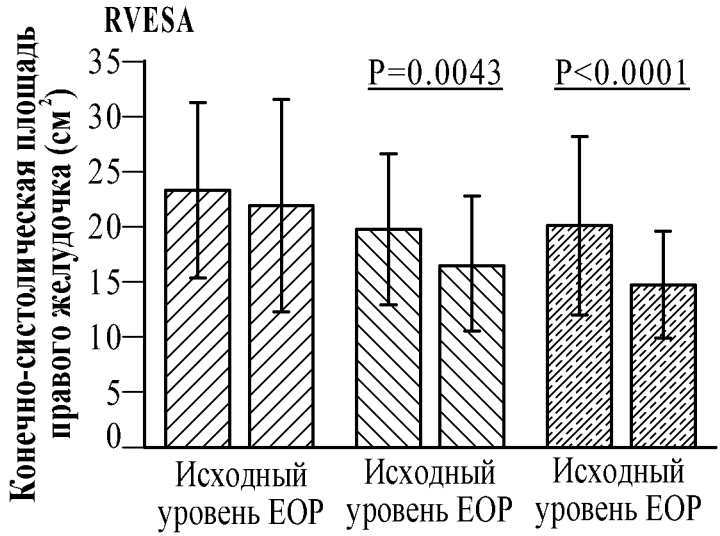
ФИГ.19



ФИГ.20А



ФИГ.20В

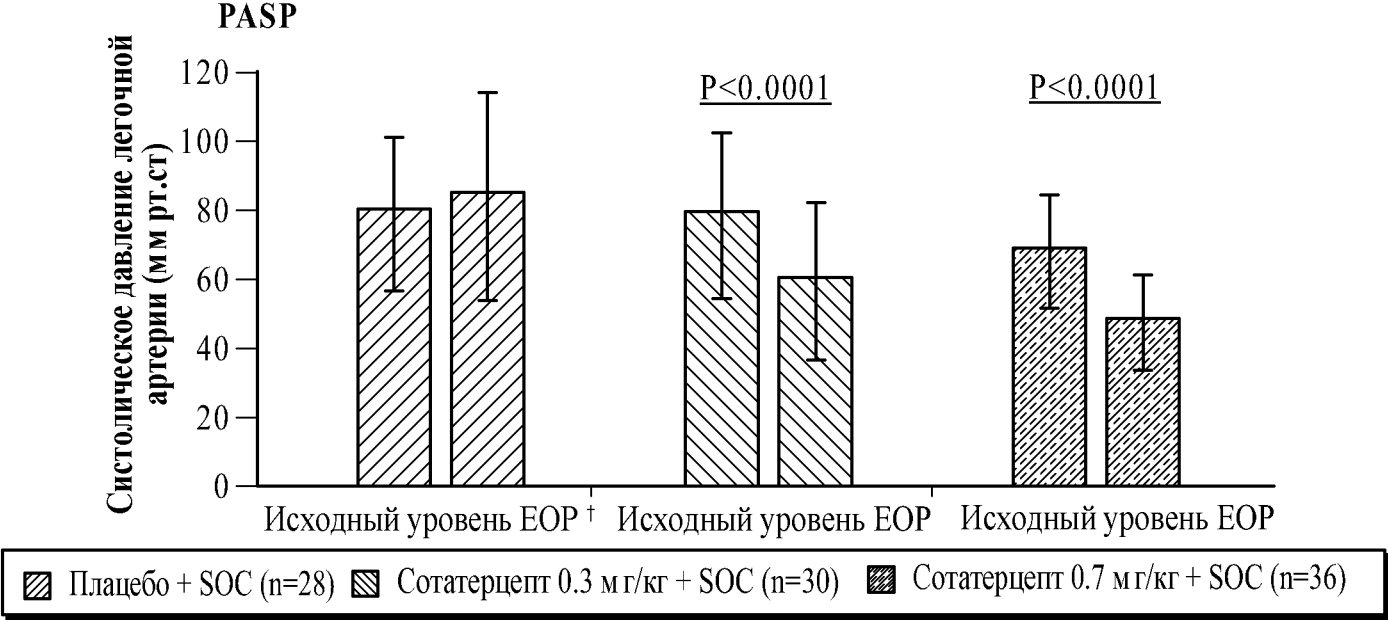


▨ Плацебо + SOC (n=28) ▨ Сотатерцепт 0.3 мг/кг + SOC (n=30) ▨ Сотатерцепт 0.7 мг/кг + SOC (n=36)

ФИГ.20С

	Плацебо + SOC [†]	Сотатерцепт 0.3 мг/кг + SOC			Сотатерцепт 0.7 мг/кг + SOC		
Конечная точка	Маргинальное среднее [†]	Маргин. среднее	Разница маргин. среднего (95% CI)	Р знач.	Маргин. среднее	Разница маргин. среднего (95% CI)	Р знач.
RVEDA (см²)	-0.00 (0.68)	-2.5 (0.66)	-2.5 (-4.4, -0.55)	0.0122	-4.7 (0.61)	-4.6 (-6.5, -2.8)	<0.0001
RVESA (см²)	-0.50 (0.63)	-3.1 (0.61)	-2.6 (-4.3, -0.83)	0.0043	-4.8 (0.56)	-4.3 (-6.0, -2.6)	<0.0001

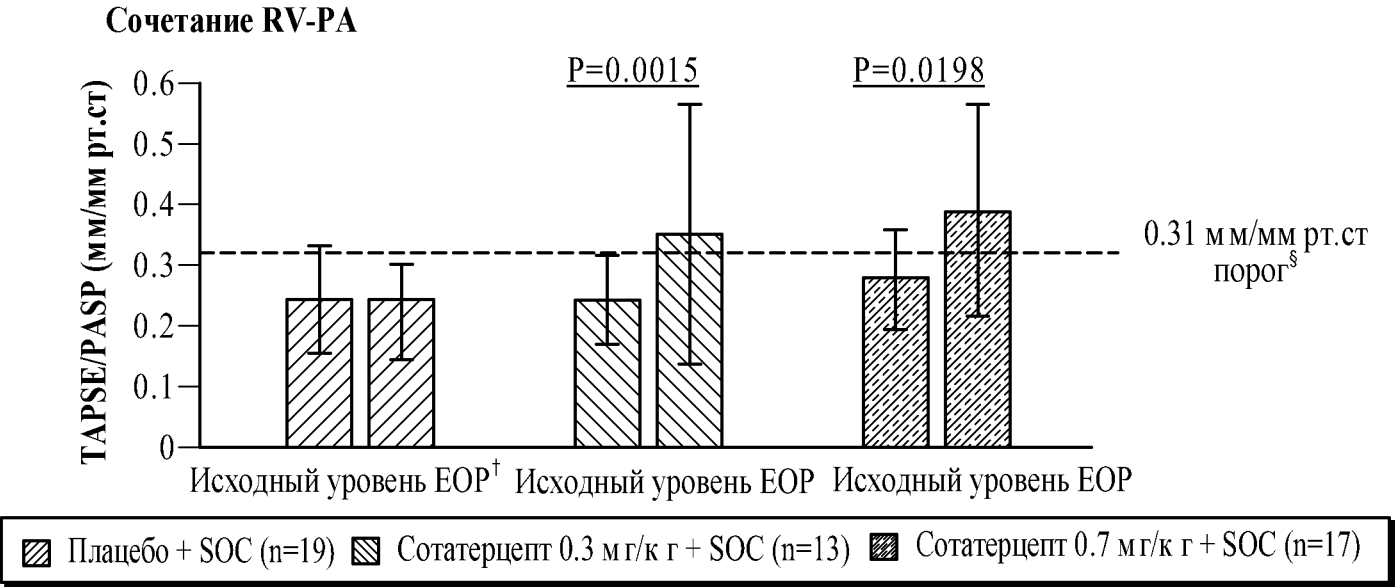
ФИГ.21А



ФИГ.21В

	Плацебо + SOC	Сотатерцепт 0.3 мг/кг + SOC			Сотатерцепт 0.7 мг/кг + SOC		
Конечная точка, n	Маргинальное среднее, n [†]	Маргин. среднее, n	Разница маргин. среднего (95% CI)	P знач.	Маргин. среднее, n	Разница маргин. среднего (95% CI)	P знач.
PASP (мм рт.ст), 54	4.8 (4.1), 20	-24.3 (4.7), 16	-29.1(-41.6, -16.6)	<0.0001	-21.9 (4.6), 18	-26.7(-39.3, -14.2)	<0.0001

ФИГ.22А



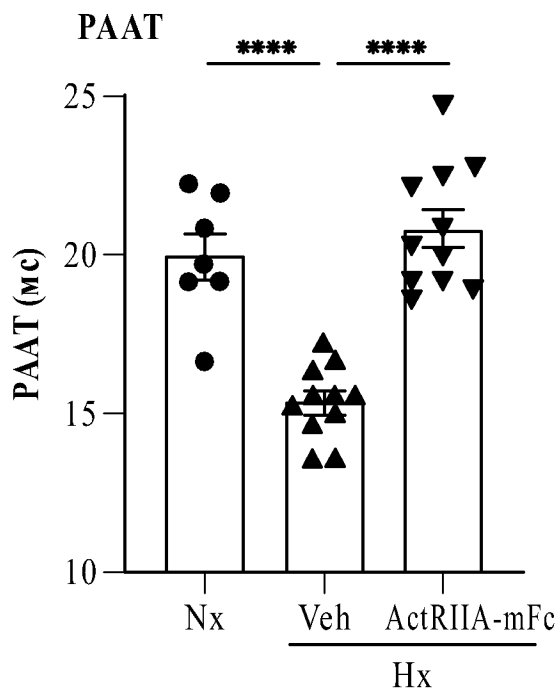
ФИГ.22В

	Плацебо + SOC	Сотатерцепт 0.3 мг/кг +SOC			Сотатерцепт 0.7 мг/кг + SOC		
Конечная точка	Маргинальное среднее [‡]	Маргин. среднее	Разница маргин. среднего (95% CI)	Р знач.	Маргин. среднее	Разница маргин. среднего (95% CI)	Р знач.
RV -PA (Сочетание RV-PA)	-0.02 (0.03)	0.13 (0.03)	0.15 (0.06, 0.24)	0.0015	0.09 (0.03)	0.10(0.02, 0.2)	0.0198

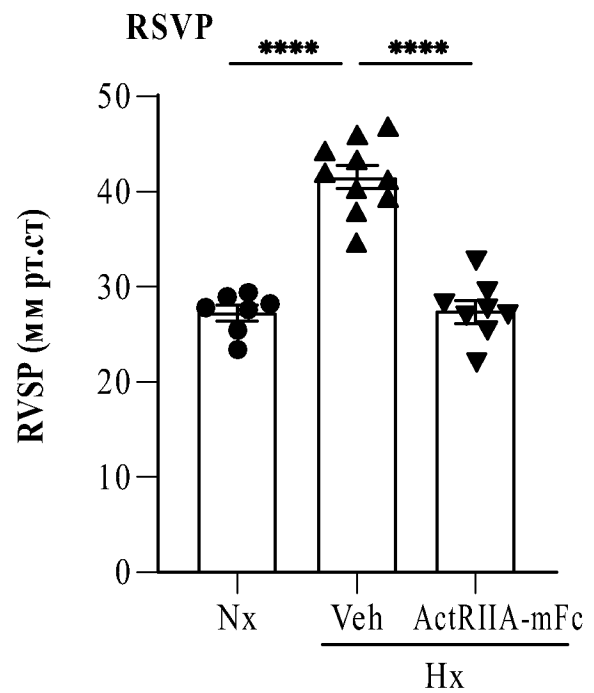
ФИГ.23А



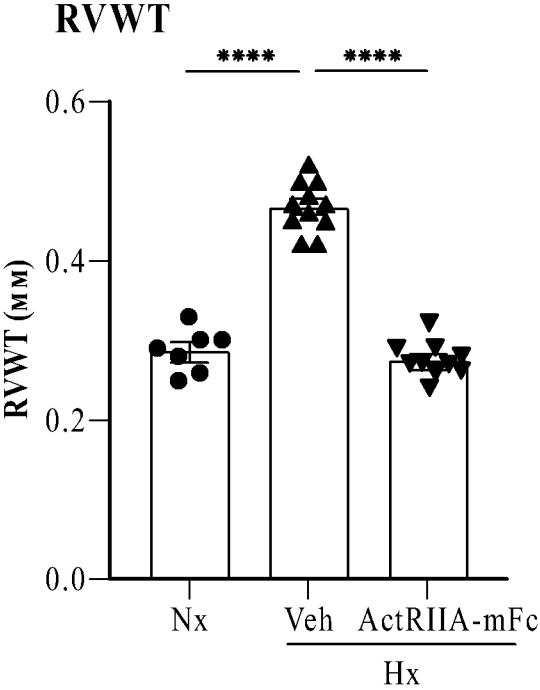
ФИГ.23В



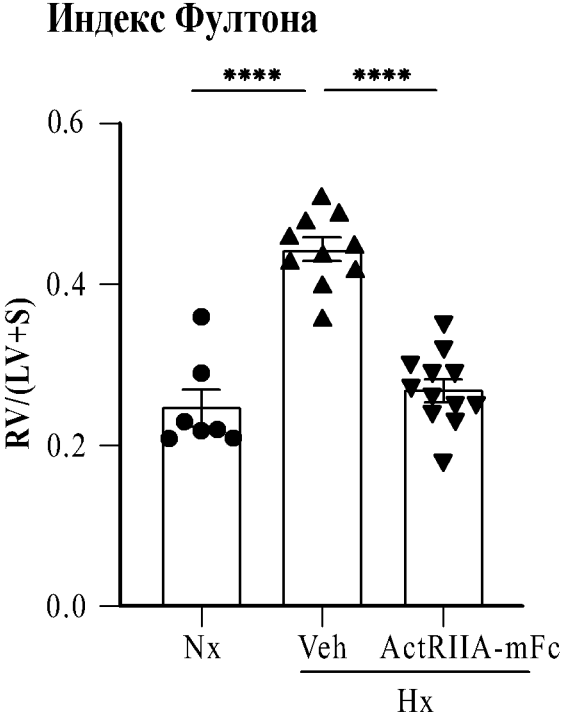
ФИГ.23С



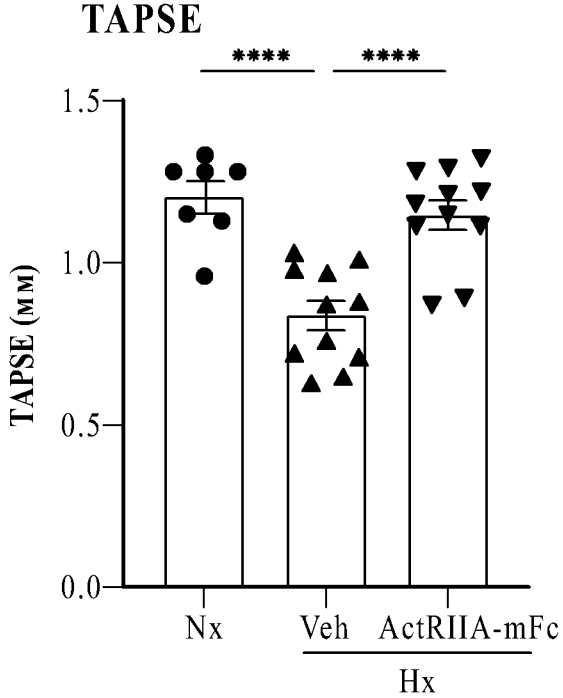
ФИГ.23D



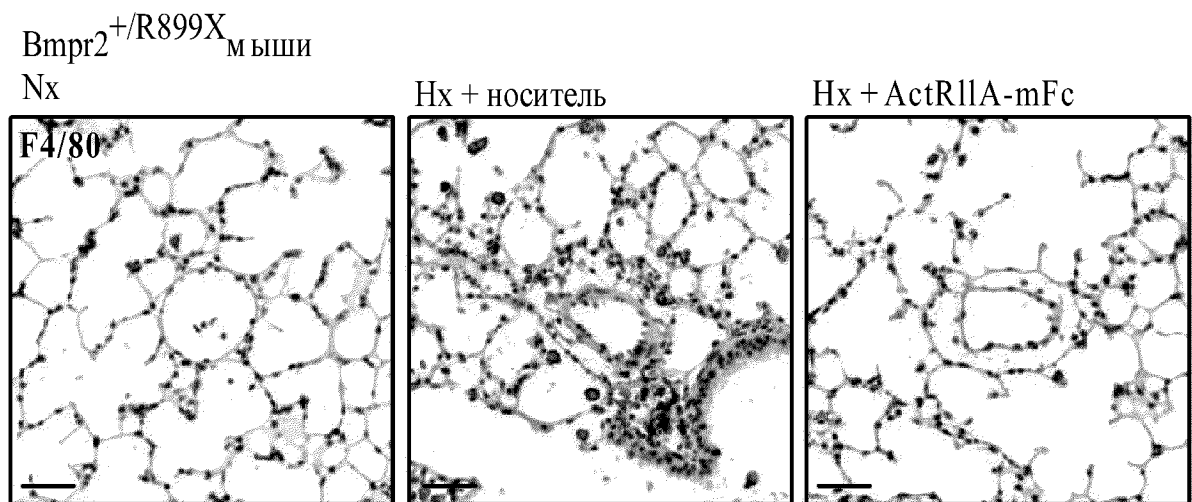
ФИГ.23E



ФИГ.23F



ФИГ.24А



ФИГ.24В

