



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0026435
(43) 공개일자 2023년02월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/17 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/1796 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7001866
(22) 출원일자(국제) 2021년06월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/038482
(87) 국제공개번호 WO 2021/262718
국제공개일자 2021년12월30일
(30) 우선권주장
63/042,722 2020년06월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
악셀레론 파마 인코퍼레이티드
미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 시드니 스트리트 128
(72) 발명자
드 올리베이라 페나, 자네스
미국 02139 매사추세츠주 캠프리지, 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코퍼레이티드 씨/오
런데, 피터
미국 02139 매사추세츠주 캠프리지, 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코퍼레이티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 212 항

(54) 발명의 명칭 ACTRII 단백질 및 이의 용도

(57) 요약

일부 측면들에 있어서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압을 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는, 구체적으로 하나 또는 그 이상의 폐 동맥 고혈압 연관된 합병증을 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 조성물 및 방법에 관계한다.

대표도 - 도1

ActRIIa ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGV EPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
ActRIIb GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLEEC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT

IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEK KDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPEM
IELVKKGCWL DDFNICYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA

EVTQPTSNPV TPKPP 서열 식별 번호:2
GGPEVTYEPP PTAPT 서열 식별 번호:31

(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 9/12 (2018.01)
C07K 14/71 (2013.01)

(72) 발명자

조쉬, 사친드라

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지, 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코퍼레이티드 씨/오

리, 강

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지, 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코퍼레이티드 씨/오

안드레, 패트릭

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지, 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코퍼레이티드 씨/오

쿠마르, 라빈드라

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지, 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코퍼레이티드 씨/오

(30) 우선권주장

63/084,409	2020년09월28일	미국(US)
63/112,513	2020년11월11일	미국(US)
63/188,141	2021년05월13일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

폐 동맥 고혈압 (PAH)의 치료 방법에 있어서, 이 방법은 치료요법적으로 효과량의 ActRII 폴리펩티드 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 중 임의의 하나에서 시작하고, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 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, 또는 135 중 임의의 하나에서 끝나는 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 0.1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg의 투여 범위로 투여되며, 이때 전술한 폴리펩티드의 투여로 다음 혈액학적 또는 기능적 매개변수들 중 하나 또는 그 이상이 변화가 초래되는, 방법: a. 폐 맥관 저항성의 감소 (PVR); b. 6-분 보행 거리 (6MWD)의 증가; c. N-말단 프로 B-유형 나트륨이뇨성 펩티드 (NT-proBNP) 수준의 감소; d. 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 진행의 예방 또는 감소; e. 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 퇴행 촉진 또는 증가; f. 우심실 기능의 개선; g. 폐 동맥압의 개선; 및/또는 h. 평균 우심방 압력의 개선.

청구항 2

폐 동맥 고혈압의 하나 또는 그 이상의 합병증을 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 있어서, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 중 임의의 하나에서 시작하고, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 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, 또는 135 중 임의의 하나에서 끝나는 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 0.1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg의 투여 범위로 투여되며, 이때 전술한 폴리펩티드의 투여로 다음 혈액학적 또는 기능적 매개변수들 중 하나 또는 그 이상이 변화가 초래되는, 방법: a. 폐 맥관 저항성의 감소 (PVR); b. 6-분 보행 거리 (6MWD)의 증가; c. N-말단 프로 B-유형 나트륨이뇨성 펩티드 (NT-proBNP) 수준의 감소; d. 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 진행의 예방 또는 감소; e. 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 퇴행 촉진 또는 증가; f. 우심실 기능의 개선; g. 폐 동맥압의 개선; 및/또는 h. 평균 우심방 압력의 개선.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 이때 폐 동맥 고혈압의 하나 또는 그 이상의 합병증은 폐동맥의 평활근 및/또는 내피 세포 증식, 폐 동맥의 혈관신생, 호흡곤란, 흉통, 폐 맥관 재형성, 우심실 비대, 및 폐 섬유증으로 구성된 군에서 선택된, 방법.

청구항 4

폐 동맥 고혈압 (PAH)의 치료 방법에 있어서, 이 방법은 치료요법적으로 효과량의 ActRII 폴리펩티드의 투여 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 잔기 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작되고, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 잔기 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, 또는 135 중 임의의 하나에서 끝나는 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제 1 기간 동안 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 전술한 폴리펩티드를 제 1 투여하고, 그리고 제 2 기간 동안 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 전술한 폴리펩티드를 후속적으로 제 2 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서에 있어서, 이때 전술한 폴리펩티드의 투여로 다음 혈액학적 또는 기능적 매개변수들 중 하나

또는 그 이상에서 변화가 초래되는, 방법:

- a. 폐 맥관 저항성 (PVR)의 감소;
- b. 6-분 보행 거리 (6MWD)의 증가;
- c. N-말단 프로 B-유형 나트륨이뇨성 펩티드 (NT-proBNP) 수준의 감소;
- d. 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 진행의 예방 또는 감소;
- e. 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 퇴행 촉진 또는 증가;
- f. 우심실 기능 개선;
- g. 폐 동맥압 개선; 그리고
- h. 평균 폐 동맥압 개선.

청구항 6

청구항 1-5 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법 해당 환자의 PVR이 감소되는, 방법.

청구항 7

청구항 1-6 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법 해당 환자의 PVR이 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소되는, 방법.

청구항 8

청구항 1-7 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 PVR이 적어도 20% 감소되는, 방법.

청구항 9

청구항 4-8 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 PVR의 감소는 평균 폐 동맥압의 감소 결과인, 방법.

청구항 10

청구항 1-9 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 6-분 보행 거리가 증가되는, 방법.

청구항 11

청구항 1-10 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 6-분 보행 거리가 적어도 10 미터 (예를 들자면, 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 또는 more than 400 미터) 증가되는, 방법.

청구항 12

청구항 1-11 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 6-분 보행 거리가 적어도 30 미터 증가되는, 방법.

청구항 13

청구항 1-12 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자에서 NT-proBNP 수준이 감소되는 방법.

청구항 14

청구항 1-13 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자에서 NT-proBNP 수준이 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 적어도 80%) 감소되는 방법.

청구항 15

청구항 1-14 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자에서 NT-proBNP 수준이 적어도 30% 감소되는 방법.

청구항 16

청구항 1-15 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 NT-proBNP 수준 정상 수준으로 감소되는, 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 이때 NT-proBNP의 정상 수준은 <100 pg/ml인, 방법.

청구항 18

청구항 1-17 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 WHO에서 인정하는 바와 같이 폐 고혈압 기능 등급의 진행을 방지하거나, 또는 감소시키는, 방법.

청구항 19

청구항 1-18 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 WHO에서 인정하는 바와 같이 기능 등급 I 에서 등급 II의 폐 고혈압으로 폐 고혈압 기능 등급의 진행을 방지하거나, 또는 감소시키는, 방법.

청구항 20

청구항 1-18 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 WHO에서 인정하는 바와 같이 기능 등급 II 에서 등급 III의 폐 고혈압으로 폐 고혈압 기능 등급의 진행을 방지하거나, 또는 감소시키는, 방법.

청구항 21

청구항 1-18 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 WHO에서 인정하는 바와 같이 기능 등급 III 에서 등급 IV의 폐 고혈압으로 폐 고혈압 기능 등급의 진행을 방지하거나, 또는 감소시키는, 방법.

청구항 22

청구항 1-17 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급의 퇴행을 촉진 또는 증가시키는, 방법.

청구항 23

청구항 1-17 및 22 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 세계보건기구(WHO)에서 인정한 등급 IV 에서 등급 III의 폐 고혈압으로 폐 고혈압 기능 등급의 퇴행을 촉진 또는 증가시키는, 방법.

청구항 24

청구항 1-17 및 22 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 세계보건기구(WHO)에서 인정한 등급 III에서 등급 II의 폐 고혈압으로 폐 고혈압 기능 등급의 퇴행을 촉진 또는 증가시키는, 방법.

청구항 25

청구항 1-17 및 22 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 세계보건기구(WHO)에서 인정한 등급 II 에서 등급 I의 폐 고혈압으로 폐 고혈압 기능 등급의 퇴행을 촉진 또는 증가시키는, 방법.

청구항 26

청구항 1-25 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 환자의 우심실 기능을 향상시키는, 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 이때 상기 우심실 기능 개선은 우심실 분획 면적 변화의 증가로 인한 것인, 방법.

청구항 28

청구항 26에 있어서, 이때 상기 우심실 기능 개선은 우심실 비대 감소로 인한 것인, 방법.

청구항 29

청구항 26에 있어서, 이때 상기 우심실 기능 개선은 박출 분율의 증가로 인한 것인, 방법.

청구항 30

청구항 26에 있어서, 이때 상기 우심실 기능 개선은 우심실 분획 면적 변화 및 박출 분율의 증가로 인한 것인, 방법.

청구항 31

청구항 1-30 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자의 폐 동맥압을 개선시키는, 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 이때 상기 폐 동맥압 개선은 평균 폐 동맥압 (mPAP)의 감소인, 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 mPAP가 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소되는, 방법.

청구항 34

청구항 32에 있어서, 이때 상기 방법으로 상기 환자에서 mPAP가 적어도 3 mmHg (예를 들자면, 적어도 3, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 또는 25 mmHg) 감소되는, 방법.

청구항 35

청구항 1-34 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 상기 환자에서 평균 우측 대동맥압 (mRAP)을 개선시키는, 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 이때 mRAP에서 개선은 mRAP에서 감소인, 방법.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 mRAP가 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소되는, 방법.

청구항 38

청구항 35에 있어서, 이때 상기 방법으로 상기 환자에서 mRAP가 적어도 1 mmHg (예를 들자면, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15 mmHg) 감소되는, 방법.

청구항 39

청구항 1-38 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자의 폐 맥관 저항(PVR)은 3 우드 유닛(Wood Units) 이상인, 방법.

청구항 40

청구항 1-39 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자의 6-분 보행 거리는 150 ~ 500 미터인, 방법.

청구항 41

청구항 1-40 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 건강한 환자와 비교하였을 때, 상승된 NT-proBNP 수준을 보유하고 있는, 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 이때 상기 환자의 NT-proBNP 수준은 적어도 100 pg/mL (예를 들자면, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000, 3000, 5000, 10,000, 15,000, 또는 20,000 pg/mL)인, 방법.

청구항 43

청구항 1-42 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 건강한 환자와 비교하였을 때, 상승된 뇌 나트륨이뇨성 펩티드 (BNP) 수준을 보유하고 있는, 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 이때 상기 환자의 BNP 수준은 적어도 100 pg/mL (예를 들자면, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000, 3000, 5000, 10,000, 15,000, 또는 20,000 pg/mL)인, 방법.

청구항 45

청구항 43 또는 청구항 44에 있어서, 이때 상기 방법으로 환자의 BNP 수준은 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 적어도 80%) 감소되는, 방법.

청구항 46

청구항 43-45 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 BNP 수준이 정상 수준으로 (가령, <100 pg/ml) 감소되는, 방법.

청구항 47

청구항 1-46 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 다음으로 구성된 군에서 선택된 평균 폐 동맥압 (mPAP)을 보유하는, 방법:

- a. 적어도 20 mmHg의 mPAP;
- b. 적어도 25 mmHg의 mPAP;
- c. 적어도 30 mmHg의 mPAP;
- d. 적어도 35 mmHg의 mPAP;
- e. 적어도 40 mmHg의 mPAP;
- f. 적어도 45 mmHg의 mPAP; 그리고
- g. 적어도 50 mmHg의 mPAP.

청구항 48

청구항 1-46 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 다음으로 구성된 군에서 선택된 평균 우측 대동맥압 (mRAP)을 보유하는, 방법:

- a. 적어도 5 mmHg의 mRAP;
- b. 적어도 6 mmHg의 mRAP;
- c. 적어도 8 mmHg의 mRAP;
- d. 적어도 10 mmHg의 mRAP;
- e. 적어도 12 mmHg의 mRAP;
- f. 적어도 14 mmHg의 mRAP; 그리고
- g. 적어도 16 mmHg의 mRAP.

청구항 49

청구항 1-48 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 PAH는 특발성 폐 동맥 고혈압 (PAH)인, 방법.

청구항 50

청구항 1-48 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 PAH는 유전적 PAH인, 방법.

청구항 51

청구항 1-48 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 PAH는 약물- 또는 독소-유도된 PAH인, 방법.

청구항 52

청구항 1-48 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 PAH는 셉트(shunt) 재건 후 적어도 1 년 후 단순, 선천적 전신-대-폐 셉트와 연관된 PAH인, 방법.

청구항 53

청구항 1-52 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 세계 보건 기구의 기능 등급화 체계에 따른 기능 등급 II 또는 등급 III 폐 고혈압을 보유하고 있는, 방법.

청구항 54

청구항 1-52 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 세계 보건 기구의 기능 등급화 체계에 따른 기능 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV의 폐 고혈압을 보유하고 있는, 방법.

청구항 55

청구항 1-52 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 세계 보건 기구의 기능 등급화 체계에 따른 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 보유하고 있는, 방법.

청구항 56

청구항 1-55 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자에서 무이식 생존율을 증가시키는, 방법.

청구항 57

청구항 56에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자에서 무이식 생존율이 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 증가되는, 방법.

청구항 58

청구항 1-57 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자에서 우심실 비대를 감소시키는, 방법.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자에서 우심실 비대가 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소되는, 방법.

청구항 60

청구항 1-59 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자에서 평활근 비대를 감소시키는, 방법.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자에서 평활근 비대를 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소시키는, 방법.

청구항 62

청구항 1-61 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자에서 폐 세동맥 근육질을 감소시키는, 방법.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자에서 폐 세동맥 근육질을 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소시키는, 방법.

청구항 64

청구항 1-63 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자의 운동 능력을 증가시키는, 방법.

청구항 65

청구항 1-64 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 해당 환자의 Borg 호흡곤란 지수 (BDI)를 낮추는, 방법.

청구항 66

청구항 65에 있어서, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 BDI는 적어도 0.5 지수 포인트(예를 들자면, 적어도 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, 또는 10 지수 포인트) 감소되는, 방법.

청구항 67

청구항 1-66 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 신장 기능이 감소된, 방법.

청구항 68

청구항 1-67 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 신장 기능을 더 개선시키는, 방법.

청구항 69

청구항 1-68 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 폐 동맥 고혈압의 임상적 악화를 지연시키는, 방법.

청구항 70

청구항 69에 있어서, 이때 상기 방법은 폐 고혈압의 경우 세계 보건 기구의 기능 등급화 체계에 폐 동맥 고혈압의 임상적 악화를 지연시키는, 방법.

청구항 71

청구항 1-70 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 폐 동맥 고혈압과 연관된 하나 또는 그 이상의 합병증에 관한 입원 위험이 감소되는, 방법.

청구항 72

청구항 1-71 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 폐 동맥 고혈압과 연관된 하나 또는 그 이상의 합병증에 대한 이환율 위험이 감소되는, 방법.

청구항 73

청구항 72에 있어서, 이때 상기 이환율은 다음중 하나 또는 그 이상에서 변화를 포함하는, 방법:

- a. 폐 및/또는 심장 이식에 대한 필요성 증가;
- b. PAH에 대해 알려진 치료법으로 구제 요법을 시작해야 하는 경우;
- c. 프로스타시클린을 적어도 10% 증가시킬 필요가 있는 경우;
- d. 동맥 중격절개술의 필요;
- e. 적어도 24 시간 동안 PAH-특정 입원; 그리고
- f. PAH의 악화.

청구항 74

청구항 73에 있어서, 이때 PAH의 악화는 WHO 기능 등급의 악화 및 6MWD의 적어도 15% 감소를 포함하는, 방법.

청구항 75

청구항 1-75 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법으로 폐 동맥 고혈압과 연관된 사망 위험이 감소되는, 방법.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 이때 상기 방법으로 폐 동맥 고혈압과 연관된 사망 위험이 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소되는, 방법.

청구항 77

청구항 1-76 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자의 헤모글로빈 수준은 >8 내지 <15 g/dl인, 방법.

청구항 78

청구항 1-76 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 해당 환자의 헤모글로빈 수준은 <18 g/dl인, 방법.

청구항 79

청구항 1-78 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 80

청구항 1-78 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 81

청구항 1-78 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 82

청구항 79-81 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 융합 단백질인, 방법.

청구항 83

청구항 82에 있어서, 이때 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 IgG1 면역글로불린의 Fc 도메인인, 방법.

청구항 84

청구항 82 또는 83에 있어서, 이때 상기 Fc 융합 단백질은 ActRII 폴리펩티드 도메인과 상기 면역글로불린의 Fc 도메인 사이에 위치한 링커 도메인을 더 포함하는, 방법.

청구항 85

청구항 84에 있어서, 이때 상기 링커 도메인은 다음으로 구성된 군에서 선택된, 방법: TGGG (서열 식별 번호: 20), TGGGG (서열 식별 번호: 18), SGGGG (서열 식별 번호: 22), GGGGS (서열 식별 번호: 22), GGG (서열 식별 번호: 16), GGGG (서열 식별 번호: 17), 및 SGGG (서열 식별 번호: 21).

청구항 86

청구항 1-85 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 87

청구항 1-87 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 41의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 88

청구항 1-79 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 89

청구항 1-79 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 90

청구항 1-89 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 동결건조된, 방법.

청구항 91

청구항 1-90 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 가용성인, 방법.

청구항 92

청구항 1-91 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 상기 환자에게 피하 주사를 이용하여 투여되는, 방법.

청구항 93

청구항 1-92 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 상기 환자에게 매 3주 마다 투여되는, 방법.

청구항 94

청구항 1-92 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 상기 환자에게 매 4 주 마다 투여되는, 방법.

청구항 95

청구항 1-94 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 동종이량체 단백질 복합체의 일부분인, 방법.

청구항 96

청구항 1-95 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 당화된, 방법.

청구항 97

청구항 1-96 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 중국 햄스터 난소 세포에서 발현됨으로써 획득 가능한 당화 패턴을 보유하는, 방법.

청구항 98

청구항 1-97 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 액티빈 A, 액티빈 B, 및 GDF11로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 결합하는, 방법.

청구항 99

청구항 1-97 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 액티빈 및/또는 GDF11에 결합하는, 방법.

청구항 100

청구항 98 또는 99에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의

리간드에 더 결합하는, 방법: BMP10, GDF8, 및 BMP6.

청구항 101

청구항 1-100 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 0.1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg의 투여분량으로 투여되는, 방법.

청구항 102

청구항 1-101 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 0.3 mg/kg의 투여분량으로 투여되는, 방법.

청구항 103

청구항 1-101 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 0.7 mg/kg의 투여분량으로 투여되는, 방법.

청구항 104

청구항 1-103 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 환자에게 추가 활성제 및/또는 지지 요법을 더 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 105

청구항 104에 있어서, 이때 상기 추가 활성제 및/또는 지지 요법은 베타-차단제, 안지오텐신- 전환 효소 억제제 (ACE 억제제), 안지오텐신 수용체 차단제 (ARBs), 이노제, 지질-저하 약물, 엔도텔린 차단제, PDE5 억제제, 프로스타시클린, 또는 좌심실 보조 장치 (LVAD)로 구성된 군에서 선택된, 방법:

청구항 106

청구항 104에 있어서, 이때 상기 추가 활성제 및/또는 지지 요법은 다음으로 구성된 군에서 선택된, 방법: 프로스타시클린 및 그의 유도체 (가령, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐 및 일로프로스트); 프로스타시클린 수용체 항진제 (가령, 셀렉시팍); 엔도텔린 수용체 길항제 (가령, 텔린, 암브리센탄, 마씨텐탄, 및 보센탄); 칼슘 채널 차단제 (가령, 아미로디핀, 딜티아젠프 및 니페디핀); 항응고제 (가령, 와르파린); 이노제; 산소 요법; 심방중격절개술; 폐 혈전내막절제술; 포스포디에스테라제 유형 5 억제제 (가령, 실테나필과 타다라필); 가용성 구아닐산 고리화효소의 활성화제 (가령, 시나시구아트와 리오시구아트); ASK-1 억제제 (가령, CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-나프토티[1,2,3-데]퀴놀린-2,7-디온, NQDI-1; 2-티옥소-티아졸리딘, 5-브로모-3-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일리덴)-1,3-디하이드로-인돌-2-온); NF-κB 길항제 (가령, dh404, CDDO-에폭시드; 2,2-디플루오로프로피온아미드; C28 이미다졸 (CDDO-Im); 2-시아노-3,12-디옥솔린-1,9-디엔-28-오산 (CDDO); 3-아세틸올레아놀산; 3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸옥시올레아놀산; SZC014; SZC015; SZC017; 올레아놀산의 PEG화 유도체; 3-O-(베타-D-글루코피라노실) 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1→3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1→2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1→3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1→2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[α-L-람노피라노실-(1→3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[알파-L-람노피라노실-(1→3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 28-O-β-D-글루코피라노실-올레아놀산; 3-O-β-D-글루코피라노실 (1→3)-β-D-글루코피라노시드론산 (CS1); 올레아놀산 3-O-β-D-글루코피라노실 (1→3)-β-D-글루코피라노시드론산 (CS2); 메틸 3,11-디옥솔린-12-엔-28-올레이트 (DIOXOL); ZCVI₄ -2; 벤질 3-테하이드록시-1,2,5-옥사디아졸로[3',4':2,3]올리놀레이트); 좌심실 보조 장치 (LVAD), 또는 폐 및/또는 심장 이식.

청구항 107

청구항 1-103 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 포스포디에스테라아제 유형 5 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제, 프로스타시클린 수용체 효현제, 및 엔도텔린 수용체 길항제로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 작용제로 치료받았던, 방법.

청구항 108

청구항 107에 있어서, 이때 상기 하나 또는 그 이상의 작용제는 다음으로 구성된 군에서 선택된, 방법: 보센탄,

실테나필, 베라프로스트, 마시텐탄, 셀렉시팍, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐, 일로프로스트, 암브리센탄, 및 타다라필.

청구항 109

청구항 1-108 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 포스포디에스테라아제 유형 5 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제, 프로스타시클린 수용체 효현제, 및 엔도텔린 수용체 길항제로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 작용제를 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 110

청구항 109에 있어서, 이때 상기 하나 또는 그 이상의 작용제는 다음으로 구성된 군에서 선택된, 방법: 보센탄, 실테나필, 베라프로스트, 마시텐탄, 셀렉시팍, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐, 일로프로스트, 암브리센탄, 및 타다라필.

청구항 111

청구항 1-110 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 상기 폴리펩티드의 투여-전, 하나 또는 그 이상의 혈관확장제로 치료받았던, 방법.

청구항 112

청구항 1-111 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 하나 또는 그 이상의 혈관확장제의 투여를 더 포함하는, 방법.

청구항 113

청구항 111 또는 112에 있어서, 이때 상기 하나 또는 그 이상의 혈관확장제는 프로스타시클린, 에포프로스테놀, 및 실테나필로 구성된 군에서 선택된, 방법.

청구항 114

청구항 113에 있어서, 이때 상기 혈관확장제는 프로스타시클린인, 방법.

청구항 115

청구항 1-114 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 환자는 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제를 제공받았던, 방법.

청구항 116

청구항 115에 있어서, 이때 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제는 다음으로 구성된 군에서 선택된, 방법: 프로스타시클린 및 이의 유도체 (가령, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐 및 일로프로스트); 프로스타시클린 수용체 항진제 (가령, 셀렉시팍); 엔도텔린 수용체 길항제 (가령, 텔린, 암브리센탄, 마시텐탄, 및 보센탄); 칼슘 채널 차단제 (가령, 암로디핀, 딜티아젠프 및 니페디핀; 항응고제 (가령, 와르파린); 이뇨제; 산소요법; 심방중격절개술; 폐 혈전내막절제술; 포스포디에스테라아제 유형 5 억제제 (가령, 실테나필과 타다라필); 가용성 구아닐산 고리화효소의 활성화제 (가령, 시나시구아트와 리오시구아트); ASK-1 억제제 (가령, CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-나프토[1,2,3-데]퀴닐린-2,7-디온, NQDI-1; 2-티옥소-티아졸리딘, 5-브로모-3-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일리덴)-1,3-디하이드로-인돌-2-온); NF- κ B 길항제 (가령, dh404, CDDO-에폭시드; 2,2-디플루오로프로피온아미드; C28 이미다졸 (CDDO-Im); 2-시아노-3,12-디옥솔린-1,9-디엔-28-오산 (CDDO); 3-아세틸올레아놀산; 3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸옥시올레아놀산; SZC014; SZC015; SZC017; 올레아놀산의 PEG화 유도체; 3-O-(베타-D-글루코피라노실) 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1 $\rightarrow$ 3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1 $\rightarrow$ 2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1 $\rightarrow$ 3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1 $\rightarrow$ 2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[a-L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[알파-L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 28-O- β -D-글루코피라노실-올레아놀산; 3-O- β -D-글루코피라노실

(1→3)-β-D-글루코피라노시두론산 (CS1); 올레아놀산 3-O-β-D-글루코피라노실 (1→3)-β-D-글루코피라노시두론산 (CS2); 메틸 3,11-디옥솔린-12-엔-28-올레이트 (DIOXOL); ZCVI₄ -2; 벤질 3-테하이드록시-1,2,5-옥사디아졸로[3',4':2,3]올리놀레이트); 좌심실 보조 장치 (LVAD), 또는 폐 및/또는 심장 이식.

청구항 117

청구항 1-116 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 상기 환자에게 다음으로 구성된 군에서 선택된 일정으로 투여되는, 방법: 매주 마다, 매 2주 마다, 매 3주 마다, 및 매 4주마다 .

청구항 118

청구항 102 또는 청구항 103에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 상기 환자에게 매 3주 마다 투여되는, 방법.

청구항 119

환자의 폐 동맥 고혈압과 연관된 심폐 리모델링을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하고, 이때 전술한 방법 심장 리모델링을 늦추고 및/또는 심장 리모델링을 역전시키는, 방법.

청구항 120

청구항 119에 있어서, 이때 심장 리모델링의 역전은 지속된 역전인, 방법.

청구항 121

청구항 119 또는 청구항 120에 있어서, 이때 상기 심폐 리모델링은 심실 리모델링인, 방법.

청구항 122

청구항 121에 있어서, 이때 상기 심실 리모델링은 좌심실 리모델링인, 방법.

청구항 123

청구항 121에 있어서, 이때 상기 심실 리모델링은 우심실 리모델링인, 방법.

청구항 124

청구항 119-123 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 심폐 리모델링은 심실 확장인, 방법.

청구항 125

청구항 4에 있어서, 이때 상기 제 1 기간은 적어도 3 주인, 방법.

청구항 126

청구항 4에 있어서, 이때 상기 제 2 기간은 적어도 3 주인, 방법.

청구항 127

청구항 4에 있어서, 이때 상기 제 2 기간은 적어도 21 주인, 방법.

청구항 128

청구항 4에 있어서, 이때 상기 제 2 기간은 적어도 45 주인, 방법.

청구항 129

청구항 4에 있어서, 이때 상기 제 2 기간은 상기 제 1 기간을 초과하는, 방법.

청구항 130

청구항 4에 있어서, 이때 상기 제 2 투여분량은 상기 제 1 투여분량을 초과하는, 방법.

청구항 131

청구항 4에 있어서, 이때 상기 제 1 투여분량은 약 0.2 mg/kg ~ 약 0.4 mg/kg 범위이며, 이어서 제 2 투여분량은 약 0.5 mg/kg ~ 약 0.8 mg/kg 범위인, 방법.

청구항 132

청구항 4에 있어서, 이때 상기 제 1 투여분량은 약 0.3 mg/kg이며, 이어서 제 2 투여분량의 약 0.7 mg/kg인, 방법.

청구항 133

동결건조된 폴리펩티드 및 주사 장치를 포함하는 키트에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작되고, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 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, 또는 135중 임의의 하나에서 끝나는 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 ActRII 폴리펩티드인, 키트.

청구항 134

청구항 133에 있어서에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 135

청구항 133에 있어서 또는 134에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 136

청구항 133-135 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 137

청구항 133-136 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 138

청구항 133-137 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열로 구성된 폴리펩티드인, 키트.

청구항 139

청구항 133에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 140

청구항 133 또는 청구항 139에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 141

청구항 133, 139, 또는 140 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 142

청구항 133 또는 139-141 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 143

청구항 133 또는 139-142 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열로 구성된 폴리펩티드인, 키트.

청구항 144

청구항 133에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 145

청구항 133 또는 청구항 144 에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 146

청구항 133, 144, 또는 145 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 147

청구항 133 또는 144-146 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 148

청구항 133 또는 144-147 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열로 구성된 폴리펩티드인, 키트.

청구항 149

청구항 133에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 150

청구항 133 또는 청구항 149에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 151

청구항 133, 149, 또는 150 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 152

청구항 133 또는 149-151 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드인, 키트.

청구항 153

청구항 133 또는 149-152 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열로 구성된 폴리펩티드인, 키트.

청구항 154

청구항 133-153 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 면역글로블린 Fc 도메인을 포함하는 융합 단

백질인, 키트.

청구항 155

청구항 154에 있어서, 이때 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 IgG1 면역글로불린의 Fc 도메인인, 키트.

청구항 156

청구항 154 또는 청구항 155에 있어서, 이때 상기 Fc 융합 단백질은 폴리펩티드 도메인과 상기 면역글로불린의 Fc 도메인 사이에 위치한 링커 도메인을 더 포함하는, 키트.

청구항 157

청구항 156에 있어서, 이때 상기 링커 도메인은 다음으로 구성된 군에서 선택된, 키트: TGGG (서열 식별 번호: 20), TGGGG (서열 식별 번호: 18), SGGGG (서열 식별 번호: 19), GGGGS (서열 식별 번호: 22), GGG (서열 식별 번호: 16), GGGG (서열 식별 번호: 17), 및 SGGG (서열 식별 번호: 21).

청구항 158

청구항 156 또는 청구항 157에 있어서, 이때 상기 링커 도메인은 TGGG (서열 식별 번호: 20)를 포함하는, 키트.

청구항 159

청구항 133-158 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 키트.

청구항 160

청구항 133-159 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는, 키트.

청구항 161

청구항 133-160 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열로 구성된, 키트.

청구항 162

청구항 133-161 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 동종이량체 단백질 복합체의 일부분인, 키트.

청구항 163

청구항 133-162 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 당화된, 키트.

청구항 164

청구항 133-163 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 액티빈 A, 액티빈 B, 및 GDF11로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 결합하는, 키트.

청구항 165

청구항 164에 있어서, 이때 폴리펩티드는 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 더 결합하는, 키트: BMP10, GDF8, 및 BMP6.

청구항 166

청구항 133-163 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 폴리펩티드는 액티빈 및/또는 GDF11에 결합하는, 키트.

청구항 167

청구항 133-166 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 키트는 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 하나 또는 그 이상의 바이알을 포함하는, 키트.

청구항 168

청구항 133-167 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 키트는 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 적어도 2개의 바이알을 포함하는, 키트.

청구항 169

청구항 133-168 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 적어도 2개의 바이알은 동일한 양의 또는 상이한 양의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유할 수 있는, 키트.

청구항 170

청구항 167에 있어서, 이때 상기 바이알은 25mg ~ 60mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는, 키트.

청구항 171

청구항 167에 있어서, 이때 상기 바이알들 중 적어도 하나는 60 mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 172

청구항 167에 있어서, 이때 상기 바이알들 중 적어도 하나는 45mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 173

청구항 167에 있어서, 이때 상기 바이알들 중 적어도 하나는 30mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 174

청구항 167에 있어서, 이때 상기 바이알들 중 적어도 하나는 25mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 175

청구항 167에 있어서, 이때 제 1 바이알은 45mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 60mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 176

청구항 167에 있어서, 이때 제 1 바이알은 30mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 60mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 177

청구항 167에 있어서, 이때 제 1 바이알은 45mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 45mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 178

청구항 167에 있어서, 이때 제 1 바이알은 30mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 45mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 그리고 제 3 바이알은 60mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 179

청구항 167에 있어서, 이때 제 1 바이알은 25mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 45mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 그리고 제 3 바이알은 60mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는, 키트.

청구항 180

청구항 135-179 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 바이알은 2-8 ° 에서 냉장보관되는, 키트.

청구항 181

청구항 133-180 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 주사 장치는 사전-충전된 주사기를 포함하는, 키트.

청구항 182

청구항 133-181 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 주사 장치는 펌프-장치를 포함하는, 키트.

청구항 183

청구항 182에 있어서, 이때 상기 펌프-장치는 전기기계 펌핑 어셈블리를 포함하는, 키트.

청구항 184

청구항 182 또는 183에 있어서, 이때 상기 펌프-장치는 착용식 펌프-장치인, 키트.

청구항 185

청구항 181에 있어서, 이때 상기 사전-충전된 주사기는 재구성 용액을 포함하는, 키트.

청구항 186

청구항 185에 있어서, 이때 상기 재구성 용액은 약제학적으로 수용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는, 키트.

청구항 187

청구항 186에 있어서, 이때 상기 약제학적으로 수용가능한 담체는 다음으로 구성된 군에서 선택된, 키트: 염수 용액, 정제수, 및 주사용 멸균수.

청구항 188

청구항 186에 있어서, 이때 상기 약제학적으로 수용가능한 부형제는 완충제 [예를 들자면, 구연산(일수화물) 및/또는 구연산삼나트륨(탈수화된)], 계면활성제 (예를 들자면, 폴리소르베이트 80), 안정화제 (예를 들자면, 수크로스), 및 동결건조보호제 (예를 들자면, 수크로스)로 구성된 군에서 선택되는, 키트.

청구항 189

청구항 133-188 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 주사 장치는 바이알 어댑터를 포함하는, 키트.

청구항 190

청구항 189에 있어서, 이때 바이알 어댑터는 바이알에 부착할 수 있는, 키트.

청구항 191

청구항 189 또는 청구항 190에 있어서, 이때 상기 바이알 어댑터는 사전-충전된 주사기에 부착될 수 있는, 키트.

청구항 192

청구항 191에 있어서, 이때 상기 사전-충전된 주사기 및 바이알은 해당 바이알 어댑터의 양단에 부착되는, 키트.

청구항 193

청구항 192에 있어서, 이때 상기 재구성 용액은 사전-충전된 주사기에서 바이알로 이동되는, 키트.

청구항 194

청구항 133-193 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 동결건조된 폴리펩티드는 멸균 주사 용액으로 재구성되는, 키트.

청구항 195

청구항 133-194 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 동결건조된 폴리펩티드는 사용 전, 멸균 주사 용액으로 재구성되는, 키트.

청구항 196

청구항 194 또는 청구항 195에 있어서, 이때 상기 재구성 용액은 주사용 멸균수를 포함하는, 키트.

청구항 197

청구항 194-196 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 비-경구로 투여되는, 키트.

청구항 198

청구항 194-196 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 피하 주사를 통하여 투여되는, 키트.

청구항 199

청구항 194-196 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 피내 주사를 통하여 투여되는, 키트.

청구항 200

청구항 194-196 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 근육내 주사를 통하여 투여되는, 키트.

청구항 201

청구항 194-196 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 정맥내 주사를 통하여 투여되는, 키트.

청구항 202

청구항 194-196 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 자가-투여되는, 키트.

청구항 203

청구항 194-201 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 주사 장치를 이용하여 상기 멸균 주사 용액을 투여하는, 키트.

청구항 204

청구항 194-203 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 치료요법적으로 효과량의 투여분량을 포함하는, 키트.

청구항 205

청구항 204에 있어서, 이때 상기 치료요법적으로 효과량의 투여분량은 체중 기반 투여분량을 포함하는, 키트.

청구항 206

청구항 133-205 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 매 3 주 투여되는, 키트.

청구항 207

청구항 133-205 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 멸균 주사 용액은 매 4 주 투여되는, 키트.

청구항 208

청구항 133-207 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 키트를 이용하여 PAH를 치료하는, 키트.

청구항 209

청구항 133-208 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 동결건조된 폴리펩티드의 반감기는 적어도 1, 3, 6, 9, 또는 11 개월인, 키트.

청구항 210

청구항 133-208 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 동결건조된 폴리펩티드의 반감기는 적어도 1, 1.5, 2, 2.5, 또는 3 년인, 키트.

청구항 211

청구항 133-210 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 동결건조된 폴리펩티드는 재구성되는, 키트.

청구항 212

청구항 211에 있어서, 이때 상기 재구성된 폴리펩티드는 적어도 2 시간, 적어도 3 시간, 및 적어도 4 시간로 구성된 군에서 선택된 반감기를 보유하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2020년 6월 23일자로 제출된 미국 가출원 번호 63/042,722; 2020년 9월 28일자 제출된 미국 가출원 번호 63/084,409; 그리고 2021년 5월 13일자로 제출된 미국 가출원 번호 63/188,141을 우선권으로 주장한다. 전술한 출원의 명세서는 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 폐 고혈압(PH)은 폐 동맥, 폐 맥관구조, 폐정맥 및 폐 모세맥관을 비롯하여, 폐 맥관구조의 고혈압을 특징으로 하는 질환이다. 일반적으로, PH는 평균 폐 동맥압 (mPAP)으로써, 휴식 상태에서 ≥ 20 mm Hg이거나, 또는 운동 시 ≥ 30 mm Hg으로 정의된다 [Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68 (2009)]. PH의 주요 증상 중 하나는 호흡 곤란 또는 숨가쁨이며, 기타 증상에는 피로, 어지럼, 졸도, 말초 부종(발, 다리 또는 발목의 부기), 푸르스름한 입술과 피부, 흉통, 협심증, 운동중 가벼운-상기증상, 객담을 수반하지 않은 기침, 빠른 맥박 및 빠른 맥박 및 심계항진이 내포된다. PH는 폐고혈압 환자의 가장 흔한 사망 원인 중 하나인 심부전을 일으키는 심각한 질환일 수 있다. 수술-후 폐고혈압은 많은 유형의 수술이나 또는 시술을 복잡하게 만들 수 있으며, 높은 사망률이 연루된 난제를 제시한다.

[0005] PH는 병태생리학적 기전, 임상적 현시, 및 치료적 접근에서 유사성을 공유하는, 이 질환의 상이한 현시들을 기반으로 그룹화시킬 수 있다[Simonneau et al., JACC 54(1):S44-54 (2009)]. PH의 임상 분류는 1973년에 처음 제안되었으며, 최근 업데이트된 임상 분류는 2018년 세계보건기구(WHO)에서 승인되었다. 업데이트된 PH 임상 분류에 따르면, PH의 5가지 주요 그룹이 있다: 폐 동맥 췌기압(PAWP) ≤ 15 mm Hg를 특징으로 하는 폐 동맥 고혈압(PAH); PAWP >15 mmHg를 특징으로 하는 좌심장 질환(폐정맥 고혈압 또는 울혈성 심부전으로도 알려짐)으로 인한 PHPH; 폐 질환 및/또는 저산소증으로 인한 PH; 폐 동맥 폐쇄로 인한 PH; 그리고 상세 불명 및/또는 다인성 병인으로 인한 PH [Simonneau et al., JACC 54(1):S44-54 (2009); Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68 (2009)]. PAH는 PAH의 가족력이나 확인된 위험인자가 없는 경우의 특발성 PAH (IPAH), 산발성 질환; 유전적 PAH; 약물 및 독소에 의해 유도된 PAH; 결합 조직 질환, HIV 감염, 문맥 고혈압, 선천성 심장 질환, 주혈흡충증, 및 만성 용혈성 빈혈; 그리고 신생아의 지속적인 PH와 연관된 PAH [Simonneau et al., (2019) Eur Respir J: 53:1801913]로 추가 분류된다. 다양한 유형의 PH를 진단하려면, 일련의 테스트가 필요하다.

[0006] 일반적으로, PH 치료는 PH의 원인 또는 분류에 따라 달라진다. PH가 알려진 약물이나 의학적 병태에 의해 유발되는 경우, 이는 부차적 PH로 알려져 있으며, 이의 치료는 일반적으로 기저 질환을 표적으로 한다. 그룹 2 폐 고혈압 (예를 들자면, 정맥 고혈압)의 치료는 일반적으로 이뇨제, 베타 차단제 및 ACE 억제제를 투여하거나, 또는 승모판 또는 대동맥 판막을 수리 또는 교체함으로써 좌심실 기능을 최적화하는 것과 관련된다. PAH 치료요법제에는 폐 혈관확장제, 디곡신(digoxin), 이뇨제, 항응고제, 및 산소 요법이 내포도니다. 폐 혈관확장제는 프로스타시클린 경로 (예를 들자면, 정맥 내 에포프로스테놀, 피하 또는 정맥 내 트레프로스티닐, 흡입용 일로프 로스트를 비롯한 프로스타시클린), 산화 질소 경로 (예를 들자면, 실테나필 및 타다라필을 비롯한, 포스포디에

스테라아제-5 억제제), 및 엔도텔린-1 경로 (예를 들자면, 경구 보센탄 및 경구 암브리센탄을 비롯한, 엔도텔린 수용체 길항제)를 비롯한, 상이한 경로들을 표적으로 한다 [Humbert, M. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 179:650-6 (2009); Hill et al., Respiratory Care 54(7):958-68 (2009)]. 그러나, 현재 치료요법제들은 PH에 대한 치료법을 제공하지 않으며, 많은 PH 환자들에서 관찰되는 기저 맥관 재형성 및 혈관 근육화를 직접적으로 치료하지 못한다.

[0007] 폐 고혈압을 치료하기 위한 효과적인 치료요법제에 대한 요구는 여전히 충족되지 않고 높다. 따라서, 본원의 목적은 PH를 치료, 예방하고, 및/또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법, 구체적으로 하나 또는 그 이상의 PH-연합된 합병증을 치료, 예방하고, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 발명의 요약

[0009] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 치료요법적으로 효과량의 ActRII 폴리펩티드 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 중 임의의 하나에서 시작하고, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 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, 또는 135 중 임의의 하나에서 끝나는 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 0.1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg의 투여 범위로 투여되며, 이때 전술한 폴리펩티드의 투여로 다음 혈액학적 또는 기능적 매개변수들 중 하나 또는 그 이상의 변화가 초래된다: 폐 맥관 저항성의 감소 (PVR); 6-분 보행 거리 (6MWD)의 증가; N-말단 프로 B-유형 나트륨이뇨성 펩티드 (NT-proBNP) 수준의 감소; 세계보건기구 (WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 진행의 예방 또는 감소; 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 퇴행 촉진 또는 증가; 우심실 기능의 개선; 폐 동맥압의 개선; 및/또는 평균 우심방 압력의 개선.

[0010] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압의 하나 또는 그 이상의 합병증을 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 중 임의의 하나에서 시작하고, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 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, 또는 135 중 임의의 하나에서 끝나는 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 0.1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg의 투여 범위로 투여되며, 이때 전술한 폴리펩티드의 투여로 다음 혈액학적 또는 기능적 매개변수들 중 하나 또는 그 이상의 변화가 초래된다: 폐 맥관 저항성의 감소 (PVR); 6-분 보행 거리 (6MWD)의 증가; N-말단 프로 B-유형 나트륨이뇨성 펩티드 (NT-proBNP) 수준의 감소; 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 진행의 예방 또는 감소; 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 퇴행 촉진 또는 증가; 우심실 기능의 개선; 폐 동맥압의 개선; 및/또는 평균 우심방 압력의 개선. 일부 구체예들에서, 폐 동맥 고혈압의 하나 또는 그 이상의 합병증은 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 폐동맥의 평활근 및/또는 내피 세포 증식, 폐 동맥의 혈관신생, 호흡곤란, 흉통, 폐 맥관 재형성, 우심실 비대, 및 폐 섬유증.

[0011] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 치료요법적으로 효과량의 ActRII 폴리펩티드의 투여 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 잔기 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작되고, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 잔기 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, 또는 135 중 임의의 하나에서 끝나는 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제 1 기간 동안 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 전술한 폴리펩티드를 제 1 투여하고, 그리고 제 2 기간 동안 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 전술한 폴리펩티드를 후속적으로 제 2 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 전술한 폴리펩티드의 투여로 다음 혈액학적 또는 기능적 매개변수들 중 하나 또는 그 이상의 변화가 초래된다: 폐 맥관 저항성 (PVR)의 감소; 6-분 보행 거리 (6MWD)의 증가; N-말단 프로 B-유형 나트륨이뇨성 펩티드

드 (NT-proBNP) 수준의 감소; 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐 고혈압의 기능 등급 진행의 예방 또는 감소; 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 퇴행의 촉진 또는 증가; 우심실 기능 개선; 폐 동맥압 개선; 그리고 평균 폐 동맥압 개선. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 기간은 적어도 3 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 기간은 적어도 3 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 기간은 적어도 21 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 기간은 적어도 45 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 기간은 상기 제 1 기간을 초과한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 투여분량은 상기 제 1 투여분량을 초과한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 투여분량의 범위는 약 0.2 mg/kg ~ 약 0.4 mg/kg이며, 이어서 제 2 투여분량의 범위는 약 0.5 mg/kg ~ 약 0.8 mg/kg이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 투여분량은 약 0.3 mg/kg이며, 이어서 제 2 투여분량은 약 0.7 mg/kg이다.

[0012] 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 PVR이 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 PVR은 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 PVR은 적어도 20% 감소된다. 일부 구체예들에서, PVR의 감소는 평균 폐 동맥압이 감소된 결과다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 6-분 보행 거리가 증가된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 6-분 보행 거리는 적어도 10 미터 (예를 들자면, 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300 미터, 또는 400 미터 이상) 증가된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 6-분 보행 거리는 적어도 30 미터 증가된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자에서 NT-proBNP 수준은 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자에서 NT-proBNP 수준은 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 적어도 80%) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자에서 NT-proBNP 수준은 적어도 30% 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 NT-proBNP 수준은 정상 수준으로 감소된다. 일부 구체예들에서, NT-proBNP의 정상 수준은 <100 pg/ml이다.

[0013] 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 폐 고혈압의 기능 등급 진행의 예방 또는 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에 의해 인지되는 바와 같이, 폐 고혈압 기능 등급에서 기능 등급 I에서 기능 등급 II의 폐 고혈압으로의 진행을 방지하거나 또는 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에 의해 인지되는 바와 같이, 폐 고혈압 기능 등급에서 기능 등급 II에서 기능 등급 III의 폐 고혈압으로의 진행을 방지하거나 또는 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에 의해 인지된 바와 같이, 폐 고혈압 기능 등급에서 기능 등급 III에서 기능 등급 IV의 폐 고혈압으로의 진행을 방지하거나 또는 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 세계보건기구(WHO)에서 인지되는 바와 같이, 폐고혈압의 기능 등급 퇴행 촉진 또는 증가시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 세계보건기구(WHO)에서 인지되는 바와 같이, 폐 고혈압 기능 등급에서 기능 등급 IV로부터 기능 등급 III으로 폐 고혈압 퇴행을 촉진 또는 증가시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 세계보건기구(WHO)에서 인지되는 바와 같이, 폐 고혈압 기능 등급에서 기능 등급 III로부터 기능 등급 II으로 폐 고혈압 퇴행을 촉진 또는 증가시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 세계보건기구(WHO)에서 인지되는 바와 같이, 폐 고혈압 기능 등급에서 기능 등급 II로부터 기능 등급 I로 폐 고혈압 퇴행을 촉진 또는 증가시킨다.

[0014] 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 우심실 기능을 향상시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 우심실 기능의 개선은 우심실 분획 면적 변화의 증가로 인한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 우심실 비대의 감소로 인한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 박출 분율의 증가로 인한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 우심실 분획 면적 변화 및 박출 분율에서 증가로 인한 것이다.

[0015] 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 동맥압을 개선시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 폐 동맥압 개선은 평균 폐 동맥압 (mPAP)의 감소다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 mPAP는 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자에서 mPAP는 적어도 3 mmHg (예를 들자면, 적어도 3, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 또는 25 mmHg) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자에서 평균 우측 대동맥압 (mRAP)이 개선된다. 일부 구체예들에서, 상기 mRAP에서 개선이란 mRAP의 감소다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 mRAP는 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 mRAP는 적어도 1 mmHg (예를 들자면, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15 mmHg) 감소된다.

[0016] 일부 구체예들에서, 상기 환자의 폐 맥관 저항(PVR)은 3 Woods Units 이상이다. 일부 구체예들에서, 상기 환자의 6-분 보행 거리는 150 ~ 550 미터다. 일부 구체예들에서, 건강한 환자와 비교하였을 때 상기 환자는 상승된

NT-proBNP 수준을 보유한다. 일부 구체예들에서, 상기 환자의 NT-proBNP 수준은 적어도 100 pg/mL (예를 들자면, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000, 3000, 5000, 10,000, 15,000, 또는 20,000 pg/mL)이다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 수준 건강한 환자와 비교하였을 때, 상승된 뇌 나트륨이뇨성 펩티드 (BNP)를 보유한다. 일부 구체예들에서, 상기 환자의 BNP 수준은 적어도 100 pg/mL (예를 들자면, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000, 3000, 5000, 10,000, 15,000, 또는 20,000 pg/mL)이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 환자의 BNP 수준은 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 적어도 80%) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 BNP 수준이 정상 수준 (가령, <100 pg/mL)으로 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 다음의 군에서 선택된 평균 폐 동맥압 (mPAP)을 보유한다: 적어도 20 mmHg의 mPAP; 적어도 25 mmHg의 mPAP; 적어도 30 mmHg의 mPAP; 적어도 35 mmHg의 mPAP; 적어도 40 mmHg의 mPAP; 적어도 45 mmHg의 mPAP; 그리고 적어도 50 mmHg의 mPAP. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 다음의 군에서 선택된 평균 우측 대동맥압 (mRAP)을 보유한다: 적어도 5 mmHg의 mRAP; 적어도 6 mmHg의 mRAP; 적어도 8 mmHg의 mRAP; 적어도 10 mmHg의 mRAP; 적어도 12 mmHg의 mRAP; 적어도 14 mmHg의 mRAP; 그리고 적어도 16 mmHg의 mRAP.

[0017] 일부 구체예들에서, PAH는 특발성 폐 동맥 고혈압 (PAH)이다. 일부 구체예들에서, PAH는 유전적 PAH이다. 일부 구체예들에서, PAH는 약물- 또는 독소-유도된 PAH이다. 일부 구체예들에서, PAH는 셌트(shunt) 재건 후 적어도 1 년 후 단순, 선천적 전신-대-폐 셌트와 연관된 PAH이다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 세계 보건 기구의 기능 등급화 체계에 따른 기능 등급 II 또는 등급 III 폐 고혈압을 보유한다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 세계보건기구에서 인지하는 바와 같이, 기능 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV의 폐 고혈압을 보유하고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 세계 보건 기구의 기능 등급화 체계에 따른 기능 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV의 폐 고혈압을 보유하고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 세계 보건 기구의 기능 등급화 체계에 따른 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 보유하고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 무-이식 생존율을 증가시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 무이식 생존율을 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 증가시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 우심실 비대를 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 우심실 비대를 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 평활근 비대를 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 평활근 비대를 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 폐 세동맥 근력(muscularity)을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 폐 세동맥 강진을 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소시킨다.

[0018] 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 운동 능력을 증가시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 Borg 호흡곤란 지수 (BDI)를 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 해당 환자의 BDI는 적어도 0.5 지수 포인트 (예를 들자면, 적어도 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, 또는 10 지수 포인트) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 환자의 신장 기능이 감소되어 있다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 신장 기능을 더 개선시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 폐 동맥 고혈압의 임상적 악화를 지연시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 세계 보건 기구의 기능 등급화 체계에 폐 동맥 고혈압의 임상적 악화를 지연시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 폐 동맥 고혈압과 연관된 하나 또는 그 이상의 합병증으로 인한 입원 위험이 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 폐 동맥 고혈압과 연관된 하나 또는 그 이상의 합병증의 이환율 위험이 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 이환율은 다음중 하나 또는 그 이상에서 변화를 포함한다: 폐 및/또는 심장 이식에 대한 필요성 증가; PAH에 대해 알려진 치료법으로 구체 요법을 시작해야 할 필요가 있음; 프로스타시클린 적어도 10% 증가시킬 필요가 있음; 동맥 중격절개술의 필요; 적어도 24 시간 동안 PAH-특정 입원; 그리고 PAH의 악화. 일부 구체예들에서, PAH의 악화는 WHO 기능 등급의 악화 및 6MWD의 적어도 15% 감소를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 폐 동맥 고혈압과 연관된 사망 위험이 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 폐 동맥 고혈압과 연관된 사망 위험은 적어도 10% (예를 들자면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 적어도 50%) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 환자의 헤모글로빈 수준은 >8 및 <15 g/dl이다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 헤모글로빈 수준은 <18 g/dl이다.

[0019] 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는

100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 면역글로불린의 Fc 도메인을 더 포함하는 융합 단백질이다. 일부 구체예들에서, 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 IgG1 면역글로불린의 Fc 도메인이다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 융합 단백질은 ActRII 폴리펩티드 도메인과 상기 면역글로불린의 Fc 도메인 사이에 위치한 링커 도메인을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 링커 도메인은 다음으로 구성된 군에서 선택된다: TGGG (서열 식별 번호: 20), TGGGG (서열 식별 번호: 18), SGGGG (서열 식별 번호: 19), GGGGS (서열 식별 번호: 22), GGG (서열 식별 번호: 16), GGGG (서열 식별 번호: 17), 및 SGGG (서열 식별 번호: 21). 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 41의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 동결건조된다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 가용성이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 상기 환자에게 피하 주사를 이용하여 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 상기 환자에게 매 3주 마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 상기 환자에게 매 4주 마다 투여된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 상기 환자에게 매주 마다, 매 2주 마다, 매 3주 마다, 또는 매 4주 마다 투여된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 상기 환자에게 매 3주 마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 동종이량체 단백질 복합체의 일부분이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 당화된다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 중국 햄스터 난소 세포에서 발현됨으로써 획득가능한 당화 패턴을 보유한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 액티빈 A, 액티빈 B, 및 GDF11로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 결합한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 액티빈 및/또는 GDF11에 결합한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 더 결합한다: BMP10, GDF8, 및 BMP6.

[0020]

일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 0.1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg의 투여분량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 0.3 mg/kg의 투여분량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 0.7 mg/kg의 투여분량으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자에게 추가 활성제 및/또는 지지 요법(supportive therapy)을 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 추가 활성제 및/또는 지지 요법은 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 베타-차단제, 안지오텐신- 전환 효소 억제제 (ACE 억제제), 안지오텐신 수용체 차단제 (ARBs), 이노제, 지질-저하 약물, 엔도텔린 차단제, PDE5 억제제, 프로스타시클린, 또는 좌심실 보조 장치 (LVAD). 일부 구체예들에서, 상기 추가 활성제 및/또는 지지 요법은 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 프로스타시클린 및 그의 유도체 (가령, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐 및 일로프로스트); 프로스타시클린 수용체 항진제 (가령, 셀렉시팍); 엔도텔린 수용체 길항제 (가령, 텔린, 암브리센탄, 마씨텐탄, 및 보센탄); 칼슘 채널 차단제 (가령, 아모디핀, 딜티아젠프 및 니페디핀); 항응고제 (가령, 와르파린); 이노제; 산소 요법; 심방중격절개술; 폐 혈전내막절제술; 포스포디에스테라제 유형 5 억제제 (가령, 실데나필과 타다라필); 가용성 구아닐산 고리화효소의 활성화제 (가령, 시나시구아트와 리오시구아트); ASK-1 억제제 (가령, CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-나프토[1,2,3-데]퀴닐린-2,7-디온, NQDI-1; 2-티옥소-티아졸리딘, 5-브로모-3-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일리덴)-1,3-디하이드로-인돌-2-온); NF-κB 길항제 (가령, dh404, CDDO-에폭시드; 2,2-디플루오로프로피온아미드; C28 이미다졸 (CDDO-Im); 2-시아노-3,12-디옥솔린-1,9-디엔-28-오산 (CDDO); 3-아세틸올레아놀산; 3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸옥시올레아놀산; SZC014; SZC015; SZC017; 올레아놀산의 PEG화 유도체; 3-O-(베타-D-글루코피라노실) 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1-->3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1-->2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1-->3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1-->2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[a-L-람노피라노실-(1-

->3)-베타-D-글루쿠로노피라노실] 올레아놀산; 3-O-[알파-L-람노피라노실-(1->3)-베타-D-글루쿠로노피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 28-O-β-D-글루코피라노실-올레아놀산; 3-O-β-D-글루코피라노실 (1->3)-β-D-글루코피라노시두론산 (CS1); 올레아놀산 3-O-β-글루코피라노실 (1->3)-β-D-글루코피라노시두론산 (CS2); 메틸 3,11-디옥솔린-12-엔-28-올레이트 (DIOXOL); ZCVI₄ -2; 벤질 3-테하이드록시-1,2,5-옥사디아졸로[3',4':2,3]올리놀레이트); 좌심실 보조 장치 (LVAD), 또는 폐 및/또는 심장 이식. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 작용제로 치료받았다: 포스포디에스테라아제 유형 5 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제, 프로스타시클린 수용체 효현제, 및 엔도텔린 수용체 길항제. 일부 구체예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 작용제는 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 보센탄, 실테나필, 베라프로스트, 마시텐탄, 셀렉시팍, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐, 일로프로스트, 암브리센탄, 및 타다라필. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 작용제를 투여하는 것을 더 포함한다: 포스포디에스테라아제 유형 5 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제, 프로스타시클린 수용체 효현제, 및 엔도텔린 수용체 길항제. 일부 구체예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 작용제는 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 보센탄, 실테나필, 베라프로스트, 마시텐탄, 셀렉시팍, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐, 일로프로스트, 암브리센탄, 및 타다라필. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 상기 폴리펩티드의 투여-전, 하나 또는 그 이상의 혈관확장제로 치료받았다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 하나 또는 그 이상의 혈관확장제의 투여를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 혈관확장제는 프로스타시클린, 에포프로스테놀, 및 실테나필로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예들에서, 상기 혈관확장제는 프로스타시클린이다.

[0021] 일부 구체예들에서, 상기 환자는 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제를 제공받고 있었다. 일부 구체예들에서, 상기 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제는 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 프로스타사이클린 및 이의 유도체 (가령, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐 및 일로프로스트); 프로스타사이클린 수용체 항진제 (가령, 셀렉시팍); 엔도텔린 수용체 길항제 (가령, 텔린, 암브리센탄, 마시텐탄, 및 보센탄); 칼슘 채널 차단제 (가령, 아미노디핀, 딜티아젠프 및 니페디핀; 항응고제 (가령, 와르파린); 이뇨제; 산소 요법; 심방중격절개술; 폐혈전내막절제술; 포스포디에스테라아제 유형 5 억제제 (가령, 실테나필과 타다라필); 가용성 구아닐산 고리화효소의 활성화제 (가령, 시나시구아트와 리오시구아트); ASK-1 억제제 (가령, CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-나프토[1,2,3-데]퀴닐린-2,7-디온, NQDI-1; 2-티옥소-티아졸리딘, 5-브로모-3-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일리덴)-1,3-디하이드로-인돌-2-온); NF-κB 길항제 (가령, dh404, CDDO-에폭시드; 2,2-디플루오로프로피온아미드; C28 이미다졸 (CDDO-Im); 2-시아노-3,12-디옥솔린-1,9-디엔-28-오산 (CDDO); 3-아세틸올레아놀산; 3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-아세틸올레아난; 28-메틸-3-트리플루오로아세틸올레아난; 28-메틸옥시올레아놀산; SZC014; SZC015; SZC017; 올레아놀산의 PEG화 유도체; 3-O-(베타-D-글루코피라노실) 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1->3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1->2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1->3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1->2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[α-L-람노피라노실-(1->3)-베타-D-글루쿠로노피라노실] 올레아놀산; 3-O-[알파-L-람노피라노실-(1->3)-베타-D-글루쿠로노피라노실] 올레아놀산 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 28-O-β-D-글루코피라노실-올레아놀산; 3-O-β-D-글루코피라노실 (1->3)-β-D-글루코피라노시두론산 (CS1); 올레아놀산 3-O-β-D-글루코피라노실 (1->3)-β-D-글루코피라노시두론산 (CS2); 메틸 3,11-디옥솔린-12-엔-28-올레이트 (DIOXOL); ZCVI₄ -2; 벤질 3-테하이드록시-1,2,5-옥사디아졸로[3',4':2,3]올리놀레이트); 좌심실 보조 장치 (LVAD), 또는 폐 및/또는 심장 이식.

[0022] 특정 측면들에서, 본 명세서는 환자의 폐 동맥 고혈압과 연관된 심폐 리모델링을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하고, 이때 진술한 방법은 심장 리모델링을 늦추고 및/또는 심장 리모델링을 역전시킨다. 일부 구체예들에서, 심장 리모델링의 역전은 지속된 역전이다. 일부 구체예들에서, 상기 심폐 리모델링은 심실 리모델링이다. 일부 구체예들에서, 상기 심실 리모델링은 좌심실 리모델링이다. 일부 구체예들에서, 상기 심실 리모델링은 우심실 리모델링이다. 일부 구체예들에서, 상기 심폐 리모델링은 심실 확장이다.

[0023] 특정 측면들에서, 본 명세서는 동결건조된 폴리펩티드 및 주사 장치를 포함하는 키트를 제공하며, 이때 이 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작되고, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 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, 또는 135중 임의의 하나에서 끝나는 아미노산

서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 ActRII 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열로 구성된 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열로 구성된 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열로 구성되는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열로 구성되는 폴리펩티드. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 융합 단백질은 면역글로불린의 Fc 도메인을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 IgG1 면역글로불린의 Fc 도메인이다. 일부 구체예들에서, 상기 Fc 융합 단백질은 폴리펩티드 도메인과 상기 면역글로불린의 Fc 도메인 사이에 위치한 링커 도메인을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 링커 도메인은 다음으로 구성된 군에서 선택된다: TGGG (서열 식별 번호: 20), TGGGG (서열 식별 번호: 18), SGGGG (서열 식별 번호: 19), GGGGS (서열 식별 번호: 22), GGG (서열 식별 번호: 16), GGGG (서열 식별 번호: 17), 및 SGGG (서열 식별 번호: 21). 일부 구체예들에서, 상기 링커 도메인은 TGGG (서열 식별 번호: 20)를 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 동종이량체 단백질 복합체의 일부분이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 당화된다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 상기 액티빈 A, 액티빈 B, 및 GDF11로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 결합한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 더 결합한다: BMP10, GDF8, 및 BMP6. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 액티빈 및/또는 GDF11에 결합한다.

[0024]

일부 구체예들에서, 상기 키트는 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 하나 또는 그 이상의 바이알을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 키트는 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 적어도 2개의 바이알을 포함한다. 일부 구체예들에서, 적어도 2개의 바이알은 동일한 양의 또는 상이한 양의 동결건조된 폴리펩티드를 함유할 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알은 25mg ~ 60mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알들 중 적어도 하나는 60 mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알들 중 적어도 하나는 45 mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알들 중 적어도 하나는 30 mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알들 중 적어도 하나는 25 mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예

들에서, 제 1 바이알은 45mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 60mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 제 1 바이알은 30mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 60mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 제 1 바이알은 45mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 45mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 제 1 바이알은 30mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 45mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 3 바이알은 60mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 제 1 바이알은 25mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알은 45mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 3 바이알은 60mg의 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알은 2-8℃에서 냉장된다.

[0025]

일부 구체예들에서, 상기 주사 장치는 사전-충전된 주사기를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 주사 장치는 펌프-장치를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 전기기계 펌핑 어셈블리를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 착용식 펌프-장치다. 일부 구체예들에서, 상기 사전-충전된 주사기는 재구성 용액을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 재구성 용액은 약제학적으로 수용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 약제학적으로 수용가능한 담체는 생리 식염수, 정제수 또는 주사용 멸균수 중에서 선택된다. 일부 구체예들에서, 상기 약제학적으로 수용가능한 부형제는 완충제 [예를 들자면, 구연산(일수 화물) 및/또는 구연산삼나트륨(탈수화된)], 계면활성제 (예를 들자면, 폴리소르베이트 80), 안정화제 (예를 들자면, 수크로스), 및 동결건조보호제 (예를 들자면, 수크로스)에서 선택된다. 일부 구체예들에서, 상기 주사 장치는 바이알 어댑터를 포함한다. 일부 구체예들에서, 바이알 어댑터는 바이알에 부착할 수 있습니다. 일부 구체예들에서, 이 바이알 어댑터는 사전-충전된 주사기에 부착시킬 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 사전-충전된 주사기와 바이알은 해당 바이알 어댑터의 양단에 부착된다. 일부 구체예들에서, 상기 재구성 용액은 사전-충전된 주사기에서 바이알로 이동된다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 멸균 주사 용액으로 재구성된다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 사용 전, 멸균 주사 용액으로 재구성된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 주사용 멸균수다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 장관 외로 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 피하 주사를 통하여 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 근육내 주사를 통하여 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 정맥내 주사를 통하여 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 자가-투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 주사 장치를 이용하여 이 멸균 주사 용액을 투여한다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 치료요법적으로 효과량의 투여분량을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 치료요법적으로 효과량의 투여분량은 체중-기반 투여분량을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 매 3 주 마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 매 4 주 마다 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 키트를 이용하여 PAH를 치료한다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드의 반감기는 적어도 1, 3, 6, 9, 또는 11 개월이다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드의 반감기는 적어도 1, 1.5, 2, 2.5, 또는 3 년이다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 재구성된다. 일부 구체예들에서, 상기 재구성된 폴리펩티드는 적어도 2 시간, 3 시간, 또는 4 시간의 반감기를 보유한다.

도면의 간단한 설명

[0026]

이 특허의 파일에는 컬러로 실행된 최소한 한 장의 도면/사진이 함유되어 있다. 컬러 도면(들)/사진(들)이 포함된 이 특허의 사본은 요청 및 필요한 수수료 지불 시 특허청에서 제공한다.

도 1은 다중 ActRIIB 및 ActRIIA 결정 구조의 복합 분석에 근거하여, 상자로 표시된 리간드와 직접 접촉하기 위하여, 본 명세서에서 추측된 잔기를 갖는 인간 ActRIIB의 세포외 도메인(서열 식별 번호: 31)과 인간 ActRIIA의 세포외 도메인 (서열 식별 번호: 2)의 정렬을 나타낸다.

도 2는 다양한 척추동물 ActRIIA 단백질 및 인간 ActRIIA (서열 식별 번호: 6-10 및 36-38)의 다중 서열 정렬을 보여준다.

도 3은 Clustal 2.1을 이용하여 인간 IgG 아이소타입으로부터 Fc 도메인의 복수 서열 정렬을 보여준다. 힌지 영역은 점선 밑줄에 의해 표시된다. 이중 밑줄은 비대칭 사슬 짝짓기를 증진하기 위해 IgG1 Fc (서열 식별 번호: 32)에서 조작될 수 있는 위치 및 다른 아이소타입 IgG2 (서열 식별 번호: 33), IgG3 (서열 식별 번호: 34) 및 IgG4 (서열 식별 번호: 35)에 대하여 상응하는 위치의 실례를 나타낸다.

도 4A 및 4B는 CHO 세포에서 발현된 ActRIIA-hFc의 정제를 보여준다. 단백질은 컬럼 크기를 설정하고

(sizing)(도 4A) 및 Coomassie 착색된 SDS-PAGE(도 4B)(왼쪽 라인: 분자량 표준; 오른쪽 라인: ActRIIA-hFc)로 가시화된 단일의 잘 정의된 피크로 정제된다.

도 5A 및 5B는 BiacoreTM 분석으로 측정하였을 때, 액티빈(도 5A) 및 GDF-11(도 5B)에 대한 ActRIIA-hFc의 결합을 나타낸다.

도 6은 폐 동맥 고혈압의 모노크로탈린 쥐 모델에서 혈관 근력에 대한 비히클, 실테나필, 및 ActRIIA-mFc 치료 효과를 보여준다.

도 7은 폐 동맥 고혈압의 Sugen 저산소증 쥐 모델에서 혈관 근력에 대한 비히클, 실테나필, 및 ActRIIA-mFc 치료 효과를 보여준다.

도 8A-8D는 위약-대조 시험에서 폐 동맥 고혈압 환자들에게서 소타터셉트(ActRIIA-hFc 폴리펩티드) 치료를 이용하여, 기선에서부터 24주차 시점까지 폐 맥관 저항성의 변화를 보여준다. 도 8A는 전체 분석 세트에서 최소 제곱 평균 $\pm$ SE를 보여준다. 폐 맥관 저항성에 있어서 위약과 비교하였을 때 최소 제곱 평균 차이는 소타터셉트 0.3 mg/kg의 경우 $-145.8 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95% CI, -241.0 에서 -50.6), 그리고 소타터셉트 0.7 mg/kg의 경우 $-239.5 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95% CI, -329.3 , -149.7)이었다. 도 8B는 전체 분석 세트에서 위약-대조 치료 기간(주 24) 시작과 종료시 방문에 의해 폐 맥관 저항성의 변화를 나타내는데, 소타터셉트의 경우 0.3 mg/kg ~ 0.7 mg/kg 그룹 $\pm$ SE이다. 도 8C는 환자 하위그룹에서 기선에서 24주 시점까지 폐 맥관 저항성의 변화에서 소타터셉트 0.3 mg/kg의 효과를 보여준다. 모든 데이터는 전체 분석 세트에서 가져오고, 기준 값을 공변량으로 사용하여, 공분산 분석을 사용하여 위약과 비교한다. 도 8D는 환자 하위그룹에서 기선에서 24주 시점까지 폐 맥관 저항성의 변화에서 소타터셉트 0.7 mg/kg의 효과를 보여준다. 모든 데이터는 전체 분석 세트에서 가져오고, 기준 값을 공변량으로 사용하여, 공분산 분석을 사용하여 위약과 비교한다.

도 9A 및 9B는 위약-대조 시험에서 폐 동맥 고혈압 환자들에게서 소타터셉트(ActRIIA-hFc 폴리펩티드) 치료를 이용하여, 기선에서부터 24주차 시점까지 각종 매개변수의 변화를 보여준다. 환자들은 위약, 소타터셉트 0.3 mg/kg, 또는 소타터셉트 0.7 mg/kg로 치료되었다.

도 10A-C는 위약-대조 시험에서 폐 동맥 고혈압 환자들에게서 소타터셉트(ActRIIA-hFc 폴리펩티드) 치료를 이용하여, 기선에서부터 24주차 시점까지 6-분 보행 거리의 변화를 보여준다. 도 10A는 전체 분석 세트에서 최소 제곱 평균 $\pm$ SE를 보여준다. 6-분 보행 거리에서 위약과 비교하였을 때, 최소 제곱 평균 차이는 소타터셉트 0.3 mg/kg의 경우 29.4 m (95% CI, 3.8에서 55.0)이며, 소타터셉트 0.7 mg/kg의 경우 21.4 m (95% CI, -2.8 에서 45.7)이었다. 도 10B는 환자 하위그룹에서 기선에서 24주 시점까지 6-분 보행 거리의 변화에 있어서 소타터셉트 0.3 mg/kg의 효과를 보여준다. 모든 데이터는 전체 분석 세트에서 가져오고, 기준 값을 공변량으로 사용하여, 공분산 분석을 사용하여 위약과 비교한다. 도 10C는 환자 하위그룹에서 기선에서 24주 시점까지 6-분 보행 거리의 변화에 있어서 소타터셉트 0.7 mg/kg의 효과를 보여준다. 모든 데이터는 전체 분석 세트에서 가져오고, 기준 값을 공변량으로 사용하여, 공분산 분석을 사용하여 위약과 비교한다.

도 11A-C는 위약-대조 시험에서 폐 동맥 고혈압 환자들에게서 소타터셉트(ActRIIA-hFc 폴리펩티드) 치료를 이용하여, 기선에서부터 24주차 시점까지 NT-proBNP에서 변화를 보여준다. 도 11A는 전체 분석 세트에서 최소 제곱 평균 $\pm$ SE를 보여준다. NT-ProBNP에 있어서 위약과 비교하였을 때 최소 제곱 평균 차이는 소타터셉트 0.3 mg/kg의 경우 -931.5 pg/mL (95%CI, -1353.24 에서 -50.70)이었고, 소타터셉트 0.7 mg/kg의 경우 -651.0 pg/mL (95% CI, -1043.28 에서 -258.74)이었다. 도 11B는 환자 하위그룹에서 기선에서 24주 시점까지 NT-proBNP의 변화에서 소타터셉트 0.3 mg/kg의 효과를 보여준다. 모든 데이터는 전체 분석 세트에서 가져오고, 기준 값을 공변량으로 사용하여, 공분산 분석을 사용하여 위약과 비교한다. 도 11C는 환자 하위그룹에서 기선에서 24주 시점까지 NT-proBNP의 변화에서 소타터셉트 0.7 mg/kg의 효과를 보여준다. 모든 데이터는 전체 분석 세트에서 가져오고, 기준 값을 공변량으로 사용하여, 공분산 분석을 사용하여 위약과 비교한다.

도 12는 위약-대조 시험에서 폐 동맥 고혈압 환자들에게서 소타터셉트(ActRIIA-hFc 폴리펩티드) 치료를 이용하여, 기선에서 24주 시점까지 측정된 심장초음파검사 매개변수에서 평균변화를 보여준다. 기선 데이터는 평균(SD)이고, 변화는 평가가능한 분석 세트의 LS 평균(SE)이다. 모든 심장초음파검사 데이터는 2D에서 획득하였다. TAPSE: 삼첨판 환상면 수축기 운동; RVFAC: 우심실 분획 면적 변화. 24주차에는 만약 대상체가 24주차 방문 이전에 중단한 경우, 치료-종료-방문이 내포된다. P 값은 기준선 WHO 기능 등급과 기선 결과를 공변량으로 사용하는 ANCOVA 분석을 기반으로 한다.

도 13A-F에서 소타터셉트 유사체 RAP-011(ActRIIA-mFc 폴리펩티드)는 BMPR2 결핍 마우스 모델에서 PH를 예방

하고, 우심실 비대를 감소시킨다는 것을 보여준다. Bmpr2 반가-불충분성(haploinsufficiency)을 갖는 마우스에서 RAP-011의 예방 효과를 테스트하기 위한 실험 전략. Bmpr2+/R899X 마우스들은 표준기압산소 저산소증 (FI02 = 0.10)에 노출되었고, RAP-011 (10 mg/kg, s.c.) 또는 비히클 (PBS)로 5주 동안 주당 2회로 치료받았다(도 13A). 도 13B는 우심실 수축기압 (RVSP)을 나타내고, 도 13C는 Fulton 지수 (이는 좌심실 무게와 중격의 무게를 합한 (LV+S) 것에 대한 우심실 무게(RV)의 비율로 산출됨)를 나타낸다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 7-10마리). 단방향 ANOVA 및 Tukey post hoc 테스트에 의한 분석. 도 13D에서는 PCR에 의한 게놈 DNA 증폭 및 직접 시퀀싱에 의해 Bmpr2+/R899X 마우스에서 이형접합 돌연변이(화살표)의 존재를 확인했다(야생형 및 돌연변이 대립유전자에 대해 동일한 피크 높이). 도 13E는 BMPR2의 발현을 측정하기 위해 분석된 야생형 마우스 및 Bmpr2+/R899X 마우스로부터 폐 균질물의 면역블랏을 보여준다. 도 13F는 GADPH로 표준화시킨 BMPR2 단백질 발현의 정량화를 보여준다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 5마리)이다. Students t-테스트에 의한 분석. *P < 0.05, ***P < 0.001, ****P < 0.0001.

도 14A-E에서는 RAP-011은 심각한 실험적 PAH에서 폐 맥관 리모델링을 역전시키기 위한 단일 요법뿐만 아니라 병용 요법에도 효과적이었음을 보여준다. 도 14A는 심각한 PAH의 Sugen-저산소증-정상산소증 (SuHxNx) 쥐 모델에서 RAP-011의 치료요법적 효과를 테스트하는데 이용된 실험 전략을 보여준다. 쥐들은 0일 시점에 단일 용량의 SU5416(20mg/kg)으로 치료받았고, 3주 동안 정상산소 저산소증(FI02 = 0.10)에 노출시킨 후, 이어서 질환이 진행되도록 6주 동안 정상산소증에 노출시켰다. SU5416 이후 5주 차 시점에 시작하여 4주 동안 쥐들은 추가적으로 RAP-011 (2.5 mg/kg, s.c., 주당 2회), 실테나필 (30 mg/kg, p.o., 일일 2회), RAP-011 및 실테나필의 병용 요법, 또는 비히클 (PBS)로 추가 치료받았다. 도 14B는 RVSP를 보여주며, 도 14C는 폐의 총 저항성 지수 (TPRI)를 보여준다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 7-14마리)이다. 도 14D는 헤마토실린과 에오신으로 착색된 대표적인 폐 절편의 영상을 보여준다. 축적 막대, 200 μ m. 도 14E는 폐 조직병리학의 등급을 설명하기 위해, α -평활근 액틴에 대항하는 항체로 면역착색된 폐 절편들의 영상을 보여준다. 축적 막대, 50 μ m. 혈관 외경에 따라 그룹화시켜, 등급 0 (정상, 폐색 없음), 등급 1 (< 50% 폐색), 또는 등급 2 (> 50% 폐색)로 분류된 폐 동맥 혈관의 백분율. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 4 마리 쥐)이다. 단방향 ANOVA 및 Tukey post hoc 테스트에 의한 분석; 단순화를 위해, 등급 0 혈관의 백분율에 대한 유의미성만 표시한다 (*P < 0.05).

도 15A-G에서는 액티빈, GDF8 및 GDF11의 동시 억제제는 시험관 내 및 생체 내 PH 모델에서 RAP-011의 효과에 기여한다. 도 15A에서는 Ki67에 양성인 세포의 백분율로 측정된, 심각한 PAH의 SuHxNx 모델에서 폐 세포 증식에 대한 RAP-011의 치료적 효과 효과를 보여준다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 4-5 마리 쥐)이다. 도 15B는 소타터셉트의 항-증식 작용을 조사하기 위해 이용된 세포 배양 시스템을 도시한다. 액티빈 A 및 액티빈 B (항-Act)에 대항하는 별개 항체, GDF8 및 GDF11 (항-GDF)에 대항하는 듀얼 항체, 항-Act 및 항-GDF의 조합, 또는 소타터셉트 (ACE-011)의 존재 또는 부재 하에서 동맥 내피 세포 PAECs로부터 수집된 조건화 배지로 인간 폐 동맥 평활근 세포 (PASMCs)를 처리하였다. PASMC 증식은 브로모데옥시우리딘 (BrdU) 분석에서 정량화되었다(도 15C에 나타냄). 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 8마리)이다. 도 15D는 PH의 SuHx 쥐 모델에서 다중-리간드 억제제의 예방 효과를 테스트하는데 이용된 실험 전략을 보여준다. 쥐들을 단일 투여분량의 SU5416 (20 mg/kg, s.c.)로 치료하고, 표준기압산소 저산소증 (FI02 = 0.13)에 노출시켰고, 그리고 SU5416 이후 1일차 시점에 시작하여 4주 동안 항-Act (10 mg/kg + 10 mg/kg), 항-GDF (10 mg/kg), 항-Act 및 항-GDF의 조합, 또는 비히클 (PBS)로 s.c.를 통하여 주당 2회 치료하였다. 도 15E는 도 15D에 따라 치료된 쥐들에서 수축기 폐 동맥압 (sPAP)을 보여준다. 도 15F는 도 15D에 따라 치료된 쥐들에서 mPAP을 보여준다. 도 15G는 도 15D에 따라 치료된 쥐들에서 Fulton 지수를 보여준다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 5-9 마리 쥐)이다. 단방향 ANOVA 및 Tukey post hoc 테스트에 의한 분석 (*P < 0.05, **P < 0.01, ****P < 0.0001).

도 16A-K에서 실테나필이 아닌, RAP-011을 이용한 치료요법적 치료는 심각한 실험적 PAH에서 심장 비대를 감소시키고, 중격벽 형상을 복원시키고, 우심실 기능을 개선시킨다는 것을 보여준다. 정상 쥐 또는 SuHxNx 쥐에서 치료에 대한 함수로써 도 16A는 Fulton 지수를 보여주고, 도 16B는 심장 박출 지수 (CI)를 보여준다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 7-13 마리 쥐)이다. 도 16C는 치료 전과 후, 개별 SuHxNx 쥐들에서 반복적 방식으로 획득된 대표적인 심초음파 영상을 보여준다. 도 16D는 실시예 13에 따라 테스트된 동물에서 폐 동맥 가속 시간 (PAAT)을 보여준다. 도 16E는 실시예 13에 따라 테스트된 동물에서 삼첨판 환상면 수축기 운동 (TAPSE)을 보여준다. 도 16F는 실시예 13에 따라 테스트된 동물에서 확장기에 측정된 우심실 벽 두께 (RVWT)를 보여준다. 도 16G는 실시예 13에 따라 테스트된 동물에서 우심실 분획 면적 변화 (RVFAC)을 나타낸다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 7-11 마리 쥐)이다. 도 16H-K는 정상 쥐 또는 SuHxNx 쥐의 우심실에서 치료에 대한 함수로써 미오신 중쇄 아이소폼 발현의 비율 (Myh7:Myh6) (도 16H), Nppb 수준 (도 16I), Inhba 수준 (도 16J), 및 Inhbb (도 16K) mRNA의 수준을 보여준다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 6-11 마리 쥐)이다. 단방향 ANOVA 및

Tukey post hoc 테스트에 의한 분석 (*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, ****P < 0.0001).

도 17A-I에서는 RAP-011은 압력 과부하로 인한 우심부전 모델에서 구조적 및 기능적 심장 보호 효과를 발휘한다는 것을 보여준다. **도 17A**는 지속된 압력 과부하의 마우스 모델에서 RAP-011의 잠재적 심장보호 효과 평가에 사용되는 실험 전략을 보여준다. 야생형 마우스들을 폐 동맥 밴딩(banding) 처리하였고, 수술-후 1일차 시점에서 시작하여 3주 동안 RAP-011 (10 mg/kg, s.c.) 또는 비히클 (PBS)로 주당 2회 치료하였다. **도 17A**에서 기술된 실험적 전략을 이용하여 측정된 각종 매개변수는 다음과 같다: Fulton 지수 (**도 17B**), 우심실 유리(free)벽 두께 (RVFWT) (**도 17C**), TAPSE (**도 17D**), 심근 성능 지수 (MPI) (**도 17E**), 우심실 발달된 압력 (RVDP) (**도 17F**), 및 우심실 압력 상승 (dP/dtmax) 및 하강의 (-dP/dtmin)의 최고 속도 (**도 17G**). 데이터는 평균 ± SEM (21일 동안 n = 그룹당 10-15 마리 마우스)이다. **도 17H**는 섬유증을 감지하기 위해 Masson의 삼색 블루로 착색된 우심실 절편의 대표 이미지를 보여주고 (축적 막대, 20 μm), **도 17I**는 섬유 조직이 차지하는 백분율 영역을 정량화시킨 것을 보여준다. 데이터는 평균 ± SEM (n = 그룹당 10-15 마리 마우스)이다. 단방향 ANOVA 및 Tukey post hoc 테스트에 의한 분석 (*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001).

도 18A-G에서는 심각한 실험적 PAH에서 RAP-011의 질환-역전 효과가 치료 중단 후에도 지속됨을 보여준다. **도 18A**는 심각한 PAH의 SuHxNx 쥐 모델에서 RAP-011의 치료요법적 효과의 지속성을 테스트하는데 이용된 실험 전략을 보여준다. 쥐들은 0일 시점에 단일 용량의 SU5416(20mg/kg, s.c.)으로 치료받았고, 3주 동안 정상산소 저산소증(FIO₂ = 0.10)에 노출시킨 후, 이어서 질환이 진행되도록 10주 동안 정상산소증에 노출시켰다. 쥐들에게 SU5416 이후 5주차 시점에서 9주차 시점 (남은 4주 동안 치료를 중단했던 시점)까지 RAP-011 (2.5 mg/kg, s.c.) 또는 비히클 (PBS)로 추가적으로 주당 2회 치료했다. 다음 매개변수들이 치료의 함수로 결정되었다: RVSP (**도 18B**), TPRI (**도 18C**), Fulton 지수 (**도 18D**), CI (**도 18E**), PAAT (**도 18F**), 및 TAPSE (**도 18G**). 데이터는 평균 ± SEM (n = 그룹당 7-13 마리 쥐)이다. 단방향 ANOVA 및 Tukey post hoc 테스트에 의한 분석 (*P < 0.05, **P < 0.01, ****P < 0.0001).

도 19는 동결건조된 폴리펩티드 및 주사 장치를 포함하는 키트의 성분들을 보여준다. 바이알 (1)에는 동결건조된 폴리펩티드, 재구성된 멸균 주사 용액, 또는 멸균 주사 용액이 담겨있다. (1)로부터 동결건조된 폴리펩티드를 멸균 주사 용액에 재구성시키기 위해 이용된 재구성 용액을 함유하는 사전-충전된 주사기 (2). 바이알 어댑터 (3)의 한 단부에는 사전-충전된 주사기 (2)에 부착을 바이알(1)을 통하여 연결시키고, 반대 단부에는 사전-충전된 주사기가 부착된다. 멸균 주사 용액의 투여를 위해, 주사기 (4) 및 바늘 (5)이 제공된다. 개별 키트 구성품의 멸균을 위해 면봉 닦기(6)가 제공된다.

도 20A-C는 위약-대조 시험에서 폐 동맥 고혈압 환자들에게서 소타터셉트 (ActRIIA-hFc 폴리펩티드) 치료를 이용하여, 기선에서 24주 시점까지 측정된 심장초음파검사 매개변수에서 평균변화를 보여준다. **도 20A**는 우심실 말단-확장 영역 (RVEDA)에서 기선에서 24주 시점까지 LS 평균 (SE) 변화에서 개선을 보여준다. **도 20B**는 우심실 말단-수축 영역 (RVESA)에서 기선에서 24주 시점까지 LS 평균 (SE) 변화에서 개선을 보여준다. **도 20C**는 **도 20A** 및 **도 20B**의 LS 평균과 p-값 데이터를 표 형식으로 보여준다. 기선 데이터는 평균(SD)이고, 변화는 평가가 가능한 분석 세트의 LS 평균(SE)이다. 모든 심장초음파검사 데이터는 2D에서 획득하였다. 막대 그래프는 평균 ± 표준 편차를 나타낸다. †EOP는 위약-대조 치료 기간 (24 주) 종료시 획득된 데이터를 나타낸다. ‡표준 오차는 모든 LS 평균값에 대해 괄호 안에 표시된다. CI: 신뢰구간; EOP: 위약-대조 치료 기간 종료; LS: 최소 제곱; SOC: 표준 치료.

도 21A 및 **도 21B**는 위약-대조 시험에서 폐 동맥 고혈압 환자들에게서 소타터셉트 (ActRIIA-hFc 폴리펩티드) 치료를 이용하여, 기선에서 24주 시점까지 측정된 폐 동맥 수축기압에서 평균변화를 보여준다. **도 21A**는 0.3 mg/kg 소타터셉트와 표준 치료 (SOC), 또는 0.7 mg/kg의 소타터셉트와 SOC로 치료된 환자들에서 폐 동맥 수축기압 (PASP)의 개선을 보여준다. **도 21B**는 **도 21A**의 LS 평균 및 p 값 데이터를 표 형식으로 보여준다. 기선 데이터는 평균(SD)이고, 변화는 평가가 가능한 분석 세트의 LS 평균(SE)이다. 모든 심장초음파검사 데이터는 2D에서 획득하였다. 막대 그래프는 평균 ± 표준 편차를 나타낸다. †EOP는 위약-대조 치료 기간 (24 주) 종료시 획득된 데이터를 나타낸다. ‡표준 오차는 모든 LS 평균값에 대해 괄호 안에 표시된다. CI: 신뢰구간; LS: 최소 제곱.

도 22A 및 **도 22B**는 폐 동맥 고혈압 환자들에게서 소타터셉트 (ActRIIA-hFc 폴리펩티드) 치료를 이용한 위약-대조 시험 동안 측정된 기선에서 24주 시점까지 우심실-폐 동맥 (RV-PA) 커플링에서 평균변화를 보여준다. **도 22A**는 0.3 mg/kg 소타터셉트와 표준 치료 (SOC), 또는 0.7 mg/kg의 소타터셉트와 SOC로 치료된 환자들에서 RV-PA 커플링의 개선을 보여준다. **도 22B**는 **도 22A**의 LS 평균 및 p 값 데이터를 표 형식으로 보여준다. 기선 데이터는 평균(SD)이고, 변화는 평가가 가능한 분석 세트의 LS 평균(SE)이다. 모든 심장초음파검사 데이터는 2D에서 획득하였

다. 막대 그래프는 평균 $\pm$ 표준 편차를 나타낸다. †EOP는 위약-대조 치료 기간 (24 주) 종료시 획득된 데이터를 나타낸다. ‡표준 오차는 모든 LS 평균값에 대해 괄호 안에 표시된다. §RV-PA 커플링의 컷-오프 값은 대규모 코호트에서 검증되지 않았다. CI: 신뢰 구간; LS: 최소 제곱; 모든 LS 평균값에 대한 괄호; RV-PA: 우심실-폐 동맥.

도 23A-F는 ActRIIA-mFc 폴리펩티드를 이용한 치료는 BMPR2 반가-불충분성의 마우스 모델에서 PH를 예방하고, 우심실 비대를 감소시킨다는 것을 보여준다. BMPR2 반가-불충분성의 마우스 모델에서 ActRIIA-mFc의 예방 효과를 테스트하는데 이용된 실험적 전략을 **도 23A**에서 보여준다. 29마리의 $Bmpr2^{+/R899X}$ 마우스를 다음 3군으로 무작위화시켰다: (i) 7마리 마우스는 정상산소 조건 하에서 5 주 동안 수용하였다, “Nx”; (ii) 11 마리 마우스를 저산소성 조건 하에 수용하여, 5주 동안 주당 2회 비히클 대조군 (인산염 완충된 염수 (PBS)를)을 피하로 주사하였다, “Hx Veh”; 그리고 (iii) 11마리 마우스를 저산소성 조건 하에 수용하여, 5주 동안 주당 2회 10 mg/kg의 투여분량으로 ActRIIA-mFc를 피하 주사하였다, “Hx ActRIIA-mFc.” **도 23B**는 폐 동맥 가속 시간 (PAAT)을 보여주고, **도 23C**는 우심실 수축기압 (RVSP)을 보여준다. **도 23D**는 우심실 자유 벽 두께 (RVWT)를 보여주고, **도 23E**는 Fulton 지수 (이는 좌심실 무게와 중격의 무게를 합한 (LV+S) 것에 대한 우심실 무게(RV)의 비율로 산출됨)를 보여준다. **도 23F**는 삼첨판 환상면 수축기 운동 (TAPSE)을 보여준다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 7-11마리)이다. 단방향 ANOVA 및 Tukey post hoc 테스트에 의한 분석. *P < 0.05, ***P < 0.001, ****P < 0.0001.

도 24A 및 **도 24B**에서는 ActRIIA-mFc 폴리펩티드를 이용한 치료에 의해 폐에서 대식세포 침윤을 방지함으로써 맥관주변 염증을 방지한다는 것을 보여준다. 29마리의 $Bmpr2^{+/R899X}$ 마우스를 다음 3군으로 무작위화시켰다: (i) 7마리 마우스는 정상산소 조건 하에서 5 주 동안 수용하였다, “Nx”; (ii) 11 마리 마우스를 저산소성 조건 하에 수용하여, 5주 동안 주당 2회 비히클 대조군 (인산염 완충된 염수 (PBS)를)을 피하로 주사하였다, “Hx Veh”; 그리고 (iii) 11마리 마우스를 저산소성 조건 하에 수용하여, 5주 동안 주당 2회 10 mg/kg의 투여분량으로 ActRIIA-mFc를 피하 주사하였다, “Hx ActRIIA-mFc.” **도 24A**는 대식세포 마커 F4/80에 대한 면역조직화학적 착색을 실행함으로써, 폐에서 대식세포 침윤에 대한 사후 분석(post-mortem analysis)을 보여준다. **도 24B**는 동물당 40개의 고배율 필드 평가를 기반으로 폐의 F4/80-양성 세포 백분율의 정량화를 보여준다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM (n = 그룹당 7-11마리)이다. 단방향 ANOVA 및 Tukey post hoc 테스트에 의한 분석. *P < 0.05, ***P < 0.001, ****P < 0.0001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

1.개요

본 명세서에서는 폐 동맥 고혈압 (예를 들자면, 기능 등급 II 또는 기능 등급 III)을 치료하는 조성물 및 방법에 관계하며, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같이, 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서는 이를 요하는 개체에서 본원에 기술된 ActRII 폴리펩티드의 치료요법적으로 효과량을 투여를 통하여 해당 개체에게 투여함으로써 폐 동맥 고혈압을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

폐 동맥 고혈압 [World Health Organization (WHO), 그룹 1 PH]은 심도 있는 혈관 수축과 폐동맥 벽의 평활근 세포의 비정상적인 증식을 특징으로 하는 심각하고, 진행성이며, 생명을 위협하는 폐 혈관계 질환이다. 폐의 혈관이 심하게 수축되면, 폐동맥압이 매우 높아지게 된다. 이러한 높은 압력은 심장이 산소를 공급받기 위해 폐를 통해 혈액을 펌핑하는 것을 어렵게 만든다. PAH 환자는 심장이 이러한 높은 압력에 대항하여 펌프질을 하기 위해 고군분투하기 때문에 극심한 호흡 곤란으로 고통받는다. PAH 환자는 일반적으로 PVR이 크게 증가하고, mPAP이 지속적으로 상승하고, 궁극적으로 우심실 부전 및 사망으로 이어진다. PAH 진단을 받은 환자는 예후가 좋지 않고, 삶의 질이 동등하게 저하되어 있고, 치료하지 않으면 진단 시점으로부터 평균 기대 수명이 2~5년이다.

PAH는 정상적인 폐동맥 모세혈관 췌기압과 휴식 시 평균 폐 동맥압이 25mmHg 이상(또는 업데이트된 지침에 따라 20mmHg 이상)인 경우를 기준으로 진단할 수 있다. PAH는 숨가쁨, 어지럼, 졸도, 및 기타 증상을 유발할 수 있으며, 이 모든 증상은 운동으로 인해 악화된다. PAH는 현저하게 감소된 운동 내성 및 심부전이 있는 심각한 질환일 수 있다. 두 가지 주요 PAH 유형에는 특발성 PAH (예를 들자면, 소인 요인이 확인되지 않은 PAH) 및 유전

적 PAH (예를 들자면, BMPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3, 또는 EIF2AK4에서 돌연변이와 연관된 PAH)가 내포된다. 가족성 PAH 사례의 70%에서, BMPR2 유전자에 돌연변이가 있다. PAH 발달에 관한 위임 인자에는 PAH의 가족력, 약물 및 독소 사용 (예를 들자면, 메탐페타민 또는 코카인 사용), 감염 (예를 들자면, HIV 감염 또는 주혈흡충증), 간경화, 선천성 심장 이상, 문맥 고혈압, 폐 정맥 폐색 질환, 폐 모세혈관종증, 또는 결합조직/자가면역질환 (예를 들자면, 경피증 또는 낭창)이 내포된다. PAH는 칼슘 채널 차단제에 대한 장기간 반응자, 정맥/모세혈관(PVOD/PCH) 침범의 명백한 속성 및 신생아 증후군의 지속적인 PH와 관련될 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 사용된 용어는 일반적으로 본 개시 내용 및 각 용어가 사용되는 특정 상황에서 당해 분야의 통상적인 의미를 갖는다. 특정 용어는 본 명세서의 구성 및 방법을 설명하고, 이를 작성하고 사용하는 방법에 대해 당업자에게 추가 지침을 제공하기 위해 아래 또는 다른 곳에서 논의된다. 어떤 용어의 사용의 범위나 의미는 그것이 사용되는 특정 상황에서 명백해질 것이다.

[0033] 용어 "서열 유사성(sequence similarity)"은 모든 문법적 형태에서 일반적인 진화론적 기원을 공유하거나 공유하지 않을 수 있는 핵산 또는 아미노산 서열 간의 동일성 또는 일치 정도를 의미한다.

[0034] 기준 폴리펩티드 (또는 뉴클레오티드) 서열에 대한 "서열 동일성 백분율(%)"은 후보 서열의 아미노산 잔기(또는 핵산)이 기준 폴리펩티드(뉴클레오티드) 서열에의 아미노산 잔기(또는 핵산)과 동일한 아미노산 잔기 (또는 핵산)의 백분율로 정의되는데, 이때 서열을 정렬시킨 후 최대 서열 동일성 백분율을 얻기 위하여 필요하다면 갭을 도입하고, 보존적 치환은 상기 서열의 동일성의 일부분으로 간주되지 않는다. 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어, BLAST(Basic Local Alignment Search Tool), BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2, Clustal Omega 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술 범위 내에 있는 다양한 방법으로 성취될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전체 길이에 대해 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원의 목적을 위해, 아미노산 (핵산) 서열 동일성 %값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 작성되었으며, 소스 코드(source code)는 미국 저작권청 (Washington D.C., 20559)에 사용자 문서로 제출되어 미국 저작권 등록 번호 TXU510087에 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 Genentech, Inc., South San Francisco, Calif.에서 공개적으로 입수할 수 있으며, 소스 코드에서 컴파일 할 수도 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함하여 UNIX 운영 체제에서 사용하도록 컴파일해야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되며 가변적이지 않다. 서열 동일성 또는 상동성을 결정하기 위한 다른 알고리즘에는 다음의 것들이 내포된다:

[0035] Clustal Omega (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>),

[0036] LALIGN (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/lalign/>) 및 <http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/lalign/nucleotide.html>),

[0037] FASTA (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/sss/fasta/>),

[0038] SIM (<http://web.expasy.org/sim/>), 그리고

[0039] EMBOSS Needle (https://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/). 바람직한 구체예에서, 서열 동일성 결정에 사용되는 알고리즘은 Clustal Omega이다.

[0040] "항진하다(agonize)"란 모든 문법적 형태로, 단백질 및/또는 유전자를 활성화 (가령, 단백질의 유전자 발현을 활성화 또는 증폭하거나 비활성 단백질을 활성화상태로 유도함으로써)하거나 단백질 및 단백질을 증가시키는 과정을 의미한다.

[0041] "길항하다(antagonize)"는 모든 문법적 형태로, 단백질 및/또는 유전자를 억제(가령, 단백질의 유전자 발현을 억제 또는 감소시키거나 활성 단백질을 비활성화상태로 유도함으로써)하거나 단백질 및 단백질을 감소시키는 과정을 의미한다.

[0042] 명세서 및 청구 범위에 걸쳐 수치와 관련하여 사용되는 용어 "약(about)" 및 "대략적으로(approximately)"란 당업자에게 친숙하고 수용가능한 정확도의 구간을 나타낸다. 일반적으로, 이러한 정확도 구간은 $\pm 10\%$ 이다. 대안으로, 그리고 특히 생물학적 계통에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 크기의 차수, 바람직하게는 ≤ 5 -배, 보다 바람직하게는 ≤ 2 -배 이내의 값을 의미할 수 있다.

- [0043] 여기에 개시된 수치 범위는 범위를 정의하는 수치를 포함한다.
- [0044] 용어 부정관사("a" 및 "an")는 용어가 사용된 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수형을 포함한다. 용어 "하나 또는 그 이상의" 및 "적어도 하나의"는 물론 호환되는 용어로 "단수 부정관사("a" 또는 "an") 용어를 사용할 수 있다. 더욱이, 본 명세서에서 사용된 "및/또는"이란 둘 또는 그 이상의 특정 특징 또는 구성 요소의 각각의 구체적인 설명으로서 취해질 것이다. 따라서, 구절에서 사용된 용어 "및/또는", 이를 테면 "A 및/또는 B"는 "A와 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)을 포함한다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 문구에 사용된 "및/또는"이라는 용어는 다음 각 측면을 포함하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).
- [0045] 본 명세서 전반에 걸쳐, "포함한다(comprise)"라는 단어 또는 "포함하는(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 명시된 정수 또는 정수 그룹을 포함하지만, 다른 정수 또는 정수 그룹을 배제하지 않는다는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다.
- [0046] **2.ActRII 폴리펩티드**
- [0047] 특정 측면들에서, 본 명세서는 ActRII 폴리펩티드 및 이의 용도 (예를 들자면, 폐 동맥 고혈압 또는 폐 동맥 고혈압의 하나 또는 그 이상의 합병증)의 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도 감소에)에 관계한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "ActRII"란 유형 II 액티빈 수용체의 패밀리를 지칭한다. 이 패밀리에 액티빈 수용체 유형 IIA (ActRIIA) 및 액티빈 수용체 유형 IIB (ActRIIB)가 내포된다.
- [0048] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 서열 식별 번호: 1, 2, 3, 23, 27, 30, 및 41중 임의의 하나에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 보유한 ActRII 폴리펩티드에 관계한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서는 서열 식별 번호: 31에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 보유한 ActRII 폴리펩티드에 관계한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "ActRII"란 액티빈 수용체 유형 IIA (ActRIIA) 단백질의 패밀리, 액티빈 수용체 유형 IIB (ActRIIB) 단백질의 패밀리, 또는 이의 조합 및/또는 변이체들을 지칭한다. ActRII 폴리펩티드는 임의의 종(species)으로부터 유래될 수 있고, 이러한 ActRII 단백질로부터 돌연변이유발 또는 다른 변형에 의해 파생될 수 있다. ActRII에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ActRII 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상된 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.
- [0049] 용어 "ActRII 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ActRII 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이체, 단편, 융합체 및 펩티드- 유사체를 포함)를 포함한다. 이러한 변이체 ActRII 폴리펩티드들의 예는 본 명세서 뿐만 아니라 국제 특허 출원 공개 번호. WO 2006/012627, WO 2007/062188, WO 2008/097541, WO 2010/151426, 및 WO 2011/020045에서 제공되며, 이들은 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다. 본원에 기술된 모든 ActRII-관련 폴리펩티드에 대한 아미노산의 넘버링은 달리 명시하지 않는 한, 하기에 제공된 인간 ActRII 전구체 단백질 서열 (서열 식별 번호: 1)의 번호에 기초한다.
- [0050] 기본형(canonical) 인간 ActRII 전구체 단백질 서열은 다음과 같다:
- [0051] 1 MGAAAKLAFV FLISCSGSA ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC
- [0052] 51 YGDKDKRRHC FATWKNISGS IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV
- [0053] 101 YFCCCEGNMC NEKFSYPPEM EVTQPTSNPV TPKPPYYNIL LYSLVPLMLI
- [0054] 151 AGIVICAFWV YRHHKMAYPP VLVPTQDPGP PPPSPLLGLK PLQLLEVkar
- [0055] 201 GRFGCVWKAQ LLNEYVAVKI FPIQDKQSWQ NEYEVVSLPG MKHENILQFI
- [0056] 251 GAEKRGTSVD VDLWLITAFH EKGSLSDFLK ANVVSWNELC HIAETMARGL
- [0057] 301 AYLHEDIPGL KDGHKPAISH RDIKSKNVLL KNNLTACIAD FGLALKFEAG
- [0058] 351 KSAGDTHGQV GTRRYMAPEV LEGAINFQRD AFLRIDMYAM GLVLWELASR
- [0059] 401 CTAADGPVDE YMLPFEEEIG QHPSLEDMQE VVVHKKRPV LRDYWQKHAG

- [0060] 451 MAMLCETIEE CWDHDAEARL SAGCVGERIT QMQLTNIIT TEDIVTVVTM
- [0061] 501 VTNVDPPKE SSL (서열 식별 번호: 1)
- [0062] 신호 펩타이드는 한줄 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 굵은 체로 표시되며; 잠재적인 내인성 N-연계된 당화 부위는 이중 밑줄로 표시된다.
- [0063] 프로세스된 (성숙) 세포의 인간 ActRII 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:
- [0064] ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGD~~KDKRR~~HCFATWKNISGSIEIVKQGCWLD~~D~~INCYDR~~TDC~~VEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV
TQPTSNPVTPKPP (서열 식별 번호: 2)
- [0065] 세포의 도메인의 C-말단 "꼬리"는 한줄 밑줄로 나타낸다. 결손된 "꼬리"를 갖는 서열(Δ 15 서열)은 다음과 같다:
- [0066] ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGD~~KDKRR~~HCFATWKNISGSIEIVKQGCWLD~~D~~INCYDR~~TDC~~VEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM
(서열 식별 번호: 3)
- [0067] 인간 ActRII 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 GenBank 참조 서열 NM_001616.4의 뉴클레오티드 159-1700와 같이, 하기에 나타낸다(서열 식별 번호: 4) 신호 서열은 밑줄로 표시된다.
- [0068] 1 ATGGGAGCTG CTGCAAAGTT GCGGTTTGCC GTCTTTCTTA TCTCCTGTTC
- [0069] 51 TTCAGGTGCT ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTCTTTA
- [0070] 101 ATGCTAATTG GAAAAAGAC AGAACCAATC AAAGTGGTGT TGAACCGTGT
- [0071] 151 TATGGTGACA AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT
- [0072] 201 TTCTGGTTCC ATTGAAATAG TGAACAAGG TTGTGGCTG GATGATATCA
- [0073] 251 ACTGCTATGA CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAGACAG CCCTGAAGTA
- [0074] 301 TATTTTGTGTT GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT
- [0075] 351 TCCGGAGATG GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC
- [0076] 401 CACCTATTA CAACATCCTG CTCTATTCCT TGGTGCCACT TATGTTAATT
- [0077] 451 GCGGGGATTG TCATTTGTGC ATTTTGGGTG TACAGGCATC ACAAGATGGC
- [0078] 501 CTACCCTCCT GACTTTGTTC CAACTCAAGA CCCAGGACCA CCCCCACCTT
- [0079] 551 CTCCATTACT AGGTTTGAAA CCACTGCAGT TATTAGAAGT GAAAGCAAGG
- [0080] 601 GGAAGATTG GTTGTGTCTG GAAAGCCAG TTGCTTAACG AATATGTGGC
- [0081] 651 TGTCAAAATA TTTCCAATAC AGGACAAACA GTCATGGCAA AATGAATACG
- [0082] 701 AAGTCTACAG TTTGCCTGGA ATGAAGCATG AGAACATATT ACAGTTCATT
- [0083] 751 GGTGCAGAAA AACGAGGCAC CAGTGTGAT GTGGATCTTT GGCTGATCAC
- [0084] 801 AGCATTTTCAT GAAAAGGGTT CACTATCAGA CTTTCTTAAG GCTAATGTGG
- [0085] 851 TCTCTTGAA TGAAGTGTGT CATATTGCAG AAACCATGGC TAGAGGATTG
- [0086] 901 GCATATTTAC ATGAGGATAT ACCTGGCCTA AAAGATGGCC ACAAACCTGC
- [0087] 951 CATATCTCAC AGGGACATCA AAAGTAAAAA TGTGCTGTTG AAAACAACC
- [0088] 1001 TGACAGCTTG CATTGCTGAC TTTGGGTTGG CCTTAAAAAT TGAGGCTGGC
- [0089] 1051 AAGTCTGCAG GCGATACCCA TGGACAGGTT GGTACCCGGA GGTACATGGC
- [0090] 1101 TCCAGAGGTA TTAGAGGGTG CTATAAACTT CCAAGGGAT GCATTTTGA
- [0091] 1151 GGATAGATAT GTATGCCATG GGATTAGTCC TATGGGAAC~~T~~ GGCTTCTCGC

[0092] 1201 TGTACTGCTG CAGATGGACC TG TAGATGAA TACATGTTGC CATTGAGGA

[0093] 1251 GGAAATTGGC CAGCATCCAT CTCTGAAGA CATGCAGGAA GTTGTGTGTC

[0094] 1301 ATAAAAAAAA GAGGCCTGTT TTAAGAGATT ATTGGCAGAA ACATGCTGGA

[0095] 1351 ATGGCAATGC TCTGTGAAAC CATTGAAGAA TGTGTTGGATC ACGACGCAGA

[0096] 1401 AGCCAGGTTA TCAGCTGGAT GTGTAGGTGA AAGAATTACC CAGATGCAGA

[0097] 1451 GACTAACAAA TATTATTACC ACAGAGGACA TTGTAACAGT GGTCACAATG

[0098] 1501 GTGACAAATG TTGACTTTCC TCCCAAAGAA TCTAGTCTA (서열 식별 번호: 4)

[0099] 프로세스된 가용성 (세포외) 인간 ActRII 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 다음과 같다:

[0100] 1 ATACTTGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTCTTTA ATGCTAATTG

[0101] 51 GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAAGTGGTGT TGAACCGTGT TATGGTGACA

[0102] 101 AAGATAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT TTCTGGTTCC

[0103] 151 ATTGAAATAG TGAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA ACTGCTATGA

[0104] 201 CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAGACAG CCCTGAAGTA TATTTTGT

[0105] 251 GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATT TCCGGAGATG

[0106] 301 GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC CACCC (서열 식별 번호: 5)

[0107] ActRII는 척추동물 간에 잘-보존되며, 세포외 도메인의 큰 스트레치(stretches)는 완벽하게 보존된다. 예를 들면, 도 2는 다양한 ActRIIA 오르소로그(orthologs)와 비교하여 인간 ActRIIA 세포외 도메인의 다중-서열 배열을 도시한다. ActRIIA에 결합하는 많은 리간드들 또한 매우 보존되어 있다. 따라서, 이들 배열로부터, ActRII-리간드 결합의 정상적 활성화에 중요한 리간드 결합 도메인 안에 주요 아미노산 위치를 예측할 수 있을 뿐만 아니라, 정상 ActRII-리간드 결합 활성을 크게 변화시키지 않으면서 치환을 용인할 수 있는 아미노산 위치를 예측할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 방법에 따라 유용한 활성을 가진 인간 ActRII 변이체 폴리펩티드는 다른 척추 동물 ActRII의 서열의 상응하는 위치에 하나 또는 그 이상의 아미노산을 포함할 수 있거나, 또는 인간 또는 다른 척추 동물 서열에서와 유사한 잔기를 포함 할 수 있다.

[0108] 인간 ActRIIA 세포외 도메인과 인간 ActRIIB 세포외 도메인의 아미노산 서열 배열은 도 1에 도시된다. 이 정렬은 ActRIIA 리간드에 직접적으로 접촉하는 것으로 보이는 두 수용체 안에 아미노산 잔기들을 나타낸다. 예를 들면, 상기 복합 ActRII 구조에서 ActRIIA-리간드 결합 포켓은 잔기 F31, N33, N35, K38 내지 T41, E47, Y50, K53 내지 K55, R57, H58, F60, T62, K74, W78 내지 N83, Y85, R87, E92, 및 K94 내지 F101에 의해 부분적으로 특정됨을 나타낸다. 이들 위치에서, 보존 돌연변이가 용인될 것으로 예상된다.

[0109] 다음 실시예들은 활성 ActRII 변이체를 정의하는 접근법을 설명하지만, 이에 제한하고자 함은 아니다. 도 2에서 도시된 바와 같이, 인간 세포외 도메인에서 F13은 오비스 아리에스(*Ovis aries*) (서열 식별 번호: 7), 갈루스 갈루스(*Gallus gallus*) (서열 식별 번호: 10), 보스 타우루스(*Bos Taurus*) (서열 식별 번호: 36), 티토 알바(*Tyto alba*) (서열 식별 번호: 37), 및 미오티스 다비디(*Myotis davidii*) (서열 식별 번호: 38) ActRIIA에서 Y이며, 이것은 이 위치에서 F, W, 및 Y를 비롯한 방향족 잔기가 용인됨을 나타낸다. 인간 세포외 도메인에서 Q24는 보스 타우루스(*Bos Taurus*) ActRIIA에서 R이며, 이것은 이 위치에서 D, R, K, H, 및 E를 비롯한 전하를 띤 잔기들이 용인될 것임을 나타낸다. 인간 세포외 도메인에서 S95는 갈루스 갈루스(*Gallus gallus*) 및 티토 알바(*Tyto alba*) ActRIIA에서 F이며, 이 것은 이 부위가 극성 잔기, 이를 테면, E, D, K, R, H, S, T, P, G, Y, 및 아마도 소수성 잔기, 이를 테면, L, I, 또는 F를 비롯한 다양한 변화를 용인할 수 있음을 나타낸다. 인간 세포외 도메인에서 E52는 오비스 아리에스(*Ovis aries*) ActRIIA에서 D이며, 이것은 이 위치에서 D 및 E를 비롯한 산성 잔기가 용인됨을 나타낸다. 인간 세포외 도메인에서 P29는 오비스 아리에스(*Ovis aries*) ActRIIA에서 S, 그리고 미오티스 다비디(*Myotis davidii*) ActRIIA에서 L인 것으로 나타나서 상대적으로 잘 보존되지 않고, 따라서 이 위치에서 임의의 아미노산이 용인되어야 한다는 것이 필수적이다.

[0110] 더욱이, 상기에서 논의된 바와 같이, ActRII 단백질은 당해 분야에서 구조적/기능적 특징, 특히 리간드 결합에 관해 특징 지워져 왔다[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; 뿐만 아니라 U.S. 특허 번호: 7,709,605, 7,612,041, 및 7,842,663]. 예를 들면, 3 개의 핑커-톡신 폴드(three-finger toxin fold)로 알려진 구조적 모티프는 타입 I 및 타입 II 수용체에 의한 리간드 결합에 중요하며, 각각의 단량체 수용체의 세포외 도메인 안에 다양한 위치에 보존된 시스테인 잔기에 의해 형성된다 [Greenwald 등, (1999) Nat Struct Biol 6:18-22; 그리고 Hinck (2012) FEBS Lett 586:1860-1870]. 본원의 교시 외에도, 이들 참고 문헌은 하나 또는 그 이상의 원하는 활성 (예: 리간드 결합 활성)을 보유하는 ActRII 변이체를 생성하는 방법에 대한 충분한 지침을 제공한다.

[0111] 예를 들면, 3 개의 핑커-톡신 폴드(three-finger toxin fold)로 알려진 구조적 모티프는 타입 I 및 타입 II 수용체에 의한 리간드 결합에 중요하며, 각각의 단량체 수용체의 세포외 도메인 안에 다양한 위치에 보존된 시스테인 잔기에 의해 형성된다 [Greenwald 등, (1999) Nat Struct Biol 6:18-22; 그리고 Hinck (2012) FEBS Lett 586:1860-1870]. 따라서, 이러한 보존된 시스테인의 가장 바깥쪽에 의해 경계가 표시되는 인간 ActRII의 코어 리간드-결합 도메인은 서열 번호:1(ActRII 전구체)의 30-110 위치에 상응한다. 따라서, 이러한 시스테인으로 경계가 표시되는 코어 서열에 인접한 구조적으로 덜 규칙적인 아미노산은 반드시 리간드 결합을 바꾸지 않고도 N-말단에서 약 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, 또는 28개 잔기, 그리고 C-말단에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개 잔기가 절두될 수 있다. ActRII 세포외 도메인 절두의 예시에는 서열 식별 번호: 2 및 3이 내포된다.

[0112] 따라서, ActRII의 활성 부분 (가령, 리간드 결합)의 일반적인 형태는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 30-110을 포함하는, 이로 필수적으로 구성된, 또는 이로 구성된 폴리펩티드이다. 따라서, ActRII 폴리펩티드들은 예를 들면, 서열 번호: 1의 아미노산 21-30중 임의의 하나에 대응하는 잔기 (가령, 서열 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30)에서 시작하고, 서열 번호: 1의 임의의 하나의 아미노산 110-135에 대응하는 잔기 (가령, 아미노산 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, 또는 135중 임의의 하나에서 끝나는)에서 끝나는 ActRII의 부분에 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 예컨대 다른 예로는 서열 식별 번호: 1의 위치 21-30 (가령, 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작), 22-30 (가령, 아미노산 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작), 23-30 (가령, 아미노산 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작), 24-30 (가령, 아미노산 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작)으로부터 선택된 위치에서 시작되고, 서열 식별 번호: 1의 111-135 (가령, 아미노산 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 또는 135중 임의의 하나에서 종료), 112-135 (가령, 아미노산 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 또는 135중 임의의 하나에서 종료), 113-135 (가령, 아미노산 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 또는 135중 임의의 하나에서 종료), 120-135 (가령, 아미노산 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 또는 135중 임의의 하나에서 종료), 130-135 (가령, 아미노산 130, 131, 132, 133, 134 또는 135중 임의의 하나에서 종료), 111-134 (가령, 아미노산 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 또는 134중 임의의 하나에서 종료), 111-133 (가령, 아미노산 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 또는 133중 임의의 하나에서 종료), 111-132 (가령, 아미노산 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 또는 132중 임의의 하나에서 종료), 또는 111-131 (가령, 아미노산 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 또는 131중 임의의 하나에서 종료)에서 종료되는 구조체들이 내포된다. 이들 범위 내의 변형도 고려되는데, 특히, 서열 식별 번호: 1의 대응하는 부분에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 이로 필수적으로 구성된, 또는 이로 구성된 것들이 고려된다. 따라서, 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 30-110에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩티드를 포함하는, 이로 필수적으로 구성된, 또는 이로 구성될 수 있다. 임의선택적으로, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 아미노산 30-110에 대해 적어도 70%, 75%, 80%,

85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고, 리간드-결합 포켓에서 1, 2, 5, 10 또는 15개를 넘지 않는 보존적 아미노산 변화를 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 동종이량체 단백질 복합체의 일부분이다.

[0113]

특정 구체예들에서, 본 명세서는 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합) 및 그리고 이의 용도 (예를 들자면, 폐 동맥 고혈압을 치료, 예방, 또는 감소용)에 관계하며, 이때 상기 폴리펩티드에는 단편, 기능적 변이체, 이의 변형된 형태가 내포된다. 바람직하게는, ActRII 폴리펩티드는 가용성 (예를 들자면, ActRII의 세포외 도메인)이다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 GDF/BMP 리간드 [예를 들자면, GDF11, GDF8, 액티빈 A, 액티빈 B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10, 및/또는 BMP15]를 억제한다 (예를 들자면, Smad 신호전달). 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 GDF/BMP 리간드 [예를 들자면, GDF11, GDF8, 액티빈 A, 액티빈 B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10, 및/또는 BMP15]에 결합한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 서열 번호: 1의 아미노산 21-30에 대응하는 잔기 (가령, 서열 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30중 임의의 하나에서 시작)에서 시작하고, 서열 번호: 1의 아미노산 110-135에 대응하는 위치 (가령, 아미노산 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, 또는 135중 임의의 하나에서 종료되는)에서 종료되는 ActRII의 부분에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 번호:1의 아미노산 30-110에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성된다. 특정 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 번호:1의 아미노산 21-135에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1, 2, 3, 23, 27, 30, 및 41중 임의의 하나의 아미노산 서열에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성된다.

[0114]

일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 번호:23의 아미노산 서열에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성된다. 일부 대체 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 23)에는 C-말단 리신이 결여될 수 있다. 일부 구체예들에서, C-말단 리신이 결여된 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 41이다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 서열 번호:41의 아미노산 서열에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 서열 식별 번호:23의 아미노산 서열에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성된, ActRII 폴리펩티드를 투여한다. 일부 구체예들에서, 환자에게 서열 식별 번호:41의 아미노산 서열에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성된, ActRII 폴리펩티드를 투여한다. 일부 구체예들에서, 환자에게 서열 식별 번호: 23 및 서열 식별 번호: 41의 조합이 투여된다.

[0115]

특정 측면들에서, 본 명세서는 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)에 관계한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 트랩은 ActRII 폴리펩티드 (가령, “야생형” 또는 변형안된 ActRII 폴리펩티드)의 세포외 도메인 (리간드-결합 도메인으로도 또한 지칭됨)에서 하나 또는 그 이상의 돌연변이 (가령, 아미노산 추가, 결손, 치환, 및 이의 조합)를 포함하는 변이체 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)이며, 이러한 변이체 ActRII 폴리펩티드는 상응하는 야생형 ActRII 폴리펩티드보다 더 하나 또는 그 이상의 변경된 리간드-결합을 보유한다. 바람직한 구체예들에서, 변이체 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 상응하는 야생형 ActRII 폴리펩티드와 적어도 하나의 유사한 활성을 유지한다. 예를 들면, 바람직한 ActRII 폴리펩티드는 GDF11 및/또는 GDF8에 결합하여, 이의 기능을 억제(가령, 길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 GDF/BMP의 하나 또는 그 이상의 리간드 [예를 들자면, GDF11, GDF8, 액티빈 A, 액티빈 B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10, 및/또는 BMP15]에 추가 결합하고, 이를 추가 억제한다. 따라서, 본 명세서는 하나 또는 그 이상의 ActRII 리간드에 대

한 변경된 결합 특이성을 갖는 ActRII 폴리펩티드를 제공한다.

[0116] 설명을 위하여, 하나 또는 그 이상의 ActRII-결합 리간드, 이를 테면 액티빈 (액티빈 A 또는 액티빈 B), 구체적으로 액티빈 A보다 GDF11 및/또는 GDF8에 대한 변경된 리간드-결합 도메인의 선택성을 증가시키도록, 하나 또는 그 이상의 돌연변이가 선택될 수 있다. 임의선택적으로, 상기 변경된 리간드-결합 도메인은 GDF11 및/또는 GDF8에 결합하는 K_d 와 액티빈에 결합하는 K_d 비율이 야생형 리간드-결합 도메인에 대한 비율과 비교하여 적어도 2-, 5-, 10-, 20-, 50-, 100- 또는 심지어 1000-배 더 크다. 임의선택적으로, 상기 변경된 리간드-결합 도메인은 GDF11 및/또는 GDF8을 저해하는 IC_{50} 와 액티빈을 저해하는 IC_{50} 비율이 야생형 리간드-결합 도메인과 비교하여 적어도 2-, 5-, 10-, 20-, 50-, 100- 또는 심지어 1000-배 더 크다. 임의선택적으로, 상기 변경된 리간드-결합 도메인은 액티빈을 저해하는 IC_{50} 보다, 적어도 2-, 5-, 10-, 20-, 50-, 100- 또는 심지어 1000-배 더 적은 IC_{50} 로 GDF11 및/또는 GDF8을 저해한다.

[0117] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 상기 폴리펩티드의 당화를 변경하기 위해 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)의 특정한 돌연변이를 고려한다. 하나 또는 그 이상의 글리코실화 부위, 이를 테면, O-연계된 또는 N-연계된 글리코실화 부위를 도입시키거나, 또는 제거하기 위해 이러한 돌연변이들이 선택될 수 있다. 아스파라긴-연계된 당화 인지 부위는 일반적으로 적절한 세포의 당화 효소에 의해 특이적으로 인지되는 삼펩티드 서열, “아스파라긴-X-트레오닌 또는 아스파라긴-X-세린 (여기에서 “X” 는 임의의 아미노산임)이다. 이러한 변경은 하나 또는 그 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 상기 폴리펩티드(O-연계된 당화 부위의 경우)에 추가 또는 치환시켜 만들 수도 있다. 당화 인지 부위의 제1 또는 제3 아미노산 위치중 하나 또는 둘 모두에서 다양한 아미노산 치환 또는 결손 (및/또는 제 2 위치에서 아미노산 결손)으로 변형된 삼펩티드(tripeptide) 서열에서 비-당화가 초래된다. 폴리펩티드의 탄소화물 모이어티의 수를 증가시키는 또다른 수단은 상기 단백질에 화학 또는 효소적으로 글리코시드를 결합시키는 것이다. 이용되는 결합 방식에 따라, 이들 당(들)은 (a) 아르기닌 및 히스티딘; (b) 자유 카르복실기; (c) 자유 술폰히드릴기, 이를 테면 시스테인의 기; (d) 자유 히드록실 기, 이를 테면 세린, 트레오닌, 또는 히드록시프롤린; (e) 방향족 잔기, 이를 테면 페닐알라닌, 티로신, 또는 트립토판의 기; 또는 (f) 글루탐인의 아미드 기에 부착될 수 있다. 폴리펩티드 상에 있는 하나 또는 그 이상의 탄소화물 모이어티는 화학적 및/또는 효소적으로 제거될 수 있다. 화학적 탈당화는 예를 들면, 트리플루오로메탄설폰산 또는 이에 등가의 화합물에 대한 폴리펩티드의 노출을 필요할 수 있다. 이 처리는 아미노산 서열을 손상시키지 않으면서, 연계당 (N-아세틸 글루코사민 또는 N-아세틸 갈락토사민)을 제외한 대부분 또는 모든 당을 절단하게 된다. 폴리펩티드상의 탄소화물 모이어티의 효소 절단은 Thotakura *et al.*, [Meth. Enzymol. (1987) 138:350]에서 설명된 바와 같이, 다양한 엔도- 및 엑소-글리코시다제의 사용에 의해 이루어질 수 있다. 포유류, 효모, 곤충 및 식물 세포는 모두 펩티드의 아미노산 서열에 의해 영향을 받을 수 있는 상이한 당화 패턴을 도입시킬 수 있기 때문에 폴리펩티드의 서열은 이용되는 발현계 유형에 따라 적절하게 조정될 수 있다. 일반적으로, 인간에 사용하기 위한 본 명세서의 폴리펩티드는 적절한 당화를 제공하는 포유류 세포계, 이를 테면 HEK293 또는 CHO 세포계에서 발현될 수 있지만, 다른 포유류 발현 세포계 또한 마찬가지로 유용할 것으로 예상된다.

[0118] 본 명세서는 돌연변이체, 특히 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)의 복합 돌연변이체, 뿐만 아니라 절두 돌연변이체를 만드는 방법을 더 고려한다. 복합 돌연변이체의 푸울은 기능적으로 활성인 (가령, GDF/BMP 리간드 결합) ActRII 서열을 동정하는데 특히 유용하다. 이러한 복합 라이브러리들을 스크리닝하는 목적은 변경된 성질, 이를 테면 변경된 약동학적 또는 변경된 리간드 결합을 갖는 폴리펩티드들 변이체를 만들기 위함일 수도 있다. 다양한 스크리닝 분석이 하기에 제공되며, 이러한 분석을 이용하여 변이체들을 평가할 수 있다. 예를 들면, ActRII 변이체들이 하나 또는 그 이상의 GDF/BMP 리간드 [예를 들자면, GDF11, GDF8, 액티빈 A, 액티빈 B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10, 및/또는 BMP15] 뿐만 아니라 이의 동종 다량체에 결합하는 능력, GDF/BMP 리간드가 ActRII 폴리펩티드에 결합을 방해하는 능력, 및/또는 GDF/BMP 리간드에 의해 야기되는 신호전달을 간섭하는 능력에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0119] ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합) 또는 이의 변이체들의 활성은 세포-기반 또는 생체내 분석에서 또한 테스트될 수 있다. 예를 들면, 폐 동맥 고혈압 병인발생에 연루된 유전자의 발현에 있어서 ActRII 폴리펩티드의 효과가 평가될 수 있다. 이 평가는 필요에 따라, 하나 또는 그 이상의 재조합 리간드 단백질 [예를 들자면, GDF11, GDF8, 액티빈 A, 액티빈 B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10, 및/또는 BMP15]의 존재 하에서 실행될 수 있고, ActRII 폴리펩티드, 및 임의선택적으로, GDF/BMP 리간드를 생산하기 위해 세포는 형질감염될 수 있다. 유사하게, ActRII 폴리펩티드를 마우스 또는 다른 동물에게 투

여하고, 당분야에 공지된 방법을 이용하여 폐 동맥 고혈압 발병기전에 있어서 효과를 평가할 수 있다. 유사하게, ActRII 폴리펩티드 또는 이의 변이체의 활성은 세포의 성장에 임의의 효과에 대하여, 예를 들면, 본 명세서에서 설명된 바와 같이 분석과 당분야의 공통적인 지식에 의해 테스트될 수 있다. SMAD-반응성 리포터 유전자를 이러한 세포계에서 이용하여 하류 신호전달에 대한 효과를 모니터링할 수 있다.

[0120] 기준 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)와 비교하여, 선택성이 증가된 또는 전반적으로 효능이 증가된 복합-유도된 변이체가 만들어질 수 있다. 이러한 변이체들은 재조합 DNA 구조체로부터 발현될 때, 유전자 요법 프로토콜에 이용될 수 있다. 돌연변이유발은 대응하는 변형 안된 ActRII 폴리펩티드와 상당히 상이한 세포내 반감기를 갖는 변이체를 만들 수 있다. 예를 들면, 상기 변경된 단백질은 변형되지 않은 폴리펩티드의 파괴 또는 그렇지 않으면 불활성화를 초래하는 단백질분해 또는 다른 세포 과정에 더 안정적이거나 또는 덜 안정적이 될 수 있다. 이러한 변이체 및 이들을 코딩하는 유전자는 폴리펩티드의 반감기를 조절함으로써 폴리펩티드 복합체 수준을 변경시키는데 이용될 수 있다. 예를 들면, 짧은 반감기는 더욱 일시적인 생물학적 효과를 일으킬 수 있고, 유도성 발현 시스템의 일부는 세포 안에 재조합 폴리펩티드 복합체 수준을 더 엄밀하게 조절할 수 있다. Fc 융합 단백질에서, ActRII 폴리펩티드의 반감기를 변경하기 위하여, 링커(존재한다면) 및/또는 Fc 부분에 돌연변이를 만들 수 있다.

[0121] 잠재적 ActRII 폴리펩티드 서열의 최소한 일부분을 포함하는 각 폴리펩티드의 라이브러리를 인코딩하는 유전자의 축중 라이브러리에 의해 복합 라이브러리가 만들어질 수 있다. 예를 들면, 합성 올리고뉴클레오티드의 혼합물은 유전자 서열에 효소적으로 결합되어, 잠재적 ActRII를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열의 축중 세트는 개별 폴리펩티드로 발현되거나, 또는 대안으로, 더 큰 융합 단백질 (가령, 파아지 디스플레이의 경우)로 발현가능하다.

[0122] 잠재적 상동체(homologs)의 라이브러리는 축중 올리고뉴클레오티드 서열로부터 만들어질 수 있는 많은 방법들이 있다. 축중(degenerate) 유전자 서열의 화학적 합성은 자동 DNA 합성기에서 실행될 수 있고, 그 다음 합성 유전자는 적절한 발현 벡터 안에 결합될 수 있다. 축중 올리고뉴클레오티드 합성은 당분야에 공지되어 있다 [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; 및 Ike *et al.* (1983) Nucleic Acid Res. 11:477]. 이러한 기술은 다른 단백질의 유도된 진화에 이용되어 왔다 [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; 뿐만 아니라 U.S. 특허 번호: 5,223,409, 5,198,346, 및 5,096,815].

[0123] 대안으로, 다른 형태의 돌연변이유발을 이용하여 조합 라이브러리를 만들 수 있다. 예를 들면, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)가 만들어지고, 예를 들면, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발을 이용한 스크리닝[가령, 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; 낮은 man *et al.* (1991) Biochemistry 30:10832-10838; 그리고 Cunningham *et al.* (1989) Science 244:1081-1085], 링커 스캐닝 돌연변이유발 [가령, Gustin *et al.* (1993) Virology 193:653-660; 그리고 Brown *et al.* (1992) Mol. Cell Biol. 12:2644-2652; McKnight *et al.* (1982) Science 232:316], 포화 돌연변이유발 [가령, Meyers *et al.*, (1986) Science 232:613]; PCR 돌연변이유발 [가령, Leung *et al.* (1989) 방법 Cell Mol Biol 1:11-19]; 또는 화학적 돌연변이유발을 포함하는 무작위 돌연변이유발[가령, Miller *et al.* (1992) A Short Course in Bacterial Genetics, CSHL Press, Cold Spring Harbor, NY; and Greener *et al.* (1994) Strategies in Mol Biol 7:32-34]에 의해 단리될 수 있다. 링커 스캐닝 돌연변이유발은 특히 복합적 환경에서 ActRII 폴리펩티드의 절두된 (생활성) 형태를 확인하는 매력적인 방법이다.

[0124] 점 돌연변이 및 절두에 의해 만들어진 복합 라이브러리의 유전자 산물을 스크리닝하기 위한, 그리고 이와 같은 경우, 특정 성질을 갖는 유전자 산물의 cDNA 라이브러리를 스크리닝하기 위한 광범위한 기술이 당분야에 공지되어 있다. 이러한 기술은 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)의 복합 돌연변이유발에 의해 생성된 유전자 라이브러리의 신속한 스크리닝에 일반적으로 적합할 것이다. 큰 유전자 라이브러리를 스크리닝하는 가장 광범위하게 이용되는 기술은 전형적으로 유전자 라이브러리를 복제가능한 발현 벡터에 클로닝하고, 적절한 세포를 벡터의 생성 라이브러리로 형질전환시키고, 원하는 활성의 탐지는 해당 유전자의 산물이 탐지되는 해당 유전자를 인코딩하는 벡터를 상대적으로 용이하게 단리할 수 있는

조건하에 복합 유전자를 발현시키는 것을 포함한다. 바람직한 분석에는 리간드 [예를 들자면, GDF11, GDF8, 액티빈 A, 액티빈 B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10, 및/또는 BMP15] 결합 분석 및/또는 리간드-매개된 세포 신호전달 분석이 내포된다.

[0125] 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 본원에 기술된 돌연변이, 변이체 또는 변형의 대부분은 핵산 수준에서, 또는 경우에 따라, 해독-후(post-translational) 변형 또는 화학 합성에 의해 만들어 질 수 있다. 이러한 기술은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 그 중 일부는 본 명세서에 기술되어 있다. 부분적으로, 본 명세서는 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)의 기능적 활성 부분 (단편) 및 변이체를 동정하고, 이는 본원에 기술된 본 명세서의 범위 내에서 다른 변이체 ActRII 폴리펩티드를 생성 및 사용하기 위한 지침으로서 사용될 수 있다.

[0126] 특정 구체예들에서, 본 발명의 ActRII 폴리펩티드의 기능적으로 활성 단편은 ActRII 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산의 상응하는 단편으로부터 재조합적으로 생산된 폴리펩티드를 스크리닝함으로써 획득될 수 있다. 추가적으로, 단편은 이를 테면, 통상의 Merrifield 고체상 f-Moc 또는 t-Boc 화학과 같은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 상기 단편들이 생성되고 (재조합적으로 또는 화학 합성에 의해), 그리고 ActRII 수용체 및/또는 하나 또는 그 이상의 리간드 [예를 들자면, GDF11, GDF8, 액티빈 A, 액티빈 B, GDF3, BMP4, BMP6, BMP10, 및/또는 BMP15]의 길항제 (억제제)로 기능을 할 수 있는 이들 펩티드 단편을 식별하기 위하여 테스트될 수 있다.

[0127] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)는 ActRII 폴리펩티드 내에 자연적으로 존재하는 것에 더하여 해독후- 변형을 더욱 포함할 수 있다. 이러한 변형에는 아세틸화, 카르복실화, 당화, 인산화, 지질화 및 아실화가 내포되나, 이에 한정되지 않는다. 그 결과, ActRII 폴리펩티드는 비-아미노산 원소, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 지질, 다당류 또는 단당류 및 인산염을 포함한다. 기타 ActRII 변이체의 기능에 대하여 본 명세서에 기재된 바와 같이, 리간드 트랩 폴리펩티드의 기능에서 이러한 비-아미노산 요소들의 효과를 테스트할 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드가 초기 형태(nascent form)의 폴리펩티드를 절단함으로써 세포에서 생산되는 경우, 해독후-가공은 또한 단백질의 정확한 폴딩 및/또는 기능에 중요할 수 있다. 상이한 세포들 (가령, CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38, NIH-3T3 또는 HEK293)은 이러한 해독후 활성에 대하여 특이적 세포 기전 및 특징들을 보유하고, 그리고 ActRIIB 폴리펩티드의 정확한 변형 및 프로세싱을 확보하도록 선택될 수 있다.

[0128] 특정 측면들에 있어서, 본 명세서의 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)는 ActRII 폴리펩티드의 부분 (도메인) 및 하나 또는 그 이상의 이종성 부분 (도메인)을 갖는 융합 단백질을 포함한다. 이러한 융합 도메인의 잘 알려진 예로는 폴리히스티딘, Glu-Glu, 글루타티온 S-전달효소 (GST), 티오레독신, 단백질 A, 단백질 G,면역글로불린 중쇄 불변 영역 (Fc), 말토즈 결합 단백질 (MBP), 또는 인간 혈청 알부민을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 융합 도메인은 원하는 특성을 부여하도록 선택될 수 있다. 예를 들면, 일부 융합 도메인은 친화력 크로마토그래피에 의한 융합 단백질의 단리에 특히 유용하다. 친화력 정제를 목적으로, 친화력 크로마토그래피를 위한 관련 매트릭스, 이를 테면 글루타티온-, 아밀라제-, 및 니켈- 또는 코발트-접합된 수지가 이용된다. 이러한 매트릭스중 많은 것들이 '키트' 형태로 이용가능한데, 이를 테면 Pharmacia GST 정제 시스템 및 (HIS₆) 융합 짝과 함께 유용한 QIAexpressTM 시스템(Qiagen)이 있다. 또다른 예로써, 상기 ActRII 폴리펩티드의 탐지를 용이하게 하기 위하여 융합 도메인이 선택될 수 있다. 이러한 탐지 도메인의 예로는 다양한 형광 단백질 (가령, GFP) 뿐만 아니라 “에피토프 태그”를 포함하는데, 특이적 항체가 이용가능한 짧은 펩티드 서열이 일반적이다. 특정 단클론 항체에 용이하게 이용되는 잘 공지된 에피토프 태그는 FLAG, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 (HA), 및 c-myc 태그를 포함한다. 일부 경우에서 융합 도메인은 프로테아제 절단 부위, 이를 테면, 인자(factor) Xa 또는 트롬빈에 대한 절단부위를 가지고, 이에 의해 관련 프로테아제가 이 융합 단백질을 부분적으로 절단하고, 이로 인하여 이로부터 재조합 단백질이 유리된다. 유리된 단백질은 후속 크로마토그래피 분리에 의해 융합 단백질로부터 분리될 수 있다. 선택될 수 있는 다른 유형의 융합 도메인은 예를 들어, 면역 글로불린 (예를 들어, Fc 도메인)으로부터의 불변 도메인을 비롯한 다중 도메인화 (예를 들어, 이량체화, 사량체화) 도메인 및 기능적 도메인 (추가적인 생물학적 기능을 부여하는)을 포함한다.

[0129] 특정 측면들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)는 상기 폴리펩티드를 "안정시킬 수" 있는 하나 또는 그 이상의 변형을 함유한다. “안정화 (stabilizing)”란 파괴 감소, 신장의 제거 감소 또는 약물의 다른 약물동태(pharmacokinetic) 효과로 인한 것인

지에 무관하게, 시험관내 반감기, 혈청 반감기를 증가시키는 임의의 것을 의미한다. 예를 들면, 이러한 변형은 폴리펩티드의 반감기를 강화시키고, 폴리펩티드의 순환 반감기를 강화시키고 및/또는 폴리펩티드의 단백질분해를 감소시킨다. 이러한 안정화 변형에는 융합 단백질 (예를 들면, ActRII 폴리펩티드 도메인 및 안정화제 도메인을 포함하는 융합 단백질), 당화 부위의 변형 (예를 들면, 본 명세서의 폴리펩티드에 당화 부위 추가 포함), 및 탄수화물 모이어티의 변형 (예를 들면, 본 명세서의 폴리펩티드로부터 탄수화물 모이어티 제거 포함)이 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “안정화제 도메인(stabilizer domain)”은 융합 단백질인 경우 융합 도메인 (가령, 면역글로불린 Fc 도메인)만을 지칭하는 것이 아니고, 뿐만 아니라 비-단백질성(nonproteinaceous) 변형 이를 테면 탄수화물 모이어티, 또는 비단백질성 모이어티, 이를 테면 폴리 에틸렌 글리콜을 또한 포함한다. 특정 바람직한 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드 (“안정화” 도메인)을 안정화시키는 이종성 도메인, 바람직하게는 상기 폴리펩티드의 생체내 안정성을 증가시키는 이종성 도메인과 융합된다. 면역글로불린의 불변 도메인 (예를 들어, Fc 도메인)과의 융합은 광범위한 단백질에 바람직한 약물 동태학적 성질을 부여하는 것으로 알려져 있다. 유사하게, 인간 혈청 알부민과의 융합은 바람직한 성질을 부여 할 수 있다.

[0130] 인간 IgG1 의 Fc 부분(G1Fc)에 이용될 수 있는 고유한 아미노산 서열은 하기에 예시된다 (서열 식별 번호: 11). 점선은 힌지 영역을 나타내며, 직선은 자연 발생적 변이체를 갖는 위치를 나타낸다. 부분적으로, 본 명세서는 서열 번호:11에 대하여 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 폴리펩티드를 제공한다. G1Fc에서 자연 발생적 변이체는 서열 식별 번호: 11에서 이용된 넘버링 체계에 따라 E134D 및 M136L을 포함할 수 있다(Uniprot P01857 참고).

1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE

51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK

101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLPSREEMTKNQ VSLTCLVKGF

151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV

201 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK (서열 식별 번호: 11)

[0131]

[0132] 임의선택적으로, IgG1 Fc 도메인은 잔기, 이를 테면 Asp-265, Lys-322, 및 Asn-434에서 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 갖는다. 특정 경우들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 돌연변이 (가령, Asp-265 돌연변이)를 갖는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 야생형 Fc 도메인과 비교하여 Fc γ 수용체에 대한 결합 능력이 감소된다. 다른 경우들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 돌연변이 (가령, Asn-434 돌연변이)를 갖는 돌연변이체 Fc 도메인은 야생형 IgG1 Fc 도메인과 비교하여 MHC 부류 I-관련된 Fc-수용체 (FcRN)에 결합하는 능력이 증가된다.

[0133] 인간 IgG2 의 Fc 부분(G2Fc)에 이용될 수 있는 고유한 아미노산 서열은 하기에 예시된다 (서열 식별 번호: 12). 점선은 힌지 영역을 나타내며, 이중 밑줄은 이 서열에서 데이터 베이스가 충돌하는 위치를 나타낸다 (UniProt P01859). 부분적으로, 본 명세서는 서열 번호:12에 대하여 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 폴리펩티드를 제공한다.

1 VECPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ

51 FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYKCKVS

101 NKGLPAPIEK TISKTKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP

151 SDIAVEWESN GQPENNYKTT PMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS

201 CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK (서열 식별 번호: 12)

[0134]

[0135] 인간 IgG3의 Fc (G3Fc)부분에 이용될 수 있는 2가지 예시 아미노산 서열을 하기에 나타낸다. G3Fc의 힌지 영역

은 다른 Fc쇄의 길이의 최대 4배가 될 수 있고, 유사한 17개-잔기 세그먼트를 앞세우고, 3개의 동일한 15개-잔기 세그먼트를 포함한다. 하기에 나타낸 제 1 G3Fc 서열(서열 식별 번호: 13)은 단일 15개-잔기 세그먼트로 구성된 짧은 힌지 영역을 포함하며, 반면 제 2 G3Fc 서열(서열 식별 번호: 14)은 전장 힌지 영역을 포함한다. 각 경우에서, 점선은 힌지 영역을 나타내며, 직선은 UniProt P01859에 따른 자연 발생적 변이체를 갖는 위치를 나타낸다. 부분적으로, 본 명세서는 서열 번호: 13 및 14에 대하여 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 폴리펩티드를 제공한다.

1 EPKSCDTPPP_CPRCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD

51 VSHEDPEVQF KQYVDGVEVH NAKTKPREEQ_YNSTFRVSV LTVLHQDWLN

101 GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKTGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL

151 TCLVKGFYPS DIAVEWESSG_QPENNYNTTP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS

201 RWQQGNIFSC SVMHEALHNR_FTQKSLSLSP GK (서열 식별 번호: 13)

1 ELKTPLGDTT_HTCPRCPEPK SCDTPPPCPR CPEPKSCDTP PPCPRCPEPK

51 SCDTPPPCPR_CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH

101 EDPEVQFKWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TFRVSVLTV LHQDWLNGKE

151 YKCKVSNKAL PAIEKTISK_TKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL

201 VKGFYPSDIA VEWESSGQPE_NNYNTTPML DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ

251 QGNIFSCSVM HEALHNRFTQ_KSLSLSPGK (서열 식별 번호: 14)

G3Fc (예를 들면, Uniprot P01860)에서 자연 발생적 변이체들은 서열 번호: 13에 이용된 넘버링 체계로 전환될 때 E68Q, P76L, E79Q, Y81F, D97N, N100D, T124A, S169N, S169del, F221Y를 포함하며, 본 명세서는 이들 변이 중 하나 또는 그 이상을 함유하는 G3Fc 도메인이 포함된 융합 단백질을 제공한다. 또한, 인간 면역글로불린 IgG3 유전자 (*IGHG3*)는 상이한 힌지 길이에 의해 특징화되는 구조적 다형태를 나타낸다[Uniprot P01859]. 특히, 변이체 WIS는 대부분의 V 영역과 모든 CH1 영역이 부족하다. 힌지 영역에 정상적으로 존재하는 11개에 추가하여 위치 7에 여분의 쇠간 이황화결합이 있다. 변이체 ZUC는 대부분의 V 영역, 모든 CH1 영역, 그리고 일부 힌지가 부족하다. 변이체 OMM은 대립형질 형태 또는 또다른 감마 쇠 하위부류를 나타낼 수 있다. 본 명세서는 하나 또는 그 이상의 이들 변이체를 함유하는 G3Fc 도메인이 포함된 추가적인 융합 단백질을 제공한다.

인간 IgG4 (G4Fc)의 Fc 부분에 이용될 수 있는 고유한 아미노산 서열은 하기에 예시된다 (서열 식별 번호: 15). 점선은 힌지 영역을 나타낸다. 부분적으로, 본 명세서는 서열 번호:15에 대하여 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 폴리펩티드를 제공한다.

1 ESKYGPCPS_CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ

51 EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE

101 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL

151 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE_NNYKTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ

201 EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ_KSLSLSLGK (서열 식별 번호: 15)

Fc 도메인 안에 다양하게 조작된 돌연변이는 G1Fc 서열 (서열 식별 번호: 11)에 대하여 나타내며, G2Fc, G3Fc,

및 G4Fc에서 유사 돌연변이는 도 4에서 G1Fc와의 배열로부터 유도될 수 있다. 부등한(unequal) 힌지 길이로 인해, 아이소타입 정렬 (도 4)에 근거된 유사한 Fc 위치는 서열 식별 번호: 11, 12, 13, 14, 및 15에서 상이한 아미노산 번호를 소유한다. 힌지, C_H2, 및 C_H3 영역 (가령, 서열 식별 번호: 11, 12, 13, 14, 및 15)으로 구성된 면역글로불린 서열에서 주어진 아미노산 위치는 Uniprot 데이터베이스와 같이, IgG1 중쇄 불변 도메인 (C_H1, 힌지, C_H2, 및 C_H3 영역으로 구성됨) 전체를 포괄할 때, 동일한 위치가 아닌 상이한 번호로 확인될 것이라는 것을 또한 인지할 수 있을 것이다. 예를 들면, 인간 G1Fc 서열 (서열 식별 번호: 11), 인간 IgG1 중쇄 불변 도메인 (Uniprot P01857), 및 인간 IgG1 중쇄에서 선택된 C_H3 위치 간의 대응성은 다음과 같다.

상이한 번호매김 시스템에서 C _H 3 위치에 상응		
G1Fc (힌지 영역에서 제 1 트레오닌에서 번호매김 시작)	IgG1 중쇄 불변 도메인 (C _H 1에서 번호매김 시작)	IgG1 중쇄 (Kabat et al., 1991*의 EU 번호매김 계획)
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 <i>Sequences of Proteins of Immunological Interest</i> , 5 th ed., Vol. 1, NIH, Bethesda, MD.		

[0142]

[0143]

허용가능한 수율로 바람직한 비대칭 융합 단백질을 생산하기 위해 단일 세포주에서 Fc-함유 융합 폴리펩티드 쇄의 바람직한 페어링을 증가시키는 다양한 방법이 당업계에 공지되어있다[Klein et al (2012) mAbs 4:653-663; 및 Spiess et al (2015) Molecular Immunology 67(2A): 95-106 참고]. Fc-함유 쇄들의 바람직한 페어링을 얻는 방법은 하전-기반의 페어링 (정전기적 스티어링), “노브-인투-홀(knobs-into-holes)” 입체적 페어링, SEEDbody 페어링, 및 류신 지퍼-기반의 페어링을 포함하나, 이에 국한되지 않는다 [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, 및 WO 2011/034605].

[0144]

융합 단백질의 상이한 요소 (예를 들어, 면역 글로불린 Fc 융합 단백질)는 원하는 기능성과 일치하는 임의의 방식으로 배열될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, ActRII 폴리펩티드 도메인은 이종성 도메인에 대해 C-말단에 놓일 수 있거나, 또는 이종 도메인은 ActRII 폴리펩티드 도메인에 대해 C-말단에 놓일 수 있다. ActRII 폴리펩티드 도메인 및 이형성 도메인은 융합 단백질에서 인접할 필요는 없으며, 어느 한 도메인 또는 도메인 사이에서 C- 또는 N-말단에 추가 도메인 또는 아미노산 서열이 포함될 수 있다.

[0145]

예를 들면, ActRII 수용체 융합 단백질은 A-B-C 형태로 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 상기 B 부분은 ActRII 폴리펩티드 도메인 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합) 도메인에 상응한다. 상기 A 부분과 C 부분은 독립적으로 0, 1, 또는 하나 이상의 아미노산일 수 있고, A와 C 부분 모두 존재하는 경우 B에 대하여 이종성(heterologous)이다. 상기 A 및/또는 C 부분은 B 부분에 링커 서열을 경유하여 부착될 수 있다. 링커는 글리신 (가령, 2-10개, 2-5개, 2-4개, 2-3개 글리신 잔기)이 많거나, 또는 글리신과 프롤린 잔기가 많을 수 있고, 예를 들면, 트레오닌/세린 및 글리신의 단일 서열 또는 트레오닌/세린 및/또는 글리신의 반복 서열을 포함할 수 있고, 가령, GGG (서열 번호: 16), GGGG (서열 번호: 17), TGGGG (서열 번호:

18), SGGGG (서열 번호: 19), TGGG (서열 번호: 20), SGGG (서열 번호: 21) 또는 GGGGS (서열 번호: 22) 단일항, 또는 반복부를 포함할 수 있다. 특정 구체예들에 있어서, ActRII 융합 단백질은 A-B-C 형태로 아미노산 서열을 포함할 수 있는데, 이때 A는 리더(신호) 서열이며, B는 ActRII 폴리펩티드 도메인으로 구성되며, 그리고 C는 생체내 안정성, 생체내 반감기, 투입/투여, 조직 국소화 또는 분포, 단백질 복합체 형성, 및/또는 정제중 하나 또는 그 이상을 강화하는 폴리펩티드 부분이다. 특정 구체예들에 있어서, ActRII 융합 단백질은 A-B-C 형태로 아미노산 서열을 포함할 수 있는데, 이때 A는 TPA 리더 서열이며, B는 ActRII 수용체 폴리펩티드 도메인으로 구성되며, 그리고 C는 면역글로불린 Fc 도메인이다. 바람직한 융합 폴리펩티드들은 다음중 임의의 것에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다: 서열 식별 번호: 23, 27, 30, 및 41.

[0146] 바람직한 구체예들에서, 본 명세서에서 기술된 방법에 따라 이용되는 ActRII 폴리펩티드는 단리된 폴리펩티드이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단리된 단백질 또는 폴리펩티드 (또는 폴리펩티드 복합체)는 자연 환경의 성분으로부터 단리된 것이다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 폴리펩티드는 예를 들면, 전기영동 (가령, SDS-PAGE, 등전점조절 (IEF), 모세관전기영동) 또는 크로마토그래피 (가령, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 측정되었을 때, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 순도로 정제된다. 순도 측정 방법은 당분야에 공지되어 있다[가령, Flatman *et al.*, (2007) J. Chromatogr. B 848:79-87 참조]. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 기술된 방법에 따라 이용되는 ActRII 폴리펩티드는 재조합 폴리펩티드다.

[0147] 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 당업계에 공지된 다양한 기술에 의해 생산될 수 있다. 예를 들면, 본 명세서의 폴리펩티드는 표준 단백질 화학 기술, 예를 들면, Bodansky, M. Principles of Peptide Synthesis, Springer Verlag, Berlin (1993) 및 Grant G. A. (ed.), Synthetic Peptides: A User's Guide, W. H. Freeman and Company, New York (1992)에서 설명된 것들을 이용하여 합성될 수 있다. 이에 더하여, 자동화된 펩티드 합성장치는 상업적으로 가용하다 (가령, Advanced ChemTech Model 396; Milligen/Bioscience 9600). 대안으로, 본 명세서의 폴리펩티드들과 이의 변이체들은 당분야에 공지된 다양한 발현 시스템 [가령, 대장균, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, COS 세포, 벡로로바이러스]을 이용하여 재조합적으로 만들어질 수 있다. 추가 구체예에서, 본 명세서의 변형된 또는 변형되지 않은 폴리펩티드는 예로서, 프로테아제, 예를 들면, 트립신, 서물리신, 키모 트립신, 펩신, 또는 대합된 염기성 아미노산 전환 효소 (PACE)를 이용함으로써 재조합적으로 생산된 전장 ActRII 폴리펩티드의 소화에 의해 생산될 수 있다. 단백질분해가능한 절단 부위는 컴퓨터 분석(시판되는 소프트웨어, 가령, MacVector, Omega, PCGene, Molecular Simulation, Inc.)을 이용하여 식별해낼 수 있다. 대안으로, 이러한 폴리펩티드는 화학적 절단 (예를 들자면, 시아노젠 브로마이드, 하이드록실아민, 등)을 사용하여 재조합적으로 생성된 전장 ActRII 폴리펩티드로부터 생산될 수 있다.

[0148] 3. ActRII 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산

[0149] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)를 인코딩하는 단리된 및/또는 재조합 핵산을 제공한다.

[0150] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단리된 핵산(들)은 자연 환경의 성분으로부터 단리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산에는 핵산 분자를 통상적으로 내포하는 세포에 내포된 핵산 분자가 포함되지만, 상기 핵산 분자는 염색체외에 또는 자연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.

[0151] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산은 서열 식별 번호: 4, 5, 또는 28중 임의의 하나의 변이체인 핵산을 포함하는 것으로 이해된다. 변이체 뉴클레오타이드 서열은 하나 또는 그 이상의 뉴클레오타이드 치환, 부가 또는 결실에 의해 다른 서열, 예를 들면, 대립형질 변이체를 포함하고; 그리고, 이런 이유로, 서열 식별 번호: 4, 5, 또는 28중 하나에서 지칭된 코딩 서열의 뉴클레오타이드 서열과 상이한 코딩 서열을 포함할 것이다.

[0152] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 4, 5, 또는 28중 임의의 하나에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 단리된 및/또는 재조합 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 서열 식별 번호: 4, 5, 또는 28 그리고 이의 변이체들에 상보적 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열 또한 본 명세서 범위 안에 있음을 당업자는 인지할 것이다. 추가 구체예들에서, 본 명세서의 핵산 서열은 단리되거나, 재조합되거나, 및/또는 이중성 뉴클레오타이드 서열에 융합되거나 또는 DNA 라이브러리 안에 있을 수 있다.

[0153] 다른 구체예들에 있어서, 본 명세서 핵산은 또한, 고도로 엄격한 조건 하에, 서열 식별 번호: 4, 5, 또는 28에

서 지정된 뉴클레오타이드 서열, 서열 식별 번호: 4, 5, 또는 28의 보체 서열, 또는 이들의 단편에 혼성화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 상기에서 논의된 바와 같이, 당업자는 DNA 혼성화를 촉진시키는 적절한 엄격 조건은 가변적일 수 있다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 당업자는 DNA 혼성화를 촉진시키는 적절한 엄격 조건은 가변적일 수 있다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들면, 6.0 x 염화나트륨/구연산나트륨 (SSC)에서 약 45°C에서 혼성화, 이어서 50°C에서 2.0 x SSC의 세척으로 실행할 수 있다. 예를 들면, 세척 단계에서 염 농도는 50°C에서 약 2.0 x SSC의 낮은 엄격성으로부터 50°C에서 0.2 x SSC의 높은 엄격성에서 선택될 수 있다. 또한, 세척 단계의 온도는 약 22°C의 낮은 엄격성 조건으로부터 약 65°C의 높은 엄격성 조건으로 증가될 수 있다. 온도 및 염이 변화될 수 있거나, 또는 다른 변수가 변화되는 동안 온도 또는 염 농도는 일정하게 유지될 수 있다. 한 구체예에서, 본 명세서는 실온에서 6 x SSC의 낮은 엄격성 조건하에 혼성화되고, 이어서 실온에서 2 x SSC에서 세척된 핵산을 제공한다.

[0154] 유전자 코드에서 축중성으로 인해 서열 식별 번호: 4, 5, 또는 28에서 진술된 바와 같은 핵산과 상이한 단리된 핵산 역시 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들면, 다수의 아미노산은 하나 이상의 삼중항으로 표시된다. 동일한 아미노산을 특정하는 코돈, 또는 동의 코돈 (예를 들면, CAU와 CAC는 히스티딘의 경우 동의코돈임)으로 이 단백질의 아미노산 서열에 영향을 주지 않은 “침묵(silent)” 돌연변이가 된다. 그러나, 포유류 세포 중에 본 단백질의 아미노산 서열의 변화를 유도하는 DNA 서열 다형성이 존재할 것으로 기대된다. 당업자는 특정 단백질을 코딩하는 핵산의 하나 또는 그 이상의 뉴클레오타이드 (뉴클레오타이드의 최대 약 3 내지 5%)에서의 이러한 변이가 자연 대립 유전자 변이로 인해 주어진 종의 개체들 사이에 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 임의의 그리고 모든 이러한 뉴클레오타이드 변이 및 결과의 아미노산 다형성은 본 발명의 범위 안에 있다.

[0155] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 재조합 핵산은 발현 구조체 내에서 하나 또는 그 이상의 조절 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 조절 뉴클레오타이드 서열은 일반적으로, 발현에 이용된 숙주 세포에 적합할 것이다. 다양한 숙주 세포에 있어서 다수 유형의 적절한 발현 벡터 및 적합한 조절 서열이 당분야에 공지되어 있고, 다양한 숙주 세포에서 이용될 수 있다. 전형적으로, 하나 또는 그 이상의 조절 뉴클레오타이드 서열은 프로모터 서열, 리더 또는 신호 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 개시 및 종료 서열, 해독 개시 및 종료 서열, 및 인핸서 또는 활성자 서열을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 당분야에 공지된 구성 프로모터 또는 유도성 프로모터는 본 명세서에서 고려된다. 상기 프로모터는 자연 발생적 프로모터이거나, 또는 하나 이상의 프로모터 요소들이 복합된 하이브리드 프로모터일 수 있다. 발현 구조체는 세포 안 에피솜 상에, 이를 테면 플라스미드로 존재하거나, 또는 발현 구조체는 염색체 안에 삽입될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 발현 벡터는 선택 가능한 표지 유전자를 포함하여, 형질전환된 숙주 세포의 선별이 가능하다. 선택가능한 표지 유전자는 당분야에 공지되어 있으며, 이용되는 숙주 세포에 따라 가변적일 것이다.

[0156] 특정 측면들에서, 주제 핵산은 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, ActRIIA 폴리펩티드, ActRIIB 폴리펩티드, 또는 이의 조합)를 인코딩하고, 최소한 하나의 조절 서열에 작동가능하게 연결된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터에서 제공된다. 조절 서열은 당분야에서 인식되고, 그리고 ActRII 폴리펩티드의 발현을 주도하도록 선별된다. 따라서, 용어 "조절 서열"에는 프로모터, 인핸서, 및 기타 발현 조절 요소들이 내포된다. 예시적인 조절 서열은 Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Academic Press, San Diego, CA (1990)에서 설명되고 있다. 가령, 자신에게 작동가능하게 연결될 때 DNA 서열의 발현을 제어하는 임의의 매우 다양한 발현 제어 서열이 ActRII 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA 서열을 발현하기 위해 이들 벡터에서 이용될 수 있다. 이러한 유용한 발현 조절 서열에는 예를 들면, SV40의 초기 및 후기 프로모터, *tet* 프로모터, 아데노바이러스 또는 사이토메갈로바이러스 즉각 초기 프로모터, RSV 프로모터, lac 시스템, *trp* 시스템, TAC 또는 TRC 시스템, T7 RNA 중합효소에 의해 발현이 지시되는 T7 프로모터, 파아지 람다의 주요 오퍼레이터 및 프로모터 영역, fd 피복 단백질의 조절 영역, 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 글리콜분해 효소의 프로모터, 산 포스파타제의 프로모터, 가령, Pho5, 효모 α -메이팅 인자들의 프로모터, 베칼로바이러스 시스템의 폴리헤드론 프로모터, 또는 진핵 세포 또는 이의 바이러스의 발현을 제어하는 것으로 알려진 기타 서열, 및 다양한 이의 조합들이 내포된다. 발현 벡터의 설계는 형질전환된 숙주 세포의 선택 및/또는 발현되기를 원하는 단백질의 유형과 같은 인자에 좌우될 수 있음을 알아야 한다. 더욱이, 벡터의 복사체 수, 복사체 수를 조절하는 능력, 그리고 이 벡터에 의해 인코딩되는 임의의 다른 단백질, 가령, 항생제 표지 등의 발현이 또한 고려된다.

[0157] 본 명세서의 재조합 핵산은 원핵 또는 진핵 세포 (효모, 조류, 곤충 또는 포유류), 또는 이들 모두에서 발현하는데 적합한 벡터에 클론된 유전자 또는 이의 일부분을 결합시킴으로써 만들어질 수 있다. 재조합 ActRII 폴리펩티드의 생산을 위한 발현 수송체는 플라스미드 및 다른 벡터를 포함한다. 예를 들면, 적합한 벡터는 다음의 유형의 플라스미드를 포함한다: 원핵 세포, 이를 테면 대장균에서 발현을 위한 pBR322-유도된 플라스미드,

pEMBL-유도된 플라스미드, pEX-유도된 플라스미드, pBTac-유도된 플라스미드 및 pUC-유도된 플라스미드.

[0158] 일부 포유류 발현 벡터는 박테리아에서 벡터의 증식을 실행하는 원핵(prokaryotic) 서열과 진핵 세포에서 발현된 진핵(eukaryotic) 전사 단위를 모두 포함한다. pcDNA1/amp, pcDNA1/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo 및 pHyg 유도된 벡터는 진핵 세포의 형질감염에 적합한 포유류 발현 벡터의 예들이다. 이들 벡터중 일부는 박테리아 플라스미드, 이를 테면 pBR322의 서열로 변형되어, 진핵 세포와 원핵 세포 모두에서 복제 및 약물 저항성 선별이 가능하다. 대안으로, 바이러스, 이를 테면 소의 유두종 바이러스 (BPV-1), 또는 엡스타인-바 바이러스 (pHEBo, pREP-유도된 그리고 p205)의 유도체들이 진핵 세포에서 단백질의 일시적 발현에 이용될 수 있다. 다른 바이러스 (레트로바이러스 포함) 발현 시스템의 예는 하기 유전자 요법 운반 시스템의 설명에서 찾아볼 수 있다. 플라스미드의 준비 및 숙주 유기체의 형질전환에 이용되는 다양한 방법들이 당분야에 공지되어 있다. 원핵 세포와 진핵 세포 모두에 적합한 다른 발현 시스템, 뿐만 아니라 전반적인 재조합 과정은 가령, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 3rd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001)을 참고한다. 일부 경우들에 있어서, 벡쿨로바이러스 발현 시스템의 사용에 의해 재조합 폴리펩티드를 발현시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 벡쿨로바이러스 발현 시스템의 예로는 pVL-유도된 벡터 (이를 테면 pVL1392, pVL1393 및 pVL941), pAcUW-유도된 벡터 (이를 테면 pAcUW1), 및 pBlueBac-유도된 벡터 (이를 테면 β -gal 함유 pBlueBac II)들이 내포된다.

[0159] 바람직한 구체예에서, 벡터, 예를 들면, Pcmv-스크립트 벡터 (Stratagene, La Jolla, Calif.), pcDNA4 벡터 (Invitrogen, Carlsbad, Calif.) 및 pCI-neo 벡터 (Promega, Madison, Wisc.)는 CHO 세포에서 대상 ActRII 폴리펩티드를 생산하도록 설계될 것이다. 명백한 바와 같이, 주체 유전자 구조체는 예로서, 정제를 위한 융합 단백질 또는 변이체 단백질을 비롯한 단백질을 생산하기 위해, 배양액에서 증식된 세포에서 대상 ActRIIB 폴리펩티드의 발현을 유발하는데 이용될 수 있다.

[0160] 본 명세서는 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드들에 대한 코딩 서열이 포함된 재조합 유전자로 형질감염된 숙주 세포에 또한 관계한다. 상기 숙주 세포는 임의의 원핵 세포 또는 진핵 세포일 수 있다. 예를 들면, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 박테리아 세포, 이를 테면, 대장균, 곤충 세포 (가령, 벡쿨로바이러스 발현 시스템을 이용), 효모, 또는 포유류 세포 [가령, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포계]에서 발현될 수 있다. 당업자들에게는 다른 적합한 숙주 세포들이 또한 알려져 있다.

[0161] 따라서, 본 명세서는 대상 ActRII 폴리펩티드를 생산하는 방법과 더욱 관련된다. 예를 들면, ActRII 폴리펩티드를 인코딩하는 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포는 ActRII 폴리펩티드의 발현이 발생하도록 허용하는 적절한 조건 하에 배양될 수 있다. 상기 폴리펩티드는 분리되고, 이 폴리펩티드를 함유하는 세포와 배지 혼합물로부터 분리될 수 있다. 대안적으로, ActRII 폴리펩티드는 세포질 또는 막 분획 내에 보유될 수 있으며, 세포는 수거되고, 용해되고, 단백질은 분리된다. 세포 배양물에는 숙주 세포, 배지 및 다른 부산물들이 내포되어 있다. 세포 배양에 적합한 배지는 당분야에 공지되어 있다. 해당 폴리펩티드들은 이온-교환 크로마토그래피, 겔 여과 크로마토그래피, 한외여과, 전기영동, ActRII 폴리펩티드의 특정 에피토프에 특이적인 항체를 이용한 면역침착 정제, 그리고 ActRII 폴리펩티드에 융합된 도메인에 결합하는 물질을 이용한 친화력 정제 (예를 들자면, 단백질 A 컬럼은 ActRII-Fc 융합 단백질을 정제하는데 이용될 수 있다)를 포함하는 단백질을 정제하는데 공지된 기술을 이용하여 세포 배양 배지, 숙주 세포, 또는 이 둘 모두로부터 분리될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, ActRII 폴리펩티드는 정제를 용이하게 하는 도메인을 함유하는 융합 단백질이다.

[0162] 일부 구체예들에 있어서, 예를 들면, 다음중 3개 또는 그 이상이 임의의 순서로 포함된 일련의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다: 단백질 A 크로마토그래피, Q 세파로즈 크로마토그래피, 페닐세파로즈 크로마토그래피, 크기 압출 크로마토그래피, 및 양이온 교환 크로마토그래피. 상기 정제는 바이러스 여과 및 완충액 교환으로 완성될 수 있다. ActRII 단백질은 크기 압출 크로마토그래피에 의해 측정하였을 때, >90%, >95%, >96%, >98%, 또는 >99%의 순도이고, SDS PAGE에 의해 측정하였을 때 >90%, >95%, >96%, >98%, 또는 >99%의 순도를 가질 수 있다. 목표 수준의 순도는 포유류 시스템, 특히 비-인간 영장류, 설치류(마우스), 및 인간에 바람직한 결과를 얻는데 충분한 정도이어야 한다.

[0163] 다른 구체예에서, 재조합 ActRII 폴리펩티드의 원하는 부분의 N 말단에서 정제 리더 서열, 예를 들면, 폴리-(His)/엔테로키나아제 개열 부위 서열을 코딩하는 융합 유전자는 Ni^{2+} 금속 수지를 이용한 친화성 크로마토그래피에 의한 발현된 융합 단백질의 정제를 허용할 수 있다. 이후, 정제 리더 서열은 정제된 ActRII 폴리펩티드를 제공하기 위해, 엔테로키나아제로 처리에 의해 차후 제거될 수 있다. 가령, Hochuli *et al.* (1987) *J. Chromatography* 411:177; 그리고 Janknecht *et al.* (1991) *PNAS USA* 88:8972 참고.

[0164] 융합 유전자를 만드는 기술은 공지되어 있다. 기본적으로, 상이한 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다양한 DNA 단편의 결합은 결합을 위한 블린트-단부 또는 스테거(stagger)-단부를 이용, 적절한 말단을 제공하기 위한 제한 효소 절단, 바람직하지 못한 결합 및 효소적 결합을 피하기 위하여 적절한 알칼리 포스포타제 처리와 같은 코헤시브 단부(cohesive ends)의 메우기를 이용하는 통상의 기술에 따라 실행된다. 또다른 구체예에서, 융합 유전자는 자동화된 DNA 합성기가 포함된 통상적인 기술에 의해 합성될 수 있다. 대안으로, 유전자 단편들의 PCR 증폭은 2개의 연속 유전자 단편 간에 상보적 오버행(overhangs)을 만드는 앵커 프라이머를 이용하여 실행되고, 후속적으로 어닐링시켜 키메라 유전자 서열을 만들 수 있다. *가령*, Current Protocols in Molecular Biology, eds. Ausubel *et al.*, John Wiley & Sons: 1992참고.

[0165] 4.사용 방법

[0166] 부분적으로, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH) 치료 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 본원에 기술된 ActRII 폴리펩티드의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압의 하나 또는 그 이상의 합병증을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법들을 고려하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 본원에 기술된 ActRII 폴리펩티드의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드는 0.1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg의 투여분량 범위로 (*예를 들자면*, 0.3 mg/kg 또는 0.7 mg/kg) 투여된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드의 투여로 다음 혈액학적 또는 기능적 매개변수들 중 하나 또는 그 이상의 변화가 초래된다 (*예를 들자면*, 폐 맥관 저항성 (PVR)의 감소; 6-분 보행 거리 (6MWD)의 증가; N-말단 프로 B-유형 나트륨이뇨성 펩티드 (NT-proBNP) 수준의 감소; 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐 고혈압의 기능 등급 진행의 예방 또는 지연; 세계보건기구(WHO)에서 인정한 폐고혈압의 기능 등급 퇴행의 촉진 또는 증가; 우심실 기능 개선; 그리고 폐 동맥압 개선).

[0167] 이러한 방법들은 특히 동물, 더 구체적으로, 인간의 치료 및 예방 치료를 목표로 한다. 용어 "대상체", "개체", 또는 "환자"라는 용어들은 명세서를 통하여 호환되며, 일반적으로 인간 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 이러한 용어에는 인간, 비-인간 영장류, 실험실 동물, 가축 (소, 돼지, 낙타 등 포함), 반려 동물 (예: 개, 고양이, 기타 길들인 동물 등) 및 설치류(*예를 들어*, 마우스 및 랫)를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 환자, 대상체 또는 개체는 인간이다.

[0168] 용어 "치료", "치료하는", "완화" 및 이와 유사한 것들은 본원에서 일반적으로 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 의미하는 것으로 사용되며, 치료되는 임상적 합병증(*예를 들자면*, PAH)들중 하나 또는 그 이상의 중증도의 개선, 완화 및/또는 감소를 지칭하기 위해 사용될 수도 있다. 상기 효과는 질환, 상태 또는 이의 합병증의 개시 또는 재발을 완전하게 또는 부분적으로 방지하는 점에 있어서 예방적이거나, 및/또는 질환 또는 상태 및/또는 이 질환 또는 상태의 원인이 되는 역 효과의 부분적인 또는 완전한 치료에 있어서 치료요법적일 수 있다. 본원에 사용된 "치료"는 포유동물, 특히 인간의 질병 또는 병태의 임의의 치료를 포괄한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 장애 또는 병태를 "방지하는" 치료는 통계적 시료에서 처리안된 대조 시료와 비교하여 처리된 시료에서 장애 또는 상태의 발생이 감소되거나, 또는 처리안된 대조 시료와 비교하여 장애 또는 병태의 개시를 지연시키는 화합물을 지칭한다.

[0169] 일반적으로, 본 명세서에서 설명된 질환 또는 병태(*예를 들자면*, PAH)의 치료 또는 예방은 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 "효과량"을 투여하여 이루어진다. 작용제의 유효량이란 필요한 치료 또는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 필요한 시간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 본 발명의 작용제의 "치료요법적 효과량"은 질환 상태, 개체의 나이, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유도하는 약제의 능력에 따라 달라질 수 있다. 물질의 "예방차원의 유효량"이란 원하는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 필요한 시간 동안 효과적인 양을 지칭한다.

[0170] 특정 측면들에서, 본 명세서는 질환 또는 병태 (*예를 들자면*, PAH)의 치료 또는 예방을 위한 하나 또는 그 이상의 추가 활성제 또는 기타 보조 요법과 병용하여, ActRII 폴리펩티드의 사용을 고려한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "~와 복합하여", "~의 조합" "~와 조합된" 또는 "공동(conjoint)" 투여는 추가 활성제 또는 보조 요법(*가령*, 제2, 제3, 제 4 등)이 여전히 신체에서 효과적으로 투여하는 임의의 형태를 의미한다 (*예를 들어*, 다수 화합물이 일정 기간 동안 환자에서 동시에 효과적이며, 이들 화합물의 공조상승효과를 포함할 수 있음). 유효성은 혈액, 혈청 또는 혈장에서 측정가능한 약물 농도와 관련이 없을 수도 있다. *예를 들면*, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형 또는 별도 제형으로, 동시, 순차적 또는 상이한 일정에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 그러한 치료를 받는 대상체는 상이한 활성제 또는 치료법의 결합된 효과로부터 이익을 얻을 수 있다. 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드는 이를 테면, 본원에서 기술된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 다른

추가적인 물질들 또는 보조 요법과 동시에, 이보다 앞서, 또는 후속적으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 활성 작용제 또는 요법은 특정 작용제에 대해 결정된 투여량 및/또는 일정으로 투여될 것이다. 요법에 사용되는 특정 조합은 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드와 추가 활성 작용제 또는 요법 및/또는 원하는 효과 효과의 양립 가능성을 고려할 것이다.

[0171] **WHO 분류 개요**

[0172] 본원에 기술된 방법에 의해 치료되는 폐동맥 고혈압 병태는 세계 보건 기구(WHO)에 따라 인정되는 병태 중 임의의 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 예를 들자면, Simonneau (2019) Eur Respir J: 53:1801913 참고.

[0173] **표 1: 폐 동맥 고혈압의 임상적 분류**

그룹 1: 폐 동맥 고혈압 (PAH)
1.1 특발성 PAH
1.2 유전적 PAH
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3 원인미상
1.3 약물 및 독소 유도된 PAH
1.4 ~와 연합됨:
1.4.1 결합 조직 질환
1.4.2 HIV 감염
1.4.3 문맥 고혈압
1.4.4 선천성 심장 질환
1.4.5 주혈흡충증
1.5 칼슘 채널 차단제에 대한 PAH 장기간 반응자
1.6 정맥/모세혈관(PVOD/PCH) 침범의 명백한 특징이 있는 PAH
1.7 신생아 증후군의 지속적인 PH

[0174]

[0175] PAH 분류의 임상적 목적은 PAH와 관련된 임상 상태를 병태생리학적 기전, 임상 양상, 혈액학 특성 및 치료 전략에 따라 특정 하위 그룹으로 분류하는 것이다. 이 임상 분류는 위의 기능에 대한 새로운 데이터가 제공되거나 또는 추가 임상 항목이 고려될 때 업데이트될 수 있다.

[0176] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "폐 혈액학 파라미터"는 심장 및 폐 맥관구조를 통한 혈류를 설명 또는 평가에 사용되는 임의의 매개변수를 의미한다. 폐 혈액학 매개변수의 예로는 다음이 내포되나, 이에 국한되지 않는다: 평균 폐 동맥압 (mPAP), 확장기 폐 동맥압 (dPAP) [폐 동맥 확장기 압력 (PADP)으로도 공지됨], 수축기 폐 동맥압 (sPAP) [폐 동맥 수축기압 (PASP)으로도 공지됨], 평균 우측 대동맥압 (mRAP), 폐 모세혈관 폐기 압력 (PCWP) [폐 동맥 폐기압 (PAWP)으로도 공지됨], 폐 맥관 저항성 (PVR) 및 심장 박출량 (CO).

[0177] 상기에서 기술된 폐 혈액학 매개변수들중 많은 것들이 서로 연관된다. 예를 들면, PVR은 다음 방정식에 따라, mPAP, PCWP 및 CO와 관련된다.

[0178]
$$PVR = (mPAP - PCWP) / CO \text{ [Woods Units]}$$

[0179] PVR은 왼쪽 충전 압력의 영향 없이, 폐 혈관계에 의해 부과된 흐름에 대한 저항을 측정한다. PVR은 다음 방정식에 따라 측정할 수도 있다:

[0180]
$$PVR = TPG \times 80 / CO \text{ [단위: dynes-sec-cm}^{-5}\text{]} \text{ OR } PVR = (mPAP - PCWP) \times 80 / CO \text{ [단위: dynes-sec-cm}^{-5}\text{]}$$

[0181] 일부 구체예들에서, 총 말초 저항성 (TPR)은 다음 방정식을 사용하여 측정할 수 있다:

[0182] $TPR = mPAP / CO$.

[0183] 일부 구체예들에 따르면, PH에 대한 전-모세혈관 폐동맥 기여는 상승된 PVR에 의해 반영될 수 있다. 일부 구체예들에서, 정상 PVR은 20-130 dynes-sec-cm⁻⁵ 또는 0.5-1.1 Woods Units이다. 일부 구체예들에 따르면, 상승된 PVR은 2 Woods Units 이상의 PVR, 2.5 Woods Units이상의 PVR, 3 Woods Units 이상의 PVR 또는 3.5 Woods Units이상의 PVR을 의미할 수 있다.

[0184] 또 다른 예로서, mPAP는 다음 방정식에 따라 dPAP 및 sPAP와 관련된다 : $mPAP = (\frac{2}{3})dPAP + (\frac{1}{3})sPAP$

[0185] 또한, dPAP 및 sPAP를 사용하여 다음 방정식을 사용하여 맥압(mmHg)을 계산할 수 있다: 펄스 압력=sPAP-dPAP

[0186] 맥압은 다음 방정식을 사용하여 폐동맥 순응도 산출에 사용할 수 있다: 폐 동맥 순응도 (mL.mmHg⁻¹) = 박출량/펄스 압력

[0187] 일부 구체예들에서, 폐 혈액학 매개변수는 우심장 카테터 삽입하는 동안, 직접적으로 측정된다. 다른 구체예들에서, 폐 혈액학 매개변수는 자기 공명 영상(MRI) 또는 심초음파와 같은 다른 기술을 통해 추정 및/또는 평가된다.

[0188] 예시적인 폐 혈액학 매개변수에는 mPAP, PAWP, 및 PVR이 내포된다. 하나 또는 그 이상의 폐 혈액학 매개변수는 우측 심장 카테터법 또는 심초음파를 이용하는 것과 같은 임의의 적절한 절차에 의해 측정될 수 있다. PH와 PAH의 다양한 혈류역학적 특성은 표 2와 같다.

[0189] 표 2. 폐 고혈압 (PH) 및 PAH의 혈액학 특징

	혈액학 특징
폐 고혈압	mPAP >20 mmHg
폐 동맥 고혈압	mPAP >20 mmHg
	PAWP ≤15mmHg
	PVR ≥3 Woods Units

[0190]

[0191] 본원에 기재된 PAH의 임상적 분류 또는 혈액학적 특성 및 관련 진단 매개변수는 신규 또는 기존 데이터 소스의 가용성에 기초하여, 또는 추가적인 임상 실체가 고려될 때 업데이트되거나 또는 변경될 수 있다.

[0192] **PAH의 특징**

[0193] 폐 동맥 고혈압 [WHO, 그룹 1 PH]은 심도 있는 혈관 수축과 폐동맥 벽의 평활근 세포의 비정상적인 증식을 특징으로 하는 심각하고, 진행성이며, 생명을 위협하는 폐 혈관계 질환이다. 폐의 혈관이 심하게 수축되면, 폐동맥압이 매우 높아지게 된다. 이러한 높은 압력은 심장이 산소를 공급받기 위해 폐를 통해 혈액을 펌핑하는 것을 어렵게 만든다. PAH 환자는 심장이 이러한 높은 압력에 대항하여 펌프질을 하기 위해 고군분투하기 때문에 극심한 호흡 곤란으로 고통받는다. PAH 환자는 일반적으로 PVR이 크게 증가하고, mPAP이 지속적으로 상승하고, 궁극적으로 우심실 부전 및 사망으로 이어진다. PAH 진단을 받은 환자는 예후가 좋지 않고, 삶의 질이 동등하게 저하되어 있고, 치료하지 않으면 진단 시점으로부터 평균 기대 수명이 2~5년이다.

[0194] 다양한 요인이 혈관 재형성(즉, 증식)에 기여할 수 있는 폐 세포의 증식을 포함하여 폐 고혈압의 발병기전에 기여한다. 예를 들면, 폐 혈관 리모델링은 주로 폐 고혈압 환자의 동맥 내피 세포와 평활근 세포의 증식에 의해 발생한다. 다양한 사이토킨의 과발현은 폐 고혈압을 촉진하는 것으로 보고있다. 더욱이, 폐 동맥 평활 세포 및 폐 내피 세포의 과증식으로 인해 폐 고혈압이 발생할 수 있음이 밝혀졌다. 또한, 진행성 PAH는 원위 폐동맥의 근육화, 동심 내막 비후, 증식하는 내피 세포에 의한 혈관 내강 폐쇄를 특징으로 할 수 있다. Pietra et

al., J. Am. Coll. Cardiol., 43:255-325 (2004).

[0195] PAH는 정상적인 폐동맥 모세혈관 췌기압과 휴식 시 평균 폐 동맥압이 25mmHg 이상(또는 업데이트된 지침에 따라 20mmHg 이상)인 경우를 기준으로 진단할 수 있다. PAH는 숨가쁨, 어지럼, 졸도, 및 기타 증상을 유발할 수 있으며, 이 모든 증상은 운동으로 인해 악화된다. PAH는 현저하게 감소된 운동 내성 및 심부전이 있는 심각한 질환일 수 있다. 두 가지 주요 PAH 유형에는 특발성 PAH (예를 들자면, 소인 요인이 확인되지 않은 PAH) 및 유전적 PAH (예를 들자면, BMPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3, 또는 EIF2AK4에서 돌연변이와 연관된 PAH)가 내포된다. 가족성 PAH 사례의 70%에서, BMPR2 유전자에 돌연변이가 있다. PAH 발달에 관한 위험 인자에는 PAH의 가족력, 약물 및 독소 사용 (예를 들자면, 메탐페타민 또는 코카인 사용), 감염 (예를 들자면, HIV 감염 또는 주혈흡충증), 간경화, 선천성 심장 이상, 문맥 고혈압, 폐 정맥 폐색 질환, 폐 모세혈관증증, 또는 결합조직/자가면역질환 (예를 들자면, 경피증 또는 낭창)이 내포된다. PAH는 칼슘 채널 차단제에 대한 장기간 반응자, 정맥/모세혈관(PVOD/PCH) 침범의 명백한 속성 및 신생아 증후군의 지속적인 PH와 관련될 수 있다.

[0196] PAH 진단

[0197] 기능적 그룹을 포함한 PAH의 진단은 혈액학 및 기타 기준이 충족되는지를 결정하기 위해 포괄적인 매개변수 세트를 검토하여 증상 및 신체 검사를 기반으로 결정할 수 있다. 고려될 수 있는 기준의 일부분에는 다음의 것들이 내포된다: 해당 환자의 임상적 현시 (예를 들자면, 숨가쁨, 피로, 쇠약, 협심증, 실신, 마른 침상, 운동으로 인한 메스꺼움 및 구토), 심전도(ECG) 결과, 흉부 방사선 사진 결과, 폐 기능 검사, 동맥혈 가스, 심초음파 결과, 환기/관류 폐 스캔 결과, 고해상도 컴퓨터 단층촬영 결과, 조영 증강 컴퓨터 단층촬영 결과, 폐 혈관 조영술 결과, 심장자기공명영상, 혈액검사 (예를 들자면, 바이오마커, 이를 테면, BNP 또는 NT-proBNP), 면역학, 복부 초음파 스캔, 우심장 카테르술(RHC), 혈관 반응성 및 유전자 검사. 예를 들자면, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119 참고.

[0198] 일부 구체예들에서, 바이오마커는 PAH의 진단을 돕기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 바이오마커는 혈관 기능이상(예를 들어, 비대칭 디메틸아르기닌(ADMA), 엔도텔린-1, 안지오프에이틴 또는 폰 빌레브란트 인자)의 마커이다. 일부 구체예들에서, 바이오마커는 염증의 마커다(C 반응성 단백질, 인터류킨 6, 케모카인). 일부 구체예들에서, 바이오마커는 심근 스트레스의 마커[예를 들어, (심방 나트륨이뇨성 펩티드, 뇌 나트륨이뇨성 펩티드(BNP)/NT-proBNP, 또는 트로포닌]다. 일부 구체예들에서, 바이오마커는 낮은 CO 및/또는 조직 저산소증 마커(예를 들자면, pCO2, 요산, 성장 분화 인자 15(GDF15) 또는 오스테오펀틴)다. 일부 구체예들에서, 바이오마커는 2차 장기 손상의 마커다(예를 들자면, 크레아티닌 또는 빌리루빈). 예를 들자면, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119 참고.

[0199] PH 측정

[0200] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 특발성 PAH를 갖는 PAH 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 유전적 PAH (예를 들자면, BMPR2, ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, 및 KCNK3 내 하나 또는 그 이상의 돌연변이로 인한 PAH)를 보유한 PAH 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 원인미상 돌연변이로 인하여 유전적 PAH를 보유한 PAH 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 약물 또는 독소로 인한 PAH를 보유한 PAH 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 결합 조직 질환과 연관된 PAH를 보유한 PAH 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 HIV 감염과 연관된 PAH를 보유한 PAH 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 문맥 고혈압과 연관된 PAH를 보유한 PAH 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 주혈흡충증과 연관된 PAH를 보유한 PAH 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 칼슘 채널 차단제에 대한 장기적 반응자로 분류된 PAH 환자를 치료하는 것과 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 정맥/모세혈관(PVOD/PCH) 침범의 명백한 특징을 갖는 PAH 환자의 치료에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 신생아 증후군의 지속성 폐고혈압(PH)이 있는 PAH 환자의 치료에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 셉트 재건 후 최소 1년 동안 단순, 선천적인 전신-폐 단락(shunts)과 관련된 PAH가 있는 PAH 환자의 치료에 관한 것이다.

[0201] mPAP

[0202] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 환자의 휴식기 평균 폐 동맥압 (mPAP)은 적어도 20 mmHg (예를 들자면, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 mmHg)이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 20 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 25 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 30 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 35 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 40 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 45 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 50 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다.

[0203] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 폐 동맥압 개선에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 폐 동맥압 개선은 평균 폐 동맥압 (mPAP)의 감소다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 mPAP 감소에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 1 mmHg 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 2 mmHg 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 3 mmHg 감소시키는 것에 관계한다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mPAP를 적어도 5mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mPAP를 적어도 7mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mPAP를 적어도 10mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mPAP를 적어도 12mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mPAP를 적어도 15mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mPAP를 적어도 20mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mPAP를 적어도 25mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0204] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 1% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 45% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 50% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 55% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 60% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 65% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 70% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 75% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 80% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 85% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 90% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은

해당 환자의 mPAP를 적어도 95% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mPAP를 적어도 100% 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0205] mRAP

[0206] PAH가 진행됨에 따라, 혈류에 대한 폐 혈관 저항이 증가하고, 이로써 우심방압(RAP)이 증가하고 우심부전이 발생된다. 우심부전 환자는 일반적으로 우심방압(RAP)과 폐동맥 췌기압(PAWP)의 비율이 증가한다. 특정 측면들에서, 본 명세서에서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 환자의 휴식기 평균 우측 대동맥압 (mRAP)은 적어도 5 mmHg (예를 들자면, 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 mmHg)이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 5 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 6 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 7 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 8 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 9 mmHg의 휴식기 mPAP를 보유한 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 10mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 11mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 12mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 13mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 14mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 15mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 16mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 17mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 18mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 19mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 20mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 21mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 22mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 23mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 24mmHg 이상인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 휴식기 PAP가 25mmHg 이상인 환자에 관한 것이다.

[0207] 일부 구체예들에서, 본 명세서에서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 우측 대동맥압 개선에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 우측 대동맥압(mRAP)에서 개선이란 mRAP의 감소다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 mRAP를 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 1mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 2mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 3mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 4mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 5mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 6mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 7mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 8mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 9mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 10mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 11mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 12mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 13mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 14mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 15mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 16mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 17mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 18mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도

19mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 mRAP를 적어도 20mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0208] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 1% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 45% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 50% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 55% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 60% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 65% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 70% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 75% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 80% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 85% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 90% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 95% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 mRAP를 적어도 100% 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0209] PVR

[0210] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 늦추는/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 환자는 적어도 2.5 Woods Units (예를 들자면, 적어도 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20 Woods Units)의 폐 맥관 저항성 (PVR)을 보유한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 2.5 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 3 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 4 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 5 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 6 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 7 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 8 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 9 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 10 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 12 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 14 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 16 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 18 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 20 Woods Units의 PVR을 보유한 환자들에 관계한다.

[0211] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을

포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR의 감소로 해당 환자의 평균 폐 동맥압 (mPAP)이 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 0.5 Woods Units으로 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 1 Woods Units으로 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 2 Woods Units으로 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 4 Woods Units으로 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 6 Woods Units으로 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 8 Woods Units으로 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 10 Woods Units으로 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0212] 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1 의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR의 감소로 해당 환자의 평균 폐 동맥압 (mPAP)이 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 1% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 45% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 50% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 55% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 60% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 65% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 70% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 75% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 80% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 85% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 90% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 95% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PVR을 적어도 100% 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0213] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 4주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 8주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 12주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 16주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 20주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 22주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 24주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 26주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 28주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 48주간 치료를 받은 후 PVR을 테스트한다.

[0214] BNP

[0215] BNP와 NT-proBNP는 모두 심내압 증가로 인한 심방 및 심실 팽창의 지표다. New York Heart Association (NYHA)는 증상의 중증도에 따라, 울혈성 심부전(CHF)에 대한 4단계 기능적 분류 시스템을 개발했다. 연구에 따르면 순환하는 BNP 및 NT-proBNP의 측정된 농도는 NYHA 분류에 따라 CHF의 중증도에 따라 증가한다. 특정 측면들에

서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자의 뇌 나트륨이뇨성 펩티드 (BNP) 수준은 적어도 100 pg/mL (예를 들자면, 적어도 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 3000, 5000, 10,000, 15,000, 또는 20,000 pg/mL)이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 100 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 150 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 200 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 300 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 400 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 500 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 600 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 700 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 800 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 900 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 1000 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 3000 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 5000 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 10,000 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 15,000 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 20,000 pg/mL의 BNP 수준을 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 건강한 환자와 비교하였을 때, 상승된 BNP 수준을 보유한 환자의 치료에 관계한다.

[0216]

일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 10 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 50 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 100 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 200 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 300 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 400 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 500 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 600 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 700 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 800 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 900 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 1000 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 적어도 5000 pg/mL 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP 수준을 정상 수준으로 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 정상 수준은 < 100 pg/mL 수준에 상응한다.

[0217]

일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 5% (예를 들자면, 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 45% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 50% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의

BNP를 적어도 55% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 60% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 65% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 70% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 75% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 80% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 85% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 90% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 95% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BNP를 적어도 100% 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0218] NT-proBNP

[0219] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자의 NT-proBNP 수준은 적어도 100 pg/mL (예를 들자면, 적어도 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 3000, 5000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000, 또는 30,000 pg/mL)이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 100 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 150 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 200 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 300 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 400 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 500 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 600 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 700 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 800 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 900 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 1000 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 3000 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 5000 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 10,000 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 15,000 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 20,000 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 25,000 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NT-proBNP 수준이 적어도 30,000 pg/mL인 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 건강한 환자와 비교하였을 때, 상승된 NT-proBNP 수준을 보유한 환자의 치료에 관계한다.

[0220] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동중체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP 수준을 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 10 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 50 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 100 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 200 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 300 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 400 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 500 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 600 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 700 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 800 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 900 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 1000 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 5000 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 10,000 pg/mL 줄

이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 15,000 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 20,000 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 25,000 pg/mL 줄이는 것에 관한 것이다.

[0221] 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP 수준을 정상 수준으로 감소시키고, 이의 정상 NT-proBNP 수준을 유지시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 유지시키는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP 수준을 정상 수준으로 유지시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP 수준을 100 pg/mL 미만으로 유지시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP 수준을 200 pg/mL 미만으로 유지시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP 수준을 300 pg/mL 미만으로 유지시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP 수준을 400 pg/mL 미만으로 유지시키는 것에 관한 것이다.

[0222] 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 5% (예를 들자면, 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 45% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 50% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 55% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 60% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 65% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 70% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 75% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 80% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 85% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 90% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 95% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP를 적어도 100% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, NT-proBNP의 정상 수준은 <100 pg/mL이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 NT-proBNP 수준을 300 ng/L 미만으로 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0223] 평활근 비대

[0224] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 늦추는/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자는 평활근 비대를 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자에서 평활근 비대를 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활근 비대를

적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 1% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 45% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 50% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 55% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 60% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 65% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 70% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 75% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 80% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 85% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 90% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 95% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 평활 근육 비대를 적어도 100% 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0225] 폐 세동맥 근육

[0226] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 늦추는/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자는 증가된 폐 세동맥 근육력을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 폐 세동맥 근육력을 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 1% (예를 들자면, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 1% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 5% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 10% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 15% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 20% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 25% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 30% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 35% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 40% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 45% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 50% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 55% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 60% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 65% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 70% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 75% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐 세동맥 근육력을 적어도 80% 감소시키는 것에 관계한다. 일부

예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 40% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 45% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 50% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 55% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 60% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 65% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 70% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 75% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 80% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 85% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 90% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 95% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 삶의 질을 적어도 100% 증가시키는 것에 관한 것이다.

[0231] 일부 구체예들에서, 해당 환자의 삶의 질은 Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review(CAMPHOR)를 사용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 삶의 질은 PAH-SYMPACT®을 이용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 삶의 질은 Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36)을 이용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 삶의 질은 Euro 삶의 질 (EuroQoL)을 이용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 삶의 질은 Euro 삶의 질 - 5개 차원(EQ-5D)을 이용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 삶의 질은 Euro 삶의 질 - 5 차원 5-수준 (EQ-5D-5L)을 이용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 삶의 질은 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)을 이용하여 측정된다.

[0232] 박출 분율

[0233] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 늦추는/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자는 10% 미만 (예를 들자면, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 55% 미만의)의 박출 분율을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 10% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 15% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 20% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 25% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 30% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 35% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 40% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 45% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 50% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 박출 분율이 55% 미만인 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 박출 분율은 우심실 박출 분율이다. 일부 구체예들에서, 상기 박출 분율은 좌심실 박출 분율이다. 일부 구체예들에서, 상기 박출 분율은 심초음파를 이용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 좌심실 박출 분율은 유지된다.

[0234] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, >50% 박출 분율)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 1% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 5% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 10% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 15% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 20% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 25% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 30% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 35% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 40% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 45% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 50% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 55% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 60% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 65% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 70% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 75% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 80% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 85% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 90% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 95% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 100% 증가시키는 것에 관한 것이다.

서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 65% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 70% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 75% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 80% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 85% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 90% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 95% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 환자의 박출 분율을 적어도 100% 증가시키는 것에 관한 것이다.

[0235] **우심실 기능**

[0236] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH에서 우심실 기능을 개선, 또는 유지시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함한다. 우심실 기능의 개선 또는 유지는 많은 심초음파 측정으로 평가할 수 있다. 우심실 기능을 평가하기 위한 이러한 정량적 접근법 중 하나는 삼첨판 환상면 수축기 운동(TAPSE)의 측정이다. TAPSE는 정점을 향한 측면 삼첨판막 고리의 수축기 운동 수준을 측정하여 RV 수축기 기능을 추정한다. 우심실 기능의 유지 및/또는 개선을 평가하는데 이용될 수 있는 기타 초음파심박동 측량에는 다음이 내포되나, 이에 국한되지 않는다: 우심실 분획 면적 변화 (RVFAC), 우심실 말단-확장 영역 (RVEDA), 우심실 말단-수축 영역 (RVESA), 우심실 박출 분율 (RVEF), 우심실-폐 동맥 (RV-PA) 커플링, 폐 동맥 수축기압 (PASP), 삼첨판 역류 속도 (TRV), 및 우심실 비대.

[0237] *TAPSE*

[0238] 삼첨판 환상면 수축기 운동 (TAPSE)은 심장초음파검사를 사용하여 얻을 수 있으며, RV 종적인(장기적 변화) 기능의 척도를 나타낸다. TAPSE는 RV 전체 수축기 기능을 추정하는 매개변수와 좋은 상관관계를 갖는 것으로 이미 보여주었다. TAPSE <17mm는 우심실 수축 기능 장애를 시사한다. 일부 구체예들에서, PAH 환자의 우심실 기능 개선 또는 유지는 TAPSE 증가로 측정된다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 20mm~28mm이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 적어도 20mm이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 적어도 22mm이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 적어도 24mm이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 적어도 26mm이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 적어도 28mm이다. 일부 구체예들에서, TAPSE는 심장초음파검사를 이용하여 측정된다.

[0239] 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 16mm~30mm이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 18mm~28mm이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자의 TAPSE는 적어도 18mm이다. 일부 구체예들에서, TAPSE는 심장초음파검사를 이용하여 측정된다.

[0240] *PASP*

[0241] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 환자의 폐 동맥 수축기압 (PASP)은 적어도 30 mmHg (예를 들자면, 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 또는 80 mmHg)이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 30 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 35 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 40 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 45 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 50 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 55 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 60 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 65 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 70 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 75 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 80 mmHg의 PASP를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, PASP는 휴식기 PASP이다. 일부 구체예들에서, PASP는 삼첨판 역류 속도 (TRV) 및 우측 동맥 (RA) 압력을 이용하여 결정된다. 일부 구체예들에서, PASP는 다음 공식

을 이용하여 결정된다:

[0242] $PASP = TRV^2 \times 4 + RA$ 압력

[0243] TRV는 휴식 시 그리고 운동 시 PASP와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 우심실과 우심방 사이의 압력 구배는 수정된 Bernoulli 방정식($\Delta p = 4V^2$)을 사용하여 계산할 수 있다.

[0244] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 폐 동맥 수축기압 (PASP) 개선에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 PASP를 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 1 mmHg (예를 들자면, 적어도 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 또는 35 mmHg) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 2mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 3mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 5mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 7mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 10mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 12mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 15mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 20mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 25mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 30mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 방법은 환자의 PASP를 적어도 35mmHg 만큼 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0245] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 1% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 45% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 50% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 55% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 60% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 65% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 70% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 75% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 80% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 85% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 90% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 95% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 PASP를 적어도 100% 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0246] RV-PA 커플링

- [0247] 우심실 기능장애는 PAH의 중심 속성이며, 예후에 영향을 미치는 주요 요인이다. 심실 수축과 동맥 후부하(afterload) 사이의 에너지 전달을 커플링(coupling)이라고 한다. 우심실(RV)과 폐 동맥 간 특별히 에너지 전달을 우심실-폐 동맥(RV-PA) 커플링이라고 한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능장애는 RV-PA 커플링의 감소로 인한 것이다. RV-PA 커플링은 TAPSE/PASP 값의 비율로 비-침습적으로 예측될 수 있다. 일부 구체예들에서, $\geq 0.31 \text{ mm/mmHg}$ 의 TAPSE/PASP 비율은 더 나은 예후 및 임상적 악화 위험 감소와 연관될 수 있다. 일부 구체예들에서, RV-PA 커플링의 개선은 PASP의 개선으로 인한 것이다. 일부 구체예들에서, RV-PA 커플링의 산출은 3개 매개변수(예를 들자면, TRV, RAP, 및 TAPSE)의 쌍을 이룬 결과에 따라 달라진다.
- [0248] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압(PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자는 0.31 mm/mmHg 미만(예를 들자면, 0.3, 0.25, 0.2, 0.15, 또는 0.1 mm/mmHg 미만)의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 0.31 mm/mmHg 미만의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 0.3 mm/mmHg 미만의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 0.25 mm/mmHg 미만의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 0.2 mm/mmHg 미만의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 0.15 mm/mmHg 미만의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 0.1 mm/mmHg 미만의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 정상 TAPSE/PASP 비율과 비교하였을 때, 감소된 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있는 환자들에 관한 것이다.
- [0249] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준(가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 우심실 기능의 개선 또는 유지에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자는 0.3 mm/mmHg 이상(예를 들자면, 0.31, 0.32, 0.33, 0.34, 또는 0.35 mm/mmHg 이상) TAPSE/PASP 비율을 가지고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자는 0.31 mm/mmHg 이상의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자는 0.32 mm/mmHg 이상의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자는 0.33 mm/mmHg 이상의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자는 0.34 mm/mmHg 이상의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자는 0.35 mm/mmHg 이상의 TAPSE/PASP 비율을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 TAPSE/PASP 비율의 증가다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 TAPSE/PASP 비율을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 0.05 mm/mmHg 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 0.07 mm/mmHg 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 0.10 mm/mmHg 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 0.12 mm/mmHg 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 0.15 mm/mmHg 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 0.18 mm/mmHg 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 0.20 mm/mmHg 증가시키는 것에 관한 것이다.
- [0250] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준(가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 1%(예를 들자면, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 5% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 TAPSE/PASP 비율을 적어도 10% 증가시키는 것에 관

[illegible]

[0251] *RVFAC*, *RVEDA*, 및 *RVESA*

[0252] 우심실 분획 면적 변화 (RVFAC)는 우심실 기능의 비-침습적 정량적 척도다. RVFAC는 공식 [(RVEDA-RVESA)/RVEDA]*100을 이용하여 산출할 수 있다. 일부 구체예들에서, RVFAC는 심장초음파검사를 이용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 남성의 정상 RVFAC는 대략적으로 $47.5 \pm 8.6\%$ 이며, 여성의 경우 대략적으로 $50.9 \pm 8.0\%$ 이다. 예를 들자면, Kou S, et al. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 2014 Jun 1;15(6):680-90 참고. 일부 구체예들에서, PAH 환자들의 RVFAC는 감소된다.

[0253] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH) 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자는 20% 미만(예를 들자면, 20, 25, 30, 35, 또는 40% 미만)의 RVFAC를 보유하고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 25% 미만의 RVFAC를 보유하고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 30% 미만의 RVFAC를 보유하고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 35% 미만의 RVFAC를 보유하고 있는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 40% 미만의 RVFAC를 보유하고 있는 환자들에 관한 것이다.

[0254] 일부 구체예들에서, 본 명세서의 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동중체 형태 또는 이중체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1 의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 우심실 기능의 개선 또는 유지에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지는 우심실 분획 면적 변화 (RVFAC)의 증가로 인한 것이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 32 - 56%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 32%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 34%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 35%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 36%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 38%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 40%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 42%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 44%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 46%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 48%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나

나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 50%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 52%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 54%의 RVFAC를 보유한다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능이 개선되거나 또는 유지되는 PAH 환자는 적어도 56%의 RVFAC를 보유한다.

[0255] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 심장초음파상 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20%) 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 2% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 3% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 4% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 5% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 6% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 7% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 8% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 9% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 10% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 12% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 14% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 16% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 18% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVFAC를 적어도 20% 감소시키는 것에 관계한다.

[0256] 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 박출 분율의 증가로 인한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 해당 환자의 박출 분율의 증가 및 RVFAC의 증가로 인한 것이다.

[0257] 우심실 말단-확장 영역 (RVEDA)은 심장초음파검사를 이용하여 측정될 수 있다. 남성의 정상 RVEDA는 대략적으로 $18.2 \pm 4.3 \text{ cm}^2$ 이며, 여성은 대략적으로 $14.8 \pm 3.5 \text{ cm}^2$ 이다. 예를 들자면, Kou S, et al. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 2014 Jun 1;15(6):680-90 참고.

[0258] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 환자의 RVEDA는 적어도 22 cm^2 (예를 들자면, 적어도 22, 24, 26, 28, 30, 32, 또는 34 cm^2)이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 24 cm^2 의 RVEDA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 26 cm^2 의 RVEDA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 28 cm^2 의 RVEDA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 30 cm^2 의 RVEDA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 32 cm^2 의 RVEDA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 34 cm^2 의 RVEDA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 정상 RVEDA와 비교하였을 때, 증가된 RVEDA를 갖는 환자들에 관한 것이다.

[0259] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 우심실 기능의 개선 또는 유지에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자는 $14-22 \text{ cm}^2$ 의 RVEDA를 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 RVEDA의 감소다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 RVEDA를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 1 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부

구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 2 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 3 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 4 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 5 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 6 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 7 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 8 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 9 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 RVEDA를 적어도 10 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0260] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 심장초음파상 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 또는 40%) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEDA를 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0261] 우심실 말단-수축 영역 (RVESA)은 심장초음파검사를 이용하여 측정될 수 있다. 남성의 정상 RVESA는 대략적으로 $9.6 \pm 2.8\text{ cm}^2$ 이며, 여성은 대략적으로 $7.3 \pm 2.3\text{ cm}^2$ 이다. 예를 들자면, Kou S, et al. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 2014 Jun 1;15(6):680-90 참고.

[0262] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 환자의 RVESA는 적어도 12 cm^2 (예를 들자면, 적어도 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 또는 32 cm^2)이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 14 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 16 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 18 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 20 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 22 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 24 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 26 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 28 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 30 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 32 cm^2 의 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 정상 RVESA와 비교하였을 때, 증가된 RVESA를 갖는 환자들에 관한 것이다.

[0263] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을

포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 우심실 기능의 개선 또는 유지에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자는 $7\text{--}20\text{ cm}^2$ 의 RVESA를 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 기능 개선은 RVESA의 감소다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 RVESA를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 1 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 2 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 3 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 4 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 5 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 6 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 7 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 8 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 9 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 10 cm^2 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0264] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 심장초음파상 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 또는 40%) 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 2% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 3% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 4% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVESA를 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0265] RVEF

[0266] 우심실 박출 분율은 RV 수축기 성능의 전반적인 척도다. RVEF는 RV 말기-확장기 용적 (RVEDV) 및 RV 말기 수축기 용적 (RVESV)을 이용하여 산출할 수 있다. 구체적으로, RVEF는 다음의 공식을 이용하여 산출될 것이다: $RVEF (\%) = ((RVEDV - RVESV) / RVEDV) * 100$. 남성의 정상 RVEF는 대략적으로 56-65%이며, 여성은 60-71%이다. 예를 들자면, Lang RM, J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14 참고. 일부 구체예들에서, RVEF는 심장초음파검사를 이용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 우심실 기능의 개선 또는 유지에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자의 RVEF는 45-71%이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자의 RVEF는 45%이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자의 RVEF는 50%이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지

된 PAH 환자의 RVEF는 55%이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자의 RVEF는 60%이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자의 RVEF는 65%이다. 일부 구체예들에서, 우심실 기능의 개선 또는 유지된 PAH 환자의 RVEF는 70%이다.

[0267] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 심장초음파상 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 2% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 3% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 4% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 5% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 6% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 7% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 8% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 9% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 10% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 11% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 12% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 13% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 14% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF 적어도 15% 증가시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 RVEF를 정상 값 (예를 들자면, 남자의 경우 56-65%이며, 여성은 60-71%임)으로 증가시키는 것에 관계한다.

[0268] 우심실 비대

[0269] 특정 측면들에서, 상기 우심실 기능 개선은 우심실 비대의 감소로 측정된다. 일부 구체예들에서, 상기 우심실 비대는 Fulton 지수 ($RV/(LV+S)$)를 이용하여 측정된다.

[0270] 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자는 우심실 비대를 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 하나 또는 그 이상의 매개변수를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동종체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 상기 환자의 우심실 비대를 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 1% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 5% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 10% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 15% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 20% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 25% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 30% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 35% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 40% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 45% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 50% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 55% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 60% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 65% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 70% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 75% 감소시키는 것에 관계한다.

일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 80% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 85% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 90% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 95% 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 우심실 비대를 적어도 100% 감소시키는 것에 관계한다.

[0271] 심장 박출량

[0272] 심장 박출량이란 심장이 분당 펌프질하는 혈액의 양이다. 심장 박출량은 박출량에 심박수를 곱하여 계산합니다. 일반적으로, 휴식 시 정상적인 심장 박출량은 분당 약 4 ~ 8 L이다. 상기 심장 박출 지수는 해당 환자의 체격에 근거한 심장 박출량 값의 평가다. 심장 박출 지수를 찾기 위해 심장 박출량을 사람의 체표면적(BSA)으로 나눈다. CI에 대한 정상 범위는 2.5 ~ 4 L/분/m²이다. 심장은 정상 한계에서 벗어나지 않고, 거의 40%까지 감소할 수 있다. 약 2.5 L/분/m² 미만의 낮은 심장 박출 지수는 일반적으로 심혈관 기능 장애를 나타낸다. 심장 박출량을 이용하여 심장 박출 지수 (예를 들자면, 심장 박출 지수= 심장 박출량/체표면적)을 산출할 수 있다. 심장 박출량을 이용하여 박출량 (예를 들자면, 박출량=CO/심박수)를 산출할 수 있다. 특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 5% (예를 들자면, 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100%) 증가시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 5% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 10% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 15% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 20% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 25% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 30% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 35% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 40% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 45% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 50% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 55% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 60% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 65% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 70% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 75% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 80% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 85% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 90% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 95% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 적어도 100% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출 지수를 적어도 4.2 L/분/m²로 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 심장 박출 지수는 휴식 상태에서 측정된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 심장 박출량을 분당 적어도 4 L로 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 심장 박출량은 휴식 상태에서 측정된다. 일부 구체예들에서, 상기 심장박출량은 우측 심장 카테터를 사용하여 측정된다. 일부 구체예들에서, 심장 박출량은 열희석법으로 측정한다. 일부 구체예들에서, 심장 박출량은 Fick 방법으로 측정한다.

[0273] 운동 능력 (6MWD 및 BDI)

[0274] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 운동 능력을 증가시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함한다. 운동 능력의 임의의 적절한 척도를 사용할 수 있다. 예를 들면, 대상체가 6-분 동안 걸을 수 있는 거리, 즉 6-분 보행 거리(6MWD)를 측정하는 6-분 보행 테스트(6MWT)의 운동 능력은 폐 고혈압의 중증도 및 질환 평가에 자주 사용된다. 특정 측면들에서,

Borg 호흡곤란 지수(BDI)는 운동 능력을 측정에 사용될 수 있다. BDI는 인지된 호흡곤란(호흡 불편)을 평가하기 위한 수치 척도다. 예를 들어, 6MWT 완료-후, 숨가쁨 정도를 측정하는데, 여기서 BDI가 0이란 호흡 없음을 나타내고, 10은 최대 호흡 곤란을 나타낸다. 일부 구체예들에서, BDI는 BORG CR10 등급을 이용하여 측정된다.

[0275]

특정 측면들에서, 본 명세서는 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 환자의 6MWD는 550 미터 미만 (예를 들자면, 550, 500, 450, 440, 400, 380, 350, 300, 250, 200 미터, 또는 150 미터 미만의 6MWD)을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 150 ~ 550 미터의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 100 ~ 500 미터의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 150 ~ 500 미터의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 100 미터의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 150 미터의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 550 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 500 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 450 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 440 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 400 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 380 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 350 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 300 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 250 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 200 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 적어도 150 미터 미만의 6MWD를 갖는 환자에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 >380 미터로 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 >440 미터로 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 >500 미터로 증가시키는 것에 관한 것이다. 예를 들자면, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119 참고.

[0276]

일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 운동 능력의 하나 또는 그 이상의 척도를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동중체 형태 또는 이중체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 10 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 20 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 25 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 30 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 40 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 50 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 60 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 70 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 80 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 90 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 100 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 125 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 150 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 175 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 200 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 250 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 300 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 6MWD를 적어도 400 미터 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 4주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 8주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 12주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 16주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 20주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된

ActRII 폴리펩티드를 이용한 22주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 24주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 26주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 28주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 48주간 치료를 받은 후 6MWD 를 테스트한다.

[0277] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 운동 능력(예를 들자면, BDI)의 하나 또는 그 이상의 척도를 보다 정상 수준 (가령, 비슷한 연령과 성별의 건강한 사람들과 비교했을 때 정상인)으로 조정하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 이를 요하는 환자에게 동중체 형태 또는 이종체 형태의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI을 줄이는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 0.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 1 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 1.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 2 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 2.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 3 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 3.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 4 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 4.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 5.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 6 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 6.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 7 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 7.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 8 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 8.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 9 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 9.5 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 BDI를 적어도 10 지수 포인트 낮추는 것에 관계한다.

[0278] 심장초음파검사

[0279] 임상적 현시 인자들, 심초음파 속성 및 PAH를 나타낼 수 있는 다른 속성들이 다수 있다. PAH가 의심되는 환자의 경우에서, 심장초음파상을 사용하여 심방, 특히 우심방 및 우심실 영역의 챔버 크기, 삼첨판 역류의 크기, 좌심실 이심률 및 우심실 수축성을 측정할 수 있다. 우심실 수축은 몇 가지 변수, 이를 테면, 우심실 종축 수축기 긴장/간장을 및 우심실 분획 면적의 변화, Tei 지수, 및 삼첨판 환상면 수축기 운동을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들자면, Galie N., et al Euro Heart J. (2016) 37, 67-119 참고.

[0280] PAH의 증상이 있는 환자의 경우, 다양한 매개변수를 평가하기 위해 심초음파를 시행할 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 삼첨판 환상면 수축기 운동 (TAPSE)을 측정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 폐 동맥 수축기압 (PASP)을 측정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 삼첨판 역류 속도 (TRV)를 측정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 상기 우심실 분획 면적 변화 (RVFAC)를 측정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 우심실 말단-수축 영역 (RVESA)을 측정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 우심실 말단-확장 영역 (RVEDA)을 측정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 우심실 박출 분율 (RVEF)을 측정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 우심실 박출량 (RVSV)을 측정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파상을 이용하여 좌심실 박출 분율 (LVEF)을 측정할 수 있다.

[0281] PAH의 합병증

[0282] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH의 하나 또는 그 이상의 합병증을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를

투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자의 폐동맥에서 세포 증식의 진행 속도 및/또는 중증도를 치료, 예방 또는 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자의 폐동맥에서 평활근 및/또는 내피 세포 증식을 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자의 폐동맥에서 혈관신생을 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자의 신체 활동을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자에서 호흡곤란을 치료, 예방 또는 이의 진행 속도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자에서 흉통을 치료, 예방 또는 이의 진행 속도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자에서 피로를 치료, 예방 또는 이의 진행 속도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자에서 폐 섬유증을 치료, 예방 또는 이의 진행 속도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자에서 폐 혈관 리모델링을 치료, 예방 또는 이의 진행 속도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자에서 심장 리모델링을 치료, 예방 또는 이의 진행 속도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자에서 우심실 비대를 치료, 예방 또는 이의 진행 속도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH 환자에서 대사-중후군을 치료, 예방 또는 이의 진행 속도 및/또는 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0283] **합병증 또는 동반이환**

[0284] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH의 하나 또는 그 이상의 합병증 (예를 들자면, 폐동맥의 평활근 및/또는 내피 세포 증식, 폐 동맥의 혈관신생, 호흡곤란, 흉통, 폐 맥관 재형성, 심장 재형성, 우심실 비대, 폐 섬유증, 폐 및/또는 심장 이식이 필요, 그리고 동맥 중격절개술이 필요)의 치료를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는 이의 치료 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH의 하나 또는 그 이상의 합병증을 예방하는 것을 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는 이의 예방 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH의 하나 또는 그 이상의 합병증의 진행을 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는 이의 진행을 감소시키는 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH의 하나 또는 그 이상의 합병증의 중증도 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는 이의 중증도를 감소시키는 방법을 고려한다.

[0285] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH의 하나 또는 그 이상의 동반이환 (예를 들자면, 전신성 고혈압, 신장 기능이 감소된다, 진성 당뇨병, 비만, 관상 동맥 질환 (CAD), 심부전, 및 빈혈)의 치료를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는 이의 치료 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 PAH의 하나 또는 그 이상의 동반이환 (예를 들자면, 전신성 고혈압, 신장 기능이 감소된다, 진성 당뇨병, 비만, 관상 동맥 질환 (CAD), 심부전, 및 빈혈)이 개선된다. 일부 구체예들에서, 상기 PAH의 하나 또는 그 이상의 동반이환은 간접적으로 개선된다 (예를 들자면, 해당 환자의 PH 개선으로 인하여).

[0286] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH의 진행율의 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는, 이의 진행을 감소 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH의 중증도 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는 이의 중증도 감소 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH에 대한 공지의 치료로 치료를 시작할 필요의 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는 이의 필요 감소 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 환자에게서 프로스타시클린의 투여분량 증가 (예를 들자면, 투여분량의 적어도 10% 증가)의 필요의 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열

식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는, 이러한 필요 감소 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH-특정 입원의 필요성 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는 입원 필요 감소 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, PAH-특정 입원은 적어도 24 시간 동안 환자의 입원이다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH의 악화 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는, 이의 악화 감소 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, PAH의 악화는 해당 환자의 WHO 기능 등급의 악화 및/또는 6MWD의 적어도 15% 감소를 포함한다.

[0287] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 제공받는 환자는 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드와 공동-투여될 PAH의 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 용량을 더 낮추거나, 또는 이의 투여를 종료하게 될 것이다. 예를 들면, 만약 환자가 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제 (예를 들자면, 프로스타시클린)와 병용하여 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 경우라면, 상기 환자가 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제 (예를 들자면, 프로스타시클린)의 과다투여분량의 신호를 보이는 경우, PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제 (예를 들자면, 프로스타시클린)의 용량을 이 환자에게서 줄일 필요가 있을 것이다. 예를 들면, 프로스타시클린은 전신 순환 뿐만 아니라 폐 순환을 확장시키고, 불필요한 혈관 확장은 환자에게 해로울 수 있다. 프로스타시클린을 과다 투여분량을 제공받은 환자는 일반적으로 과도하게 높은 휴식 심박출량을 보인다. 일부 구체예들에서, PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제 (예를 들자면, 프로스타시클린)의 투여분량은 상기 환자의 휴식 시 심장 박출 지수가 4 L/m^2 미만일 때 까지, 반복 심장 박출량 및 혈역학 측정을 기반으로 감소될 것이다. 예를 들면, 만약 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드 및 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제 (예를 들자면, 프로스타시클린)로 치료를 받은 환자가 과다 투여분량의 증상 (예를 들자면, 휴식시 과도하게 높은 심장 박출량)을 보인다면, 그러면 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 투여분량은 줄여야 할 것이며 (예를 들자면, 양에서 및/또는 빈도에서) 또는 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 투여를 종료해야 할 수도 있다.

[0288] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량의 감소 (예를 들자면, 해당 환자의 투여분량의 적어도 10% 감소)를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는, 필요 투여분량 감소 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 환자에게서 PAH를 위한 프로스타시클린의 필요 투여분량의 감소 (예를 들자면, 해당 환자의 투여분량의 적어도 10% 감소)를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하는, 필요 투여분량 감소 방법을 고려한다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 10% (예를 들자면, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%) 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 20% 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 30% 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 40% 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 50% 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 60% 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 70% 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 80% 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 적어도 90% 감소된다. 일부 구체예들에서, 효과량의 ActRII 폴리펩티드를 제공받는 환자에게서 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제의 필요 투여분량은 100% 감소된다.

[0289] 일부 구체예들에서, 상기 PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제는 본원에서 기술된 PAH를 위한 하나 또는

그 이상의 치료요법제다. 일부 구체예들에서, PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제는 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 포스포디에스테라아제 유형 5 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제, 프로스타시클린 수용체 효현제, 및 엔도텔린 수용체 길항제. 일부 구체예들에서, PAH를 위한 하나 또는 그 이상의 치료요법제는 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 보센탄, 실데나필, 베라프로스트, 마시텐탄, 셀렉시파, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐, 일로프로스트, 암브리센탄, 및 타다라필.

[0290] 이식 없는 생존

[0291] 폐 및/또는 심장 이식은 PAH 환자의 외과적 치료 옵션이며, 침습성이 덜한 치료요법 (예를 들자면, 혈관확장제 요법)에 대해 반응하지 않는 환자들에게는 흔히 권장된다. 일반적으로, 폐 및/또는 심장 이식을 제공받은 PAH 환자들은 폐 고혈압에 대한 세계 보건 기구 기능 등급화 체계에 따른 기능 등급 III의 또는 등급 IV의 폐 고혈압을 보유하고 있다.

[0292] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH를 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 이식 없는 생존이 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%) 증가된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 1% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 2% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 3% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 4% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 5% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 10% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 15% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 20% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 25% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 30% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 35% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 40% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 45% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 50% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 55% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 60% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 65% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 70% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 75% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 80% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 85% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 90% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 95% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 이식 없는 생존을 적어도 100% 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 1 년에 걸쳐 대조군과 비교하였을 때, 해당 환자의 이식 없는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 2 년에 걸쳐 대조군과 비교하였을 때, 해당 환자의 이식 없는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 3 년에 걸쳐 대조군과 비교하였을 때, 해당 환자의 이식 없는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 4 년에 걸쳐 대조군과 비교하였을 때, 해당 환자의 이식 없는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 5 년에 걸쳐 대조군과 비교하였을 때, 해당 환자의 이식 없는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 6 년에 걸쳐 대조군과 비교하였을 때, 해당 환자의 이식 없는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 7 년에 걸쳐 대조군과 비교하였을 때, 해당 환자의 이식 없는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다.

[0293] 사망

[0294] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH 환자의 사망 위험을 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하

는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 사망 위험이 적어도 1% (예를 들자면, 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%) 감소된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 1% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 2% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 3% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 4% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 5% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 10% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 15% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 20% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 25% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 30% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 35% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 40% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 45% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 50% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 55% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 60% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 65% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 70% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 75% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 80% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 85% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 90% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 95% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 사망 위험을 적어도 100% 감소시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법으로 PAH와 연관된 하나 또는 그 이상의 합병증으로 인한 입원 위험이 감소된다.

[0295] 병용 치료요법제

[0296] 임의선택적으로, PAH의 진행 속도 및/또는 중증도의 치료, 예방 또는 감소, 특히 PAH의 하나 이상의 합병증의 진행 속도 및/또는 중증도의 치료, 예방 또는 감소를 위한 본원에 기술된 방법은 상기 환자에게 PAH 치료를 위한 하나 또는 그 이상의 보조 요법 또는 추가적인 활성제를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 환자에게 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 보조요법 또는 활성 작용제를 투여할 수 있다: 니트레이트, 하디드랄라진, 프로스타사이클린 및 이의 유도체 (가령, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐 및 일로프로스트); 프로스타사이클린 수용체 항진제 (가령, 셀렉시파); 엔도텔린 수용체 길항제 (가령, 텔린, 암브리센탄, 마씨텐탄, 다르우엔탄, 및 보센탄); 칼슘 채널 차단제 (가령, 암로디핀, 딜티아젠프 및 니페디핀; 항응고제 (가령, 와르파린); 이뇨제; 산소 요법; 심방중격절개술; 폐 혈전내막절제술; 포스포디에스테라제 유형 5 억제제 (가령, 실테나필과 타다라필); 가용성 구아닐산 고리화효소의 활성화제 (가령, 시나시구아트, 베리시구아트, 및 리오시구아트); ASK-1 억제제 (가령, CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-나프트[1,2,3-데]퀴닐린-2,7-디온, NQDI-1; 2-티옥소-티아졸리딘, 5-브로모-3-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일리덴)-1,3-디하이드로-인돌-2-온); NF- κ B 길항제 (가령, dh404, CDDO-에폭시드; 2,2-디플루오로프로피온아미드; C28 이미다졸 (CDDO-Im); 2-시아노-3,12-디옥솔린-1,9-디엔-28-오산 (CDDO); 3-아세틸올레아놀산; 3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-아세틸올레아놀산; 28-메틸-3-트리플루오로아세틸올레아놀산; 28-메틸옥시올레아놀산; SZC014; SCZ015; SZC017; 올레아놀산의 PEG화 유도체; 3-O-(베타-D-글루코피라노실) 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1 $\rightarrow$ 3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1 $\rightarrow$ 2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1 $\rightarrow$ 3)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[베타-D-글루코피라노실-(1 $\rightarrow$ 2)-베타-D-글루코피라노실] 올레아놀산; 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 3-O-[a-L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 3)-베타-D-글루쿠로노피라노실] 올레아놀산; 3-O-[알파-L-람노피라노실-(1 $\rightarrow$ 3)-베타-D-글루쿠로노피라노실] 올레아놀산; 28-O-베타-D-글루코피라노실 에스테르; 28-O- β -D-글루코피라노실-올레아놀산; 3-O- β -D-글루코피라노실 (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-글루코피라노시두론산 (CS1); 올레아놀산 3-O- β -D-글루코피라노실 (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-글루코피라노시두론산 (CS2); 메틸 3,11-디옥솔린-12-엔-28-올레이트

(DIOXOL); ZCVI₄ -2; 벤질 3-테하이드록시-1,2,5-옥사디아졸로[3',4':2,3]올리놀레이트) 폐 및/또는 심장 이식 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 방법들은 상기 환자에게 부모계 프로스타시클린을 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 방법들은 상기 환자에게 PAH 치료를 위한 한 가지 추가적인 지지 요법 또는 추가 활성제 (가령, 이중 요법)를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 방법들은 상기 환자에게 PAH 치료를 위한 두 가지 추가적인 지지 요법 또는 추가 활성제 (가령, 삼중 요법)를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 방법들은 상기 환자에게 PAH 치료를 위한 세 가지 추가적인 지지 요법 또는 추가 활성제 (가령, 사중 요법)를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다.

[0297] 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 방법들은 상기 환자에게 안지오텐신 길항제 (예를 들자면, 안지오텐신 수용체 차단제, ARB)를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 환자에게 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 피마사르탄, 아질사르탄, 살프리스아르탄, 및 텔미사르탄으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 ARBs를 추가 투여한다. 일부 구체예들에서 환자에게 로사르탄이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 이르베사르탄이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 올메사르탄이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 칸데사르탄이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 발사르탄이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 피마사르탄이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 아질사르탄이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 살프리스아르탄이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 텔미사르탄이 투여된다.

[0298] 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 방법들은 상기 환자에게 하나 또는 그 이상의 ACE 억제제를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 ACE 억제제는 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 라미프릴 (예를 들자면, 라미펜), 트란도라프릴, 및 조페노프릴로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 베나제프릴이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 캅토프릴이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 에날라프릴이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 리시노프릴이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 페린도프릴이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 라미프릴이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 트란도라프릴이 투여된다. 일부 구체예들에서, 환자에게 조페노프릴이 투여된다. 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 방법들은 상기 환자에게 ARB 및 ACE 억제제를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 안지오텐신 길항작용에 대한 대안적 접근법은 ACE 억제제 및/또는 ARB를 알도스테론 길항제와의 조합이다.

[0299] 일부 구체예들에서, 상기 PAH 치료용 하나 또는 그 이상의 지지 치료요법제 또는 추가 활성제는 ActRII 폴리펩티드의 투여에 앞서 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 PAH 치료용 하나 또는 그 이상의 지지 치료요법제 또는 추가 활성제는 ActRII 폴리펩티드와 병용 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 PAH 치료용 하나 또는 그 이상의 지지 치료요법제 또는 추가 활성제는 ActRII 폴리펩티드의 투여 후에 투여된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 장애 또는 상태를 "방지하는" 치료는 통계적 시료에서 처리안된 대조 시료와 비교하여 처리된 시료에서 장애 또는 상태의 발생이 감소되거나, 또는 처리안된 대조 시료와 비교하여 장애 또는 상태의 하나 또는 그 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 또는 그 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다.

[0300] 기능 등급

[0301] 기선 시점에서의 PAH는 예를 들어, 세계 보건 기구(WHO) 기능 등급에 의해 측정된 바와 같이 경도, 중등도 또는 중증일 수 있고, 이는 폐 고혈압 환자의 질병 중증도를 측도다. WHO 기능 분류는 New York Heart Association(NYHA) 시스템의 적응이며, 예를 들어, 질환 진행 및 치료에 대한 반응 모니터링과 같이 활동 내성의 정성적 평가에 통상적으로 사용된다 (Rubin (2004) Chest 126:7-10). WHO 시스템에서는 4가지 기능 등급이 인정된다: 기능 등급 I: 신체 활동에 제한이 없는 폐 고혈압; 일상적인 신체 활동은 과도한 호흡곤란이나 피로, 흉통 또는 거의 실신을 일으키지 않는다; 기능 등급 II: 신체 활동에 약간의 제한을 초래하는 폐 고혈압; 쉬는 동안 환자는 편안함; 일상적인 신체 활동은 과도한 호흡곤란 또는 피로, 흉통 또는 거의 실신을 유발한다; 기능 등급 III: 신체 활동의 현저한 제한을 초래하는 폐 고혈압; 쉬는 동안 환자는 편안함; 일상적인 활동보다 적은 활동은 과도한 호흡곤란이나 피로, 흉통 또는 거의 실신을 유발한다; 기능 등급 IV: 폐 고혈압은 증상없이 임의의 신체 활동의 수행을 불가능하게 한다; 환자는 우심부전의 징후를 보임; 호흡곤란 및/또는 피로는 휴식 중에도 나타날 수 있음; 임의의 신체적 활동에도 불편함이 증가된다.

[0302] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH를 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도 감소 (예를 들자면, WHO 그룹 1에서 PH의 하나 또는 그 이상의 합병증을 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키기

위한)를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 방법에 관계하고, 이때 상기 환자는 WHO에서 인지하는 기능 등급 I, 기능 등급 II, 기능 등급 III, 또는 기능 등급 IV 폐 고혈압을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 WHO에서 인지하는 기능 등급 II의 폐 고혈압을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 WHO에서 인지하는 기능 등급 III의 폐 고혈압을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 WHO에서 인지하는 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 WHO에서 인지하는 기능 등급 II 또는 기능 등급 III의 폐 고혈압을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 WHO에서 인지하는 바와 같이, 기능 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV의 폐 고혈압을 보유하고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 WHO에서 인지하는 바와 같이, 기능 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV의 폐 고혈압을 보유하고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH의 임상적 악화를 지연시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 WHO의 기능 등급화 체계에 PAH의 임상적 악화를 지연시킨다.

[0303] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 폐 고혈압의 기능 등급 진행을 방지 또는 줄이는 것을 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 방법에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 기능 등급 진행에서 감축이란 기능 등급 진행의 지연이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인지하는 바와 같은 폐 고혈압의 기능 등급 진행을 방지 또는 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 I의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 I의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 II의 폐 고혈압으로 진행되는 것을 방지하거나, 또는 지연시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 III의 폐 고혈압으로 진행되는 것을 방지하거나, 또는 지연시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 IV의 폐 고혈압으로 진행되는 것을 방지하거나, 또는 지연시키는 것에 관한 것이다.

[0304] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH 환자에서 폐 고혈압의 기능 등급 퇴행의 촉진 또는 증가를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 방법에 관한 것이며, 이때 상기 환자는 WHO에서 인지하는 기능 등급 I, 기능 등급 II, 기능 등급 III, 또는 기능 등급 IV 폐 고혈압을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 I의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 II의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 I의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 III의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 II의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 WHO에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 I의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다.

[0305] New York Heart Association (NYHA) 기능 등급화 (표 9)는 폐 고혈압 환자들의 증상의 중증도 및 운동 불내성 설명에 사용되었다. NYHA 기능 등급화 체계는 일상적인 임상 실습에서 환자의 기능 상태를 신속하게 평가하며 예후를 예측하는 잘 확립된 수단이다. NYHA 기능 등급화 체계에서 인정하는 4가지 기능 등급은 표 9에 나와 있다.

[0306] 표 9. New York Heart Association (NYHA) 증상 및 신체 활동의 중증도에 기반한 폐 고혈압의 기능 분류

등급 I	신체 활동의 제약 없음. 일상적인 신체 활동은 과도한 숨가쁨, 피로 또는 심계항진을 유발하지 않는다.
등급 II	신체 활동의 약간의 제약. 안정 시에는 편안하지만, 일상적인 신체 활동은 과도한 숨가쁨, 피로 또는 심계항진을 유발.
등급 III	신체 활동의 현저한 제약. 안정 시에는 편안하지만, 일상적인 신체 활동보다 적은 활동에도 과도한 숨가쁨, 피로 또는 심계항진이 발생.
등급 IV	불편함 없이 신체 활동을 수행할 수 없음. 휴식 시 증상이 나타날 수 있다. 신체 활동을 하면 불편함이 증가됨.

[0307]

[0308]

특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH를 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도 감소 (예를 들자면, NYHA 그룹 1에서 PH의 하나 또는 그 이상의 합병증을 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키기 위한)를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 방법에 관계하고, 이때 상기 환자는 WHO에서 인지하는 기능 등급 I, 기능 등급 II, 기능 등급 III, 또는 기능 등급 IV 폐 고혈압을 가지고 있다.

[0309]

일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 I의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, NYHA에서 인정한 기능 등급 I의 폐 고혈압 환자는 신체 활동에 제약이 없다. 일부 구체예들에서, NYHA에서 인정한 기능 등급 I의 폐 고혈압 환자는 신체 활동에서 과도한 숨가쁨, 피로, 및/또는 심계항진을 야기하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, NYHA에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압 환자는 신체 활동에서 약간의 제약이 있다. 일부 구체예들에서, NYHA에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압 환자는 정상적인 신체 활동에서 과도한 숨가쁨, 피로, 또는 심계항진을 겪는다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, NYHA에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압 환자는 신체 활동에서 상당한 제약이 있다. 일부 구체예들에서, NYHA에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압 환자는 정상적인 신체 활동보다 덜한 활동에서 과도한 숨가쁨, 피로, 또는 심계항진을 겪는다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, NYHA에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압 환자는 불편함 없이 임의의 신체 활동을 할 수는 없다. 일부 구체예들에서, NYHA에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압 환자는 임의의 신체 활동을 할 때 뿐만 아니라 휴식 시에도 증상을 경험하고, 불편함은 증가된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 II 또는 등급 III 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 I, 등급 II, 등급 III, 또는 등급 IV 폐 고혈압 환자에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 PAH의 임상적 악화를 지연시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 환자는 폐 고혈압의 경우 NYHA의 기능 등급화 체계에 PAH의 임상적 악화를 지연시킨다.

[0310]

일부 구체예들에서, 본 명세서는 폐 고혈압의 기능 등급 진행을 방지 또는 줄이는 것을 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 방법에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 기능 등급 진행에서 감축이란 기능 등급 진행의 지연이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인지하는 바와 같은 폐 고혈압의 기능 등급 진행을 방지 또는 감소시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH 환자에서 폐 고혈압의 기능 등급 퇴행의 촉진 또는 증가를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 방법에 관한 것이며, 이때 상기 환자는 NYHA에서 인지하는 기능 등급 I, 기능 등급 II, 기능 등급 III, 또는 기능 등급 IV 폐 고혈압을 가지고 있다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 I의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 II의 폐 고혈압으로 진행되는 것을 방지하거나, 또는 지연시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 I의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 II의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 III으로의 폐 고혈압으로 진행되는 것을 방지하거나, 또는 지연시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급

III의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 II의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 I의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 III의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 IV으로의 폐 고혈압으로 진행되는 것을 방지하거나, 또는 지연시키는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 III의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 II의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 NYHA에서 인정한 기능 등급 IV의 폐 고혈압을 갖는 환자에서 기능 등급 I의 폐 고혈압으로 퇴행되는 것을 촉진시키는 것에 관계한다.

[0311] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 4주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 8주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 12주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 16주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 20주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 22주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 24주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 26주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 28주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 48주간 치료를 받은 후 기능 등급 퇴행을 테스트한다.

[0312] 면역 세포 침윤물

[0313] 일부 구체예들에서, PAH 환자들은 만성 염증 및 비순응성(maladaptive) 섬유증의 징후를 보인다. 일부 구체예들에서, 환자들의 폐 조직에 대한 조직학적 검사에서 폐 혈관 병변에 림프구, 대식세포, 수지상 세포 및 비만 세포로 구성된 면역 세포 침윤물이 존재하였다. 이러한 면역 세포 침윤물의 존재는 PAH가 부분적으로 염증성 질환임을 시사한다.

[0314] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH를 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 폐에서 대식세포 침윤을 적어도 10% (예를 들자면, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%) 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐에서 대식세포 침윤을 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0315] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH를 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 폐에서 림프구 침윤을 적어도 10% (예를 들자면, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%) 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐에서 림프구 침윤을 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0316] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH를 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 폐에서 수지상 세포 침윤을 적어도 10% (예를 들자면, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%) 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐에서 수지상 세포 침윤을 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0317] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 PAH를 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 방법으로 해당 환자의 폐에서 비만세포 침윤을 적어도 10% (예를 들자면, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%) 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 해당 환자의 폐에서

비만 세포 침윤을 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0318] **지속되는 치료 효과**

[0319] 특정 측면들에서, 본 명세서는 PAH를 지속적인 방식으로 치료, 예방 또는 이의 진행을 및/또는 중증도를 감소시키는 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 지속적인 방식은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩티드의 투여 감소에 따른 지속적인 치료 효과를 포함한다. 일부 구체예들에서, 지속적인 방식은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩티드의 투여를 철회한 후 지속적인 치료 효과를 포함한다. 일부 구체예들에서, 지속적인 치료 효과는 시간이 지남에 따라, 기능적 또는 혈액학적 측정을 유지하는 것과 관련된다. 일부 구체예들에서, 지속적인 치료 효과는 PVR의 지속적인 감소로 측정된다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR 수준은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩타이드 치료 중단 후, 적어도 1주 ~ 적어도 12주 동안 증가하지 않는다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR 수준은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩타이드 치료 중단 후, 적어도 1주 동안 증가하지 않는다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR 수준은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩타이드 치료 중단 후, 적어도 2주 동안 증가하지 않는다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR 수준은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩타이드 치료 중단 후, 적어도 3주 동안 증가하지 않는다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR 수준은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩타이드 치료 중단 후, 적어도 4주 동안 증가하지 않는다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR 수준은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩타이드 치료 중단 후, 적어도 5주 동안 증가하지 않는다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR 수준은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩타이드 치료 중단 후, 적어도 6주 동안 증가하지 않는다. 일부 구체예들에서, 해당 환자의 PVR 수준은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩타이드 치료 중단 후, 적어도 1 개월 ~ 6 개월 동안 증가하지 않는다.

[0320] 특정 측면들에서, 본 명세서는 환자에서 폐 동맥 고혈압과 연관된 심폐 리모델링을 치료 또는 예방 방법에 관계하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)를 투여하는 것을 포함하고, 이때 전술한 방법 심장 리모델링을 늦추고 및/또는 심장 리모델링을 역전시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 역전은 지속된 역전이다. 일부 구체예들에서, 상기 심장 리모델링은 심실 리모델링이다. 일부 구체예들에서, 상기 심실 리모델링은 좌심실 리모델링이다. 일부 구체예들에서, 상기 심실 리모델링은 우심실 리모델링이다. 일부 구체예들에서, 상기 심장 리모델링은 심실 확장이다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 심실 중격 말단 확장을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 은 후벽 말단 확장을 감소시킨다.

[0321] 일부 구체예들에서, 지속적인 치료 효과를 평가하기 위해 심장초음파 측정을 사용할 수 있다. 일부 구체예들에서, 심장초음파 측정에는 RV 분획 영역 변화 (RVFAC), sPAP, 삼전판 고리 수축기 속도 (TASV), 및 Tei 지수가 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드로 치료받은 환자는 지속적인 치료 효과를 보인다. 일부 구체예들에서, 지속적인 치료 효과로 복벽이 좌심실로의 침범이 감소된다. 일부 구체예들에서, 지속적인 치료 효과로 우심실 분획 면적 변화 (RVFAC)가 증가된다.

[0322] **PAH에 대한 공지의 치료**

[0323] PAH에 대한 알려진 치료법은 없고; 현재의 치료 방법은 환자의 수명을 연장하고 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 중점을 두고 있다. 이것은 일반적으로 좋은 운동 능력, 좋은 우심실 기능 및 낮은 사망 위험(예를 들자면, 환자를 WHO 기능적 등급 I 또는 기능적 등급 II로 가져오거나 유지)과 관련있다. PAH의 현재 치료 방법에는 다음을 투여하는 것이 내포된다: 혈관 확장제, 이를 테면, 프로스타사이클린, 에포프로스테놀 및 실데나필; 엔도텔린 수용체 길항제, 이를 테면, 보센탄; 칼슘 채널 차단제, 이를 테면, 아미노디핀, 딜티아젠프 및 니페디핀; 항응고제, 이를 테면, 와르파린; 그리고 이뇨제. PAH의 치료는 산소 요법, 심방 중격절개술, 폐 혈전내막 절제술, 폐 및/또는 심장 이식을 사용하여 또한 수행되었다. 그러나, 이들 각각의 방법은 효율성 부족, 심각한 부작용, 낮은 환자 순응도 및 높은 비용을 포함할 수 있는, 하나 또는 그 이상의 단점을 가지고 있다. 특정 측면들에서, 상기 방법은 PAH를 치료, 예방, 또는 이의 진행을 및/또는 중증도의 감소를 필요로 하는 환자에게 효과량의 ActRII 폴리펩티드(예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)와 함께, PAH 치료를 위한 하나 또는 그 이상의 추가 활성제 및/또는 지지 치료요법제 (예를 들자면, 혈관확장제 이를 테면, 프로스타사이클린, 에포프로스테놀 및 실데나필; 엔도텔린 수용체 길항제, 이를 테면, 보센탄; 칼슘 채널 차단제, 이를 테면, 아미노디핀, 딜티아젠프 및 니페디핀; 항응고제, 이를 테면, 와르파린; 이뇨제; 산소 요법, 심방 중격절개술, 폐 혈전내막 절제술, 폐 및/또는 심장 이식); 바독솔론 메틸 또는 이의 유도체; 올레아놀산 또는 이의 유도체와 조합하여, 병용 투여하는 것에 관계한다.

[0324] 환자에게서 혈액학적 매개변수 측정

[0325] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 환자의 하나 또는 이상의 혈액 학적 매개변수를 측정함으로써, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열)로 치료되거나 치료될 후보 물질을 관리하는 방법을 제공한다.

혈액학적 매개변수는 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료될 후보인 환자에 대한 적절한 투약을 평가하고, 치료 동안 혈액학적 매개변수를 모니터링하고, 본 명세서의 하나 또는 이상의 ActRII 폴리펩티드로 투약하는 동안 투약량을 조절할지 여부를 평가하기 위해 사용될 수 있거나, 및/또는 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 적절한 유지 투여량을 평가할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 정상 수준을 벗어나면, 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여는 감소, 지연 또는 종료 될 수 있다.

[0326] 본원에서 제공된 방법에 따라 측정될 수 있는 혈액학적 매개변수는 예를 들어 적혈구 수준, 혈압, 철 저장 및 당업계에서 인정된 방법을 사용하여 증가된 적혈구 수준과 상호 관련이 있는 체액에서 발견되는 다른 약제를 포함한다. 다른 구체예들에서, 백혈구 수치, 혈소판 수치 및 호중구 수치와 같은 혈액학적 매개변수는 당 분야에서 인정된 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 매개변수는 환자의 혈액 샘플을 사용하여 결정될 수 있다. 적혈구 수치, 헤모글로빈 수치 및/또는 적혈구 용적률 수치가 증가하면 혈압이 상승할 수 있다. 백혈구 수치, 혈소판 수치 및/또는 호중구 수치의 감소는 본 발명의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩타이드의 투여를 감소, 지연 또는 중단할 필요가 있음을 나타낼 수 있다.

[0327] 한 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료될 후보인 환자에서 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 정상 범위를 벗어나거나 정상의 상측에 있는 경우, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여 개시는 혈액 매개변수가 자연적으로 또는 치료 적 중재를 통해 정상 또는 허용 수준으로 되돌아 올 때까지 지연 될 수 있다. 예를 들면, 후보 환자가 고혈압 또는 전-고혈압 환자인 경우, 환자의 혈압을 낮추기 위해 혈압 강하제로 치료할 수 있다. 개별 환자의 상태에 적합한 임의의 혈압 강하제, 예를 들면, 이뇨제, 아드레날린 억제제 (알파 차단제 및 베타 차단제), 혈관확장제, 칼슘 채널 차단제, 앙지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제, 또는 앙지오텐신 II 수용체 차단제가 이용될 수 있다. 혈압은 대안으로 식이 요법과 운동 요법으로 치료될 수 있다. 유사하게, 후보 환자가 정상보다 낮은 철 저장 또는 정상보다 낮은 철 저장을 보유한다면, 환자의 철 저장이 정상 수준 또는 수용 가능한 수준으로 회복 될 때까지 환자는 적절한 식이 요법 및/또는 철 보충제를 사용하여 치료할 수 있다. 정상보다 높은 적혈 세포 수준 및/또는 헤모글로빈 수준 (예를 들자면, 헤모글로빈 수준 > 16.0 g/dL 또는 헤모글로빈 수준 > 18.0 g/dL)을 보유하고 있는 환자의 경우, 그러면 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여는 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준으로 회복될 때까지 지연되거나 또는 감소될 수 있다. 일부 구체예들에서, 헤모글로빈의 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준에는 헤모글로빈 수준이 8-15 g/dl인 환자들이 내포된다. 일부 구체예들에서, 헤모글로빈의 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준에는 헤모글로빈 수준이 <18 g/dl인 환자들이 내포된다. 일부 구체예들에서, 시간 경과에 따른 헤모글로빈 증가의 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준에는 치료의 제 1 기간에 걸쳐 헤모글로빈 수준이 2 g/dL 미만으로 증가된 환자들이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 기간은 3 주다. 정상보다 낮은 백혈 세포 계수 (예를 들자면, 백혈구감소증; 백혈 세포 계수 < 3000/mm³ 또는 <3.0 x 10⁹/L (등급 2))를 갖는 환자들의 경우, 그러면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여는 이들 수준이 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준으로 복귀될 때까지 지연되거나, 또는 감소될 수 있다. 정상보다 낮은 백혈 세포 계수 (예를 들자면, 백혈구감소증; 백혈 세포 계수 <2000/mm³ 또는 <2.0 x 10⁹/L (등급 3))를 갖는 환자들의 경우, 그러면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여는 이들 수준이 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준으로 복귀될 때까지 지연되거나, 또는 감소될 수 있다. 정상보다 낮은 혈소판 계수 (예를 들자면, 혈소판감소증; 혈소판 계수 < 75,000/mm³ 또는 <75.0 x 10⁹/L (등급 2))를 갖는 환자들의 경우, 그러면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여는 이들 수준이 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준으로 복귀될 때까지 지연되거나, 또는 감소될 수 있다. 정상보다 낮은 혈소판 계수 (예를 들자면, 혈소판감소증; 혈소판 계수 < 50,000/mm³ 또는 <50.0 x 10⁹/L (등급 3))를 갖는 환자들의 경우, 그러면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여는 이들 수준이 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준으로 복귀될 때까지 지연되거나, 또는 감소될 수 있다. 정상보다 낮은 호중구 계수 (예를 들자면, 호중구감소증; 호중구 계수 < 1500/mm³ 또는 <1.5 x 10⁹/L (등급 2))를 갖는 환자들의 경우, 그러면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의

투여는 이들 수준이 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준으로 복귀될 때까지 지연되거나, 또는 감소될 수 있다. 정상보다 낮은 호중구 계수 (예를 들자면, 호중구감소증; 호중구 계수 $< 1000/\text{mm}^3$ 또는 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ (등급 3))를 갖는 환자들의 경우, 그러면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여는 이들 수준이 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준으로 복귀될 때까지 지연되거나, 또는 감소될 수 있다.

[0328] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료될 후보인 환자에서 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 정상 범위를 벗어나거나 정상의 상측에 있는 경우, 상기 투여 개시는 지연되지 않을 수 있다. 그러나, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드를 투여하는 투약량 또는 투여 빈도는 본 발명의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여시 발생하는 혈액학적 매개변수의 허용할 수 없는 증가의 위험을 감소시키는 양으로 설정할 수 있다. 대안으로, 상기 환자를 위하여 바람직하지 않은 수준의 혈액학적 매개변수를 다루는 치료제와 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드를 결합시킨 치료 요법이 개발될 수 있다. 예를 들면, 환자가 고혈압을 갖는 경우, 혈압 강하제와 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여를 포함하는 치료 요법이 설계될 수 있다. 바람직한 철 저장보다 낮은 수준의 환자의 경우, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드 및 철 보충제가 관련된 치료요법이 개발될 수 있다.

[0329] 한 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수에 대한 기저 수준 매개변수(들)은 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료를 받게 될 후보 환자에 대해 확립될 수 있으며, 상기 기저수준 값(들)에 근거하여 환자에 대한 적절한 투약 요법이 확립될 수 있다. 대안으로, 환자의 병력에 근거하여 확립된 기저수준 매개변수를 사용하여 환자에 대한 적절한 ActRII 폴리펩티드 투약 요법을 알릴 수 있다. 예를 들면, 건강한 환자는 정의된 정상 범위 이상인 확립된 기저수준 혈압을 보유한다면, 상기 환자의 혈압을 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료하기에 앞서, 일반 집단의 경우 정상으로 간주되는 범위로 가져갈 필요는 없다. 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료하기 앞서, 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수에 대한 환자의 기저 수준 값은 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료하는 동안 혈액학적 매개변수로의 임의의 변화를 모니터링하기 위한 관련 비교 값으로도 또한 이용될 수 있다.

[0330] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수는 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료될 환자에서 측정된다. 상기 혈액학적 매개변수는 치료하는 동안 상기 환자를 모니터링하는데 이용할 수 있고, 그리고 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투약의 조정 또는 종료, 또는 다른 치료제의 추가 투여의 조정 또는 종료하는데 이용될 수 있다. 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여로 혈압, 적혈구 수준, 또는 헤모글로빈 수준의 증가, 또는 철 저장, 백혈 세포 계수, 혈소판 계수, 또는 절대적인 호중구 계수의 감소가 초래된다면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수에 대한 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 효과를 감소시키기 위하여 그 양 또는 빈도를 줄일 수 있다. 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여로 인하여 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 상기 환자에게 불리하게 변화된다면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드는 상기 혈액학적 매개변수(들)이 수용가능한 수준으로 회복될 때까지 일시적으로 종료될 수 있거나, 또는 영구적으로 종료될 수 있다. 유사하게, 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여량 또는 빈도의 감소후 수용가능한 범위내에 있지 않는 경우, 상기 투여는 종료될 수 있다. 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투여량 감소 또는 종료에 대체로 또는 추가로, 상기 환자에게 예를 들어, 혈압 강하제 또는 철 보충제와 같은 혈액학적 매개변수(들)의 바람직하지 않은 수준을 다루는 추가의 치료제를 투여할 수 있다. 예를 들면, 만일 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드로 치료될 환자가 고혈압이 있다면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드의 투약은 동일한 수준으로 지속될 수 있고, 혈액-압력-강하제는 치료 섭생에 추가되며, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 길항제의 투약이 감소되거나 (가령, 양 및/또는 빈도), 그리고 혈액-압력-강하제는 상기 치료 섭생이 추가되거나, 또는 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 길항제의 투약은 종료될 수 있고, 상기 환자는 혈액-압력-강하제로 치료될 수 있다.

[0331] **시간 경과에 따른 각종 매개변수 측정**

[0332] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압 (예를 들자면, 폐 동맥 고혈압)의 하나 또는 그 이상의 측정은 다양한 치료 기간에 걸쳐 측정될 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 4주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 8주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원

에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 12주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 16주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 20주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 22주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 24주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 26주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 28주간 치료를 받은 후 측정된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 폐 고혈압의 하나 또는 그 이상의 측정은 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 이용한 48주간 치료를 받은 후 측정된다.

[0333] **5. 약제학적 조성물 & 투여 방식**

[0334] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 치료 방법은 상기 조성물을 전신 투여하거나, 또는 임플란트 또는 장치로부터 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 투여될 때, 본원에서 사용하기 위한 치료용 조성물은 실질적으로 발열원이 없거나, 또는 발열원이 없고, 생리학적으로 허용가능한 형태이다. 전술한 바와 같이 조성물에 임의로 포함될 수 있는 ActRII 폴리펩티드 이외의 치료학적으로 유용한 제제는 본원에 개시된 방법에서 대상 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0335] 일반적으로, 본원에 개시된 단백질 치료요법적 작용제는 비경구적으로, 특히 정맥내 또는 피하로 투여될 것이다. 비경구 투여에 적합한 약학 조성물들은 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드와 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액, 또는 사용 직전에 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성 될 수 있는 멸균 분말을 포함할 수 있고, 여기에는 항산화제, 완충제, 정균제, 그리고 의도된 수령인의 혈액에 등장성인 제제를 제공하는 용지, 또는 현탁 또는 농후제가 포함될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것들), 그리고 이의 적절한 혼합물, 식물성 오일, 가령 올리브 오일, 그리고 주사가 가능한 유기 에스테르, 가령, 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅 물질, 가령, 레시틴의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지 그리고 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 상기 제형은 단위-투여분량 또는 다중-투여분량으로 밀봉된 용기에 제공될 수 있는데, 예를 들면, 앰플 및 바이알은 사용 직전에 멸균 액체 운반체, 가령, 주사용물의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉성 주사 용액 및 현탁액은 본원에서 기술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로 제조할 수 있다.

[0336] 조성물 및 제형은 원한다면, 활성 성분을 함유하는 하나 또는 그 이상의 단위 투여형을 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공될 수 있다. 상기 팩은 예를 들어, 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 상기 팩 또는 디스펜서 장치에는 관리 지침이 수반될 수 있다.

[0337] 또한, 상기 조성물은 표적 조직 부위에 운반하기 위한 형태에 포집되거나 또는 주입될 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 표적 조직 부위에 하나 또는 그 이상의 치료 화합물 (예를 들어, ActRII 폴리펩티드)을 전달할 수 있는 매트릭스를 포함할 수 있고, 발달중인 조직을 위한 구조를 제공하고, 신체 내로 최적으로 재흡수될 수 있다. 예를 들면, 상기 매트릭스는 상기 ActRII 폴리펩티드의 지연 방출을 제공할 수 있다. 이러한 매트릭스는 다른 이식된 의학 용도에 현재 사용되는 재질로 형성될 수 있다.

[0338] 매트릭스 재질은 생체적합성, 생분해성, 기계적 성질, 미용적 외관 및 경계면 성질에 의해 기초한다. 해당 조성물의 특정 용도가 적절한 제형을 규정할 것이다. 상기 조성물에 대한 잠재적 매트릭스는 생분해가능하며, 화학적으로 황산칼슘, 인산삼 칼슘, 히드록시아파타이트, 폴리락트산 및 폴리안하이드리드로 규정될 수 있다. 다른 잠재적 물질은 예를 들면, 뼈 또는 피부 콜라겐을 포함하는 생분해가능하며, 생물학적으로 잘 규정된 물질이다. 또한, 매트릭스는 순수 단백질 또는 세포외 매트릭스 성분들로 구성된다. 다른 잠재적 매트릭스는 비-생분해성이며, 화학적으로 예를 들면, 소결(sintered) 히드록시아파타이트, 바이오글라스, 알루미네이트 또는 기타 세라믹을 포함한 비-생분해성이며, 화학적으로 규정된다. 매트릭스는 예를 들면, 폴리락트산 및 히드록시아파타이트 또는 콜라겐 및 인산삼 칼슘을 포함하는 전술한 유형의 물질의 조합을 포함할 수도 있다. 바이오세라믹은 공극 크기, 입자 크기, 입자 형태 및 생분해성을 변경시키기 위하여 조성물, 이를 테면, 칼슘-알루미네이트-포스페이트 및 공정이 변경될 수 있다.

- [0339] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서의 방법은 예를 들면, 캡슐, 카시에(cachets), 알약, 테블릿, 로젠지(풍미제 베이스, 보통, 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가탄 이용), 분말, 과립, 또는 수성 또는 비-수성 액체에 용액 또는 현탁액, 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 에멀션, 또는 엘릭시르(elixir) 또는 시럽, 또는 파스티렐스(pastilles) (비활성 베이스, 이를 테면 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아카시아 이용), 및/또는 구강 세척제 및 이와 유사한 것의 형태로 경구 투여될 수 있는데, 이들 각각은 활성 성분으로써, 사전 결정된 양의 화합물을 함유한다. 물질은 볼루스(bolus), 연질약(electuary), 또는 페이스트로 또한 투여될 수 있다.
- [0340] 경구 투여용 고체 투여 제형 (캡슐, 테블릿, 알약, 당의정, 분말, 과립제 및 이와 유사한 것들)에서, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 치료 화합물은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 수용가능한 담체, 이를 테면 구연산 나트륨 또는 인산 이칼슘, 및/또는 다음중 임의의 것과 혼합될 수 있다: (1) 충전제 또는 연장제, 이를 테면 전분, 락토스, 슈크로스, 포도당, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 이를 테면, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 슈크로스, 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 이를 테면 글리세롤; (4) 분해제, 이를 테면 한천-한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산 나트륨; (5) 용액 지체제, 이를 테면 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 이를 테면 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 이를 테면, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 이를 테면 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 이를 테면, 활석, 스테아레이트 칼슘, 스테아레이트 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 술페이트 나트륨, 및 이의 혼합물; 그리고 (10) 발색제. 캡슐, 테블릿 및 알약의 경우, 상기 약학 조성물은 완충 물질을 또한 포함할 수 있다. 유사한 형태의 고체 조성물은 가령, 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것을 이용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐 안에 충전물로 이용될 수 있다.
- [0341] 경구 투여를 위한 액체 투약형은 약제학적으로 수용가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함할 수 있다. 활성 성분에 추가하여, 액체 투약형은 당분야에서 통상적으로 이용하는 비활성 희석액, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화 물질 및/또는 유화제, 가령, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (가령, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 검, 올리브, 피마자, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 외에도, 경구 조성물은 이를 테면, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향료, 착색제, 향료 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.
- [0342] 현탁액은 활성 화합물 이외에, 예를 들어 에톡시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨, 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로즈, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천, 그리고 트라가탄 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0343] 본 발명의 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유 할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 파라벤, 클로로부탄올 및 페놀 소르브산 및 이와 유사한 것들과 같은 다양한 항박테리아 및 항진균제를 포함시킴으로써 확보될 수 있다. 상기 조성물에 설탕, 염화나트륨 등의 등장화제가 내포되는 것이 바람직할 수도 있다. 추가적으로, 예를 들어, 모노스테아르산 알루미늄 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 물질을 포함시킴으로써 주사가능한 약형의 연장된 흡수가 이루어질 수 있다.
- [0344] 투여 섭생은 본 명세서의 (가령, ActRII 폴리펩티드)의 작용을 변형시키는 다양한 인자를 고려하는 주치의에 의해 결정될 것이다. 다양한 요인에는 환자의 연령, 성별,식이, 중증도, 투여 시간 및 기타 임상 인자가 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다. 임의선택적으로, 투여량은 재구성에 사용된 매트릭스의 유형 및 조성물 중의 화합물의 유형에 따라 다를 수 있다. 일부 구체예들에서, 환자가 정상보다 높은 적혈 세포 수준 및/또는 헤모글로빈 수준 (예를 들자면, 헤모글로빈 수준 > 16.0 g/dL 또는 헤모글로빈 수준 > 18.0 g/dL)을 보유하는 지를 결정하기 위해 주기적인 평가에 의해 이들 환자의 혈액학 매개변수들이 모니터링될 수 있다. 일부 구체예들에서, 정상보다 높은 적혈 세포 수준 및/또는 헤모글로빈 수준을 보유한 환자들은 이들 수준이 정상적인 수준 또는 수용가능한 수준으로 회복될 때까지 지연 또는 감소 투여분량을 제공받을 수 있다.
- [0345] 헤모글로빈 수준이 18 g/dL 이상이거나 또는 헤모글로빈의 증가가 2 g/dL 이상인 환자의 비율이 ActRII 폴리펩티드로 최초 치료하는 동안 더 높을 수 있다. 특정 구체예들에서, 헤모글로빈 수준에 있어서 불리한 변화를 예방, 개선 또는 감소시키기 위해 투여 요법을 사용할 수 있다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드를 투여 요법을 이용하여 투여한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩티드의 치

료요법적으로 효과량 투여 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 이 방법은 제 1 기간 동안 전술한 폴리펩티드의 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 제 1 투여분량, 그리고 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 제 2 투여분량의 전술한 폴리펩티드를 제 2 기간 동안 후속적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 본원에 기술된 ActRII 폴리펩티드의 치료요법적으로 효과량 투여 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 이 방법은 제 1 기간 동안 전술한 폴리펩티드의 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 제 1 투여분량, 제 2 기간 동안 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 제 2 투여분량의 전술한 폴리펩티드를 투여하고, 그리고 제 3 기간 동안 0.1 mg/kg ~ 1.0 mg/kg의 제 3 투여분량의 전술한 폴리펩티드를 후속적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드의 상기 제 1 투여분량은 환자에게 약 0.2 mg/kg ~ 약 0.4 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드의 상기 제 1 투여분량은 환자에게 0.3 mg/kg의 투여분량으로 된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드의 상기 제 2 투여분량은 환자에게 약 0.5 mg/kg ~ 약 0.8 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드의 상기 제 2 투여분량은 환자에게 0.7 mg/kg의 투여분량으로 된다. 일부 구체예들에서, ActRII 폴리펩티드의 상기 제 3 투여분량은 환자에게 약 0.2 mg/kg ~ 약 0.4 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 제 3 투여분량의 ActRII 폴리펩티드는 환자에게 0.3 mg/kg의 투여분량으로 된다.

[0346] 일부 구체예들에서, 상기 투여 요법은 환자에게 0.3 mg/kg 양의 ActRII 폴리펩티드를 제 1 투여 분량을 투여하고, 이어서 이 환자에게 0.7 mg/kg 양의 ActRII 폴리펩티드를 제 2 투여 분량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 투여 요법은 환자에게 0.3 mg/kg 양의 ActRII 폴리펩티드를 제 1 투여 분량을 투여하고, 이어서 이 환자에게 0.7 mg/kg 양의 ActRII 폴리펩티드를 제 2 투여 분량을 투여하고, 그리고 이 환자에게 0.3 mg/kg 양의 ActRII 폴리펩티드를 제 3 투여 분량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 투여분량은 상기 제 1 투여분량을 초과한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 투여분량은 상기 제 2 투여분량을 초과한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 3 투여분량은 상기 제 2 투여분량을 초과한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 투여분량은 상기 제 3 투여분량을 초과한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 기간은 적어도 3 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 기간은 적어도 3 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 3 기간은 적어도 3 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 기간은 적어도 21 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 기간은 적어도 45 주이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 기간은 상기 제 1 기간을 초과한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 3 기간은 상기 제 1 기간을 초과한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 3 기간은 상기 제 2 기간을 초과한다.

[0347] 일부 구체예들에서, 상기 제 1 투여분량과 제 2 투여분량에서 투여분량의 변화는 다양한 인자(예를 들자면, 헤모글로빈 수준)를 고려하여 주치의가 결정한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 투여분량과 제 3 투여분량에서 투여분량의 변화는 다양한 인자(예를 들자면, 헤모글로빈 수준)를 고려하여 주치의가 결정한다. 일부 구체예들에서, 상기 다양한 인자들에는 기간에 걸쳐 혈액학 매개변수에서 환자의 변화가 내포되지만, 이에 국한되지 않는다. 일부 구체예들에서, 환자가 정상보다 더 높은 적혈 세포 수준 및/또는 헤모글로빈 수준 (예를 들자면, 헤모글로빈 수준 > 16.0 g/dL 또는 헤모글로빈 수준 > 18.0 g/dL)을 갖는지를 결정하기 위해, 이들 환자의 혈액학 매개변수들을 모니터링한다. 일부 구체예들에서, 환자가 시간에 걸쳐 헤모글로빈 수준의 증가가 정상적인 증가보다 더 높은 지를(예를 들자면, 3주 미만 기간내 헤모글로빈 수준 증가가 >2 g/dL인 경우) 결정하기 위해, 이들 환자의 혈액학 매개변수들을 모니터링한다. 일부 구체예들에서, 치료 전, 또는 치료 동안 해당 환자의 혈액학 매개변수들 중 하나 또는 그 이상이 비정상적인 경우라면, 본원에 기술된 바와 같이 ActRII 폴리펩티드의 해당 환자 투여분량을 줄일 것이다 (예를 들자면, 0.7 mg/kg에서 0.3 mg/kg로 투여분량의 감소) 일부 구체예들에서, 치료 전, 또는 치료 동안 해당 환자의 혈액학 매개변수들 중 하나 또는 그 이상이 비정상적인 경우라면, 본원에 기술된 바와 같이 ActRII 폴리펩티드의 해당 환자 투여분량을 유지시킬 것이다 (예를 들자면, 0.3 mg/kg 또는 0.7 mg/kg에서 유지됨)

[0348] 일부 구체예들에서, 상기 투여 요법은 ActRII 폴리펩티드의 부작용을 방지, 경감, 또는 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 본원에 제공된 투여 요법에 따른 ActRII 폴리펩티드의 투여는 불리한 부작용을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 본원에 제공된 바와 같은 투여 요법에 따른 ActRII 폴리펩티드의 투여는 제 1 기간 동안 18g/dL를 넘는 헤모글로빈 수준을 가질 확률을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 본원에 제공된 바와 같은 투여 요법에 따른 ActRII 폴리펩티드의 투여는 치료 첫 3주 내 18g/dL를 넘는 헤모글로빈 수준을 가질 확률을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 본원에 제공된 바와 같은 투여 요법에 따른 ActRII 폴리펩티드의 투여는 제 1 기간 동안 2 g/dL를 넘는 헤모글로빈 수준의 증가 가능성을 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 본원에 제공된 바와 같은 투여 요법에 따른 ActRII 폴리펩티드의 투여는 치료 첫 3주 내 2 g/dL를 넘는 헤모글로빈 수준의 증가 가능성을 감소시킨다.

- [0349] 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.1 mg/kg ~ 2.0 mg/kg의 투여 범위로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.1 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.2 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.3 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.4 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.5 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.6 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.7 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.8 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 0.9 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.0 mg/kg로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.1 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.2 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.3 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.4 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.5 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.6 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.7 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.8 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 1.9 mg/kg로 투여된다. 일일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 2.0 mg/kg로 투여된다.
- [0350] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 일일 일회 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 일일 2회 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 주당 일회 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 주당 2회 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 주당 3회 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 매 2주마다 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 매 3주마다 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 매 4주마다 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 ActRII 폴리펩티드는 매월마다 투여된다.
- [0351] 특정 구체예들에서, 본 발명은 ActRII 폴리펩티드의 생체내 생산을 위한 유전자 요법을 또한 제공한다. 그러한 치료는 상기 나열된 바와 같은 하나 이상의 장애를 갖는 세포 또는 조직 내로 ActRII 폴리펩티드의 폴리뉴클레오티드 서열을 도입함으로써 그의 치료 효과를 얻을 수 있다. ActRII 폴리펩티드 폴리뉴클레오티드 서열의 전달은 예를 들어, 키메라 바이러스 또는 콜로이드성 분산 시스템과 같은 재조합 발현 벡터를 사용하여 달성될 수 있다. ActRII 폴리펩티드 폴리뉴클레오티드서열의 바람직한 치료 전달은 표적화된 리포솜을 사용하는 것이다.
- [0352] 본 명세서에서 교시된 바와 같이, 유전자 요법에 이용될 수 있는 다양한 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 헤르페스 바이러스, 유두종, 또는 RNA 바이러스, 가령, 레트로바이러스를 포함한다. 바람직하게는, 레트로바이러스 벡터는 무린 또는 조류 레트로바이러스의 유도체다. 단일 외부 유전자가 삽입될 수 있는 레트로바이러스 벡터의 예로는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: 폴로니 무린 백혈병 바이러스 (MoMuLV), 하베이 무린 육종 바이러스 (HaMuSV), 무린 유방 종양 바이러스 (MuMTV), 및 라우스 육종 바이러스 (RSV). 다수의 추가 레트로바이러스 벡터가 다중 유전자를 혼입할 수 있다. 이들 모든 벡터는 선택가능한 표지의 유전자를 전달 또는 혼입하여, 형질유도된 세포를 동정 및 생성할 수 있다. 레트로바이러스 벡터는 예를 들면, 당, 당지질, 또는 단백질을 부착시킴으로써, 표적-특이적으로 만들어질 수 있다. 항체를 이용한 바람직한 표적화가 이루어진다. 당업자는 특이적 폴리뉴클레오티드 서열을 레트로바이러스 게놈 안에 삽입시키거나 또는 바이러스 외피에 부착시켜, 상기 ActRII 폴리펩티드 폴리뉴클레오티드를 함유하는 레트로바이러스 벡터의 표적 특이적 운반이 가능하다는 것을 인지할 것이다. 바람직한 실시 양태에서, 벡터는 뼈 또는 연골을 표적으로 한다.
- [0353] 대안으로, 조직 배양 세포는 통상적인 인간갈습 형질감염에 의해 레트로바이러스 구조 유전자 gag, pol, 및 env를 인코딩하는 플라스미드로 직접적으로 형질감염될 수 있다. 이들 세포는 관심 대상의 유전자를 함유하는 벡터 플라스미드로 형질감염된다. 생성 세포는 레트로바이러스 벡터를 배양 배지로 방출한다.
- [0354] ActRII 폴리펩티드 폴리뉴클레오티드에 대한 또다른 표적화된 전달 시스템은 콜로이드성 분산 시스템이다. 콜로이드성 분산 시스템은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구, 비드, 그리고 수중유 에멀션, 미셀, 혼합 미셀 및 리포솜을 포함하는 지질-기반 시스템을 포함한다. 본 명세서의 바람직한 콜로이드 시스템은 리포솜이다. 리포솜은 인공 막 소포로, 시험관 및 생체내 운반 비이클로 유용하다. RNA, DNA, 및 고유 비리온은 수성 내부에 포장되고, 생물학적 활성 형태로 세포로 운반된다(Fraley, et al., (1981) Trends Biochem. Sci., 6:77 참고). 리포솜 비이클을 이용한 효과적인 유전자 전달 방법은 당분야에 공지되어 있다(가령, Mannino, et al., (1988)

Biotechniques, 6:682, 1988 참고). 리포좀의 조성물은 통상 인지질의 조합으로, 스테로이드, 구체적으로, 콜레스테롤과 통상적으로 복합된다. 다른 인지질 또는 다른 지질도 사용될 수 있다. 리포좀의 물리적 성질은 pH, 이온 강도 그리고 이가양이온 존재에 따라 달라진다.

[0355] 리포좀 생산에 유용한 지질의 예는 포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜콜린, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 에탄올아민, 스펡고리퍼드, 세레브로시드 및 강글리오사이드와 같은 포스파티딜 화합물이 내포된다. 예시적인 인지질은 난 포스파티딜콜린, 디팔미토일 포스파티딜콜린 및 디스테아로일포스파티딜콜린이 내포된다. 리포좀의 표적화는 예를 들면, 장기(organ)-특이성, 세포-특이성, 및 소기관-특이성에 기반을 두고, 당분야에 공지되어 있다.

[0356] 본 명세서는 pH를 조정하기 위해 산 및 염기를 포함하도록 다양할 수 있는 체제를 제공하고; pH를 좁은 범위로 유지하는 완충제를 포함한다.

[0357] 6. 키트

[0358] 본 명세서는 동결건조된 폴리펩티드 및 주사 장치를 포함하는 키트를 제공한다. 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 ActRII 폴리펩티드 (예를 들자면, 서열 식별 번호: 1의 아미노산 30-110에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩티드), 또는 이의 단편들, 기능적 변이체들, 또는 이의 변형된 형태를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 액티빈 A, 액티빈 B, 및 GDF11로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 결합할 수 있다. 이러한 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 BMP10, GDF8, 및 BMP6로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 리간드에 결합할 수 있다. 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 액티빈 및/또는 GDF11에 결합할 수 있다.

[0359] 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 예를 들면, 서열 번호: 1의 아미노산 21-30중 임의의 하나에 대응하는 잔기 (가령, 서열 번호: 1의 아미노산 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30)에서 시작하고, 서열 번호: 1의 임의의 하나의 아미노산 110-135에 대응하는 잔기 (가령, 아미노산 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, 또는 135중 임의의 하나에서 끝나는)에서 끝나는 폴리펩티드의 부분에 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다. 이러한 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 95%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 이때 이 폴리펩티드는 액티빈 및/또는 GDF11에 결합한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 30-110에 상응하는 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 95%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드이다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 1의 잔기 21-135에 상응하는 아미노산 서열로 구성된다.

[0360] 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열로 기본적으로 구성된다. 다른 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 서열로 구성된다.

[0361] 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열로 구성된다. 다른 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 3의 아미노산 서열로 구성된다.

[0362] 전술한 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 면역글로불린의 Fc 도메인을 더 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 이러한 특정 구체예들에서, 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 IgG1 면역글로불린의 Fc 도메인이다. 다른 구체예들에서, 상기 Fc 융합 단백질은 폴리펩티드 도메인과 상기 면역글로불린의 Fc 도메인 사이에 위치한 링커 도메인을 더 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 링커 도메인은 다음으로 구성된 군에서 선택된다: TGGG (서열 식별 번호: 20), TGGGG (서열 식별 번호: 18), SGGG (서열 식별 번호: 19), GGGG (서열 식별 번호: 22), GGG (서열 식별 번호: 16), GGGG (서열 식별 번호: 17), 및 SGGG (서열 식별 번호: 21).

특정 구체예들에서, 상기 링커 도메인은 TGGG (서열 식별 번호: 20)를 포함한다.

- [0363] 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열로 구성된다. 다른 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 23의 아미노산 서열로 구성된다.
- [0364] 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 30의 아미노산 서열로 구성된다. 다른 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 30의 아미노산 서열로 구성된다.
- [0365] 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 41의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 41의 아미노산 서열로 구성된다. 다른 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 식별 번호: 41의 아미노산 서열로 구성된다.
- [0366] 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 본원에서 기술된 하나 또는 그 이상의 ActRII 폴리펩티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 본원에서 기술된 ActRII 폴리펩티드를 포함한다.
- [0367] 특정 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 동종이량체 단백질 복합체의 일부분이다. 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 당화된다.
- [0368] 본 명세서는 본원에서 기술된 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말 및 주사 장치를 포함하는 키트를 제공한다. 본원에서 기술된 키트의 일부 구체예들에서, 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말은 하나 또는 그 이상의 용기, 이를 테면, 하나 또는 그 이상의 바이알 [도 19 (1)]에 사전-충전된다.
- [0369] 특정 구체예들에서, 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말의 pH 범위는 7 ~ 8이다. 일부 구체예들에서, 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말은 완충제를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 완충제는 적어도 10 mM의 양으로 추가될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 완충제는 약 10 mM ~ 약 200 mM 범위의 양으로 추가될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 완충제는 구연산 일수화물 및/또는 구연산 삼나트륨 탈수화물을 포함한다.
- [0370] 일부 구체예들에서, 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말은 계면활성제를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 계면활성제는 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 계면활성제는 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0371] 일부 구체예들에서, 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말은 동결건조보호제를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조보호제는 당, 이를 테면, 이탄당 (예를 들면, 수크로스)를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조보호제는 수크로스, 트레할로즈, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 텍스트로즈 및/또는 글리신을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조보호제는 수크로스를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 분말은 적어도 1:1의 동결건조된 폴리펩티드 대 동결건조보호제의 중량비로 동결건조보호제와 동결건조된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 분말은 1:1 ~ 1:10의 동결건조된 폴리펩티드 대 동결건조보호제의 중량비로 동결건조보호제와 동결건조된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 분말은 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 또는 1:10의 동결건조된 폴리펩티드 대 동결건조보호제의 중량비로 동결건조보호제와 동결건조된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 분말은 1:6의 동결건조된 폴리펩티드 대 동결건조보호제의 중량비로 동결건조보호제와 동결건조된 폴리펩티드를 포함한다. 전술한 특정 구체예들에서, 상기 멸균 분말은 상기 동결건조된 폴리펩티드를 안정화시키는데 충분한 양의 동결건조보호제를 포함한다.
- [0372] 본원에 기술된 키트의 특정 구체예들에서, 상기 주사 장치는 주사기를 포함한다 [도 19 (2)]. 일부 구체예들에서, 상기 주사기는 2 mL 주사기이다. 일부 구체예들에서, 상기 주사기는 3 mL 주사기이다. 이러한 특정 구체예들에서, 상기 주사기는 재구성 용액으로 사전-충전된다. 일부 구체예들에서, 상기 재구성 용액은 약제학적으로 수용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함한다. 일부 구체예들에서, 약제학적으로 수용가능한 담체는 수성 용액, 이를 테면, 물 또는 생리학적 완충 식염수, 또는 글리콜, 글리세롤, 올리브 오일과 같은 오일, 또는 주사 가능한 유기 에스테르와 같은 다른 용매 또는 비히클을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 약제학적으로 수용가능한 부형제는 인산칼슘, 탄산칼슘, 황산칼슘, 할라이트, 금속 산화물, 당, 당 알코올, 전분, 글리콜, 포비돈, 팡

물 탄화수소, 아크릴 중합체, 지방 알코올, 광물 스테아레이트, 글리세린으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 및/또는 지질을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 재구성 용액은 약제학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전을 포함한다. 이러한 특정 구체예들에서, 상기 재구성 용액은 항산화제, 완충제, 정균제, 및/또는 제형이 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 재구성 용액은 현탁제 또는 증점제를 포함한다.

[0373] 본원에 기술된 키트의 특정 구체예들에서, 상기 키트는 바이알 어댑터 [도 19 (3)]를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말로 사전-충전된 바이알은 이 바이알 어댑터의 한쪽 단부에 부착된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 재구성 용액이 사전-충전된 주사기는 이 바이알 어댑터의 한쪽 단부에 부착된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 재구성 용액이 사전-충전된 주사기와 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말로 사전-충전된 바이알은 이 바이알 어댑터의 서로 반대 단부에 부착된다. 일부 구체예들에서, 상기 재구성 용액은 사전-충전된 주사기에서 바이알로 이동된다. 일부 구체예들에서, 상기 재구성 용액을 동결건조된 폴리펩티드를 포함하는 멸균 분말로 사전-충전된 바이알로 이동시켜, 상기 동결건조된 폴리펩티드를 멸균 주사 용액에서 재구성시킨다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 멸균 주사 용액으로 재구성된다. 일부 구체예들에서, 상기 동결건조된 폴리펩티드는 사용 전, 멸균 주사 용액으로 재구성된다.

[0374] 본원에서 기술된 키트의 다른 구체예들에서, 상기 키트는 펌프-장치를 더 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 전기기계 펌핑 어셈블리를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 멸균 주사 용액을 담아 두는 저장기를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 저장기에 1 mL의 멸균 주사 용액이 담겨있다. 특정 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 멸균 주사 용액을 포함하는 하나 또는 그 이상의 바이알 또는 카트릿지를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 바이알 또는 카트릿지에는 멸균 주사 용액이 사전-충전된다. 특정 구체예들에서, 상기 바이알 또는 카트릿지는 동결건조된 폴리펩티드가 재구성된 멸균 주사 용액을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 저장기는 상기 바이알 또는 카트릿지에 연결되어 있다. 특정 구체예들에서, 상기 바이알 또는 카트릿지에는 1-20 mL의 멸균 주사 용액이 담겨있다. 특정 구체예들에서, 상기 전기기계 펌핑 어셈블리는 펌프실을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 전기기계 펌핑 어셈블리는 상기 저장기에 연결된다. 특정 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 상기 저장기로부터 펌프실로 제공된다. 일부 구체예들에서, 상기 전기기계 펌핑 어셈블리는 펌프 챔버 내의 멸균 주사가 가능 용액이 플런저와 직접 접촉하도록 배치된 플런저를 포함한다. 특정 구체예들에서, 멸균 주사 가능한 용액은 제1 펌핑 단계 동안 저장소로부터 펌프 챔버로 수용되고, 제2 펌핑 단계 동안 펌프 챔버로부터 피험자에게 전달된다. 특정 구체예들에서, 상기 전기기계 펌핑 어셈블리는 제어 회로를 포함한다. 특정 구체예들에서, 제어 회로는 플런저를 구동하여 (a) 제 1 펌핑 단계 동안 멸균 주사액을 펌프 챔버로 끌어들이고 (b) 제 2 펌핑 단계 동안 플런저의 복수의 이산 운동으로 펌프 챔버로부터 멸균 주사액을 전달하고, 이로써 치료 물질을 제 2 펌핑 단계 전체에 걸쳐 복수로 제어된 개별 투여량으로 대상체에게 전달한다. 특정 구체예들에서, 제 1 펌핑 단계 및 제 2 펌핑 단계를 교대로 반복하는 사이클은 원하는 용량이 투여될 때까지 반복될 수 있다. 특정 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 착용식 패취에 연결된다. 특정 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 착용식 펌프-장치다. 일부 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 매 3 주마다 투여분량을 투여한다. 일부 구체예들에서, 상기 펌프-장치는 피하 주사를 통하여 투여분량을 투여한다.

[0375] 본 명세서는 동결건조된 폴리펩티드를 멸균 주사 용액에 재구성하기 위해 이용되는 키트를 제공한다. 특정 구체예들에서, 생성된 멸균 주사 용액은 본원에 기술된 방법에 유용하다.

[0376] 본원에 기술된 키트의 특정 구체예들에서, 상기 키트는 장관외로 멸균 주사 용액을 투여하는데 이용되는 주사용 장치를 더 포함한다 [도 19 (1, 2, 3, 4, 및 5)]. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 피하 주사를 통하여 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 경피 주사를 통하여 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 근육내 주사를 통하여 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 자가-투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 멸균 주사 용액은 치료요법적으로 효과량의 투여분량을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 치료요법적으로 효과량의 투여분량은 체중-기반 투여분량을 포함한다. 일부 구체예들에서, 체중-기반 투여분량은 0.3 mg/kg이다. 일부 구체예들에서, 체중-기반 투여분량은 0.7 mg/kg이다.

[0377] 본원에서 기술된 키트의 일부 구체예들에서, 상기 키트는 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 하나 또는 그 이상의 바이알 또는 카트릿지를 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 키트는 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 적어도 2개의 바이알 또는 카트릿지를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 키트는 상기 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 적어도 3개의 바이알 또는 카트릿지를 포함한다. 일부 구체예들에서, 적어도 2개의 바

이알은 동일한 양의 또는 상이한 양의 동결건조된 폴리펩티드를 함유할 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알 또는 카트릿지는 25mg ~ 60mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 바이알 또는 카트릿지를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알 또는 카트릿지 중 적어도 하나는 60mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 바이알 또는 카트릿지를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알 또는 카트릿지 중 적어도 하나는 45mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 바이알 또는 카트릿지를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알 또는 카트릿지 중 적어도 하나는 30mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 바이알 또는 카트릿지를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 바이알 또는 카트릿지 중 적어도 하나는 25mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하는 바이알 또는 카트릿지를 포함한다. 일부 구체예들에서, 제 1 바이알 또는 카트릿지는 45mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알 또는 카트릿지는 60mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 제 1 바이알 또는 카트릿지는 30mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알 또는 카트릿지는 60mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 제 1 바이알 또는 카트릿지는 30mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알 또는 카트릿지는 45mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 그리고 제 3 바이알 또는 카트릿지는 60mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 제 1 바이알 또는 카트릿지는 25mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 제 2 바이알 또는 카트릿지는 45mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유하고, 그리고 제 3 바이알 또는 카트릿지는 60mg의 동결건조된 폴리펩티드를 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 바이알 또는 카트릿지는 2-8℃에서 냉장된다.

[0378] **7. 구체예**

[0379] 상기 본 명세서는 단지 본 발명의 특정 구현예의 예시를 목적으로 포함된 하기 실시예를 참조하여 더 쉽게 이해될 것이며, 이를 제한하려는 의도는 아니다.

[0380] **실시예 1: ActRIIA-Fc 융합 단백질**

[0381] 최소 링커에 의해 융합된 인간 또는 마우스 Fc 도메인과 인간 ActRIIA의 세포외 도메인을 갖는 가용성 ActRIIA 융합 폴리펩티드를 작제하였다. 이들 구조체는 차례로 ActRIIA-hFc 및 ActRIIA-mFc로 지칭된다.

[0382] ActRIIA-hFc는 하기에 나타난 바와 같이, CHO 세포주로부터 정제된다 (서열 식별 번호: 23):

[0383] ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV
TQPTSNPVTPKPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPKEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0384] C-말단 리신이 결여된 추가 ActRIIA-hFc는 하기에 나타난 바와 같이 CHO 세포주로부터 정제된다 (서열 식별 번호: 41):

[0385] ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV
TQPTSNPVTPKPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPKEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0386] ActRIIA-hFc 및 ActRIIA-mFc 단백질은 CHO 세포주에서 발현되었다. 상이한 3개 리더 서열이 고려되었다:

[0387] (i) 벌꿀 멜리틴 (HBML): MKFLVNVALVMVVIYSIYA (서열 식별 번호: 24)

[0388] (ii) 조직 플라스미노겐 활성화제 (TPA): MDAMKRGLCCVLLCGAVFVSP (서열 식별 번호: 25)

[0389] (iii) 토종: MGAALKLAFVFLISCSGA (서열 식별 번호: 26)

[0390] 선택된 형태는 TPA 리더를 이용하고, 다음의 가공안된 아미노산 서열을 갖는다:

[0391] MDAMKRGLCCVLLCGAVFVSPGAAILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRTDCVEKKDS
PEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPKEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 27)

[0392] 이 폴리펩티드는 다음의 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0393] ATGGATGCAATGAAGAGAGGGCTCTGCTGTGTGCTGCTGCTGTGTGGAGCAGTCTTCGTTTCGCCGGCGCCGTATACTTGGTAGATCAGAACTCAGGAG

– 92 –

- [0402] ILGRSETQECLFFNANWEKDRNTQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMTGGTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVP I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
- [0403] 실시예 4: 모노크로탈린 쥐 모델에서 폐 고혈압에 대한 ActRIIA 폴리펩티드의 효과
- [0404] ActRIIA-mFc 융합 단백질 (ActRIIA-mFc 동종이량체, 실시예 1에서 기술됨) 및 실테나필 (PAH의 치료용으로 승인된 포스포디에스테라아제-5 억제제)의 효과를 폐 동맥 고혈압 (PAH)의 쥐 모델에서 검사하였다. 이 모델에서, 치료 시작 24시간-전 시점에 PAH를 유도하기 위해 모노크로탈린(MCT)을 Sprague Dawley 쥐의 피하로 주사했다.
- [0405] 쥐들을 상이한 치료 그룹으로 나누었다 (그룹당 10 마리 마우스): 1) MCT로 치료 (연구 1일차 시점에 단일 투여분량으로 60 mg/kg을 i.p.로 투여) 및 Tris 완충된 염수 (i.p. 1 ml/kg, 매 3일마다) (비히클 치료 그룹), 2) ActRIIA-mFc 폴리펩티드를 이용한 치료 (10 mg/kg i.p. 투여됨, 매 3일마다) 및 MCT (연구 1일차 시점에 단일 투여분량으로 60 mg/kg i.p. 투여됨), 3) 실테나필 (30 mg/kg이 경구 투여됨 일일 2회) 및 MCT (연구 1일차 시점에 단일 투여분량 60 mg/kg i.p. 여됨)으로 치료, 및 4) 대조군 쥐 (Tris 완충된 염수, 1 ml/kg i.p. 투여됨, 매 3일마다). 쥐를 28일 동안 치료하였다. 체중은 1일차 시점에 첫 번째 투여-전 기록되었고, 연구 내내 매주 기록되었다.
- [0406] 28일차 시점에 케타민/자일라진(80/10 mg/kg)을 복강내 주사하여 쥐를 마취시켰다. 목을 절개하고, 경정맥을 분리하여 앞쪽으로 결찰하였다. 폐 동맥압(PAP)을 측정하기 위해, 유체가 채워진 압력 카테터를 오른쪽 경정맥에 삽입했다. 사타구니 부위에 또 다른 절개를 하고, 대퇴 동맥을 분리하고 앞쪽으로 결찰했다. 수축기 동맥압력, 확장기 압력, 및 심박수를 측정하기 위해, Millar 압력 카테터가 대퇴 동맥에 삽입되었다. 평균 동맥압과 오른쪽 PAP는 안정적인 측정값이 얻어질 때까지, 약 5-10분 동안 Notocord HEM(Croissy sur Seine, France) v3.5 데이터 캡처 시스템을 사용하여 모니터링되었다. 측정하는 동안, 쥐들을 가열 패드에서 약 37℃로 유지시켰고, 직장 온도 탐침으로 절차 전반에 걸쳐 체온을 모니터링하였다. 시술이 끝나면 쥐들을 안락사시키고, 심장과 폐를 적출했다. 심장 전체의 무게를 잴다. 다음으로, 심방을 제거하였고, 중격이 있는 좌심실(LV + S)을 우심실(RV)로부터 분리하였다. 심실의 무게를 따로 측정했다. 부분적으로 RV/LV + S를 계산하여 비대를 평가했다. 폐의 무게도 측정했다.
- [0407] 대조군 동물과 비교하여, 모노크로탈린 처리된 쥐(비히클 처리군)는 체중 감소, PAP 상승, 오른쪽 심장 비대 및 폐 중량 증가가 관찰되었고, 이는 PAH가 생성됨을 나타낸다. 실테나필을 투여한 쥐는 모노크로탈린을 투여한 쥐에 비해 체중이 개선되지 않았다. 그러나, 실테나필 치료로 모노크로탈린 치료를 받은 쥐에 비해 상승된 PAP가 30%까지 감소되었고, 오른쪽 심장 비대는 18.5%까지 감소되었으며, 폐 무게는 10%까지 감소되었다. 놀랍게도, ActRIIA-mFc는 이 모델에서 실테나필에 비해 PAH 치료에 훨씬 더 큰 효과가 있는 것으로 나타났다. 구체적으로, ActRIIA-mFc 치료는 체중의 개선을 나타내지 않았지만, PAH의 다른 합병증을 치료하는 데 상당한 효과가 있었다. 예를 들면, ActRIIA-Fc 치료로 증가된 PAP는 68%까지 감소되었고, 오른쪽 심장 비대는 47.1%까지 감소되었으며, 폐 무게는 18.4%까지 감소되었다.
- [0408] 조직병리학적 스코어링에 기초한 혈관 근력에 대해서도 유사한 경향이 관찰되었다. αSMA/엘라스틴을 검출하기 위해 조직 샘플을 착색시킨 후, 동물당 크기가 10 μm에서 50 μm 사이의 크기로 100개의 폐 동맥을 비-근육화, 부분 근육화 또는 완전 근육화로 분류했다. 비히클 처리된 쥐의 폐 세동맥의 62.3%가 완전 근육화, 36.4%가 부분 근육화, 1.4%가 근육화되지 않은 것으로 확인되었다. (도 6). 실테나필 치료는 혈관 근력 감소에 오로지 중등도 영향만 미쳤다 (예를 들자면, 폐 세동맥의 57.9%가 완전 근육화, 41.6%가 부분 근육화, 0.9%가 비-근육화) (도 6). 대조적으로, ActRIIA-mFc 치료는 실테나필 처리된 동물에 비해, 혈관 근육질을 상당히 감소시켰다 (예를 들자면, 비히클 처리된 동물에 비해, 폐 세동맥의 25.8%는 완전 근육화, 66.9%는 부분 근육화, 그리고 7.3%는 비-근육화됨) (도 6). 폐 세동맥의 평활근 비대의 조직병리학적 점수도 다음과 같이 기록되었다: 0 (정상), 1(최소), 2(약함), 3(보통) 또는 4(현저). 비히클 처리된 쥐들은 중등도 내지 현저한(3.8점) 평균 평활근 비대를 가졌다. 다시, 실테나필 치료는 평균 점수 3점(보통)으로 비대에 약간의 효과가 있는 것으로 관찰되었다. ActRIIA-mFc 치료받은 동물은 비히클 및 실테나필 치료를 받은 동물 모두와 비교하여, 평활근 비대(평균 점수 1.6)에서 상당한 감소를 갖는 것으로 관찰되었다. 전반적으로, ActRIIA-mFc 치료는 이러한 PAH 모델에서 혈관 근력과 비대를 상당히 감소시켰다.
- [0409] 종합하면, 이들 데이터에서 ActRIIA-mFc가 이 모노크로탈린-유도된 모델에서 PAH의 다양한 합병증의 개선에 효

과적이라는 것을 보여준다. 구체적으로, ActRIIA-mFc는 PAH 치료용으로 승인된 약물인 실테나필보다 동맥압, 우심장 비대, 혈관 근육화 감소 효과가 더 컸다.

[0410] **실시예 5: Sugen 저산소증 쥐 모델에서 폐 고혈압에 대한 ActRII 폴리펩티드의 효과**

[0411] ActRIIA-mFc 융합 단백질 (ActRIIA-mFc 동종이량체, 실시예 1에서 기술됨) 및 실테나필 (PAH의 치료용으로 승인된 포스포디에스테라아제-5 억제제)의 효과를 Sugen 저산소증 PAH 모델에서 추가 검사하였다. 이 모델에서, 쥐는 세막산닙(semaxanib)의 일일 투여량을 제공받고, 저산소 환경(대략적으로 13% 산소)에 배치시킴으로써, 치료 시작 24시간 전에 PAH를 유도한다.

[0412] 쥐들을 상이한 치료 그룹으로 나누었다 (그룹당 10 마리 마우스): 1) 세막산닙 (일일 단일 투여분량으로 200 mg/kg를 s.c. 투여함)/저산소증으로 치료, 그리고 Tris 완충된 염수 (1 ml/kg, 매 3일마다 i.p. 투여됨) (비히클 치료 그룹), 2) ActRIIA-mFc 폴리펩티드를 이용한 치료 (10 mg/kg i.p. 투여됨 매 3일마다) 및 세막산닙 (일일 단일 투여분량으로 200 mg/kg를 s.c. 투여함)으로 치료/저산소증, 3) 실테나필 (30 mg/kg 경구 투여됨 일일 2회) 및 세막산닙 (일일 단일 투여분량으로 200 mg/kg를 s.c. 투여함)으로 치료/저산소증, 및 4) 대조군 쥐 (Tris 완충된 염수 1 ml/kg i.p. 투여됨, 매 3일마다). 쥐를 28일 동안 치료하였다. 체중은 1일차 시점에 첫 번째 투여-전 기록되었고, 연구 내내 매주 기록되었다.

[0413] 28일차 시점에 케타민/자일라진(80/10 mg/kg)을 복강내 주사하여 쥐를 마취시켰다. 목을 절개하고, 경정맥을 분리하여 앞쪽으로 결찰하였다. 폐 동맥압(PAP)을 측정하기 위해, 유체가 채워진 압력 카테터를 오른쪽 경정맥에 삽입했다. 사타구니 부위에 또 다른 절개를 하고, 대퇴 동맥을 분리하고 앞쪽으로 결찰했다. 수축기 동맥압력, 확장기 압력, 및 심박수를 측정하기 위해, Millar 압력 카테터가 대퇴 동맥에 삽입되었다. 평균 동맥압과 오른쪽 PAP는 안정적인 측정값이 얻어질 때까지, 약 5-10분 동안 Notocord HEM(Croissy sur Seine, France) v3.5 데이터 캡처 시스템을 사용하여 모니터링되었다. 측정하는 동안, 쥐들을 가열 패드에서 약 37°C로 유지시켰고, 직장 온도 탐침으로 절차 전반에 걸쳐 체온을 모니터링하였다. 시술이 끝나면 쥐들을 안락사시키고, 심장과 폐를 적출했다. 심장 전체의 무게를 잴다. 다음으로, 심방을 제거하였고, 중격이 있는 좌심실(LV + S)을 우심실(RV)로부터 분리하였다. 심실의 무게를 따로 측정했다. 부분적으로 RV/LV + S를 계산하여 비대를 평가했다. 폐의 무게도 측정했다.

[0414] 대조군 동물과 비교하여, 세막산닙/저산소증 처리된 쥐(비히클 처리군)는 체중 감소, PAP 상승, 오른쪽 심장 비대 및 폐 중량 증가가 관찰되었고, 이는 PAH가 생성됨을 나타낸다. 실테나필 치료는 비히클 처리 동물에 비해, 평균 폐 동맥압을 22.4% 감소시켰고, 우심장 비대를 10% 감소시켰다. 다시, ActRIIA-mFc 치료는 이 모델에서 실테나필에 비해 PAH 치료에 훨씬 더 큰 효과가 있는 것으로 나타났다. 예를 들면, ActRIIA-mFc 치료는 비히클 처리 동물에 비교하였을 때, 평균 폐 동맥압을 51.3% 감소시켰고, 우심장 비대를 53.5% 감소시켰다.

[0415] 조직병리학적 스코어링에 기초한 혈관 근육에 대해서도 유사한 경향이 관찰되었다. αSMA/엘라스틴을 검출하기 위해 조직 샘플을 착색시킨 후, 동물당 크기가 10 μm에서 50 μm 사이의 크기로 100개의 폐 동맥을 비-근육화, 부분 근육화 또는 완전 근육화로 분류했다. 비히클 처리된 쥐의 폐 세동맥의 72.5%가 완전 근육화, 27.4%가 부분 근육화, 0.1%가 근육화되지 않은 것으로 확인되었다 (도 7). 실테나필 치료는 비히클 처리 동물에 비교하였을 때, 혈관 근육 감소에 오로지 약간의 영향만 미쳤다 (예를 들자면, 폐 세동맥의 67.4%가 완전 근육화, 31.6%가 부분 근육화, 1.0%가 비-근육화) (도 7). 대조적으로, ActRIIA-mFc 치료는 실테나필 처리된 동물에 비해, 혈관 근육질을 상당히 감소시켰다 (예를 들자면, 비히클 처리된 동물에 비해, 폐 세동맥의 29.3%는 완전 근육화, 69.3%는 부분 근육화, 그리고 1.4%는 비-근육화됨) (도 7). 폐 세동맥의 평활근 비대의 조직병리학적 점수도 다음과 같이 기록되었다: 0 (정상), 1(최소), 2(약함), 3(보통) 또는 4(현저). 비히클 처리된 쥐들은 중등도 내지 현저한(3.6점) 평균 평활근 비대를 가졌다. 다시, 실테나필 치료는 평균 점수 3점(보통)으로 비대에 약간의 효과가 있는 것으로 관찰되었다. ActRIIA-mFc 치료받은 동물은 실테나필 치료를 받은 동물 모두와 비교하여, 평활근 비대(평균 점수 1.4)에서 상당한 감소를 갖는 것으로 관찰되었다. 전반적으로, ActRIIA-mFc 치료는 이러한 PAH 모델에서 혈관 근육과 비대를 상당히 감소시켰다.

[0416] 종합하면, 이들 데이터에서 ActRIIA-mFc가 이 Sugen 저산소증 모델에서 PAH의 다양한 합병증의 개선에 효과적이라는 것을 보여준다. 구체적으로, ActRIIA-mFc는 PAH 치료용으로 승인된 약물인 실테나필보다 동맥압, 우심장 비대, 혈관 근육화 감소 효과가 더 컸다.

[0417] **실시예 6: 폐 동맥 고혈압 환자들에서 ActRII 폴리펩티드 치료를 이용한 24-주 위약-대조 시험에 이용된 방법들**

[0418] 배경 폐 고혈압 요법에서 폐 동맥 고혈압 환자의 병용 치료로써 소타터셉트 (실시예 1에서 기술된 ActRIIA-hFc

융합 단백질)의 효능 및 안전성이 24-주 위약-대조 시험에서 평가되었다. 배경 요법을 받는 성인들은 다음 세 그룹 중 하나로 무작위 배정되었다: (1) 피하 소타터셉트 0.3 mg/kg; (2) 피하 소타터셉트 0.7 mg/kg; 또는 (3) 피하 위약 매 3 주. 1차 종료점은 폐혈관 저항의 변화였다.

[0419] 환자들

[0420] 적격 환자들은 문맥 폐, 주혈흡충증 및 인간 면역 결핍 바이러스-관련 하위유형을 제외하고, 세계 보건기구 (WHO) 기능 등급 II 또는 III에서 폐 동맥 고혈압 (업데이트된 폐 고혈압 분류의 그룹 1)으로 확인되었다. 환자들은 연구-전 적어도 90일 동안, 그리고 연구 기간 동안 안정적인 폐동맥 고혈압 표준 치료 요법을 받고 있었다 (치료-표준은 치료 의사에 의해 결정되었으며, 프로토콜별로 표준화되지 않았고; 환자들은 엔도텔린-수용체 길항제, 포스포디에스테라아제 5 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제, 프로스타시클린 유사체들, 또는 프로스타시클린 수용체 효현제와 조합하여 단일-요법, 이중-요법, 또는 삼중 요법으로 치료받았다). 배경 요법의 이러한 차이를 설명하기 위해, 민감도 분석을 수행했다. 모든 환자는 동의서를 제공받았다.

[0421] 시험 설계 및 감독

[0422] 시험은 24주 위약-대조 치료 기간과 18개월 활성 약물 연장이 뒤따르는 2 상, 이중-맹검, 무작위, 다기관 시험이었다. 여기에서, 우리는 24-주 위약-대조 기간의 최상위 결과를 보고한다.

[0423] 환자들은 8개국 43개 센터에서 무작위 배정되었다. 운영 위원회는 스폰서와 공동으로 연구를 설계했다. 기관 검토 위원회 또는 독립 윤리 위원회가 각 지역에서 프로토콜을 승인했다. 독립적인 데이터 모니터링 위원회는 첫 번째 연구 투여-후 6주 동안 공개된 안전성 데이터를 검토했다.

[0424] 처음에 적격 환자는 기준 WHO 기능 등급에 따라 계층화되었고, 전산화된 양방향 반응 기술을 사용하여 무작위 배정되었다: 표준 치료의 상위에는 3개 치료 그룹중 하나에 대해 1:1:1 비율로 위약, 소타터셉트 0.3 mg/kg, 또는 소타터셉트 0.7 mg/kg. 이 연구 동안, 이 비율은 0.7mg/kg 소타터셉트 그룹의 영향을 증가시키기 위해, 3:3:4로 변경되었고; 이 변경 시점에 7명의 환자가 등록되었다. 소타터셉트 또는 위약 (염수)를 매 21일 마다 피하 주사로 제공하였다 (표 3에 자세히 설명된 누적 약물 노출). 안전성과 효능은 스크리닝 시, 그리고 24주 동안 3주마다 평가되었다. 연구 약물의 마지막 투여 후 8주차 시점인 스크리닝부터 1차 치료 연구 방문이 끝날 때까지 부작용을 기록했다. European Health Authority의 지침에 따라, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 혈압 및 헤모글로빈 수치의 변화에 대한 투여분량 수정이 계획되었다. 이러한 부작용은 이전의 소타터셉트 시험에서 보고되었다 (표 4). 중단했거나 또는 철회했던 환자들은 연구 종료 방문을 위해 다시 방문하도록 요청했다. 또한 2D Doppler 심장초음파검사는 기선과 24주차 시점에 수행되었으며, 중앙 핵심 실험실에서 판독되었다.

[0425]

표 3: 투여분량 수정 기준 - 지연, 감소 및 중단.

방문 당일 이벤트	활동
부작용	
임의의 관련된 부작용 등급 $\geq 2b$	3 주간 투여 지연; 등급 ≤ 1 로 개선되지 않으면 치료를 중단하고; 등급 ≤ 1 로 개선된 경우 연구 약물을 다시 시작하고, 투여분량 수준을 한 단계 수준 낮춘다.
부작용으로 인해 3 차 투여분량 감소가 필요함*	치료 중단**
백혈구감소증	
백혈 세포 계수 $< 3000/\text{mm}^3$ ($< 3.0 \times 10^9/\text{L}$) 등급 2	$\leq$ 등급 1 ($> 3000/\text{mm}^3$) 또는 기선 값으로 해결될 때까지, 투여분량을 한 단계 수준 줄인다.
백혈 세포 계수 $< 2000/\text{mm}^3$ ($< 2.0 \times 10^9/\text{L}$) 등급 3	3 주간 투여 지연; $\leq$ 등급 1($> 3000/\text{mm}^3$)로 해결되지 않으면 치료를 중단하고; 해결되면 투여를 다시 시작하고, 투여분량을 한 단계 수준 줄인다.
혈소판감소증	
혈소판 계수 $< 75,000/\text{mm}^3$ ($< 75.0 \times 10^9/\text{L}$)	$> 75,000/\text{mm}^3 >$ 또는 기선으로 해결될 때까지, 투여 지연 후 투여분량을 한 단계 수준 줄인다.
혈소판 계수 $< 50,000/\text{mm}^3$ ($< 50.0 \times 10^9/\text{L}$) 등급 3	1 주기 동안 투여 지연; $> 75,000/\text{mm}^3$ 로 해결되지 않으면 치료를 중단하고; 해결되면, 투여를 다시 시작하고 투여분량을 한 단계 수준 줄인다.
호중구감소증	
절대적인 호중구 계수 $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1.5 \times 10^9/\text{L}$) 등급 2	$\leq$ 등급 1 ($> 1500/\text{mm}^3$) 또는 기선으로 해결될 때까지, 투여 지연 후 투여분량을 한 단계 수준 줄인다.
절대적인 호중구 계수 $< 1000/\text{mm}^3$ ($< 1.0 \times 10^9/\text{L}$) 등급 3	치료 중단
혈압	

[0426]

수축기 혈압 (SBP) ≥ 140 mmHg 또는 확장기 혈압 (DBP) ≥ 90 mmHg	1) SBP < 140 mmHg 및 DBP < 90 mmHg 목표에 도달할 때까지, 3 주 동안 투여를 지연하고, 항고혈압제로 치료한다. 다음 방문 시 목표 BP 에 도달하면, 동일한 투여분량 수준에서 연구 약물을 다시 시작한다. 2) 항고혈압제로 치료하고, 한 사이클 동안 투여 지연시킨 후 SBP < 140mmHg 및 DBP < 90mmHg 의 목표가 달성되지 않는 경우, 또다른 주기에 대한 투여를 지연시키고, 고혈압 요법 조정한다. 다음 사이클에서 목표에 도달하면, 동일한 투여분량 수준에서 연구 약물을 다시 시작한다. 3) 2 회 투약 지연 후 목표가 달성되지 않으면, 연구 약물 치료를 중단한다.
헤모글로빈 (Hgb)	
임의 시점에서 Hgb ≥ 18.0 g/dL	Hgb < 16.0 g/dL 까지 정맥절개; 1 사이클 동안 투여 지연; 다음 사이클에서 연구 약물을 한 단계 투여분 수준 줄인다.
기존 소타타셉트 투여의 투여 전 Hgb 와 비교하여, 임의의 사이클 후 Hgb < 2.0 g/dL 증가(적혈구 주입으로 영향을 받지 않음) 및 Hgb < 18.0 g/dL	투여분량 수준에서 연구 지속
Hgb 는 기존 연구 약물 투여의 투여- Hgb 와 비교하여 임의의 사이클 이후(적혈구 주입에 의해 영향을 받지 않음) ≥ 2.0 g/dL 증가한다. Hgb 가 <15.0 g/dL 인 경우	Hgb 가 다음과 같은 경우: 1) <15.0 g/dL - 프로토콜에 따라 계속 투여 2) ≥ 15.0, 그러나 <16.0 g/dL 인 경우-1 사이클 동안 투여 지연; 동일한 투여분량 수준에서 연구 약물 재개 3) ≥ 16.0 g/dL 그러나 < 18.0 g/dL 인 경우 - 한 사이클 동안 투여 지연; 다음 사이클에서 Hgb 가 < 16.0 g/dL 인 경우, 동일한 투여분량
	수준에서 연구 약물 재개 4) ≥ 16.0 g/dL 인 경우, 연구 약물을 한 단계 투여분량 수준 줄이고, 연구 약물 재개

*스폰서는 안전 또는 관리상의 이유로 언제든지 조사자와 데이터 모니터링 위원회와 협의한 후, 연구 치료 또는 투여를 종료할 수 있다. †스폰서는 심각한 유해 사례의 발생 또는 다른 결과가 참가자의 건강에 허용할 수 없는 위험을 암시하는 경우 연구를 종료한다.

‡소타타셉트 0.7 mg/kg에 대한 헤모글로빈 반응의 약동학적 모델링은 환자가 사이클 2와 3 사이에 하향 적정할 가능성이 가장 높다고 예측했고, 이는 동일한 투여분량의 6회 투여를 필요로 하는 평가 가능한 세트의 환자 정의로 이어졌다.

[0431] DBP: 확장기 혈압; Hgb: 헤모글로빈; RBC: 적혈 세포; SBP: 수축기 혈압

[0432] 표 4: 연구 종점

유형	종점	이 보고서에 명시된 결과 (Y/N)
일차 종점	기선으로부터 24 주 시점까지 폐 맥관 저항성의 변화	Y
주요 이차 종점	기선으로부터 24 주 시점까지 6-분 보행 거리에서 변화, 또는 3 주차, 9 주차, 15 주차, 및 21 주차에서도 측정된 변화	Y
기타 이차 종점	- 기선으로부터 24 주 시점까지, 그리고 3 주차, 12 주차, 및 21 주차에도 측정된, NT-proBNP 변화 - 삼첨판 환상면 수축기 운동에서 기선으로부터 24 주 시점까지 변화 - WHO 기능 등급에서 기선으로부터 24 주 시점까지, 그리고 또한 매 3 주마다 평가된 변화 - 기선으로부터 24 주 시점까지 임상적 악화 - 삶의 질 CAMPHOR¹ 및 SF-36² 의 기선으로부터 24 주 시점까지 변화 - 부작용, 임상 검사 결과, 활력 징후 및 심전도를 기반으로 한 안전성 및 내약성 평가 - 집단 약물동력학:	Y Y Y Y Y Y
탐색 종점	- TGF-β 리간드 및 기타 관련 혈청 바이오마커의 기선으로부터 변화 - 심장초음파 매개변수들의 기선으로부터 24 주 시점까지 변화 - 말초 혈액 단핵 세포에서 BMPR2 발현과	N N

[0433]

	임상적 효능의 상관관계	N
	- 남성과 여성의 성호르몬 수준과 임상적 효능의 상관관계 - 임상적 개선의 종합 종료점 - 다음 기준 중 2 개 이상을 나타내는 환자들의 수: - WHO 기능 등급의 임의의 개선 또는 기능 등급 II의 유지 - NT Pro-BNP 에서 적어도 30% 개선 6-분 보행 거리에서 적어도 30 m 개선	Y

[0434]

[0435]

BMPR2: 골 형태형성 단백질 수용체 2; CAMPHOR: Cambridge 폐 고혈압 결과 검토; NT-pro-BNP: N-말단 전-뇌 나트륨이뇨성 펩티드; SF-36: 짧은 형태 36; TGF- β : 형질변형 성장 인자 베타; WHO: 세계 보건 기구

[0436]

중점

[0437]

일차 중점은 기선으로부터 24 주 시점까지 폐 맥관 저항성의 변화다. 주요 이차 중점은 6 분 보행 거리에서 기선으로부터 24 주 시점까지의 변화다. 가터 이차 중점에는 다음의 것들이 내포되었다: 기선으로부터 24 주 시점까지 N 말단 전-뇌 나트륨이뇨성 펩티드 (NT proBNP), 심장조음과검사 척도 (삼첨판 환상면 수축기 운동, 우심실 분획 면적 변화), WHO 기능 등급, 및 안전성의 변화 (표 5에 제공된 중점에 대한 전체 목록).

[0438]

폐 맥관 저항성은 평균 폐 동맥압, 폐 동맥 췌기압, 및 심장 박출량을 이용하여 산출되었으며, 이들 모두는 스크리닝 시점 및 치료 기간의 24주차 시점에서 우심장 카테테르화에 의해 측정되었다. 심장조음과상 (2-차원적; 2D)은 미리 정의된 프로토콜 (BioTel Research, Rockville, MD, US)에 따라 획득하고 블라인드 중앙 실험실에서 승인, 검토 및 분석했다. 기선 및 선택된 연구 방문 시점에서 중점을 평가했다. 부작용은 Adverse Events (CTCAE) 체계에 관한 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria(보충 자료에서 정의됨)을 이용하여 등급을 매겼다.

[0439]

표 5: 전체 분석 세트에 대한 위약-대조된 기간에서 연구 약물 노출

척도	위약 (N=32)	소타터셉트 0.3 mg/kg (N=32)	소타터셉트 0.7 mg/kg (N=42)	소타터셉트 모든 투여분량 (N=74)
평균 노출 기간*	165.2 (84, 183)	163.4 (48, 188)	160.3 (41, 184)	161.6 (41, 188)
치료 주기의 평균 횟수	7.7 $\pm$ 0.7	7.5 $\pm$ 1.1	7.1 $\pm$ 1.5	7.3 $\pm$ 1.3
투여된 총 평균 투여분량 (mg)	0.0	142.2 (44.0, 243.9)	343.1 (91.6, 731.1)	256.2 (44.0, 731.1)

[0440]

*평균 노출 기간은 날짜 수로 제공된다

[0441]

통계 분석

[0442]

처리군당 최소 요구 표본 크기 26개는 다음을 기준으로 결정되었다: 800 dyn $\cdot$ s/cm⁵의 예측된 기선 폐 맥관 저항성 (표준 편차 400 dyn $\cdot$ s/cm⁵), 소타터셉트 치료 그룹에서 24주차에 30% 감소(240 dyn $\cdot$ s/cm⁵) 및 위약 그룹의 경우 변화 없음, 0.10의 양면 알파 및 80% 검정력. 그러나 여기에 보고된 결과는 95% 검정력으로 0.05의 양면 알파를 나타낸다. 다중성에 대해 신뢰 구간은 조정되지 않았으며, 최종 치료 효과 추론에 사용할 수 없다.

[0444]

기선으로부터 24 주 시점까지 폐 맥관 저항성 및 6 분 보행 거리의 변화는 공변량으로서의 무작위화 인자 및 기준선 값과 함께, 공분산 분석 (ANCOVA)으로 분석되었다. 데이터 정규성은 Shapiro-Wilk 테스트를 사용하여 테

스트한 다음, 기준 WHO 기능 등급의 동일한 공변량과 분석된 끝점의 기준 값을 사용하여 중요한 P 값이 있는 경우 Wilcoxon 순위 합계 테스트를 정렬했다. 중앙값은 비정상 또는 경계선 비정상 분포가 있는 데이터에 대한 보다 대표적인 값으로 평균과 함께 보고된다. 다른 종점은 기술 통계로 요약되었고, 적절한 경우 ANCOVA를 사용하여 테스트되었다. 1차 종점 및 주요 2차 종점에 대해 민감도 분석을 수행했다 (표 6). 안전성 분석에는 전체 분석 세트가 내포된다.

표 6: 전체 분석 세트에 대한 민감도 분석

	위약 (N=32)	소타터셉트 0.3 mg/kg (N=32)		소타터셉트 0.7 mg/kg (N=42)		소타터셉트 모든 투여분량 (N=74)	
척도	LS 평균 (SE)	LS 평균 (SE)	LS 평균 차이 (95% CI)	LS 평균 (SE)	LS 평균 차이 (95% CI)	LS 평균 (SE)	LS 평균 차이 (95% CI)
폐 맥관 저항성 - dyn·s/cm 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)
6-분 보행 거리 - m	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)
최악의 경우 민감도 분석							
폐 맥관 저항성 - dyn·s/cm ⁵	- 15.8±3 2.9	- 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)
6-분 보행 거리 - m	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)

실시예 7: 폐 동맥 고혈압 환자들에서 ActRII 폴리펩티드 치료를 이용한 24-주 위약-대조 시험 결과

기선 특징

총 106명의 환자들은 표준 치료 상단에서 무작위로 위약 (n=32), 소타터셉트 0.3 mg/kg (n=32), 또는 소타터셉트 0.7 mg/kg (n=42)를 제공받았다. 기선 데이터는 그룹 간에 유사했고, 상대적으로 젊은 환자 집단(평균 연령 ± SD; 48.3±14.3세)은 중등도에서 중증의 폐동맥 고혈압을 가진 것으로 나타났다. 대부분 환자들은 삼중 요법 (55.7%)을 받았고, 이들의 거의 1/3은 비경구 (정맥내 또는 피하)로 프로스타시클린 유사체들을 제공받았다.

일차 종점

24주차 시점에서 전체 분석 세트에 있어서, 폐 맥관 저항성에 관해 기선으로부터 최소 제공 평균 변화는 위약의 경우 16.4 dyn·s/cm⁵와 비교하였을 때 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹에서는 162.2 dyn·s/cm⁵이었고, 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹에서는 255.9 dyn·s/cm⁵이었다 (최소 제공 평균 차이, 95% 신뢰 구간 [CI]: 소타터셉트 0.3 mg/kg 145.8 dyn·s/cm⁵, 241.0 ~ 50.6, P=0.003; 소타터셉트 0.7 mg/kg 239.5 dyn·s/cm⁵, -329.3 ~ -149.7, P<0.001; 도 8A-8D, 도 9A, 및 도 9B). 이 치료 효과는 비-경구 프로스타시클린을 비롯한 단일 요법, 이중 요법 또는 삼중 요법을 받는 환자들 간에 일관되게 유지되었다. 폐 혈관 저항의 감소는 평균 폐 동맥압에서 위약 대비 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹의 경우 8.3 mmHg (-12.7 에서 -4.0), 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹의 경우 13.4 mmHg (-17.5에서 -9.3)의 최소 제공 평균 차이 감소에 의해 주도되었다 (도 9A 및 도 9B). 대조적으

로, 폐 동맥 췌기압과 심장 박출량은 모든 치료군에서 최소한의 변화를 보였다.

[0452] 이차 효능 종점

[0453] 전체 분석 세트에서, 24주 차 시점에서 6-분 보행 거리에서 기선으로부터 최소 제곱 평균 변화는 위약 그룹에서 28.7m 증가와 비교하였을 때, 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹의 경우 58.1m 증가, 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹의 경우 50.1 m 증가로 비슷하게 증가되었다 (도 9A, 도 9B, 및 도 10A-10C). 사전-명시된 분석에서, 두 가지 소타터셉트 용량 그룹을 조합하여, 위약과 비교하였을 때, 최소 제곱 평균 차이는 24.9 m (95% CI: 3.1에서 46.6)이었다

[0454] 24주차 시점에서, 기선으로부터 NT-proBNP의 최소 제곱 평균 수준은 위약의 경우 310.4 ± 151.3 pg/mL 증가와 비교하였을 때, 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹의 경우 621.1 ± 150.5 pg/mL, 그리고 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹의 경우 340.6 ± 139.4 pg/mL로 감소되었다(최소 제곱 평균 차이, 95% CI: 소타터셉트 0.3 mg/kg -931.6, 1353.2에서 509.7; 소타터셉트 0.7 mg/kg 651.0, 1043.3에서 258.7; 도 9A, 도 9B, 및 도 11A-11C). WHO 기능 등급은 위약 집단에서 4명 환자에서 적어도 한 등급 (13.3%), 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹에서 10명 환자에서 적어도 한 등급 (32.3%), 그리고 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹에서 7명의 환자에서 적어도 한 등급 (19.5%) 기선으로부터 개선되었다 (도 9A 및 도 9B).

[0455] 24주차 시점에서 심장초음파검사 측정에서 우심실 분획 면적 변화의 최소 제곱 평균 수준은 위약 그룹에서 $1.8 \pm 1.2\%$ 증가와 비교하였을 때, 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹의 경우 기선으로부터 $5.0 \pm 1.1\%$ 증가되었고, 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹의 경우 기선으로부터 $5.9 \pm 1.0\%$ 증가됨을 보여주었다 (최소 제곱 평균 차이 95% CI: 소타터셉트 0.3 mg/kg 3.2, -0.02에서 6.4; 소타터셉트 0.7 mg/kg 4.1, 1.1에서 7.2). 삼첨판 환상면 수축기 운동에서 평균 변화는 소타터셉트 그룹과 위약 간에 차이가 없었다 (도 12).

[0456] 안전성

[0457] 연구 전반에 걸쳐 가장 일반적으로 보고된 부작용은 모든 치료 그룹에서 비슷한 정도로 발생했다(표 7). 중대한 부작용 및 용량-조정 기준은 표 3 및 표 8에 자세히 설명되어 있다.

[0458] 혈소판감소증이 선택된 용어이며, 사건이 반드시 우려에 대한 임상적 정의를 의미하지는 않는다. 혈소판감소증은 가장 흔한 이상 반응이었으며, 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹에서 5명 환자에서 발생되었다(11.9%). 이들 중, 4명의 환자는 기선에서 CTCAE 등급 1의 혈소판 수($<150 \times 109/L$)를 보였고, 치료 후 등급 2 ($50-75 \times 109/L$)로 전환되었다. 나머지 등급 환자 3명은 혈소판 수치가 등급 1 수준으로 회복될 때까지, 프로토콜에 따라 투여 중단(n=2) 후 투여분량 감소(n=1)로 관리되었다. 나머지 환자들은 기선에서 정상 범위 내의 혈소판 수를 가졌고, 이후 마지막 연구 방문에서 등급 1로 감소했다. 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹에서, 혈소판감소증이 2명 환자에서 보고되었다 (9.3%). 1명 환자는 낮은 혈소판 수치로 연구를 시작했는데, 이는 치료 기간 동안 더 감소했지만, 2 차례의 투여 중단 후 증가되었다. 두 번째 환자는 기선에서 정상적인 혈소판 수를 보였으며, 치료 중 등급 1로 감소했으며, 투여분량 감소 후 다시 증가되었다. 연구 기간 동안 보고된 혈소판감소증-관련 출혈 사건은 없었으며, 혈소판 주입이 필요한 환자도 없었다.

[0459] 소타터셉트 0.3 mg/kg (0.9 ± 0.7 g/dL) 그룹 및 소타터셉트 0.7 mg/kg (1.1 ± 0.6 g/dL) 그룹 모두에서 첫 연구 투여 후, 평균 헤모글로빈 수준은 8일차 시점에 기선으로부터 증가되었고, 한편으로 위약 그룹에서 이 수준은 감소되었다 (0.3 ± 0.7 g/dL). 24주차 시점까지, 위약 그룹에서는 헤모글로빈 수준이 기선으로부터 변화가 없었지만 (0.0 ± 1.1 g/dL), 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹의 경우 (1.2 ± 1.2 g/dL), 및 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹의 경우 (1.5 ± 1.1 g/dL) 증가되었다 (표 7). 헤모글로빈 증가는 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹에서는 1 명의 환자 (3.1%)에서, 그리고 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹에서는 6명의 환자 (14.3%)에서 부작용으로 보고되었다. 위약, 소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹, 및 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹에서 차례로, 각각 5명, 3명, 그리고 11명의 환자 (15.6%, 9.4%, 및 26.2%)에서 등급 3 부작용이 보고되었다.

[0460] 전반적으로, 헤모글로빈 수치가 18g/dL 이상으로 상승하고 프로토콜에 따라 정맥 절개를 받는 3명의 환자(소타터셉트 0.3 mg/kg 그룹에서 1명, 0.7mg/kg 그룹에서 2명)로 인해 프로토콜당 3명의 환자가 제외되었다. 1명의 환자는 혈소판 감소증으로 인해 중단되었고, 1명은 동의를 철회했으며, 둘 다 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹에서 발생했다. 연구 기간 동안, 소타터셉트 0.7 mg/kg 그룹에서 심정지로 인해 1 명의 환자가 사망했다. 이것은 개인의 다른 진행 중인 건강 상태를 기준으로 조사자에 의해 연구 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

표 7: 위약-대조 치료 기간 종료까지 부작용 및 혈액학 변수들

변수	위약 (N=32)	소타터셉트 0.3 mg/kg (N=32)	소타터셉트 0.7 mg/kg (N=42)
부작용 (AE)	28 (87.5)	29 (90.6)	34 (81.0)
≥10% 환자들에서 AEs			
두통	5 (15.6)	8 (25.0)	6 (14.3)
설사	4 (12.5)	7 (21.9)	6 (14.3)
말초 부종	5 (15.6)	3 (9.4)	5 (11.9)
어지럼	3 (9.4)	5 (15.6)	4 (9.5)
피로	6 (18.8)	2 (6.3)	4 (9.5)
저칼륨혈증	4 (12.5)	3 (9.4)	5 (11.9)
메스꺼움	4 (12.5)	3 (9.4)	5 (11.9)
특별한 관심 대상 AE	0 (0.0)	3 (9.4)	6 (14.3)
백혈구감소증	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.4)
호중구감소증	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
혈소판감소증	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (11.9)
심각한 AE	3 (9.4)	2 (6.3)	10 (23.8)
심각한 연관 AE	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.8)
AE 로 인하여 치료 중단	1 (3.1)	2 (6.3)	3 (7.1)
AE 로 인한 연구 중단	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (7.1)
AE 로 인한 사망	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)†
헤모글로빈 증가	0 (0.0)	1 (3.1)	6 (14.3)
기준선에서 24 주차 시점까지의	N=30	N=31	N=36
혈액학 변수의 변화:			
헤모글로빈 — g/dL	0.0±1.1	1.2±1.2	1.5±1.1
혈소판 계수 — ×10 ⁹ /L	-6.3±29.1†	12.1±47.7	-12.1±49.8

* 부작용 데이터는 안전성 세트에서 사건이 발생한 환자의 숫자(%)다. 플러스-마이너스 값은 평균 ±SD임.

† 위약 그룹 혈소판 계수 분석에 29명 환자들이 내포됨.

‡ 이 환자는 심정지로 인해 사망했으며, 이는 연구 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 기준-위험 인자에는 다음의 것들이 내포됨: 고혈압, 제2형 당뇨병, 만성폐쇄성폐질환, 고지혈증, 심방세동, 울혈성 심장질환, 허혈성심장질환, 푸로세마이드, 스피로노락톤, 암브리센탄, 타다라필, 아픽사반, 비소프롤롤, 디곡신, 글리카지드, 리나글립틴, 프라바스타틴, 티오토로피움.

표 8: 기관계 등급별 심각한 치료-응급 부작용

기관계 분류 및 선호 용어별 사건 — 숫자 (%)	위약	소타터셉트	
	N=32	0.3 mg/kg N=32	0.7 mg/kg N=42
해당 사건이 있었던 대상체의 총 숫자	3 (9.4)	2 (6.3)	10 (23.8)
혈액 및 림프계 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
백혈구감소증	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
호중구감소증	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
심장 장애	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (7.1)
심정지	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
심낭 삼출	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
우심실 부전	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)
빈맥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
안과 질환	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
맥락망막병증	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
일반 장애 및 투여 부위 상태	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
말초 부종	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
발열	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
감염 및 기생충감염(infestations)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (7.1)
기관지염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
위장염	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
인플루엔자	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
호흡기 감염	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
부상, 중독 및 시술상의 합병증	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
대퇴골 골절	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
조사	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
적혈 세포 계수 증가	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
신경계통 장애	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
편두통	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
졸도	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
제품 문제	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
장치 파손	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
코피	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
맥관 장애	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
고혈압	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

실시예 8: 폐 동맥 고혈압 환자들에서 ActRII 폴리펩티드 치료를 이용한 24-주 위약-대조 시험으로부터 기타 심장초음파검사 결과

24-주 위약-대조 시험에서 환자들로부터 우심실-폐 동맥 (RV-PA) 커플링 및 우심실 기능에 있어서 소타터셉트 (실시예 1에서 기술된 ActRIIA-hFc 융합 단백질)의 효과를 평가하였다. 실시예 6 및 실시예 7에 기재된 것과 동일한 방법 및 환자들을 사용하였다. 우심실(RV)과 폐동맥(PA)은 궁극적으로 치명적인 폐 혈관 리모델링의 결과인 PAH에서 RV 기능이 악화됨에 따라 분리되었다. 전-임상적으로, 소타터셉트는 오른쪽 심장 리모델링을 역전시켰고, 오른쪽 심장 구조와 기능을 개선하는 것으로 나타났으며, ActRIIA 신호를 억제하여 BMPR2 신호의 균형을 재조정함으로써 작용한다.

RV-PA 결합 및 RV 기능의 복원은 PAH 치료의 중요한 목표다. RV-PA 커플링은 TAPSE/PASP 값의 비율로 비-침습적으로 예측될 수 있다. A TAPSE/PASP 비율이 $\geq 0.31\text{mm/mmHg}$ 인 것은 더 나은 예후 및 임상적 악화 위험 감소와 관련있다. 따라서, RV-PA 커플링은 실시예 7에 나타난 TAPSE 측정을 사용하여 TAPSE/PASP에 의해 평가하였다. 도

12 참고. 위약 대비, 소타터셉트 투여분량 수준 그룹 모두에서 RV-PA 커플링, RVEDA, RVESA, PASP 및 RAP에서 기선에서 24주 시점까지 LS 평균 (SE) 변화에 유의적인 개선이 있었다. 도 20A, 도 20B, 도 20C, 도 21A, 및 도 21B 참고. CO에서는 변화가 보이지 않았다. RV-PA 커플링의 경우, 모든 환자는 0.31 mm/mmHg 예후 역치 미만에서 시작했고; 두 치료군 모두 24주차 시점까지 해당 역치 이상으로 개선된 반면, 위약 그룹은 그 이하로 유지되었다. 도 22A 및 도 22B 참고.

[0471] 24-주 위약-대조 시험에서, 위약과 비교하였을 때, 소타터셉트를 이용한 치료는 RV-PA 커플링 및 RV 기능에서 통계적으로 유의적인 개선이 있었다.

[0472] 실시예 9: 실시예 10-14에서 이용된 방법들

[0473] 융합 단백질 및 중화 항체

[0474] RAP-011은 실시예 1에서 구축된 ActRIIA-mFc 융합 단백질이다. 항-액티빈 A 항체와 미오스태틴 및 GDF11 (RK35)에 대한 듀얼 특이성을 갖는 항체는 마우스에서 사용하기 위해 뮤린 IgG2a Fc의 치환에 의해 내부적으로 변형되었다. 항-액티빈 B 항체는 내부적으로 만들었다.

[0475] 동물 모델

[0476] 성체 수컷 Sprague-Dawley(SD) 및 Wistar(WI) 쥐(150-180gm)는 각각 SU/Hx/Nx 및 MCT 쥐 모델로 사용하기 위해, Envigo, Indianapolis, IN에서 구입했다. 모든 실험 절차는 Institutional Animal Care and Use Committee의 승인을 받았다. 맥관 내피 성장 인자 수용체 길항제 Sugren5416 (20 mg/kg; Cayman)의 단독 피하 주사 및 3주 동안 표준기압산소 저산소증 (10% O₂)에 동시 노출시키고, 이어서 7주 동안 정상산소증 (21% O₂)에 노출시킴으로써 SU/Nx/Nx 모델이 확립되었다. MCT 모델은 MCT (60 mg/kg, Torris)의 단독 피하 주사에 이어서 4주 동안 정상산소증 (10% O₂)에 노출시킴으로써 확립되었다. 우심실 비대는 폐고혈압의 폐동맥 밴딩(PAB) 모델에서 압력 과부하에 의해 유도되었다. 간략하게 설명하자면, 10주령 수컷 C57BL/6 마우스를 케타민 (100mg/kg) 및 자일라진(10mg/kg)으로 마취시켰다. 기관내 삽관을 시행하였고, 기관내관은 분당 100회 호흡 및 1회 호흡량 0.2ml의 소형 동물 인공호흡기에 연결하였다. 마우스를 양와위 자세로 놓고, 정중선 절개를 하고, 흉강을 두 번째 늑간 공간에 삽입하여 폐 동맥을 노출시켰다. 25-게이지 무딘 바늘을 폐 동맥에 묶고, 즉시 바늘을 제거하였고, 상처를 두 겹으로 봉합했다.

[0477] 혈액학 측정

[0478] 쥐들을 3-4% 이소플루란으로 마취시켰고, 조절된 가열 패드 위에 놓았다. 우심실 수축기압 (RVSP)은 1.5-2% 이소플루란 마취 하에서 우경정맥을 통해 우심실로 2F 커브 팁 압력 변환기 카테터(SCR-513, Millar Instruments)를 전진시켜 측정했다. 심장 박출량은 1.5-2% 이소플루란 마취 하에 우경정맥을 통해 좌심실로 2 Fr 마이크로팁 PV 카테터(SCR 838, Millar Instruments)를 전진시켜 평가했다. 심장 박출 지수 박출량을 체중으로 나누어 심박수를 계산하였다. 총 폐 맥관 저항성 지수 (TPRI)는 RVSP를 심장 박출 지수로 나누어 추정했다. En-bloc 심장과 폐를 수거하였고, 우심실 유출관을 통해 생리 식염수로 폐를 관류시켜 폐 순환에서 혈액 세포를 플러시했다. 우심실 비대는 좌심실과 중격을 합친 것에 대한 우심실 자유벽의 중량비(Fulton 지수)를 계산하여 결정하였다.

[0479] 심장초음파검사

[0480] 심장초음파검사는 3-4% 이소플루란으로 마취되고 1.5-2% 이소플루란으로 유지된 쥐들에서 MX201 스캔헤드 (VisualSonics, Toronto, ON, Canada)가 있는 Vevo 3100 이미징 시스템으로 수행되었다. B-모드, M-모드 및 펄스-파 Doppler 유동 이미징은 5주 및 9주 말 시점에 각 쥐에서 수행되었다. 간단히 말해서, 쥐들을 가열된 플랫폼에 반듯이 눕히고, 자발적으로 호흡하도록 했다. 우심실 유출관은 변형된 복장뼈 주위 긴축 단면도를 이용하여 시작화시켰다. 폐 동맥 가속 시간 (PAAT)는 펄스-파 Doppler 기록에서 얻은 폐 동맥 판막 원위로부터 폐 판막까지 주요 폐 동맥 내강에서 혈류의 시작부터 최고 속도까지의 시간으로 측정되었다. 심장의 심실 중간 단면의 B-모드 흉골주위 단축 뷰가 유도 근육 수준에서 시각화되었다. 우심실 벽 두께 (RVWT)는 폐동맥 판막을 통해 수정된 흉골주위 장축 보기에서 M-모드를 사용하여 측정되었다. RV 분획 영역 변화 (RV-FAC)는 B-모드 정점 4-챔버 보기를 사용하여 측정되었다. 삼첨판 환상면 수축기 운동 (TAPSE)은 삼첨판 판면의 측면 고리를 통해 M-모드 도플러 빔을 향하게 하는 정단 4-챔버 뷰에서 얻었다. 각 매개변수에 대해, 동물당 3개의 개별 심장 박동을 측정하고 평균을 내었다.

[0481] 세포 배양

[0482] 인간 폐 동맥 내피 세포 (PAECs) 및 폐 동맥 평활근 세포 (PASMCs)는 Lonza로부터 획득하였다. PAECs는 내피 세포 성장 키트 (PCS-100-041™, ATCC®), 페놀 레드 (PCS-999-001™, ATCC®) 및 페니실린-스트렙토마이신-암포테리신 B 용액 (PCS-999-002™, ATCC®)이 보충된 맥관 세포 기저 배지(PCS100-030™, ATCC®)에 유지시켰다. PASMCs는 맥관 평활근 세포 성장 키트 (PCS-100-0421™, ATCC®), 페놀 레드, 및 페니실린-스트렙토마이신-암포테리신 B 용액이 보충된 맥관 세포 기저 배지에 유지시켰다. 치료 전, 두 가지 세포 유형 모두 저-혈청 배지(0.1% 태아 소 혈청, 페놀 레드, 및 페니실린-스트렙토마이신-암포테리신 B 용액이 보충된 맥관 세포 기저 배지)에서 밤새 동기화되었다. 저-혈청 배지 (0.1% 태아 소 혈청)에서 대략적으로 80-90% 합류 상태의 PAECs를 ProOx C21 저산소증 단위 (Biosheperix)에서 24 시간 동안 3% 저산소증에 노출시킴으로써 PAEC 조건화 배지(PAEC-CM)를 만들었다. 액티빈 또는 GDFs가 PASMC 증식에 있어서 저산소-노출된 PAECs의 조절 배지 효과를 증대하는지 확인하기 위해, 웰당 대략적으로 6000개 PASMCs를 96-웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 밤새 동기화된 PASMCs는 저혈청 배지 또는 소타터셉트(ACE-011) 또는 리간드-중화 항체가 있거나 또는 없는 PAEC-CM으로 처리되었다. ACE-011 및 항체는 PASMC 처리 전, 실온에서 30분 동안 PAEC 조절 배지와 사전-배양시켰다. 48시간 처리 후, 제조사의 지침에 따라 브로모데옥시우리딘-기반 분석 키트(6813, Cell Signaling Technology)를 사용하여 세포 증식을 평가했다.

[0483] 실시예 10: 후천성 및 유전성 PH 모델에서 예방적 RAP-011 치료 효과

[0484] 우리는 BMPR2 경로가 폐혈관 항상성과 가족성 PAH에 크게 관련되어 있기 때문에, *Bmpr2* 반가-불충분성으로 인한 PH의 마우스 모델에서 RAP-011을 테스트했다. *Bmpr2*^{+R899X} 마우스에서, 생후 4개월에서 시작하여 5주 동안 저산소증에 노출로 우심실 수축기 혈압이 크게 상승하고, 우심실 비대를 유발한 반면 (도 13A), RAP-011을 사용한 예방 치료로 이러한 매개변수를 완전히 정규화시켰다 (도 13B 및 13C). 게놈 DNA 분석을 통해, 이 마우스가 예상 위치에서 이형접합성 뉴클레오티드 치환을 보유하고 있음을 확인했으며, 면역블롯팅을 통해 폐에서 BMPR2 단백질 수준이 감소했음을 확인했다 (도 13D-F). 종합하면, 이러한 결과는 RAP-011을 사용한 예방적 치료가 널리 사용되는 획득된 PH 모델 뿐만 아니라 *Bmpr2* 반가-불충분성으로 인한 유전성 PH 모델에서도 강력한 유익한 효과를 생성함을 나타낸다.

[0485] 실시예 11: RAP-011 치료요법적 치료는 심각한 실험적 PAH에서 맥관 리모델링을 역전시킨다

[0486] 우리는 다음으로 심각한 혈관-폐색성 PAH의 Sugen-저산소증-정상산소증 (SuHxNx) 쥐 모델에서 병리학 발달 후 투여했을 때, RAP-011이 효과적인지 여부를 조사했다 (도 14A). 이 모델은 폐혈관 재형성, 혈관주위 폐 염증, 현저한 우심실 기능 장애, 심각한 폐색성 동맥병증으로 끝나는 진행성 과정을 포함하여 인간 PAH의 중요한 특징을 모방한다. 정상 산소 단계 진행이 포함된 이 모델은 현재 PAH 치료에 크게 반응하지 않으므로, 환자의 치료 효과와 광범위하게 일치하는 것으로 관찰되었다. 여기에서, 우심실 수축기압 및 폐의 총 저항성 지수를 비롯한 혈역학 매개변수는 치료 시작(5주)에 처리되지 않은 SuHxNx 쥐들에서 상당히 손상되었으며, 9주에도 감소하지 않았음을 우리는 확인하였다 (도 14B 및 도 14C). 5주차부터 RAP-011을 사용한 치료요법적 처리는 같은 시점에서 치료받지 않은 SuHxNx 쥐에 비해, 9주차까지 혈역학 결핍을 현저하게 개선시켰다 (도 14B 및 도 14C). RAP-011은 대표적인 표준 요법으로 사용되고 있는 혈관확장제 실테나필보다 우수한 효과를 나타냈다. 가장 중요한 것은, RAP-011과 실테나필의 조합이 실테나필 단독보다 혈류역학 매개변수에서 훨씬 더 큰 개선을 나타냈다는 것이다(도 14B 및 도 14C).

[0487] SuHxNx 쥐의 폐 조직에 대한 조직학적 검사에서 앞서 말한 혈역학적 결과와 일치하는 변화가 나타났다. 폐 맥관 리모델링은 5주차 시점까지 처리되지 않은 SuHxNx 쥐에서 눈에 띄게 나타났으며, 다양한 정도의 혈관 폐색을 유발하는 망상층(plexiform) 병변이 있었다 (도 14D 및 도 14E). 9주차에는 이전 시점과 비교하여, 가장 심각한 등급의 혈관 폐색의 유병률이 유의하게 더 높았으며, 이는 이 기간 동안의 질환 진행과 일치한다 (도 14D 및 도 14E). 5주차부터 RAP-011을 사용한 치료요법적 처리는 같은 시점에서 치료받지 않은 SuHxNx 쥐와 비교하여, 9주차까지 혈관 재형성을 거의 완전히 역전시켰다 (도 14D 및 도 14E). 맹검 조직학적 평가에 의해 결정된 바에 따르면, RAP-011은 실테나필보다 더 효과적으로 혈관 폐색을 역전시켰으며, RAP-011과 실테나필의 조합은 실테나필 단독보다 훨씬 더 혈관 폐색을 개선시켰다. 종합하면, 이러한 결과는 중증 혈관-폐색성 PAH의 이 쥐 모델에서 혈역학 손상 및 폐 혈관 재형성의 반전에 대해 RAP-011 단독 요법이 실테나필 단독 요법보다 우월하고, RAP-011이 표준 치료보다 병용 요법에서 더 효과적이라는 것을 나타낸다.

[0488] 실시예 12: RAP-011은 액티빈-GDF 계열에서 여러 리간드를 격리시켜, 항-증식 효과 및 기타 효과를 발휘한다.

- [0489] 다음으로, RAP-011이 폐의 혈관 세포 증식에 미치는 영향을 조사했다. 중증 PAH의 SuHxNx 쥐 모델에서, Ki67에 대한 면역착색에 의해 결정된 바와 같이, 폐 맥관 세포의 증식은 비히클-처리된 조건 하에서 정상에 비해 실질적으로 증가되었고, RAP-011을 단일 요법 또는 실테나필과의 병용 요법으로 사용한 치료요법적 처치에 의해 정상화되었지만, 실테나필 단독으로는 부분적으로만 정상화되었다 (도 15A). 이러한 결과는 중증 PAH의 SuHxNx 모델에서 폐 맥관 세포 증식의 역전을 위해, RAP-011을 사용한 치료가 실테나필보다 우수하고, 단독 표준 요법보다 표준 요법과 병용할 때 더 효과적이라는 것을 나타낸다.
- [0490] 그런 다음, 소타터셉트(또는 RAP-011)의 항-증식 효과에 대한 액티빈 및 GDFs에 높은 친화력으로 결합하고, 리간드 격리에 유리한 느린 해리속도를 갖는 특정 TGF- β 수퍼패밀리 리간드의 기여도를 조사했다. 맥관 손상의 인간 세포-기반 모델에서 브로모데옥시우리딘 라벨링에 대한 소타터셉트의 항-증식 효과에 대한 잠재적인 리간드 기여도를 조사하기 위해, 우리는 이러한 리간드에 대한 항체를 사용했다. 이 분석에서, 일차 폐 동맥 평활근 세포는 체외 저산소 조건 하에서 성장한 일차 폐동맥 내피 세포로부터 조절 배지에 노출되었다 (도 15B). 조건화 배지를 소타터셉트로 처리하면 액티빈 (액티빈 A 및 액티빈 B에 대한 결개 항체들) 및 GDFs (GDF8 및 GDF11에 대항하는 듀얼 특이성을 갖는 항체)에 대항하는 항체들의 병용으로 조건화 배지를 처리한 것과 정도 측면에서 동일한 항-증식효과가 나타났지만, 별도로 항체를 처리하면 그렇지 않았다 (도 15B). 이들 데이터는 다중 Smad2/3-경로 리간드의 격리가 맥관 손상의 시험관내 모델에서 소타터셉트(또는 RAP-011)의 항-증식 효과에서 역할을 한다는 것을 나타낸다.
- [0491] 예방적 SuHxNx 쥐 모델에서 심폐 매개변수들에 대한 RAP-011의 유의한 효과를 담당하는 리간드를 조사하기 위해 유사한 접근 방식을 사용했다 (도 15C). 이 생체 내 모델에서, 수축기 폐 동맥압 및 평균 폐 동맥압과 같은 상승된 혈액학적 매개변수들은 별개의 항체 치료보다 액티빈, GDF8 및 GDF11에 대한 항체와 함께 치료함으로써 더 효과적으로 정상화되었다 (도 15D 및 15E). 이러한 항체들과의 병용 치료는 또한 별개의 항체 치료보다 더 효과적으로 우심실 비대(Fulton 지수)를 정상화시켰다 (도 15F). 종합하면, 이들 결과는 여러 Smad2/3-경로 리간드(잠재적으로 액티빈, GDF8 및 GDF11 조합)의 격리는 RAP-011에 의해 유도된 맥관 재형성의 역전 및 실험적 PH에서 혈액학 및 심장 구조 매개변수의 개선에 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다.
- [0492] **실시예 13: RAP-011 치료요법적 치료는 심각한 실험적 PAH에서 심장 리모델링을 역전시킨다**
- [0493] 그런 다음, RAP-011이 중증 PAH의 치료 SuHxNx 모델에서 확립된 심장 리모델링을 역전시키는지 여부를 조사했다 (도 16A). 치료되지 않은 SuHxNx 쥐들에서, 치료 시작(5주) 시점에 우심실 비대와 심장 박출 지수 장애가 9주까지 감소하지 않고 지속됨을 확인했다 (도 16A 및 도 16B). RAP-011을 사용한 치료요법적 처치로 질환 시작 5주차 시점 이후부터 9주차까지 동일한 시점에서 치료하지 않은 SuHxNx 쥐들과 비교하여 이러한 매개변수들이 크게 개선되었다 (도 16A 및 도 16B). RAP-011 치료의 경우 실테나필보다 더 우수한 개선을 보였고, 중요한 것은 실테나필 단독보다 실테나필과 병용했을 때, 이러한 매개변수들이 더 효과적으로 정상화되었다는 것이다 (도 16A 및 도 16B).
- [0494] 다음으로 심장초음파검사를 사용하여, 이러한 중증 PAH 모델에서 RAP-011을 사용한 치료가 심장 매개변수에 미치는 영향을 조사했다. 각 쥐에서 5주차 시점(치료 전) 및 9주차 시점(치료 후)에 수행된 심장초음파 평가에서, RAP-011 치료(단독 또는 실테나필과 병용)가 우심실 확장 및 중격벽 편평화를 역전시킨 반면, 실테나필 단독 치료의 경우는 그렇지 않은 것으로 나타났다 (도 16C). 심장초음파검사를 통하여 측정하였을 때, 치료되지 않은 SuHxNx 쥐들은 9주차 시점까지 유지되었던 치료 시작(5주차)에 의해 폐동맥 가속 시간(PAAT), TAPSE, 우심실 벽 두께(RVWT) 및 우심실 분수 변화(RVFC)에서 이상이 발생했다 (도 16D, 도 16E, 도 16F, 및 도 16G). RAP-011을 사용한 치료요법적 처치로 질환 시작 5주차 시점 이후부터 9주차까지 동일한 시점에서 치료하지 않은 SuHxNx 쥐들과 비교하여 이러한 매개변수들이 두드러지게 개선되었다 (도 16A 및 도 16B). (도 16D, 도 16E, 도 16F, 및 도 16G). TAPSE의 경우를 제외하고, RAP-011 치료의 경우 실테나필보다 더 우수한 개선을 보였고, 실테나필 단독보다 실테나필과 병용했을 때, 이러한 각 매개변수는 더 효과적으로 정상화되었다는 것이다 (도 16D, 도 16E, 도 16F, 및 도 16G).
- [0495] 심각한 PAH의 SuHxNx 모델에서 심장 기능 장애에 대한 선별된 마커들에 있어서 RAP-011을 이용한 치료요법적 처치의 효과를 또한 검사하였다. 심장 재형성 및 심부전은 미오신 중쇄 아이소폼이 α 에서 β 로 변위 (*Myh7:Myh6* 비율의 증가), 나트륨이노성 펩티드 B (*Nppb*)의 수준 증가, 및 액티빈-ActRII 신호전달 증가 (33-35) (Krenz 2004, Kerkelä 2015; Roh 2019)와 연관된다. 정상과 비교하였을 때, 비히클-처리된 SuHxNx 쥐들의 우심실 조직은 9주차 시점에서 *Myh7:Myh6* 발현 비율의 증가, *Nppb* 발현 증가, 그리고 액티빈 A (*Inhba*) 및 액티빈 B (*Inhbb*)에 대한 β -하위단위의 발현 증가를 보였다 (도 16H, 도 16I, 도 16J, 및 도 16K). 각각의 경우에,

RAP-011을 사용한 치료요법적 처치는 비히클과 비교하여, 이러한 마커의 발현을 부분적으로 또는 완전히 정상화시킨 반면, 실테나필을 사용한 치료요법적 처치는 그렇지 못했다(도 16H, 도 16I, 도 16J, 및 도 16K). 중요한 것은, RAP-011과 실테나필을 병용하면 실테나필 단독의 경우보다 이들 마커들의 발현을 더 효과적으로 정상화되었다(도 16H, 도 16I, 도 16J, 및 도 16K). 종합적으로, 이들 결과는 RAP-011 단독 요법 및 RAP-011을 포함한 병용 요법으로 심각한 실험적 PAH에서 심장 리모델링이 역전된다는 것을 입증한다.

[0496] 실시예 14: RAP-011은 압력 과부하로 인한 우심부전 모델에서 심장보호 효과를 발휘한다

RAP-011의 전술한 심장 보호 작용이 심장에 대한 직접적인 영향 때문인지 확인하기 위해, 다음으로 폐 혈관 저항의 만성적 상승을 시뮬레이션하기 위해 폐 동맥 밴딩(PAB)을 받은 마우스에서 지속적인 압력 과부하 조건 하에서 RAP-011 치료의 심장 효과를 조사했다(도 17A). 모의 절차와 비교하여, PAB는 우심실 비대 및 기능 장애를 일으켰으며, 연구는 21일째에 종료되었으며, RAP-011을 사용한 치료는 이러한 PAB 유발 변화를 상당히 감소시켰다(도 17B, 도 17C, 도 17D, 및 도 17E). 연구 종점에서 우심실 카테테르화에 의해 측정하였을 때, PAB에 의해 우심실의 최대 압력 변화율에 대한 발달된 압력 값 및 절대값이 증가되었고, RAP-011 치료에 의해 완전히 또는 부분적으로 정상화되었다(도 17F 및 도 17G). 이러한 기능적 개선은 비히클에 비해, RAP-011 처리된 마우스의 우심실에서 유의하게 감소된 섬유증을 동반했다(도 17H 및 도 17I). 종합하면, 이러한 결과들은 RAP-011이 지속적인 압력 부하 조건에서 우심실에 구조적, 기능적 및 조직학적 이점을 부여한다는 것을 나타내고, 따라서 RAP-011의 직접적인 심장 보호 작용이 심각한 실험적 PAH에서 치료 효과의 중요한 구성 요소임을 암시한다.

[0498] 실시예 15: 심각한 실험적 PAH에서 RAP-011-유도된 심폐 효과의 지속

마지막으로, 심각한 실험적 PAH에서 RAP-011의 치료요법적 처치의 심폐 효과가 치료 중단 후에도 지속되는지 여부를 조사했다(도 18A). 치료안된 SuHxNx 쥐들에서, 우리는 5주차 시점까지 존재하는 구조적 및 기능적 이상이 13주차 시점까지 크게 감소하지 않음을 확인했다(도 18B, 도 18C, 도 18D, 도 18E, 도 18F, 및 도 18G). 이들 종점에는 우심실 수축기압, 총 폐 맥관 저항성, 우심실 비대, 심장 박출 지수, 폐 동맥 가속 시간, 및 수축기 운동의 심전관 고리 환상면이 내포된다. 5주차 시점부터 RAP-011을 사용한 치료요법적 처치는 동일한 시점에서 치료받지 않은 SuHxNx 쥐들과 비교하여, 9주차 시점까지 이러한 매개변수에서 상당한 개선을 보였다(도 18B, 도 18C, 도 18D, 도 18E, 도 18F, 및 도 18G). 중요한 것은, 5주 시점에서 9주 시점까지 RAP-011로 치료한 SuHxNx 쥐들은 치료 중단-후 4주차 시점에 각 종점에서 상당한 개선의 지속성을 보였다는 것이다(도 18B, 도 18C, 도 18D, 도 18E, 도 18F, 및 도 18G). RAP-011의 순환 수준은 치료 중단 후 2주 시점까지 감지할 수 없었다(데이터 제공되지 않음). 이러한 결과들은 심각한 실험적 PAH에서 RAP-011에 의해 유발된 심폐 리모델링의 역전이 치료 중단-후 적어도 한 달 동안 지속됨을 나타낸다.

[0500] 실시예 16: 후천성 및 유전성 PH 모델에서 예방적 ActRIIA-mFc 치료 효과

BMPR2 경로가 폐혈관 항상성과 가족성 PAH에 크게 관련되어 있기 때문에, *Bmpr2* 반가-불충분성으로 인한 PH의 마우스 모델에서 ActRIIA-mFc 융합 단백질(실시예 1에서 기술된 ActRIIA-mFc 동종이량체)의 효과를 검사했다. 이 모델에서, *Bmpr2*^{+/R899X} 마우스들은 4월령 시점에서 시작하여 5주 동안 저산소성 조건에 노출되었다(도 23A). 예를 들자면, Long L, et al. Nat Med. 2015;21(7):777-785 참고.

29마리의 *Bmpr2*^{+/R899X} 마우스를 다음 3군으로 무작위화시켰다: (i) 7마리 마우스는 정상산소 조건 하에서 5주 동안 수용하였다, “Nx”; (ii) 11마리 마우스를 저산소성 조건 하에 수용하여, 5주 동안 주당 2회 비히클 대조군(인산염 완충된 염수(PBS)를)을 피하로 주사하였다, “Hx Veh”; 그리고 (iii) 11마리 마우스를 저산소성 조건 하에 수용하여, 5주 동안 주당 2회 10 mg/kg의 투여분량으로 ActRIIA-mFc를 피하 주사하였다, “Hx ActRIIA-mFc.” 연구 종료 시, 심장 및 폐 수거를 위해, 동물을 안락사시키기 전에, 좌심실 및 우심실 재형성 및 기능적 변화를 측정하기 위해 심장초음파검사 및 압력-용적 카테터를 수행했다. 각 마우스의 심장과 폐의 무게를 잴다.

안락사에 앞서, 생체 내 심장 기능은 의식이 있는 마우스에서 경흉부 심초음파(Vevo 3100, VisualSonics, Toronto, ON, Canada)로 평가했다. RV 수축기압(RVSP)은 끝이 구부러진 압력 변환기 카테터(SCR-1000, Millar Instruments)를 오른쪽 경정맥을 통해 RV로 전진시켜 측정했다. 우심실 자유 벽 두께(RVWT)는 대동맥 판막을 통해 수정된 홀글주위 장축 보기에서 M-모드를 사용하여 측정되었다. 삼첨판 환상면 수축기 운동(TAPSE)은 삼첨판 판면의 측면 고리를 통해 M-모드 도플러 빔을 향하게 하는 정단 4- 챔버 뷰에서 얻었다. 폐 동맥 가속 시간(PAAT)는 펄스-파 Doppler 기록에서 얻은 폐 동맥 판막 원위로부터 폐 판막까지 주요 폐 동맥 내강에서 혈류의

시작부터 최고 속도까지의 시간으로 측정되었다. RV 비대는 좌심실과 중격을 합친 것에 대한 RV 자유벽의 중량비(Fulton 지수)를 계산하여 결정하였다. 대식세포 침윤은 대식세포 마커 F4/80에 대한 면역조직화학적 착색에 의해 평가되었다. 동물당 40개의 고배율 필드 평가를 기반으로 폐의 F4/80-양성 세포 백분율.

[0504] 정상산소곤 대조군과 비교하였을 때, 저산소성 조건에 노출된 마우스들은 상당히 감소된 폐 동맥 가속 시간 (도 23B), 상승된 우심실 수축기압 (도 23C), 증가된 우심실 자유 벽 두께 (도 23D), 유도된 우심실 비대 (도 23E)를 보였고, 삼첨판 환상면 수축기 운동도 감소되었다 (도 23F). 이러한 각 매개변수는 ActRIIA-mFc를 사용한 예방적 치료 (10 mpk 주당 2회, 피하 주사)로 정규화되었다.

[0505] 폐에서 대식세포 침윤에 대한 사후 분석에서 ActRIIA-mFc 용합 단백질을 사용한 치료가 폐의 대식세포 침윤을 방지하여, 혈관주위 염증을 예방함을 보여주었다 (도 24A 및 도 24B). 종합하면, 이러한 결과는 ActRIIA-mFc를 사용한 예방적 치료가 널리 사용되는 획득된 PH 모델 뿐만 아니라 *Bmpr2* 반가-불충분성으로 인한 유전성 PH 모델에서도 강력한 유익한 효과를 생성함을 나타낸다.

도면

도면1

ActRIIa ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
 ActRIIb GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT

IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CIEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPPEM
 IELVKKGCWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA

EVTQPTSNPV TPKPP 서열 식별 번호:2
 GGPEVTYEPP PTAPT 서열 식별 번호:31

도면2

	10	20	30	40	50
인간	ILGRSETQEC	IFFNANWEKD	RTNQTGVEPC	YGDKDKRRHC	FATWKNISGS
양	ILGRSETQEC	IFYNANWERD	RTNRTGVEPC	YGDKDKRRHC	FATWKNISGS
두더지	ILGRSETQEC	IFFNANWERD	RTNQTGVEPC	YGDKDKRRHC	FATWKNISGS
마우스	ILGRSETQEC	IFFNANWERD	RTNQTGVEPC	YGDKDKRRHC	FATWKNISGS
닭	ILGRSETQEC	IYYNANWEKD	KTNRSGIEPC	YGDKDKRRHC	FATWKNISGS
소	ILGRSETQEC	IFYNANWERD	RTNRTGVEPC	YGDKDKRRHC	FATWKNISGS
부영이	ILGRSETQEC	IYYNANWEKD	KTNRSGIEPC	YGDKDKRRHC	FATWKNISGS
박쥐	ILGRSETQEC	IFYNANWERD	KTNRSGIEPC	YGDKDKRRHC	FATWKNISGS
	60	70	80	90	100
인간	IEIVKQGCWL	DDINCYDRTD	CIEKKDSPEV	YFCCCEGNMC	NEKFSYFPPEM
양	IEIVKQGCWL	DDINCYDRTD	CIEKKDSPEV	YFCCCEGNMC	NERFSYFPPEM
두더지	IEIVKQGCWL	DDINCYDRTD	CIEKKDSPEV	YFCCCEGNMC	NEKFSYFPPEM
마우스	IEIVKQGCWL	DDINCYDRTD	CIEKKDSPEV	YFCCCEGNMC	NEKFSYFPPEM
닭	IEIVKQGCWL	DDINCYDRND	CIEKKDSPEV	FFCCCEGNMC	NERFFYFPPEM
소	IEIVKQGCWL	DDINCYDRTD	CIEKKDSPEV	YFCCCEGNMC	NERFSYFPPEM
부영이	IEIVKQGCWL	DDINCYDRND	CIEKKDSPEV	FFCCCEGNMC	NERFFYFPPEM
박쥐	IEIVKQGCWL	DDINCYDRTD	CIEKKDSPEV	YFCCCEGNMC	NERFSYFPPEM
	110				
인간	EVTQPTSNPV	TPKPP	서열 식별 번호: 6		
양	EVTQPTSNPV	TPKPP	서열 식별 번호: 7		
두더지	EVTQPTSNPV	TPKAP	서열 식별 번호: 8		
마우스	EVTQPTSNPV	TPKPP	서열 식별 번호: 9		
닭	EVTQPTSNPV	TPKPP	서열 식별 번호: 10		
소	EVTQPTSNPV	TPKPP	서열 식별 번호: 36		
부영이	EVTQPTSNPV	TPKPP	서열 식별 번호: 37		
박쥐	EVTQPTSNPV	TPKPP	서열 식별 번호: 38		

도면3

```

IgG1  -----THTCPPCPAPELLGGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  53
IgG4  ---ESKYGPPCPSCPAPEFLGGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF  57
IgG2  -----VECPPCPAPPVAG-PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF  51
IgG3  EPKSCDTPPPCPRCPCAPELLGGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF  60

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

IgG1  NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKT  113
IgG4  NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKT  117
IgG2  NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPAPIEKT  111
IgG3  KQYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKT  120

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

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

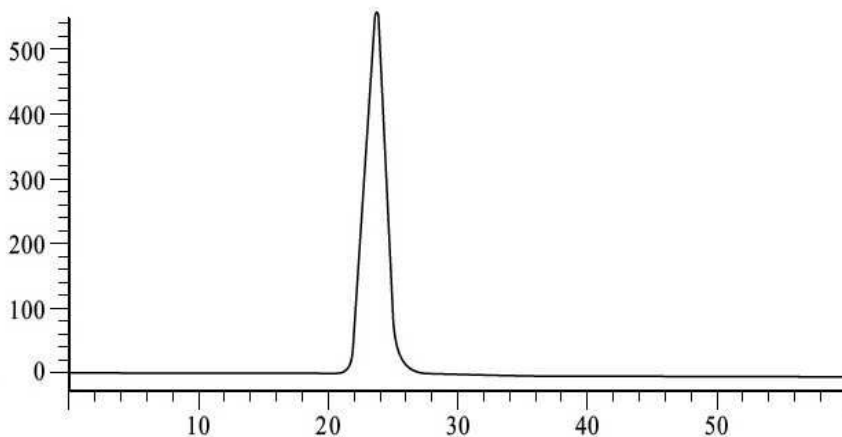
      **:*****:*****:*****,*****:***

IgG1  PVLDS1SGSFFLY2SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  225  (서열 스
IgG4  PVLDS1SGSFFLY2SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK  229  (서열 스
IgG2  PMLDS1SGSFFLY2SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  223  (서열 스
IgG3  PMLDS1SGSFFLY2SKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK  232  (서열 스

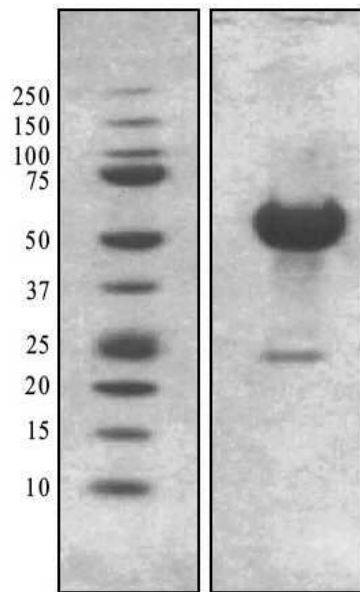
      *:*****:*****:***:*****:***** **

```

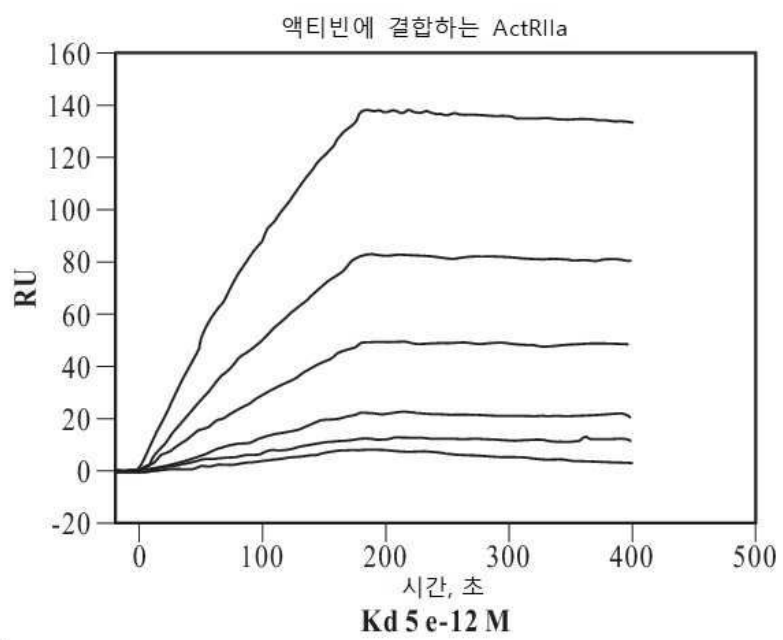
도면4a



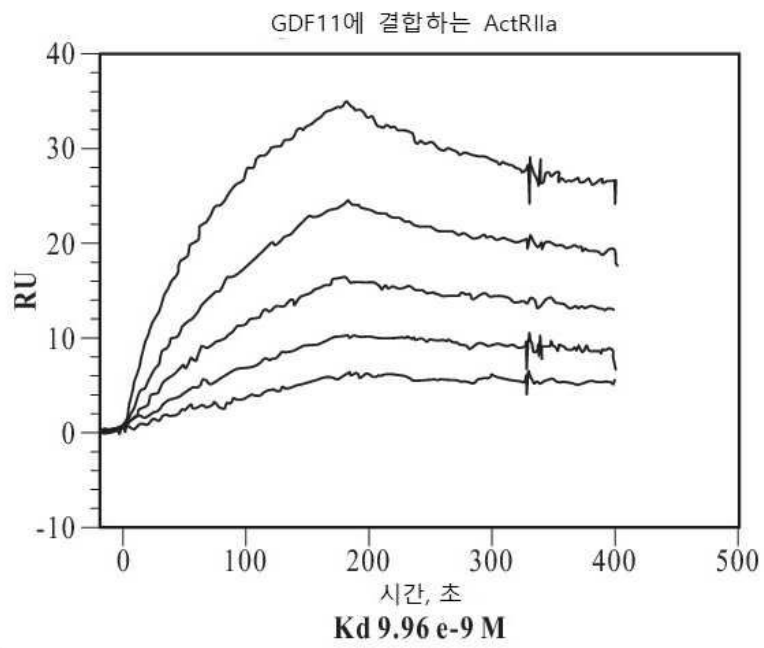
도면4b



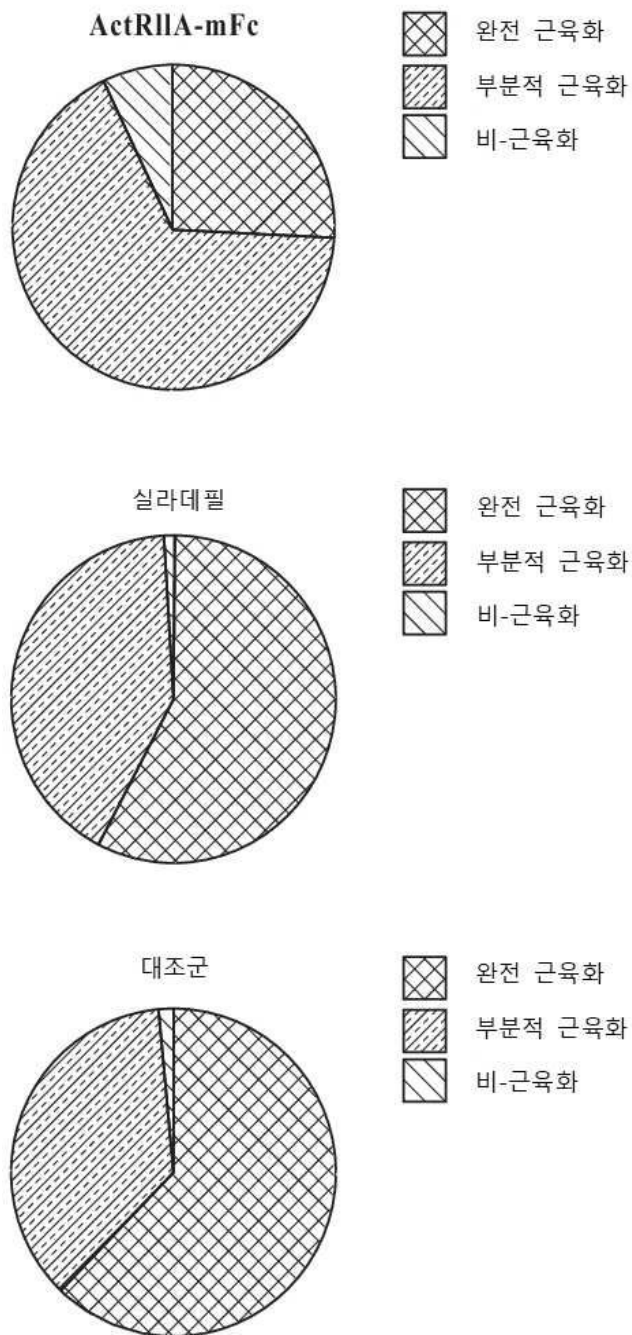
도면5a



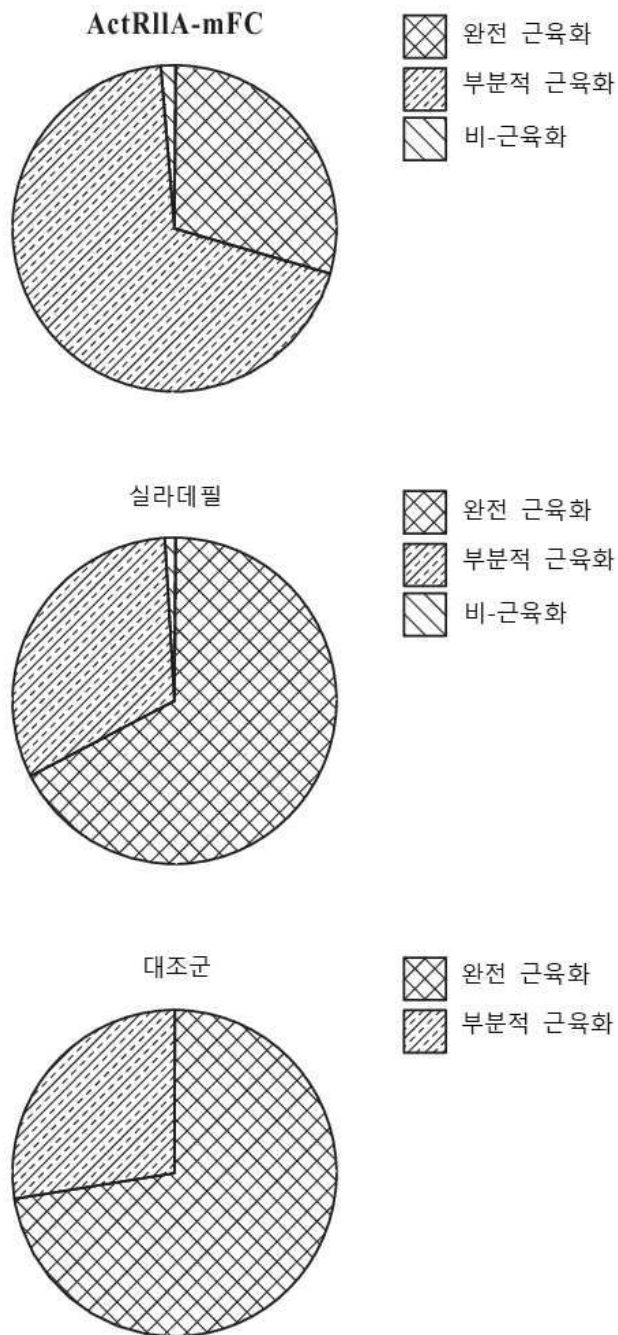
도면5b



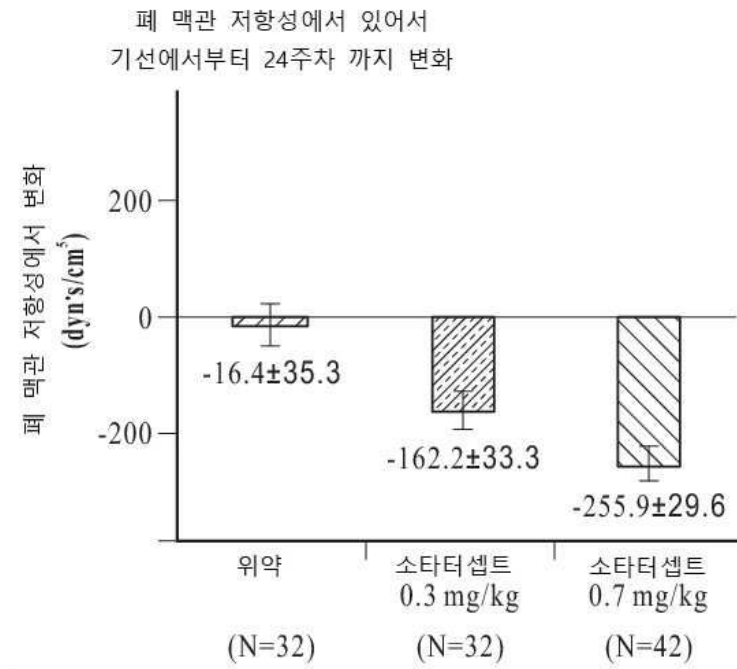
도면6



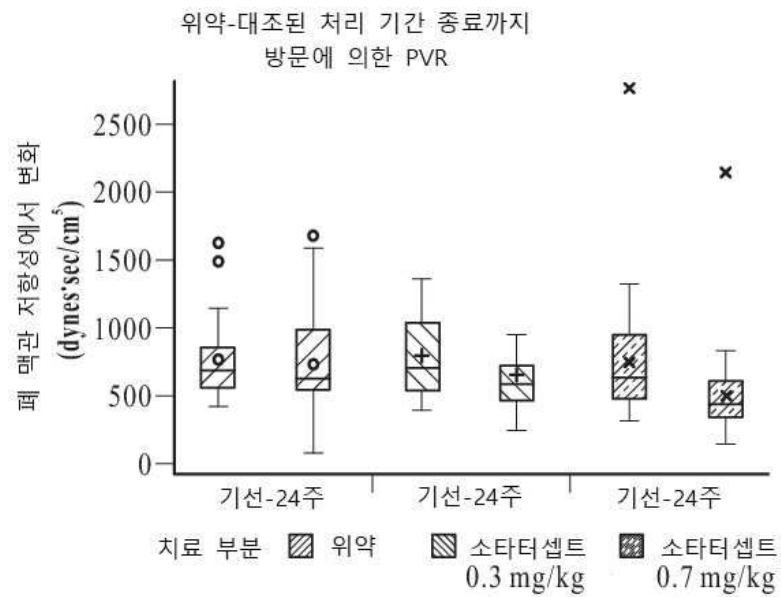
도면7



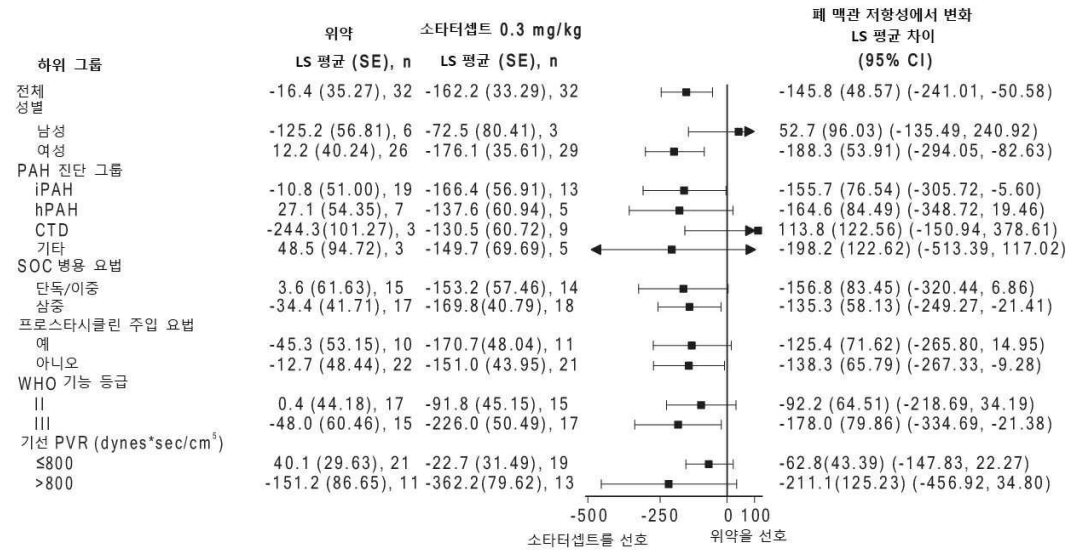
도면8a



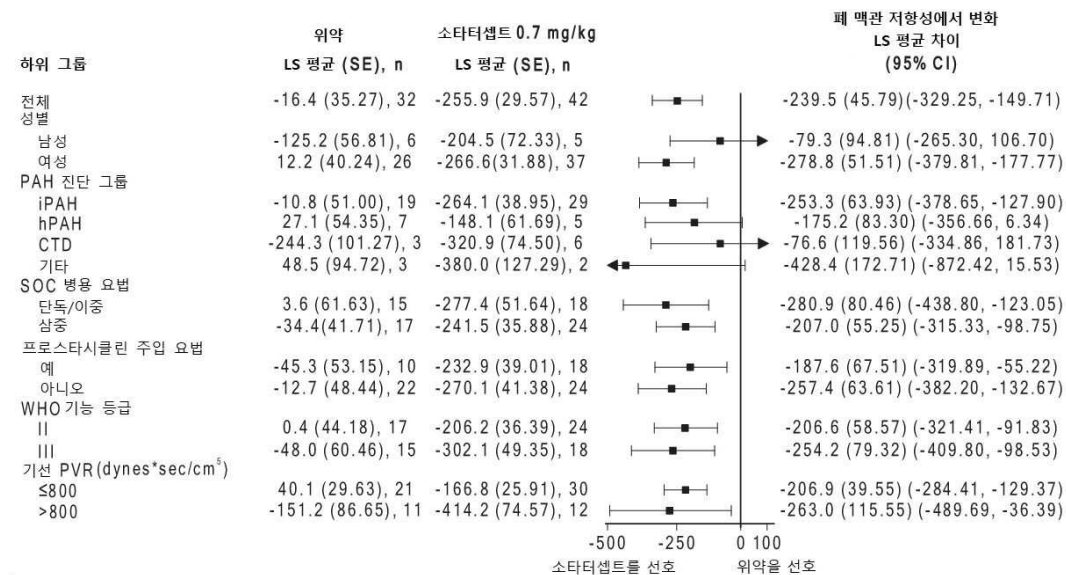
도면8b



도면8c



도면8d



도면9a

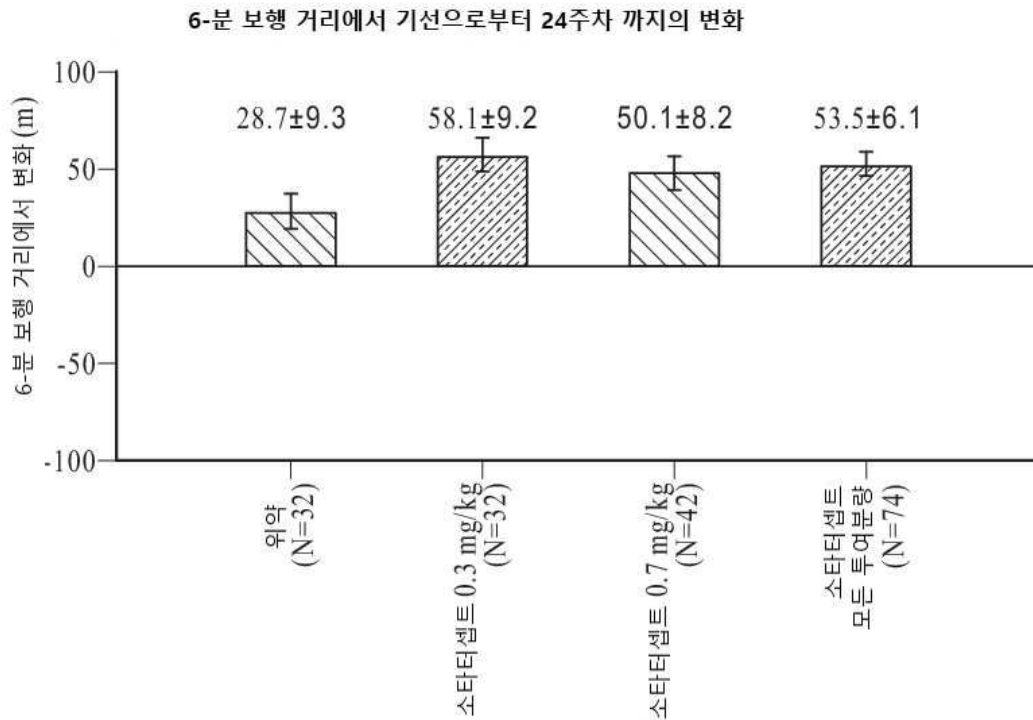
종점	위약 (N=32)				소타타셉트 0.3 mg/kg (N=32)				소타타셉트 0.7 mg/kg (N=42)				소타타셉트 모든 투여분량 (N=74)			
	LS 평균 변화	LS 평균 변화	LS 평균 차이 (95% CI)	p 값 †	LS 평균 변화	LS 평균 차이 (95% CI)	p 값 †	LS 평균 변화	LS Mean Difference (95% CI)	p 값 †	LS 평균 변화	LS Mean Difference (95% CI)	p 값 †	LS 평균 변화	LS Mean Difference (95% CI)	p 값 †
폐 맥관 저항성 -dyn·s/cm 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	-215.2±22.4	-198.9 (-281.5, -116.3)	<0.001	-215.2±22.4	-198.9 (-281.5, -116.3)	<0.001
mPAP-mmHg	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	-10.5±1.1	-11.1 (-14.9, -7.3)	<0.001	-10.5±1.1	-11.1 (-14.9, -7.3)	<0.001
mRAP-mmHg	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	-1.4±0.5	-2.0 (-3.8, -0.3)	0.03	-1.4±0.5	-2.0 (-3.8, -0.3)	0.03
CO-L/min	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	0.1±0.1	-0.2 (-0.7, 0.2)	0.29	0.1±0.1	-0.2 (-0.7, 0.2)	0.29
CI-L/min/m 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	0.1±0.1	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.39	0.1±0.1	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.39
mPAWP-mmHg	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	-0.2±0.5	-0.4 (-2.0, 1.2)	0.65	-0.2±0.5	-0.4 (-2.0, 1.2)	0.65
NT-proBNP-pg/mL	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)	—	-462.4±101.4	-772.1 (-1125.2, -419.1)	—	-462.4±101.4	-772.1 (-1125.2, -419.1)	—
개선된 WHO 기능 등급	4(12.5)	—	10(31.3)	0.09	—	7(16.7)	0.58	—	17(23.0)	—	—	—	—	—	—	—

도면9b

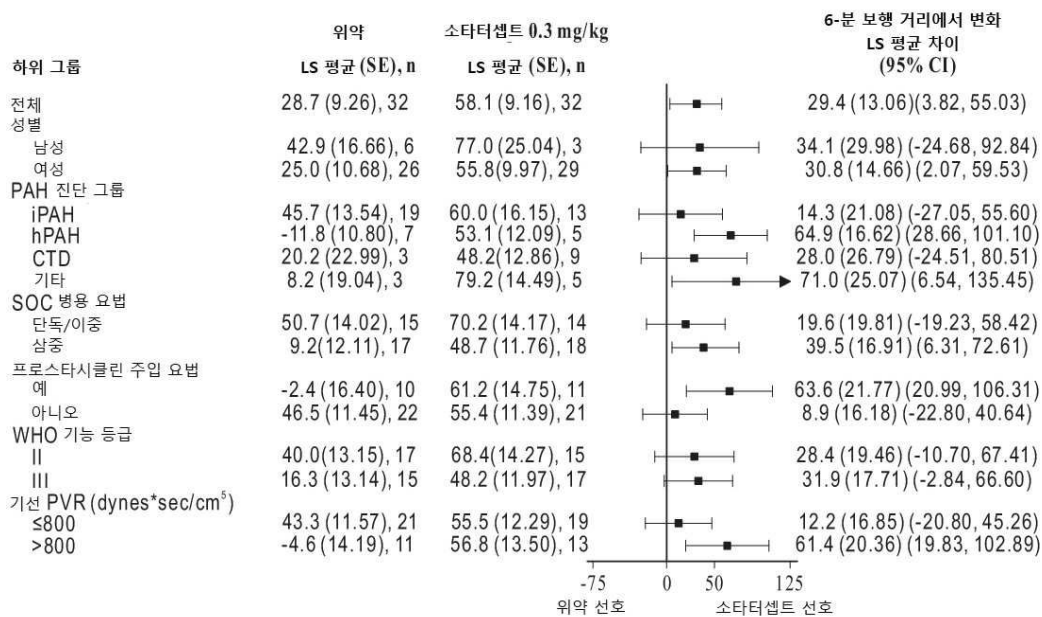
기선에서부터 수 (%)											
6-분 보행 거리 -m											
평균 분석†	28.7±9.3	58.1±9.2	29.4 (3.8, 55.0)	0.02	50.1±8.2	21.4 (-2.8, 45.7)	0.08	53.5±6.1	24.9 (3.1, 46.6)	—	—
	증양값 변화 예상치	증양값 변화 예상치	Hodges- Lehmann 위치 변위 (80% CI)	Wilcoxon p 값	증양값 변화 예상치	Hodges- Lehmann 위치 변위 (80% CI)	Wilcoxon p 값	증양값 변화 예상치	Hodges- Lehmann 위치 변위 (80% CI)	Wilcoxon p 값	—
증양값 분석‡	14.5	54.3	—	33.6	—	—	52.1	—	—	—	—
임상적 악화											
	위약 (N=32)	소타타셉트 0.3 mg/kg (N=32)	소타타셉트 0.7 mg/kg (N=42)	소타타셉트 모든 투여분량 (N=74)							
사건의 총 수§	3	0	4	4							
사건이 발생된 대상자의 총 수 (%)	2(6.3)	0(0.0)	1(2.4)	1(1.4)							

* - 값은 누락 데이터를 다루기 위한 표준 다중 전가와 함께 평가가능한 세트에서 최소-제곱 평균 ±SE를 의미한다. 모든 투여분량에는 0.1mg/kg 소타타셉트 그룹이 내포된다.
† P값은 WHO 기능 등급 및 기선 값 공변량을 이용하여 위약과 비교하였을 때, 기선에서부터 24주 시점까지 변화의 공변량 분석을 이용하여 산출되었다.
‡ shapiro-wilk 정상성 테스트는 통계학적으로 유의미적이며(P=0.0157), 이것은 6-분 보행 거리에서 사행도(skewness)를 의미한다는 것을 나타낸다. 비-매개변수 민감도 분석으로, 정중값 분석은 Hodges-Lehmann 정중값 위치 변위, 이와 함께 공변량으로써 등급화된 Wilcoxon p-값, 기선 WHO 기능 등급, 기선 값을 이용하여 수행되었다. 정중값 변화 예측은 평가가능한 세트에서 부가된 데이터세트에 걸쳐 정중 변화의 평균을 지칭한다.
§Kaplan-Meier로부터 예측
신뢰 구간은 다중성에 대해 조정되지 않았고, 최종 치료 효과를 추론하는데 이용될 수 없다
CI: 심장 지수; CO: 심장 박출량; mPAP: 평균 폐 동맥압; mPAWP: 평균 폐 동맥 재기압; mRAP: 평균 우측 동맥압; NT-proBNP: N-말단 전-뇌 영양요구성 펩티드; WHO: 세계 보건 기구

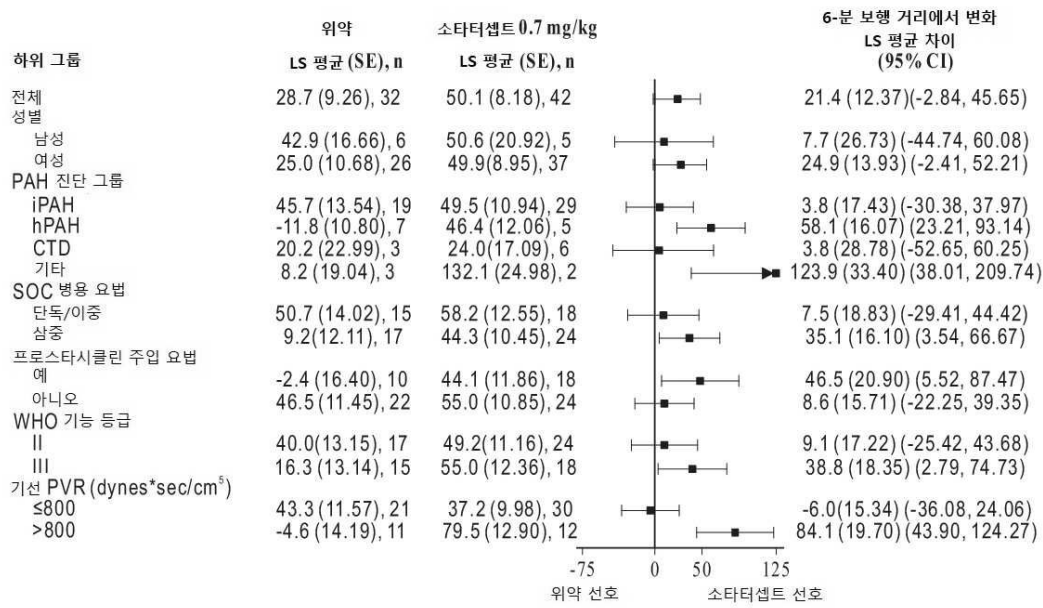
도면10a



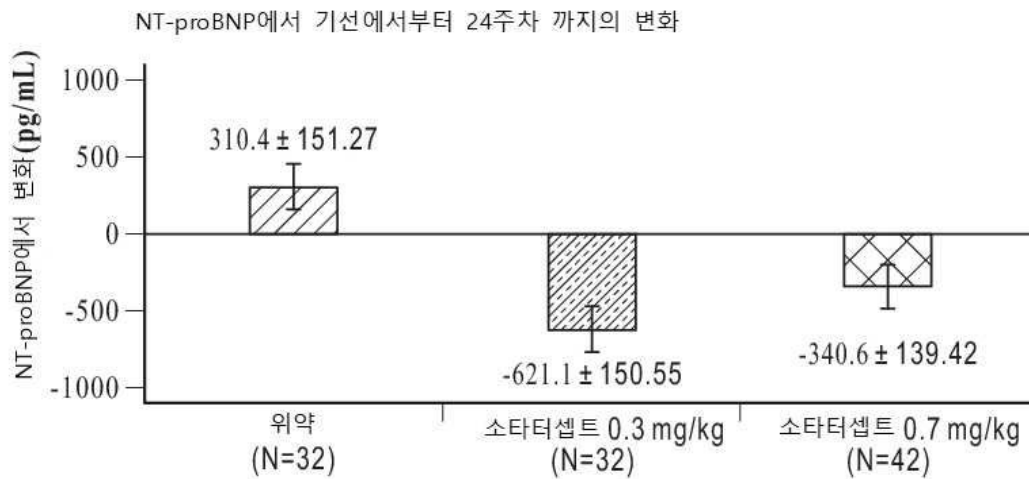
도면10b



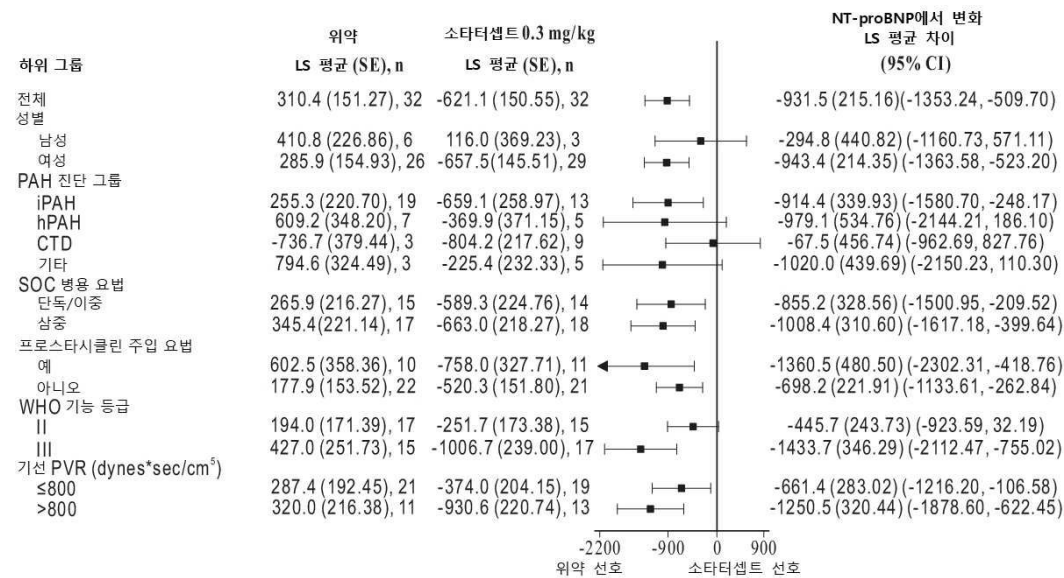
도면10c



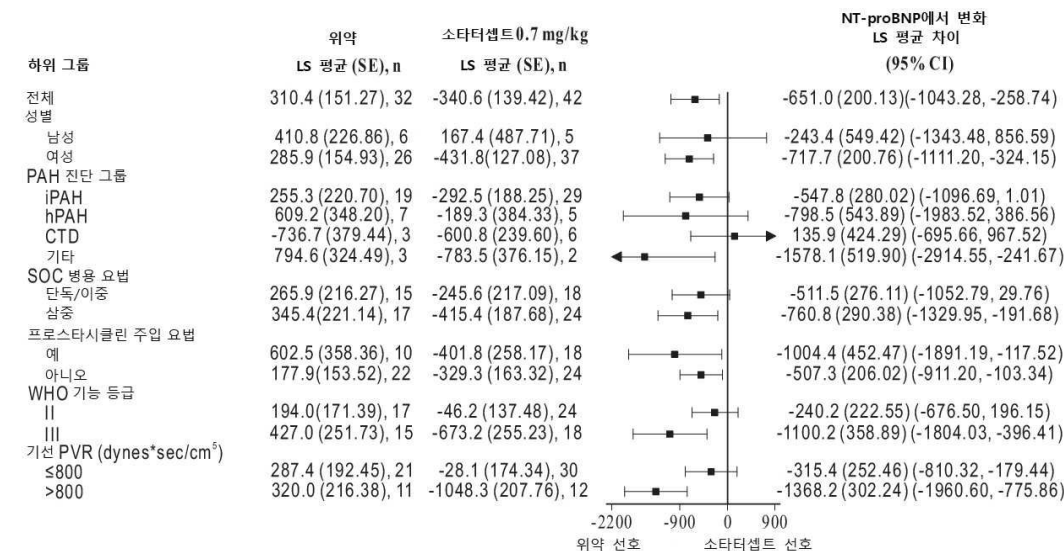
도면11a



도면11b



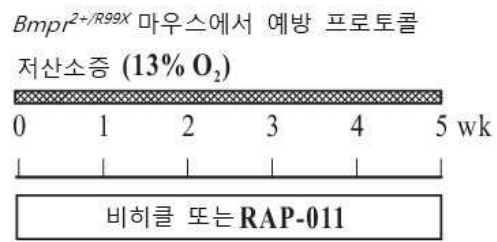
도면11c



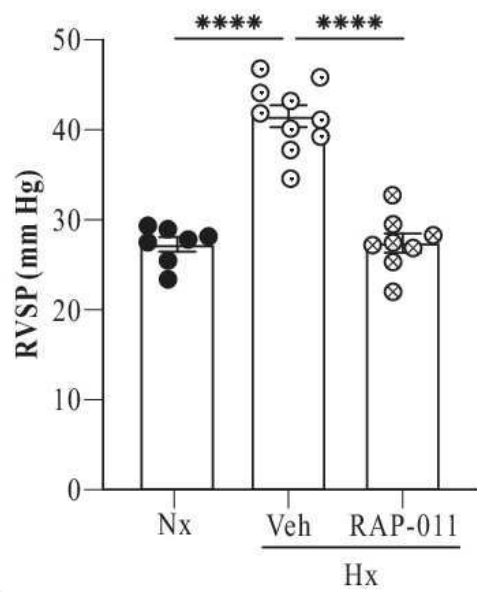
도면12

척도	위약 (N=32)		소타타셉트 0.3 mg/kg (N=32)			소타타셉트 0.7 mg/kg (N=42)			소타타셉트 모든 투여분량 (N=74)		
	기전	LS 평균 변화	기전	LS 평균 변화	LS 평균 차이 (95%CI)	기전	LS 평균 변화	LS 평균 차이 (95%CI)	기전	LS 평균 변화	LS 평균 차이 (95%CI)
TAPSE (cm)	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)

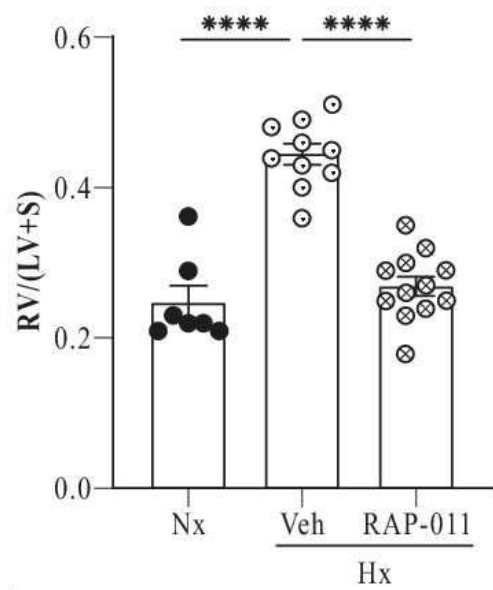
도면13a



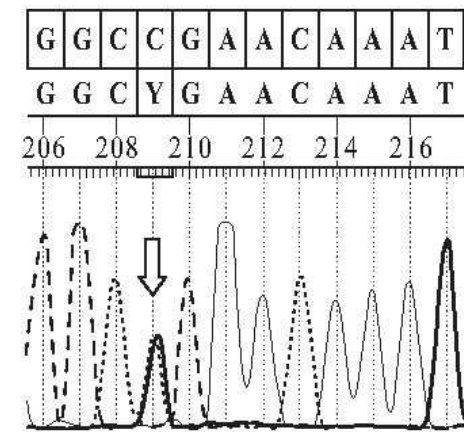
도면13b



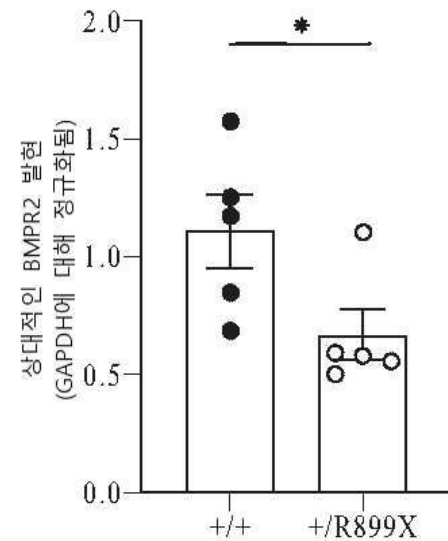
도면13c



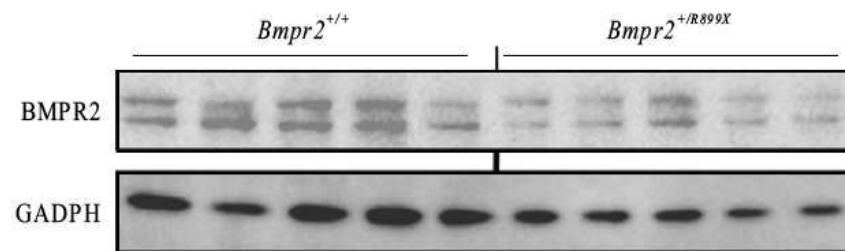
도면13d



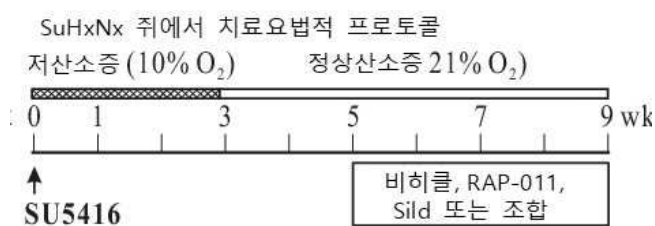
도면13e



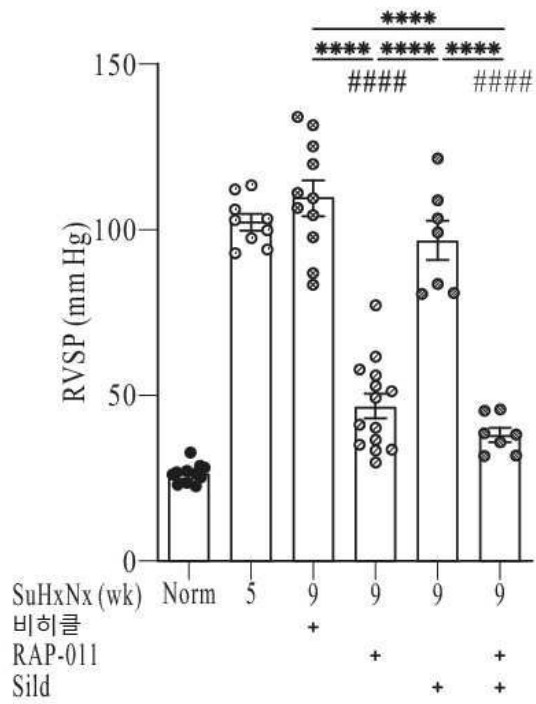
도면13f



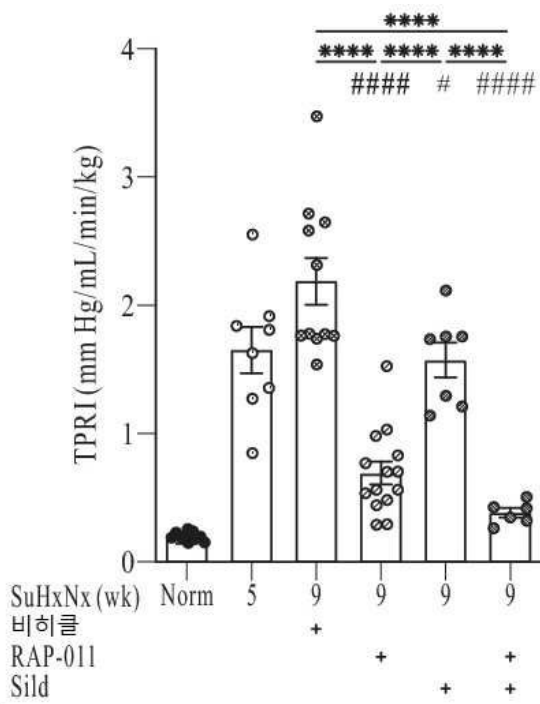
도면14a



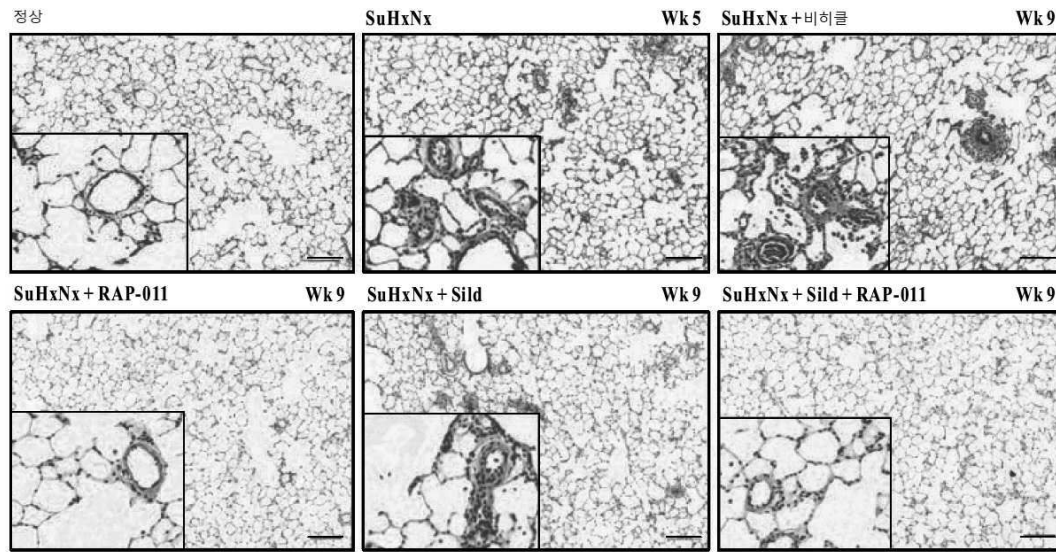
도면14b



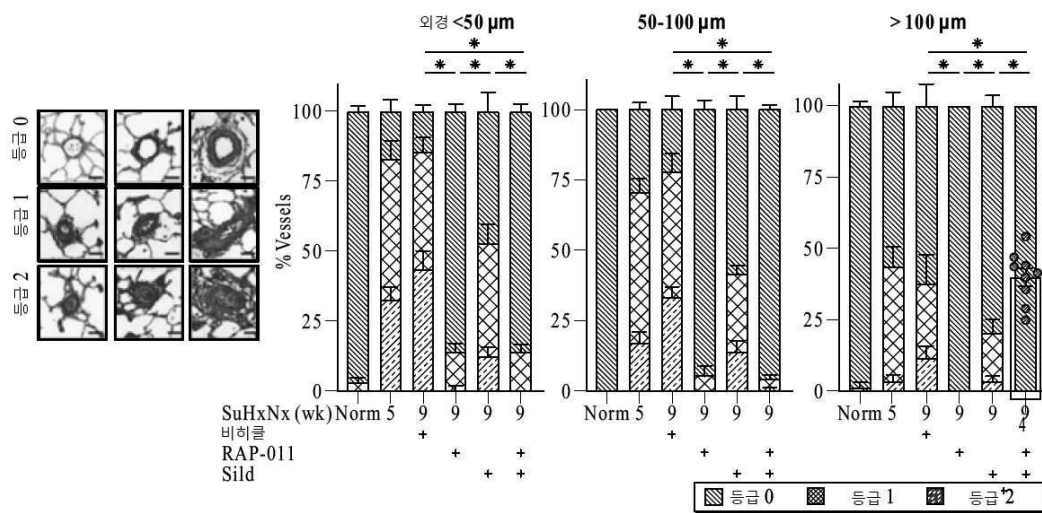
도면14c



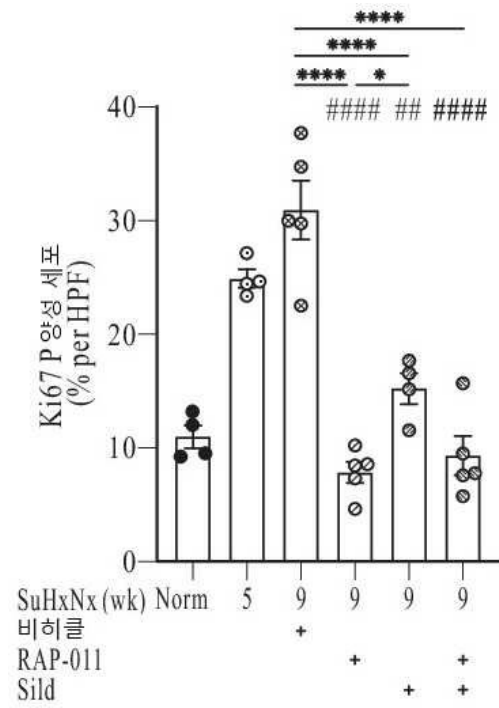
도면14d



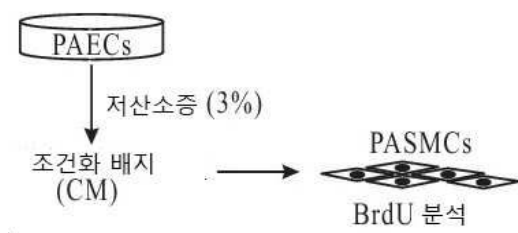
도면14e



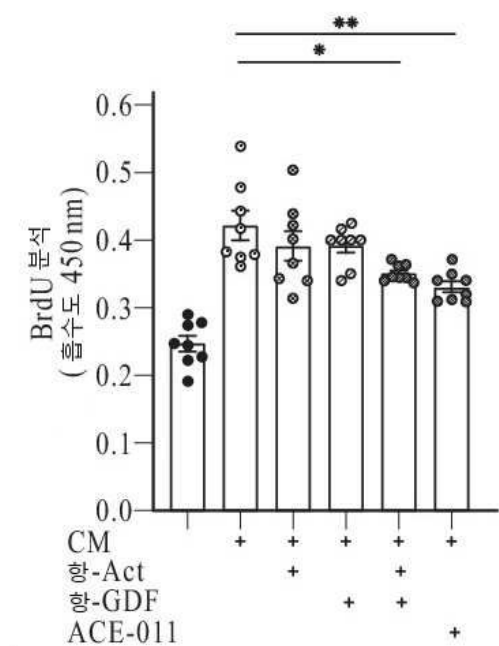
도면15a



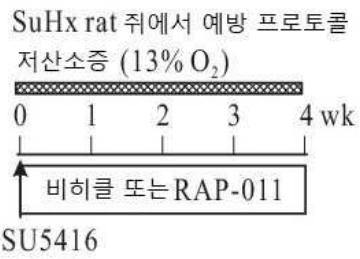
도면15b



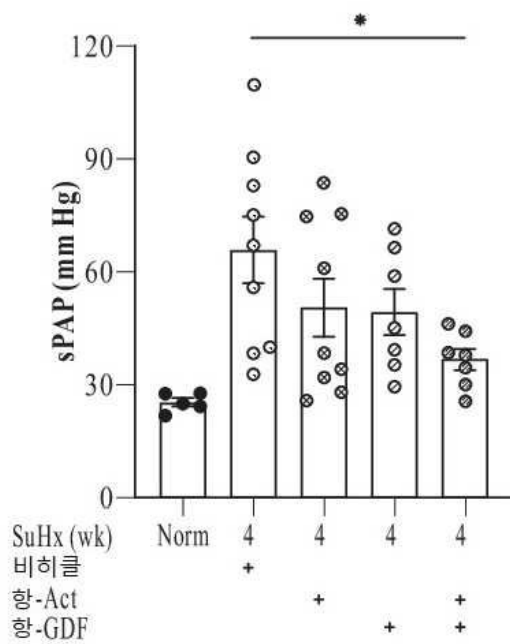
도면15c



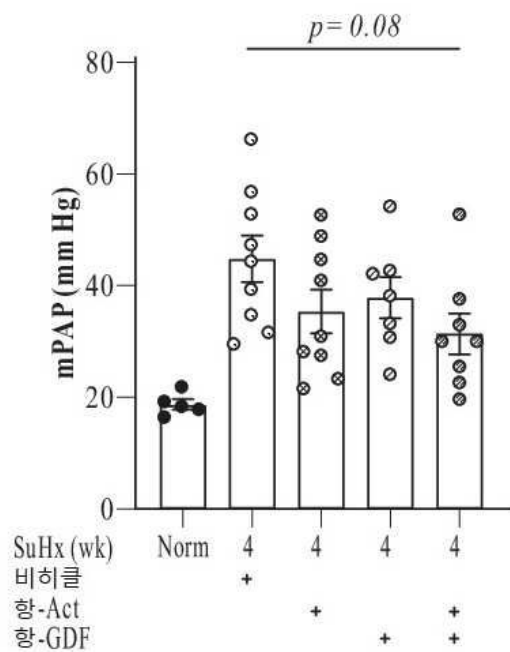
도면15d



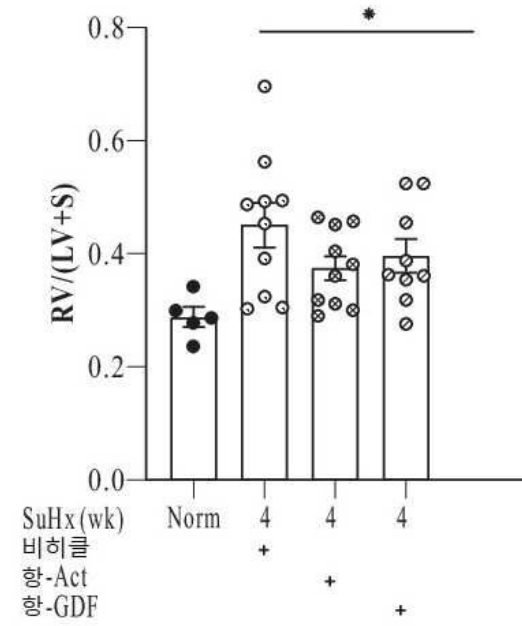
도면15e



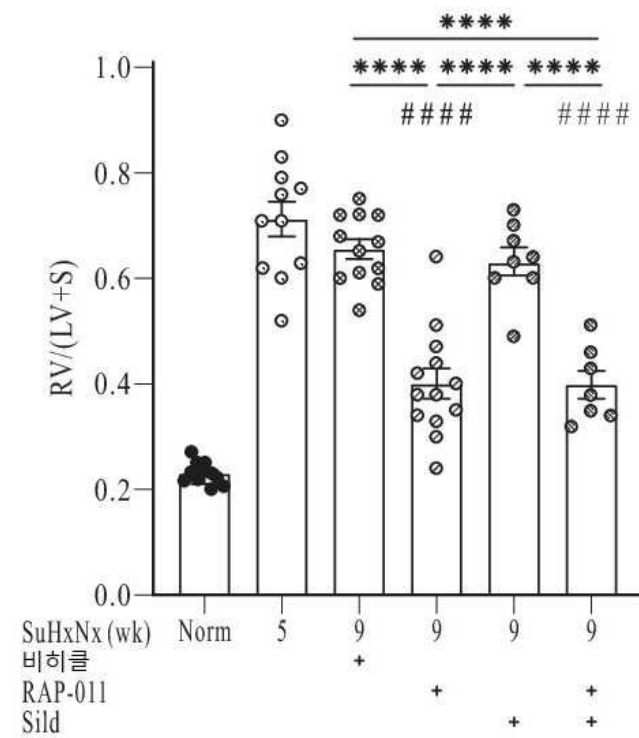
도면15f



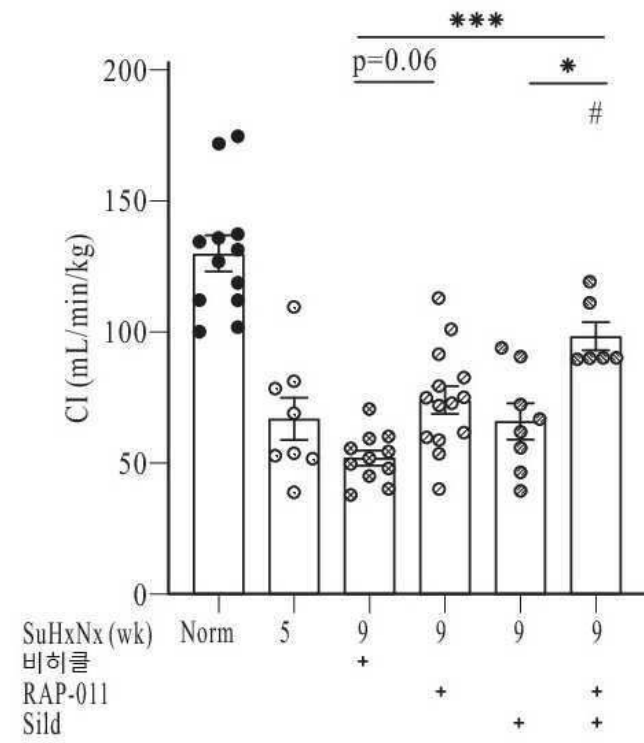
도면15g



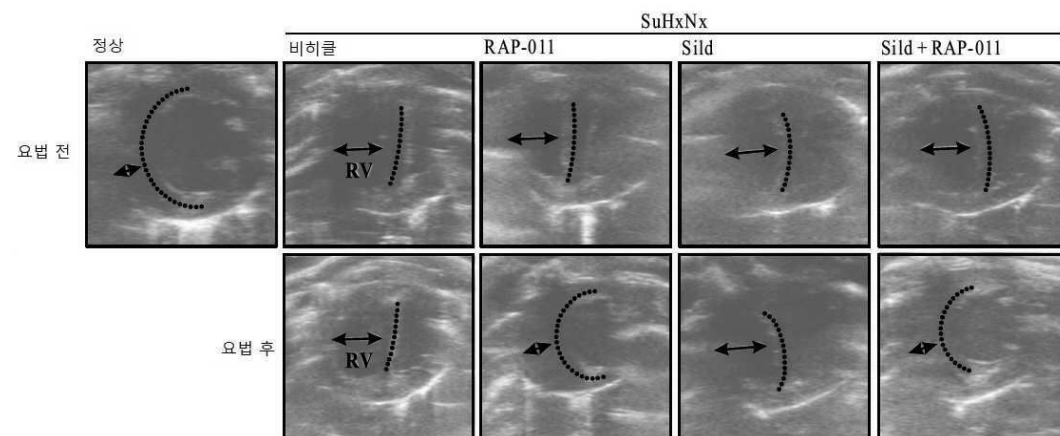
도면16a



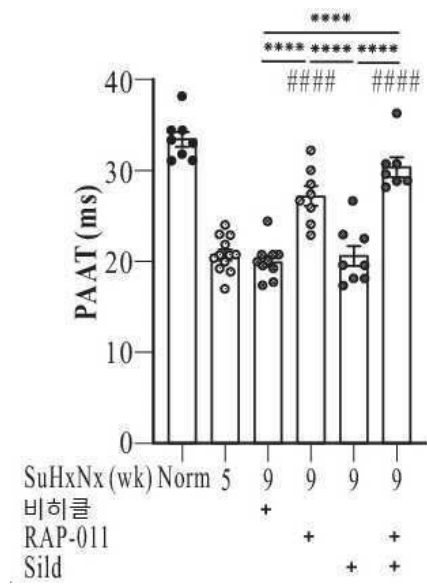
도면16b



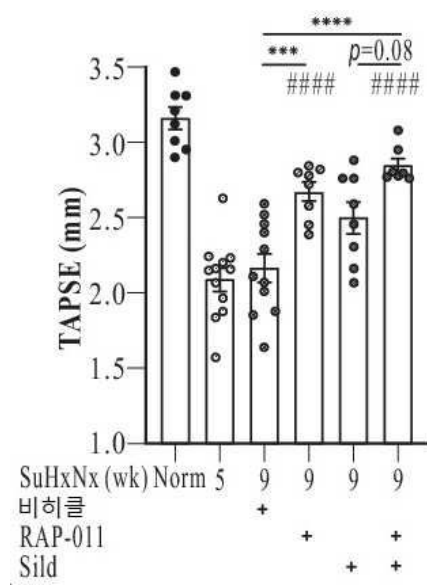
도면16c



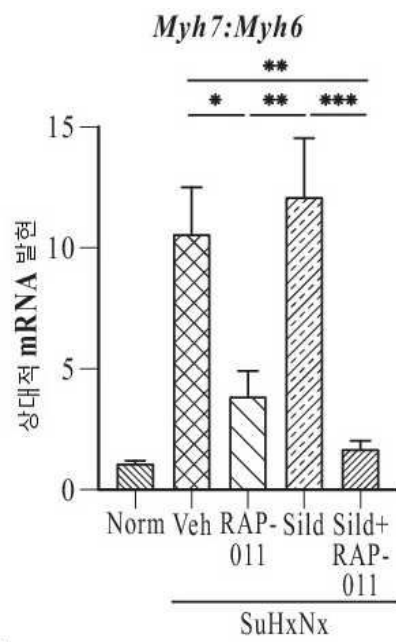
도면16d



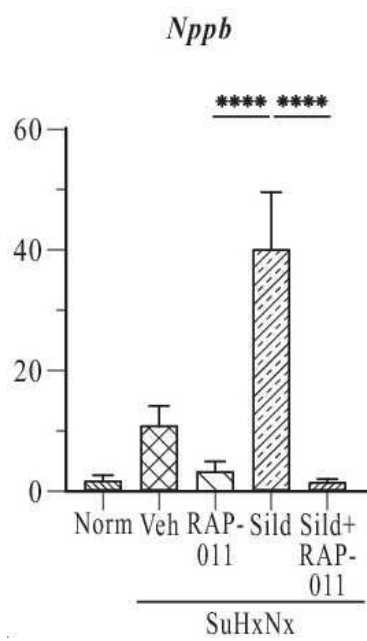
도면16e



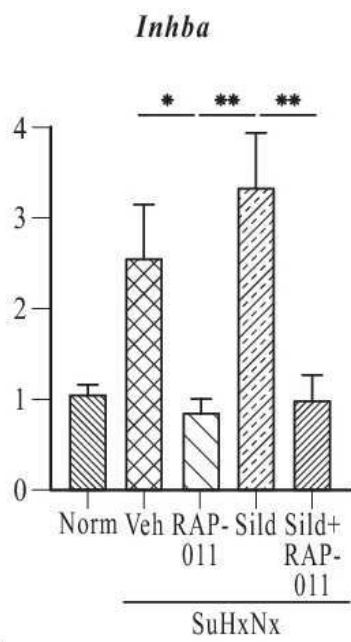
도면16h



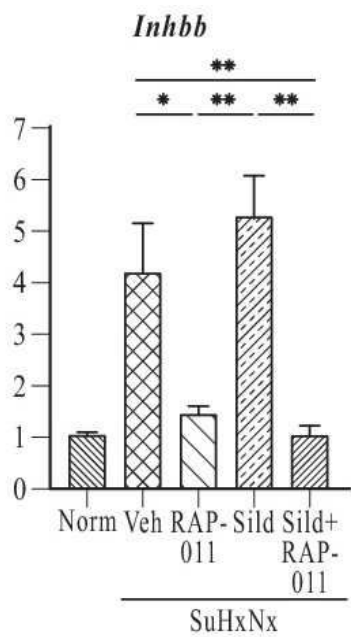
도면16i



도면16j



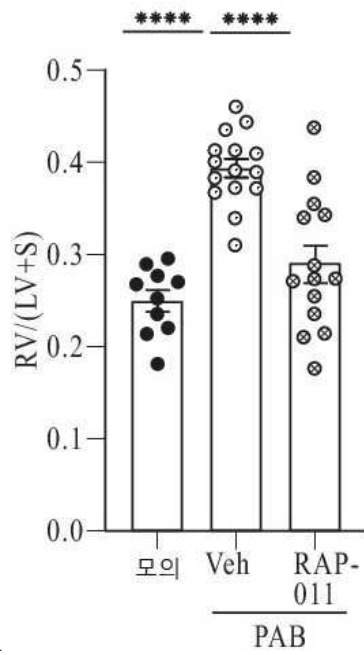
도면16k



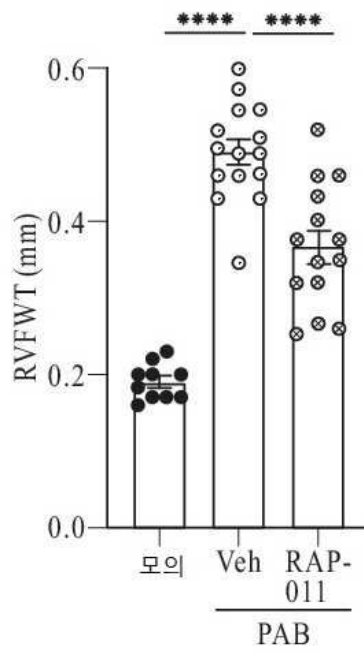
도면17a



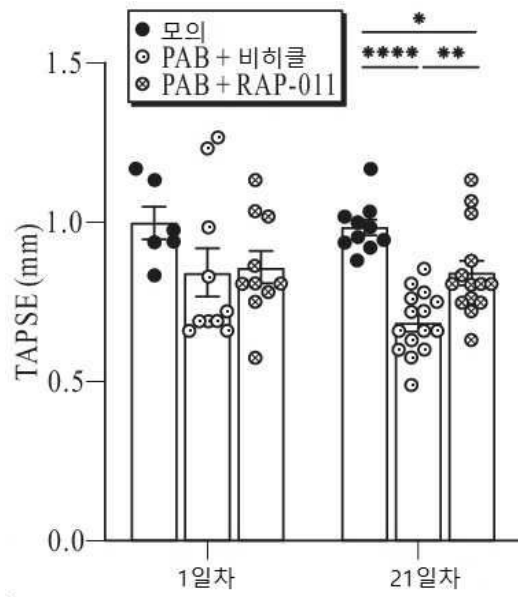
도면17b



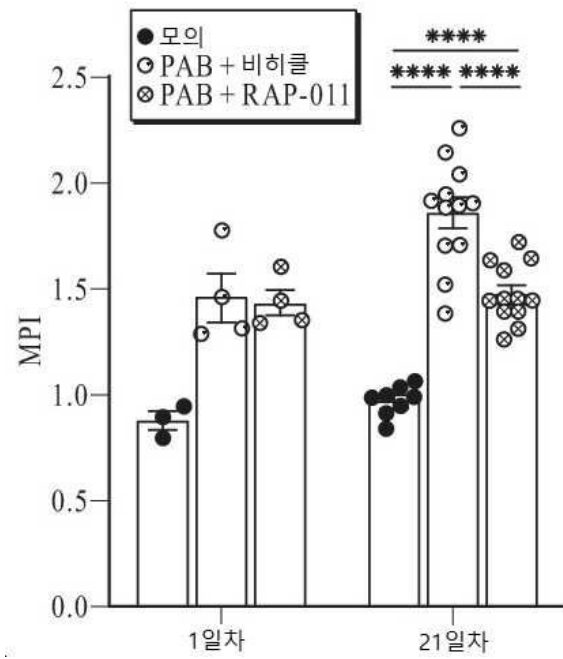
도면17c



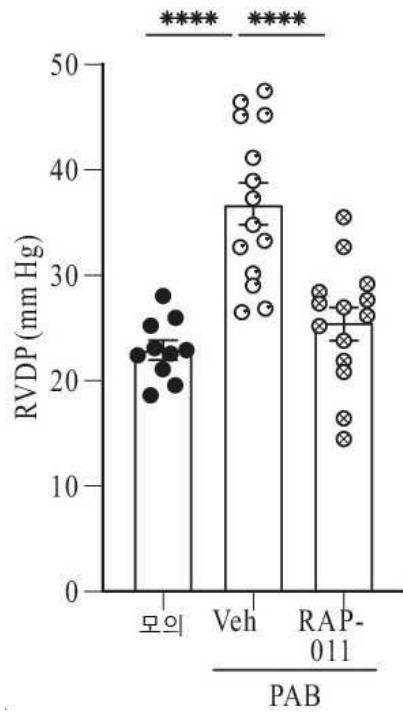
도면17d



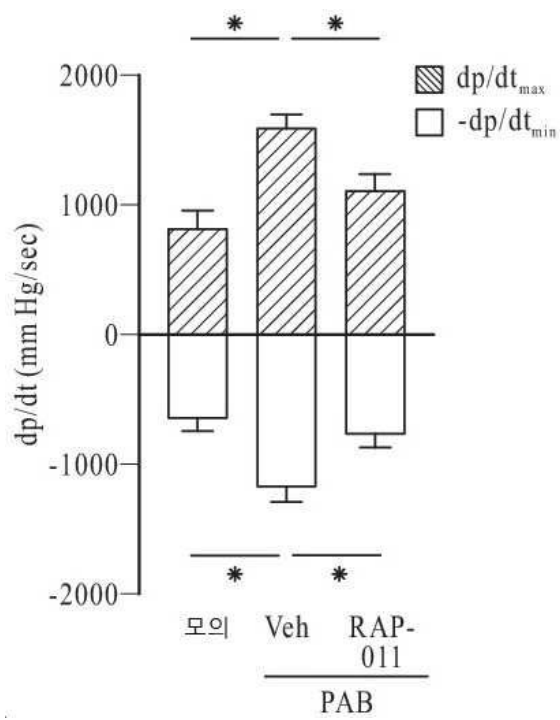
도면17e



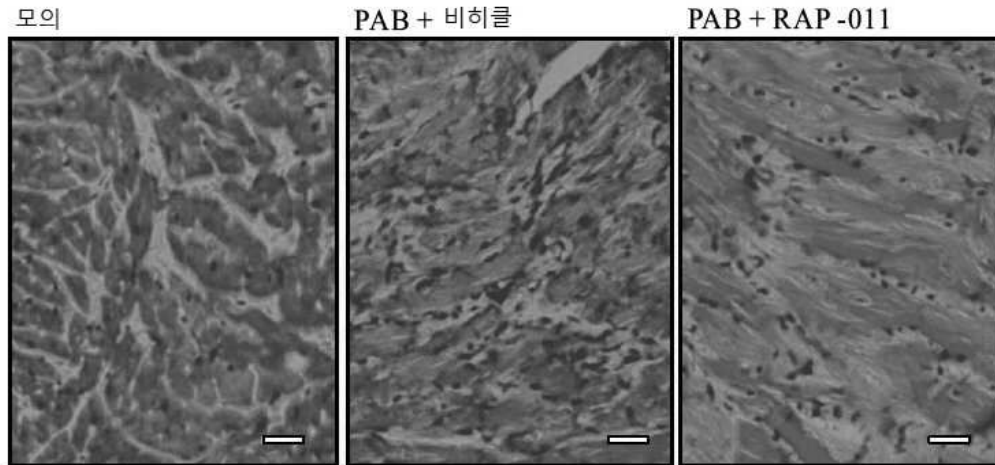
도면17f



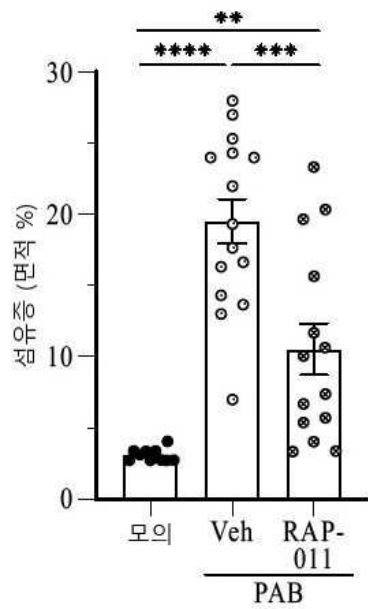
도면17g



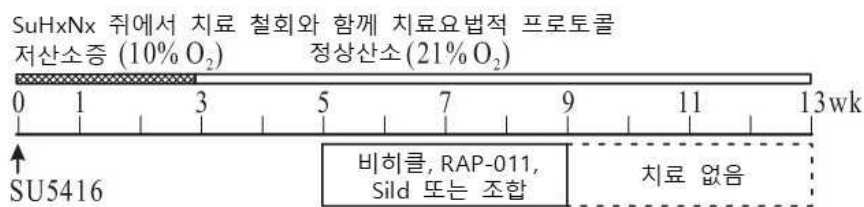
도면17h



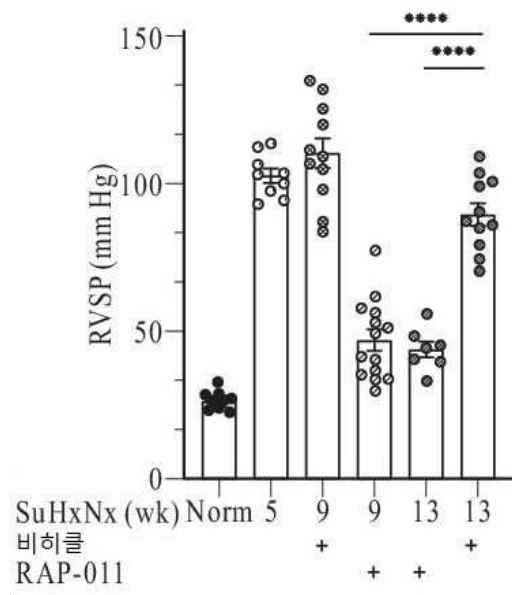
도면17i



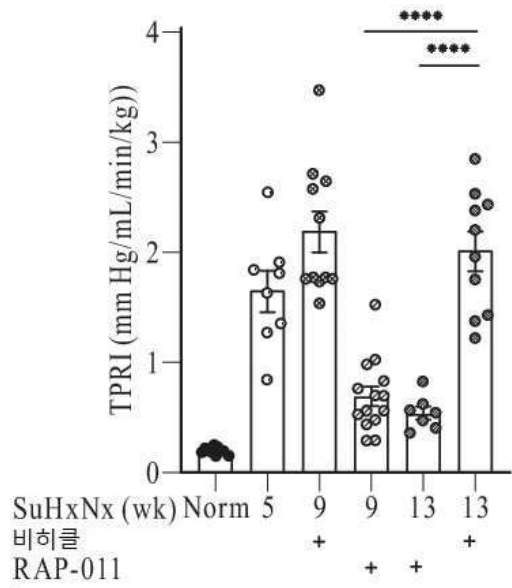
도면18a



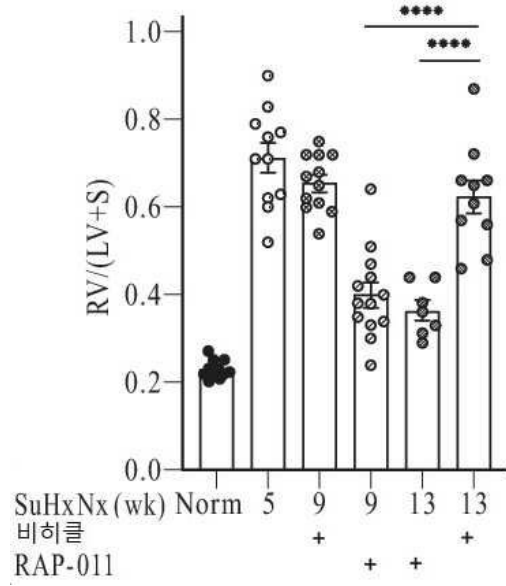
도면18b



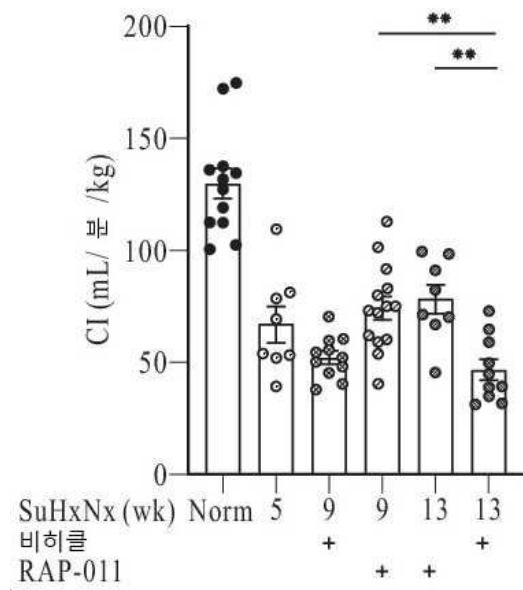
도면18c



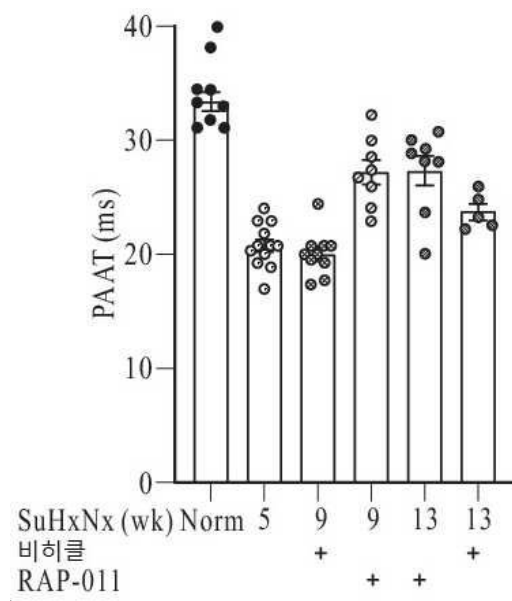
도면18d



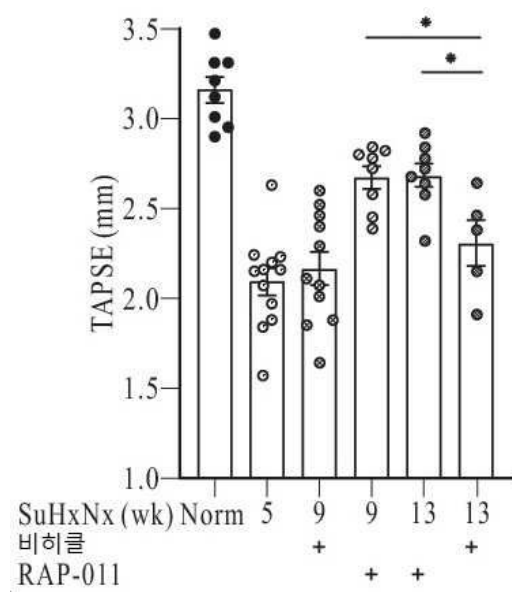
도면18e



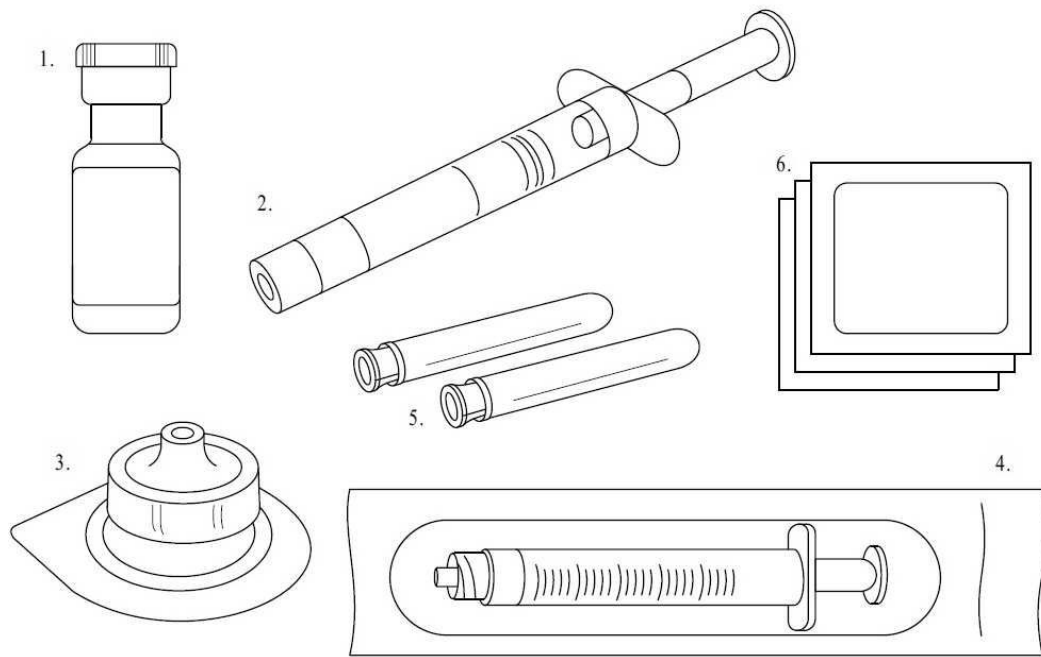
도면18f



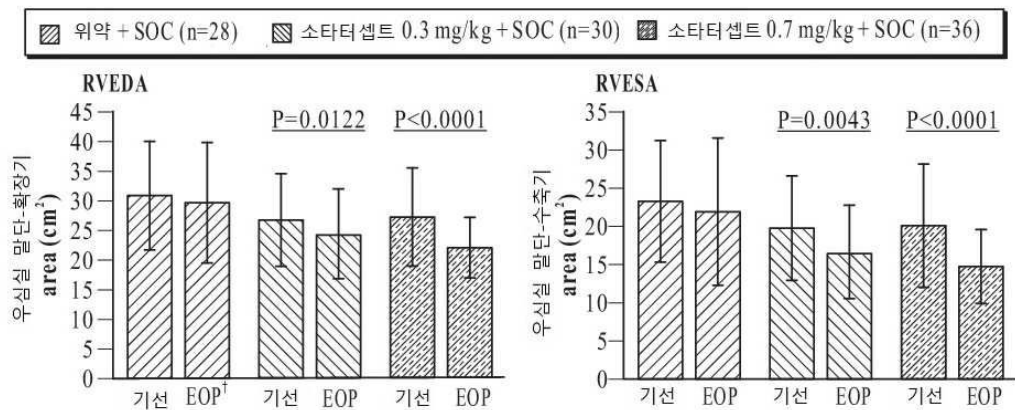
도면18g



도면19



도면20



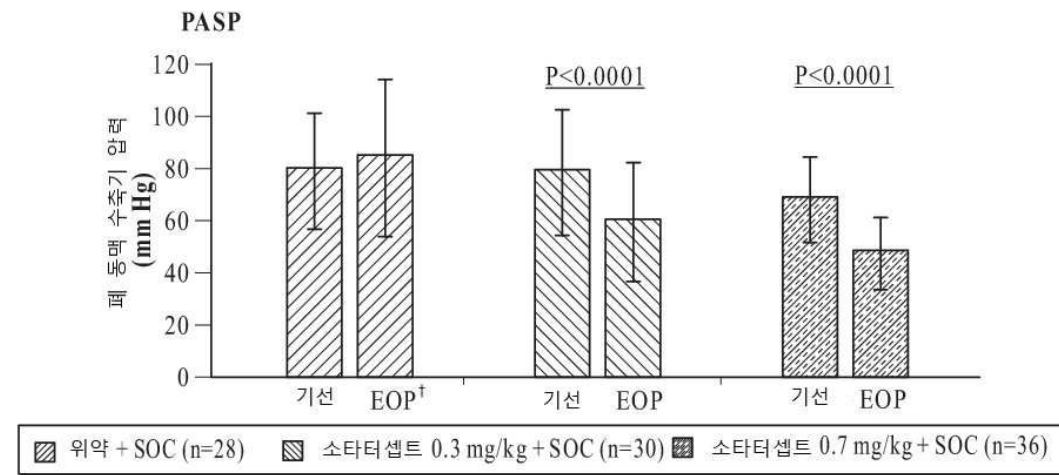
도. 20A

도. 20B

	위약 + SOC*	소타타셉트 0.3 mg/kg + SOC			소타타셉트 0.7 mg/kg + SOC		
종점	LS 평균 [‡]	LS 평균	LS 평균 차이 (95% CI)	P 값	LS 평균	LS 평균 차이 (95% CI)	P 값
RVEDA (cm²)	-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 (cm²)	-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

도. 20C

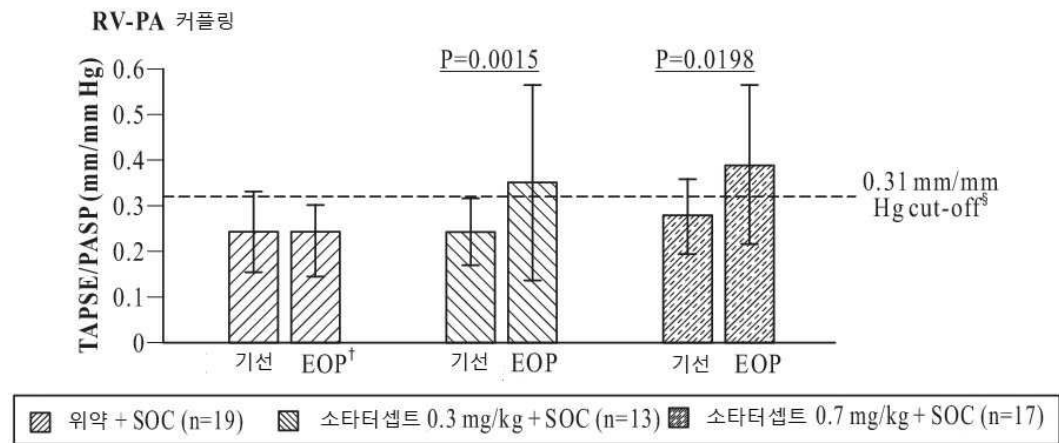
도면21a



도면21b

	위약 + SOC	소타타셉트 0.3 mg/kg + SOC			소타타셉트 0.7 mg/kg + SOC		
종점, n	LS mean, n [†]	LS 평균, n	LS 평균 차이 (95% CI)	P 값	LS 평균, n	LS 평균 차이 (95% CI)	P 값
PASP(mm Hg), 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

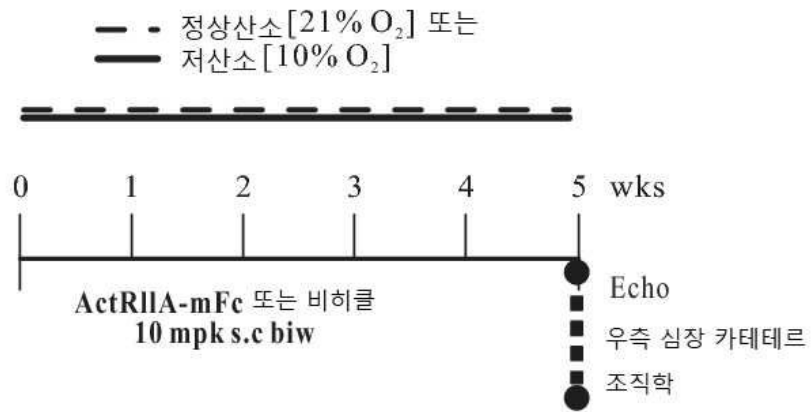
도면22a



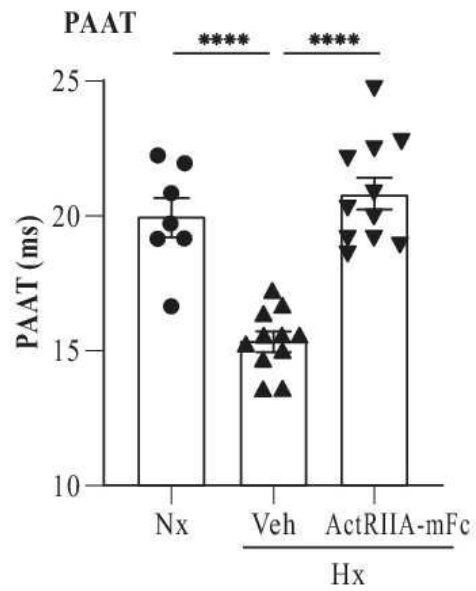
도면22b

	위약 + SOC	소타타셉트 0.3 mg/kg + SOC			소타타셉트 0.7 mg/kg + SOC		
종점	LS mean [†]	LS 평균	LS 평균 차이 (95% CI)	P 값	LS 평균	LS 평균 차이 (95% CI)	P 값
RV-PA 커플링 (mm/mm Hg)	-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

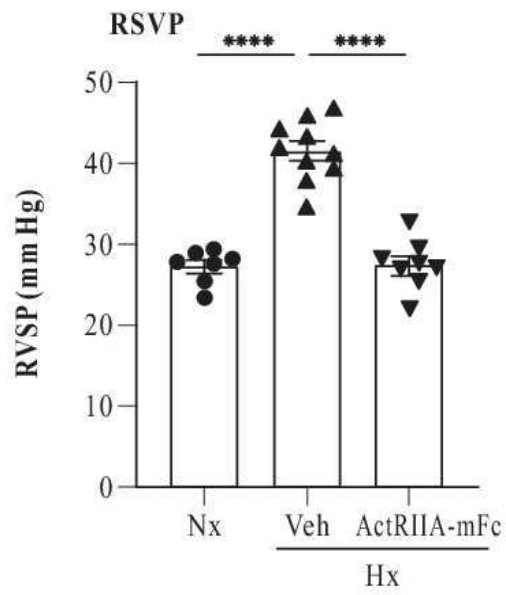
도면23a



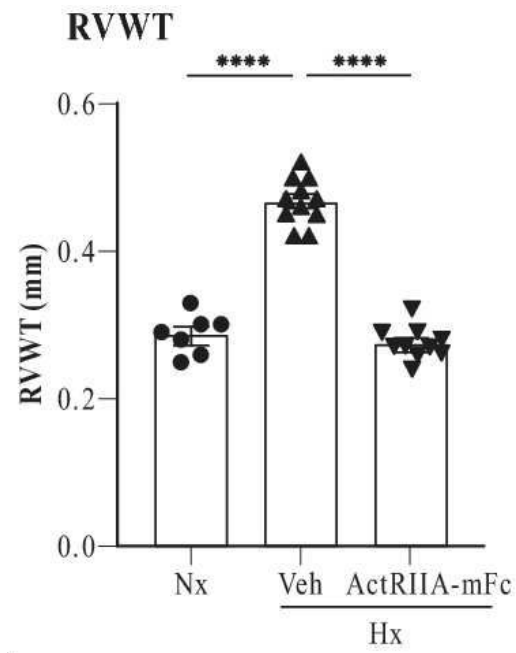
도면23b



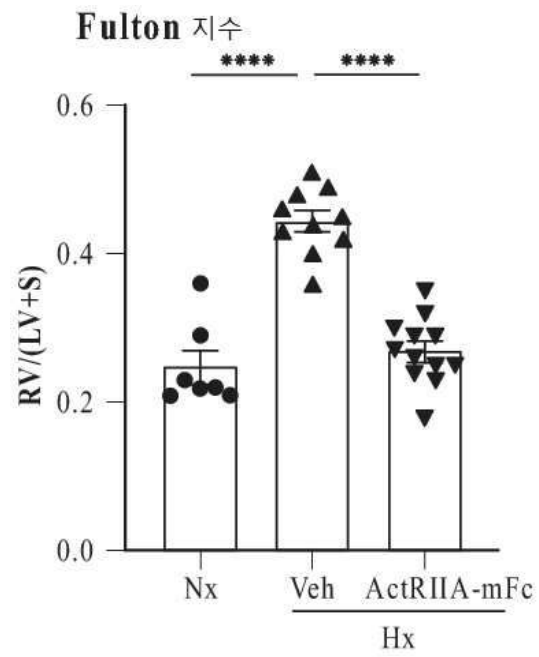
도면23c



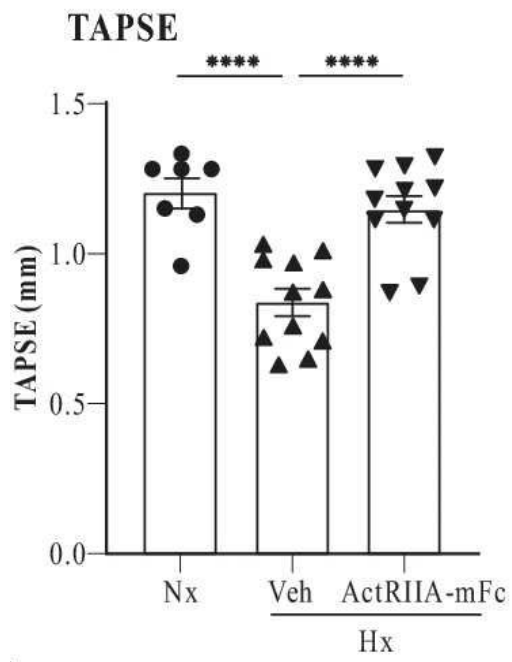
도면23d



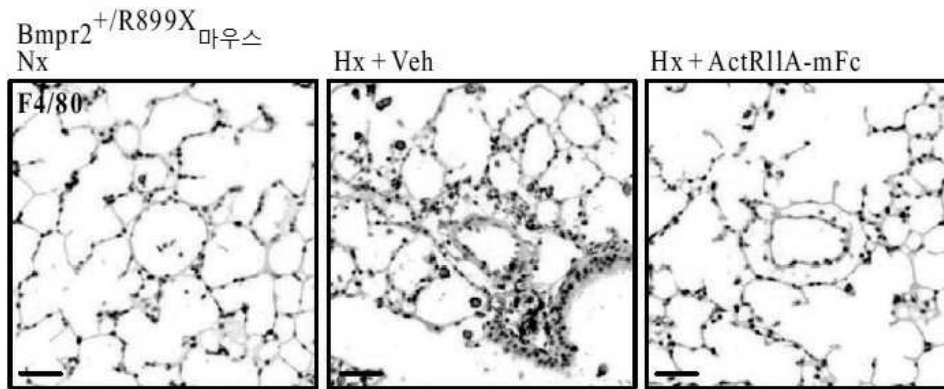
도면23e



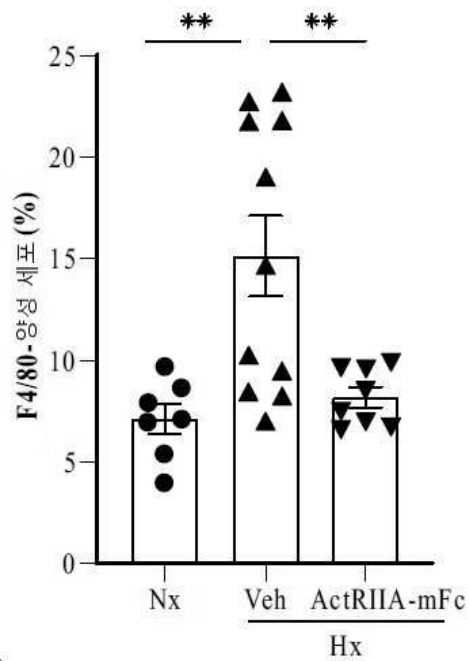
도면23f



도면24a



도면24b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ACCELERON PHARMA INC.

<120> ACTRII PROTEINS AND USES THEREOF

<130> 1848179-148-W01

<140> PCT/US2021/038482

<141> 2021-06-22

<150> 63/188,141

<151> 2021-05-13

<150> 63/112,513

<151> 2020-11-11

<150> 63/084,409

<151> 2020-09-28

<150> 63/042,722

<151> 2020-06-23

<160> 44

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 513

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Ala Ala Ala Lys Leu Ala Phe Ala Val Phe Leu Ile Ser Cys

1 5 10 15

Ser Ser Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe

20 25 30

Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu

35 40 45

Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp

50 55 60

Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu

65 70 75 80

Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp

85 90 95

Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu

100 105 110

Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn

115 120 125

Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Tyr Tyr Asn Ile Leu Leu Tyr Ser Leu

130 135 140

Val Pro Leu Met Leu Ile Ala Gly Ile Val Ile Cys Ala Phe Trp Val

145 150 155 160

Tyr Arg His His Lys Met Ala Tyr Pro Pro Val Leu Val Pro Thr Gln

165	170	175	
Asp Pro Gly Pro Pro Pro Pro Ser Pro Leu Leu Gly Leu Lys Pro Leu			
180	185	190	
Gln Leu Leu Glu Val Lys Ala Arg Gly Arg Phe Gly Cys Val Trp Lys			
195	200	205	
Ala Gln Leu Leu Asn Glu Tyr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Ile Gln			
210	215	220	
Asp Lys Gln Ser Trp Gln Asn Glu Tyr Glu Val Tyr Ser Leu Pro Gly			
225	230	235	240
Met Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Ile Gly Ala Glu Lys Arg Gly			
245	250	255	
Thr Ser Val Asp Val Asp Leu Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Glu Lys			
260	265	270	
Gly Ser Leu Ser Asp Phe Leu Lys Ala Asn Val Val Ser Trp Asn Glu			
275	280	285	
Leu Cys His Ile Ala Glu Thr Met Ala Arg Gly Leu Ala Tyr Leu His			
290	295	300	
Glu Asp Ile Pro Gly Leu Lys Asp Gly His Lys Pro Ala Ile Ser His			
305	310	315	320
Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Val Leu Leu Lys Asn Asn Leu Thr Ala			
325	330	335	
Cys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Leu Lys Phe Glu Ala Gly Lys Ser			
340	345	350	
Ala Gly Asp Thr His Gly Gln Val Gly Thr Arg Arg Tyr Met Ala Pro			
355	360	365	
Glu Val Leu Glu Gly Ala Ile Asn Phe Gln Arg Asp Ala Phe Leu Arg			
370	375	380	
Ile Asp Met Tyr Ala Met Gly Leu Val Leu Trp Glu Leu Ala Ser Arg			
385	390	395	400
Cys Thr Ala Ala Asp Gly Pro Val Asp Glu Tyr Met Leu Pro Phe Glu			
405	410	415	

Glu Glu Ile Gly Gln His Pro Ser Leu Glu Asp Met Gln Glu Val Val
420 425 430
Val His Lys Lys Lys Arg Pro Val Leu Arg Asp Tyr Trp Gln Lys His
435 440 445
Ala Gly Met Ala Met Leu Cys Glu Thr Ile Glu Glu Cys Trp Asp His
450 455 460

Asp Ala Glu Ala Arg Leu Ser Ala Gly Cys Val Gly Glu Arg Ile Thr
465 470 475 480
Gln Met Gln Arg Leu Thr Asn Ile Ile Thr Thr Glu Asp Ile Val Thr
485 490 495
Val Val Thr Met Val Thr Asn Val Asp Phe Pro Pro Lys Glu Ser Ser
500 505 510
Leu

<210> 2

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn

1 5 10 15
Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly
20 25 30
Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser
35 40 45
Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
50 55 60
Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65 70 75 80
Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr
85 90 95
Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro

100 105 110

Lys Pro Pro

115

<210> 3

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 3

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly

20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr

85 90 95

Phe Pro Glu Met

100

<210> 4

<211> 1539

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atgggagctg ctgcaaagtt ggcgtttgcc gtctttctta tctcctgttc ttcaggtgct	60
atacttggtg gatcagaaac tcaggagtgt cttttcttta atgctaattg ggaaaaagac	120
agaaccaatc aaactgggtg tgaaccgtgt tatggtgaca aagataaacg gcggcattgt	180

ttgtctacct ggaagaatat ttctggttcc attgaaatag tgaacaagg ttgttggtg 240
 gatgatata actgctatga caggactgat tgtgtagaaa aaaaagacag ccctgaagta 300
 tatttttgtt gctgtgaggg caatatgtgt aatgaaaagt tttcttattt tccggagatg 360
 gaagtcacac agcccacttc aaatccagtt acacctaagc caccctatta caacatcctg 420
 ctctattcct tgggtgccact tatgttaatt gcggggattg tcatttgtgc attttgggtg 480
 tacaggcatc acaagatggc ctaccctcct gtacttggtc caactcaaga cccaggacca 540
 cccccacctt ctccattact aggtttgaaa ccactgcagt tattagaagt gaaagcaagg 600

 ggaagatttg gttgtgtctg gaaagcccag ttgcttaacg aatatgtggc tgtcaaaata 660
 ttccaatac aggacaaaca gtcatggcaa aatgaatagc aagtctacag ttgcctgga 720
 atgaagcatg agaacatatt acagttcatt ggtgcagaaa aacgaggcac cagtgttgat 780
 gtggatcttt ggctgatcac agcatttcat gaaaagggtt cactatcaga ctttcttaag 840
 gctaattgtg tctcttgaa tgaactgtgt catattgcag aaacctggc tagaggattg 900
 gcatatttac atgaggatat acctggccta aaagatggc acaaacctgc catatctcac 960
 agggacatca aaagtaaaaa tgtgctgttg aaaaacaacc tgacagcttg cattgctgac 1020

 ttgggttg ccttaaaatt tgaggctggc aagtctgcag gcgatacca tggacaggtt 1080
 ggtacccgga ggtacatggc tccagaggta ttagagggtg ctataaactt ccaaagggat 1140
 gcatttttga ggatagatat gtatgcatg ggattagtcc tatgggaact ggcttctcgc 1200
 tgtactgctg catagtgacc tgtagatgaa tacatgttgc catttgagga ggaaattggc 1260
 cagcatccat ctctgaaga catgcaggaa gttgttgtgc ataaaaaaaa gaggcctgtt 1320
 ttaagagatt attggcagaa acatgctgga atggcaatgc tctgtgaaac cattgaagaa 1380
 tgttgggac acgacgcaga agccagggtta tcagctggat gtgtaggtga aagaattacc 1440

 cagatgcaga gactaacaaa tattattacc acagaggaca ttgtaacagt ggtcacaatg 1500
 gtgacaaatg ttgactttcc tccaaagaa tctagtcta 1539

 <210> 5
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 atacttggtg gatcagaaac tcaggagtgt cttttcttta atgctaattg ggaaaaagac 60
 agaaccaatc aaactggtgt tgaaccgtgt tatggtgaca aagataaacg gcggcattgt 120
 ttgtctacct ggaagaatat ttctggttcc attgaaatag tgaacaagg ttgttggtg 180

gatgatatca actgctatga caggactgat tgtgtagaaa aaaaagacag ccctgaagta 240

tatTTTTgtt gctgtgaggg caatatgtgt aatgaaaagt tttcttattt tccggagatg 300

gaagtcacac agcccacttc aaatccagtt acacctaage cacc 345

<210> 6

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly

20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr

85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro

100 105 110

Lys Pro Pro

115

<210> 7

<211> 115

<212> PRT

<213> Ovis aries

<400> 7

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Phe Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Arg Asp Arg Thr Asn Arg Thr Gly Val Glu Ser Cys Tyr Gly

20 25 30
 Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser
 35 40 45
 Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
 50 55 60
 Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Ile Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
 65 70 75 80
 Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Arg Phe Ser Tyr
 85 90 95
 Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro
 100 105 110

Lys Pro Pro

115

<210> 8

<211> 115

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Mole ActRIIA sequence

<400> 8

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn
 1 5 10 15
 Trp Glu Arg Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly
 20 25 30
 Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser
 35 40 45
 Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
 50 55 60
 Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Ile Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
 65 70 75 80
 Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr
 85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro
100 105 110

Lys Ala Pro

115

<210> 9

<211> 115

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 9

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn
1 5 10 15

Trp Glu Arg Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly
20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser
35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Ile Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr
85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro
100 105 110

Lys Pro Pro
115

<210> 10

<211> 115

<212> PRT

<213> Gallus gallus

<400> 10

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn
1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Lys Thr Asn Arg Ser Gly Ile Glu Pro Cys Tyr Gly
 20 25 30
 Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser
 35 40 45
 Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
 50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Asn Asp Cys Ile Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
 65 70 75 80
 Phe Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Arg Phe Phe Tyr
 85 90 95
 Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro
 100 105 110

Lys Pro Pro

115

<210> 11

<211> 225

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 20 25 30
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 35 40 45
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 85 90 95
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 115 120 125
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 145 150 155 160
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 165 170 175
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 180 185 190
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

 195 200 205
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215 220
 Lys
 225
 <210> 12
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 1 5 10 15
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 20 25 30

 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 35 40 45
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 50 55 60
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 65 70 75 80

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
100 105 110

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
115 120 125

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
180 185 190

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 13

<211> 232

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val

50

55

60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 14
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
 1 5 10 15
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 20 25 30
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

35 40 45
 Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro
 50 55 60
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

 65 70 75 80
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 85 90 95
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp
 100 105 110
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 115 120 125
 Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

 130 135 140
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 145 150 155 160
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
 165 170 175
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 180 185 190
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 195 200 205
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn
 210 215 220
 Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 225 230 235 240
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser
 245 250 255
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser

 260 265 270
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 275

<210> 15

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 Leu Ser Leu Gly Lys 225 <210 > 16 <211> 3 <212> PRT <213> Artificial Sequence <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide <400> 16 Gly Gly Gly 1 <210> 17 <211> 4 <212> PRT <213> Artificial Sequence <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide <400> 17 Gly Gly Gly Gly 1 <210> 18 <211> 5 <212> PRT <213> Artificial Sequence <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide <400> 18 Thr Gly Gly Gly Gly 1 <210> 19 <211> 5 <212> PRT	215	220
--	------------	------------

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 19

Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 20

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 20

Thr Gly Gly Gly

1

<210> 21

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 21

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 22

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 23

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 23

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn
1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly
20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser
35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr
85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro
100 105 110

Lys Pro Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
115 120 125

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
130 135 140

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
145 150 155 160

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
165 170 175

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
180 185 190

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

195				200				205							
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
210				215				220							
Leu	Pro	Val	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
225				230				235				240			
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr
245				250				255							
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
260				265				270							
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
275				280				285							
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr
290				295				300							
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe
305				310				315				320			
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys
325				330				335							
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
340															
<210> 24															
<211> 21															
<212> PRT															
<213> Apis sp.															
<400> 24															
Met	Lys	Phe	Leu	Val	Asn	Val	Ala	Leu	Val	Phe	Met	Val	Val	Tyr	Ile
1				5				10				15			
Ser	Tyr	Ile	Tyr	Ala											
20															
<210> 25															
<211> 22															
<212> PRT															
<213> Homo sapiens															

<400> 25

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro

20

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Activin receptor type-2A sequence

<400> 26

Met Gly Ala Ala Ala Lys Leu Ala Phe Ala Val Phe Leu Ile Ser Cys

1 5 10 15

Ser Ser Gly Ala

20

<210> 27

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 27

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr

20 25 30

Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn

35 40 45

Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His

50 55 60

Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys

65				70				75				80			
Gln	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp	Asp	Ile	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Thr	Asp	Cys
85				90				95							
Val	Glu	Lys	Lys	Asp	Ser	Pro	Glu	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly
100				105				110							
Asn	Met	Cys	Asn	Glu	Lys	Phe	Ser	Tyr	Phe	Pro	Glu	Met	Glu	Val	Thr
115				120				125							
Gln	Pro	Thr	Ser	Asn	Pro	Val	Thr	Pro	Lys	Pro	Pro	Thr	Gly	Gly	Gly
130				135				140							
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
145				150				155				160			
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
165				170				175							
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
180				185				190							
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
195				200				205							
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
210				215				220							
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
225				230				235				240			
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Val	Pro	Ile	Glu	Lys
245				250				255							
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
260				265				270							
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
275				280				285							
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
290				295				300							
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
305				310				315				320			

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

325 330 335
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
340 345 350
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
355 360 365
Lys

<210> 28

<211> 1114

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 28

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60

tcgccggcg ccgtatact tggtagatca gaaactcagg agtgtctttt tttaatgcta 120

attgggaaaa agacagaacc aatcaaactg gtgttgaacc gtgttatggt gacaaagata 180

aacggcgcca ttgttttct acctggaaga atatttctgg ttccattgaa tagtgaacaa 240

aggttgttgg ctggatgata tcaactgcta tgacaggact gattgtgtag aaaaaaaga 300

cagccctgaa gtatatctt gtgtgtgtga gggcaatatg tgtaatgaaa agttttctta 360

ttttccggag atggaagtca cacagccac ttcaaacca gttacaccta agccaccac 420

cgggtgtgga atcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc 480

agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctccgga cccctgaggt 540

cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt 600

ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac 660

gtaccgtgtg gtcagcttc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta 720

caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agtccccatc gagaaaacca tctccaaagc 780

caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccgagg aggagatgac 840

caagaaccag gtcagctga cctgcttgtt caaaggttc tatccagcg acatgccgt 900

ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga 960

ctccgacggc tccttcttcc tctatagcaa gctcacctg gacaagagca ggtggcagca 1020
ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca ttaggctctg cacaaccact acacgcagaa 1080
gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatgaga attc 1114

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 29

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu

1 5

<210> 30

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 30

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly

20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr

85 90 95

Phe Pro Glu Met Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

100 105 110
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 115 120 125
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 130 135 140
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 145 150 155 160
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 165 170 175
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 180 185 190
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 195 200 205
 Ala Leu Pro Val Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 210 215 220
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 225 230 235 240
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 245 250 255
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 260 265 270
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 275 280 285
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 290 295 300
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 305 310 315 320
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 31

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His

85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105 110

Ala Pro Thr

115

<210> 32

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 32

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
50 55 60
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
65 70 75 80
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
85 90 95
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
100 105 110
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
115 120 125
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
145 150 155 160
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
165 170 175
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
180 185 190
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
195 200 205
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220
Lys
225
<210> 33
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 33
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

1 5 10 15
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 20 25 30
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

 35 40 45
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 50 55 60
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 85 90 95
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

 100 105 110
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 115 120 125
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 145 150 155 160
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

 165 170 175
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 180 185 190
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 195 200 205
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215 220
 <210> 34
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 34

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 35

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 35

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 36

<211> 115

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 36

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Phe Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Arg Asp Arg Thr Asn Arg Thr Gly Val Glu Ser Cys Tyr Gly

20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Ile Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Arg Phe Ser Tyr

85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro

100 105 110

Lys Pro Pro

115

<210> 37

<211> 115

<212> PRT

<213> Tyto alba

<400> 37

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn
1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Lys Thr Asn Arg Ser Gly Ile Glu Pro Cys Tyr Gly
20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser
35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Asn Asp Cys Ile Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
65 70 75 80

Phe Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Arg Phe Phe Tyr
85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro
100 105 110

Lys Pro Pro

115

<210> 38

<211> 115

<212> PRT

<213> Myotis davidii

<400> 38

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Phe Tyr Asn Ala Asn
1 5 10 15

Trp Glu Arg Asp Lys Thr Asn Arg Thr Gly Val Glu Leu Cys Tyr Gly
20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Ile Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Arg Phe Ser Tyr

85

90

95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro

100

105

110

Lys Pro Pro

115

<210> 39

<400> 39

000

<210> 40

<400> 40

000

<210> 41

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 41

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn

1

5

10

15

Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly

20

25

30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35

40

45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50

55

60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65

70

75

80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr

85

90

95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro

100 105 110
 Lys Pro Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 115 120 125
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 130 135 140
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 145 150 155 160

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 165 170 175
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 180 185 190
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 195 200 205
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 210 215 220

Leu Pro Val Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 225 230 235 240
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 245 250 255
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 260 265 270
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 275 280 285

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 290 295 300
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 325 330 335
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 340

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 42

His His His His His His

1 5

<210> 43

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 43

ggccgaacaa at

12

<210> 44

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 44

ggcygaacaa at

12