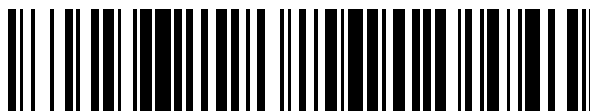


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 201**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2014** **PCT/US2014/066776**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15077540**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2014** **E 14864524 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** **EP 3071215**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar la hipertensión pulmonar**

30 Prioridad:

21.11.2013 US 201361907260 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.08.2020

73 Titular/es:

THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.
(50.0%)
75 Francis Street
Boston, MA 02115 , US y
ACCELERON PHARMA INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

YU, PAUL;
GRINBERG, ASYA;
SAKO, DIANNE S.;
CASTONGUAY, ROSELYNE;
STEEVES, RITA y
KUMAR, RAVINDRA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 778 201 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar la hipertensión pulmonar

Declaración sobre investigación patrocinada por el gobierno federal

5 Esta invención fue hecha con el apoyo del gobierno bajo 5R01AR057374 otorgado por el NIH. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Campo de la invención

La presente invención generalmente se refiere al campo de la medicina y las enfermedades cardiovasculares y pulmonares.

Antecedentes

10 La siguiente descripción incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No se admite que ninguna de la información proporcionada en este documento sea técnica anterior o relevante para la invención reivindicada actualmente, o que cualquier publicación a la que se haga referencia específica o implícita es técnica anterior.

15 Muchos procedimientos patológicos y procedimientos biológicos indeseables se producen mediante la unión del ligando a los receptores de la superficie celular y la señalización excesiva/hiperactiva. De este modo, pueden ser útiles las composiciones y los métodos destinados a reducir o modular favorablemente tal unión y señalización.

20 La superfamilia TGF- β incluye un número de ligandos de importancia biológica. El TGF- β y la activina desempeñan importantes funciones patogénicas en muchas enfermedades, incluida la progresión del cáncer y la fibrosis no controlada, tales como las enfermedades fibróticas de los riñones, los pulmones y el hígado. La miostatina/GDF8 es otro ligando importante, que está relacionado con la activina y que comparte la unión al mismo receptor tipo II (ActivinRIIb). La miostatina es un poderoso inhibidor del crecimiento del músculo esquelético y es un objetivo terapéutico validado para enfermedades de desgaste muscular tal como la distrofia muscular. Los ligandos adicionales en la familia TGF- β incluyen proteínas morfogenéticas óseas (BMP), que se han implicado en enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se han encontrado altos niveles de BMP2 y BMP4 en placas ateroscleróticas calcificadas y válvulas aórticas enfermas.

25 Se han desarrollado métodos para reducir la unión del ligando atrapando un ligando y evitando su interacción con los receptores de la superficie celular. Los agentes principales que se dirigen a estos ligandos son trampas/antagonistas de ligando que se unen y secuestran ligando. Dos ejemplos son: (1) anticuerpos antiligando y (2) ectodominios de receptores solubles.

30 Se ha informado sobre la inhibición de ciertos ligandos usando anticuerpos antiligando que atrapan y neutralizan el ligando directamente. Las versiones solubles de los ectodominios del receptor antagonizan los ligandos directamente al unirse a ellos y evitar que interactúen con los receptores de la superficie celular. En el caso de TGF- β , en modelos animales, la expresión de un ectodominio (ED) del receptor tipo II de TGF- β (T β RII) restableció parcialmente la inmunidad del huésped y promovió la eliminación del tumor, lo que indica que la neutralización del TGF- β mediada por el ectodominio del receptor inhibe la progresión tumoral. Desafortunadamente, se ha demostrado que el T β RII-ED monovalente tiene una eficacia inferior a la óptima con respecto a antagonizar el TGF- β . Los intentos de superar este problema condujeron a la producción de versiones bivalentes dimerizadas artificialmente de T β RII-ED, que se dimerizan por fusión a ya sea dominios de hélice superenrollada o al dominio Fc de IgG. Esta dimerización mejoró el efecto antagonista. Se ha demostrado que la dimerización no covalente de T β RII-ED (por ejemplo, mediante fusión a hebras de hélice heterodimerizadoras (T β RII-ED de hélice superenrollada)) mejora enormemente la potencia antagonista de T β RII-ED (De Crescenzo et al., 2004, J. Biol. Chem. 279: 26013). Una desventaja significativa del dímero fusionado en hélice superenrollada es que la naturaleza no covalente del dominio de dimerización limita su potencia, esto es, se disocia a bajas concentraciones, de modo que una gran parte del ectodominio receptor fusionado en hélice actuará como un monómero en lugar de un dímero. El uso del dominio Fc de IgG proporciona una interacción covalente, pero a costa de un gran tamaño.

45 Es importante destacar que entre los obstáculos para el despliegue clínico de los inhibidores de TGF β RI desarrollados hasta ahora para tratar la PH ha estado la toxicidad, incluida la necrosis de la válvula hemorrágica.

50 En vista de las deficiencias de los enfoques terapéuticos intentados hasta el momento, existe claramente una necesidad en la técnica de trampas/neutralizadores basados en receptores que puedan antagonizar la actividad del ligando y tengan el potencial de actuar como agentes terapéuticos o diagnósticos (formación de imágenes o sin formación de imágenes) para enfermedades/trastornos causados por sobreproducción/actividad de los ligandos diana descritos en este documento.

Resumen de la invención

Las siguientes realizaciones y aspectos de las mismas se describen e ilustran junto con sistemas, composiciones y métodos que pretenden que sean de ejemplo e ilustrativos, sin limitar su alcance.

La presente invención se refiere a una trampa del ligando de TGF- β que comprende un dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor tipo II de TGF- β y un dominio Fc de una inmunoglobulina para su uso en un método de tratamiento, prevención, o reducir la tasa de progresión de la hipertensión pulmonar (PH) en un sujeto, en la que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.

5 Diversas realizaciones de la presente divulgación describen una composición farmacéutica que incluye una trampa del ligando TGF- β . En algunas realizaciones, la trampa del ligando de TGF- β es una proteína de fusión Fc del receptor tipo II de TGF- β recombinante soluble (TGFBRII-Fc). En ciertas realizaciones, la proteína de fusión TGFBRII-Fc comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que es al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

10 Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la hipertensión pulmonar (PH) en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de PH en el sujeto.

15 Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la remodelación vascular pulmonar en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la remodelación vascular pulmonar en el sujeto.

20 Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la fibrosis pulmonar en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la fibrosis pulmonar en el sujeto.

25 Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la hipertrofia ventricular derecha en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la hipertrofia ventricular derecha en el sujeto.

Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad asociada con una señalización excesiva de TGF- β en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto.

30 Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad asociada con una señalización excesiva de GDF15 en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto.

35 Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad asociada con una señalización excesiva de PAI-1 en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto.

40 Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de reducción de la presión sistólica del ventrículo derecho en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, reduciendo así la presión sistólica del ventrículo derecho en el sujeto.

Diversas realizaciones de la presente divulgación describen un método de formación de imágenes/detección de ligando de TGF- β en un sujeto, que incluye administrar una cantidad de una trampa del ligando de TGF- β unida a una molécula de formación de imágenes al sujeto.

Breve descripción de los dibujos

45 Se ilustran realizaciones de ejemplo en las figuras referenciadas. Se pretende que las realizaciones y figuras descritas en este documento se consideren ilustrativas más que restrictivas.

50 Las figuras 1A a 1E son gráficos que demuestran, según una realización de la invención, la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina (MCT) en ratas está asociada con un aumento de PAI-1 y una disminución de la actividad transcripcional Id1. Los cambios en la presión sistólica del ventrículo derecho (RVSP, la figura 1A) y la hipertrofia ventricular derecha (RVH, la figura 1B) se midieron a diversos intervalos después del tratamiento de ratas Sprague Dawley con MCT (40 mg/kg SC). RVSP se midió por cateterismo ventricular derecho, y RVH se determinó por la proporción del peso de la pared libre del ventrículo derecho (RV) a la suma de las paredes del ventrículo izquierdo y el tabique (LV + S) (n = 3 por punto de tiempo). La RT-PCR cuantitativa de los pulmones de ratas tratadas con MCT reveló una transcripción elevada de PAI-1 que refleja un aumento de la señalización de TGF- β (Figura 1C), cuyos niveles se correlacionaron directamente con el grado de PH basado en RVSP (Figura 1D y Figura 1E). En contraste, se observó una

disminución de la expresión de Bmpr2 y su objetivo transcripcional Id1, con niveles que se correlacionaron inversamente con RVSP. (n = 5-6, *p <0.05 y **p <0.01 en comparación con las ratas control).

Las figuras 2A a 2F muestran inmunotransferencias y gráficos. Las figuras 2A -2C demuestran, de acuerdo con una realización de la invención, TGFBRII-Fc inhibe selectivamente la señalización de TGFβ1, TGFβ3 y GDF15 en células de músculo liso de arteria pulmonar humana (PASMC). Las PASMC cultivadas se privaron de suero y se incubaron con ligandos BMP4, TGFβ1, TGFβ2, TGFβ3 y GDF15 a diversas concentraciones durante 30 minutos. Western blot y qPCR se realizaron para evaluar la capacidad de TGFBRII-Fc para modular la actividad de señalización in vitro. La figura 2D-2F demuestra, de acuerdo con una realización de la invención, TGFBRII-Fc inhibe selectivamente la señalización de TGFβ1 y GDF15 en células vasculares del músculo liso. (Figura 2D) Células del músculo liso aórtico humano fueron privadas de suero durante la noche, y luego se incubaron con BMP4, TGFβ1, TGFβ2 o GDF15 a las concentraciones indicadas durante 30 minutos, y se analizaron por inmunotransferencia para la fosforilación de Smads 1, 2, 3 y 5 como se muestra. TGFβ1, TGFβ2 y GDF15 provocaron la activación de Smad2 y Smad3 de forma dependiente de la dosis, y Smads 1 y 5 en menor medida, mientras que BMP4 solo activó Smads 1 y 5. (Figura 2E-la figura 2F) Las HASMC se privaron de suero, se pretrataron con TGFBRII-Fc (2000 ng/ml) o vehículo seguido de incubación con TGFβ1 (1 ng/ml), TGFβ2 (1 ng/ml) o GDF15 (30 ng/ml) por 2 horas. El análisis de la expresión génica por qRT-PCR reveló una inhibición potente de GDF15 y expresión de ARNm de PAI-1 e Id1 inducida por TGFβ1, pero no la de TGFβ2 (n = 3-5 muestras cada una, *p <0.05, **p <0.01 en comparación con el vehículo).

Las figuras 3A a 3D son gráficos que demuestran, de acuerdo con una realización de la invención, el tratamiento con dosis bajas de TGFBRII-Fc provoca una tendencia hacia una presión sistólica ventricular derecha (RVSP) reducida, una tendencia hacia una hipertrofia ventricular derecha reducida y una remodelación vascular pulmonar significativamente reducida. Tres semanas después del tratamiento con MCT con o sin TGFBRII-Fc (5 mg/kg, dos veces por semana), las ratas se analizaron de forma ciega mediante cateterización bajo anestesia con intubación intratraqueal y pentobarbital para determinar RVSP (Figura 3A), presiones arteriales sistémicas (no se muestra) y se sacrificaron. El grado de RVH se evaluó de forma ciega basándose en la medición de la proporción de Fulton (RV/(LV + S)) (Figura 3B). Los valores se representan como media ± SEM, n = 6-8, *p <0.05 y **p <0.01 en comparación con las ratas control. Se tiñeron secciones de tejido pulmonar con actina de músculo liso alfa y factor von willebrand para identificar los vasos vasculares del músculo liso y el endotelio, respectivamente. Se cuantificó la muscularización de los vasos intraacinares distales (10-50 μm de diámetro), y se calculó el porcentaje de vasos no musculares, parcialmente muscularizados y completamente muscularizados (circunferencialmente) (Figura 3C). Se calculó el grosor de la pared medial para todos los vasos intraacinares completamente muscularizados (10-50 μm de diámetro, la figura 3D). El índice del grosor de la pared se calculó como: índice = (diámetro externo-diámetro interno)/diámetro externo x 100. El tratamiento con TGFBRII-Fc (5 mg/kg, dos veces por semana) causó una tendencia hacia un porcentaje reducido de vasos completamente muscularizados y un índice de grosor de la pared medial significativamente reducido. Los valores son representados como la media ± SEM, n = 100-150 vasos por grupo de tratamiento de 6-8 ratas cada uno, valores de p como se muestra.

Las figuras 4A a 4D muestran gráficos que demuestran, de acuerdo con una realización de la invención, el tratamiento con altas dosis de TGFBRII-Fc atenúa la presión sistólica del ventrículo derecho (RVSP), la hipertrofia ventricular derecha y previene la remodelación vascular pulmonar. Tres semanas después del tratamiento con MCT con o sin TGFBRII-Fc (15 mg/kg, dos veces por semana), las ratas se analizaron de forma ciega para determinar RVSP (Figura 4A). El grado de RVH se evaluó de forma ciega según la medición de la proporción de Fulton (Figura 4B). Los valores se representan como la media ± SEM, n = 6-8. Se cuantificó la muscularización de los vasos intraacinares distales (10-50 μm de diámetro) (Figura 4C). Se calculó el grosor de la pared medial para todos los vasos intraacinares completamente muscularizados (10-50 μm de diámetro, la figura 4D). El tratamiento con TGFBRII-Fc (15 mg/kg dos veces por semana) redujo significativamente el porcentaje de vasos completamente muscularizados y el índice de grosor de la pared medial reducido. Los valores se representan como la media ± SEM, n = 89-127 vasos por grupo de tratamiento de 6-8 ratas cada uno, *p <0.05 y ***p <0.001 en comparación con las ratas control.

Las figuras 5A a 5D muestran gráficos que demuestran, según una realización de la invención, TGFBRII-Fc atenúa la hipertrofia ecocardiográfica del RV. Después del tratamiento con MCT (40 mg/kg SC), las ratas se trataron con vehículo o TGFBRII-Fc (15 mg/kg, dos veces por semana) comenzando 24 horas después de MCT. Dos semanas después de la MCT, las ratas se analizaron bajo anestesia con isoflurano al 1.5% por ultrasonografía en animales pequeños para medir el grosor del ventrículo derecho y la dimensión diastólica (Figura 5A y Figura 5B), tiempo de aceleración del flujo pulmonar (PAT, Figura 5C) y tiempo de eyección pulmonar (PET, Figura 5D). Los valores se representan como media ± SEM, n = 6-8, *p <0.05 y ***p <0.001 en comparación con las ratas control.

Las figuras 6A a 6F son gráficos que demuestran, de acuerdo con una realización de la invención, TGFBRII-Fc inhibió la transcripción mediada por TGFβ en tejidos de pulmón PH. El PH inducido por MCT se correlacionó con un aumento modesto en TGFβ1 y una disminución significativa en la expresión de ARNm de TGFβ2 (Figura 6A-Figura 6C). La supresión de la expresión de Bmpr2 e Id1 después del tratamiento con MCT no se vio afectada por TGFBRII-Fc (15 mg/kg dos veces por semana, Figura 6D-Figura 6E), mientras que el tratamiento con TGFBRII-Fc produjo una disminución significativa en TGFβ1 y su PAI-1 diana transcripcional (Figura 6F). Los valores se representan como media ± SEM, n = 3-5, *p <0.05 y **p <0.01 en comparación con el control.

Las figuras 7A a 7C son gráficos que demuestran, de acuerdo con una realización de la invención, el tratamiento con TGFBRII-Fc después del establecimiento de PH está asociado con el rescate parcial de PH y la mortalidad de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención. Después del tratamiento con MCT (40 mg/kg SC), las ratas se trataron de manera retardada a partir del día 17 después del establecimiento de PH con TGFBRII-Fc (15 mg/kg tres veces por semana). El análisis de Kaplan-Meier (Figura 7A) reveló una tendencia hacia una mejor supervivencia en el grupo tratado con TGFBRII-Fc en comparación con las ratas tratadas con vehículo (n = 12 por grupo, p = 0.10). Entre los animales supervivientes a los 35 días, hubo una disminución significativa de RVSP entre los animales tratados con TGFBRII-Fc (Figura 7B). Entre los animales sobrevivientes, sin embargo, no hubo diferencias significativas en RVH (C). Los valores mostrados son la media ± SEM, n = 8-11 por grupo, **p <0.01 en comparación con el control.

Las figuras 8A y 8B muestran las secuencias de aminoácidos de los dominios bisagra IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanos (Figura 8A) y Fc (Figura 8B). (dominio de bisagra IgG1 (SEQ ID NO: 65); dominio de bisagra IgG2 (SEQ ID NO: 66); dominio de bisagra IgG3 (SEQ ID NO: 67); dominio de bisagra IgG4 (SEQ ID NO: 68); se muestra la figura 8B en el mismo orden que la figura 8A: dominio IgG1 Fc (SEQ ID NO: 69), esto es, primera línea de aa; dominio IgG2 Fc (SEQ ID NO: 70), esto es, segunda línea de aa; dominio IgG3 Fc (SEQ ID NO: 71) esto es, tercera línea de aa; dominio IgG4 Fc (SEQ ID NO: 72), esto es, cuarta línea de aa. Los residuos de aminoácidos que se muestran en la figura 8A y la figura 8B están numerados según el sistema de numeración de Kabat EU. Secuencias de isotipos se alinean con la secuencia de IgG1 colocando el primer y el último residuo de cisteína de las regiones de bisagra respectivas, que forman los enlaces S--S de cadena interpesada, en las mismas posiciones. Para la figura 8B, se indican los residuos en el dominio CH2 mediante un signo más (+), mientras que los residuos en el dominio CH3 se indican mediante una línea ondulada. Cualquier dominio Fc se puede usar en los métodos de la invención, todas las secuencias de anticuerpos se pueden alinear como se describe en la figura 8 que proporciona guía para los diversos dominios de FC.

Las figuras 9A a 9B muestran secciones de tejido que demuestran la falta de remodelación de la válvula mitral, degeneración o anomalías en respuesta al tratamiento con TGFBRII-Fc. Figura 9A control. Figura 9B tratadas con TGFBRII-Fc.

25 Descripción detallada de la invención

A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en el arte al que pertenece esta invención. Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 3rd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2001); March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 5th ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2001); and Sambrook and Russel, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2001), proporcionan a un experto en el arte una guía general de muchos de los términos usados en la presente solicitud.

Para referencias sobre cómo preparar anticuerpos, véase, por ejemplo, D. Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor NY, 1988); Kohler and Milstein, (1976) Eur. J. Immunol. 6: 511; Queen et al. U. S. Patent No. 5,585,089; and Riechmann et al., Nature 332: 323 (1988). La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica, química de ácidos nucleicos e inmunología, que están dentro de la habilidad de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la literatura, tales como Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., eds., 1999, including supplements through 2011); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel et al., eds., 1987, including supplements through 2011); Short Protocols in Molecular Biology, F. M. Ausubel et al., eds., fifth edition 2002, including supplements through 2011; Molecular Cloning: A Laboratory Manual, third edition (Sambrook and Russel, 2001); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); The Immunoassay Handbook (D. Wild, ed., Stockton Press NY, 1994); Bioconjugate Techniques (Greg T. Hermanson, ed., Academic Press, 1996); Methods of Immunological Analysis (R. Masseyeff, W. H. Albert, and N. A. Staines, eds., Weinheim: VCH Verlags gesellschaft mbH, 1993), Harlow and Lane Using Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999; y Beaucage et al. eds., Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000).

Un experto en el arte reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada junto con los dibujos adjuntos, que ilustran, a modo de ejemplo, diversas características de las realizaciones de la invención. De hecho, la presente invención no se limita de ninguna manera a los métodos y materiales descritos. Para los fines de la presente invención, ciertos términos se definen a continuación.

Los "resultados beneficiosos" pueden incluir, pero no están limitados a, disminuir o aliviar la gravedad de la enfermedad, evitar que la enfermedad empeore, curar la enfermedad, prevenir el desarrollo de la enfermedad, reducir las posibilidades de un paciente que desarrolla la enfermedad y prolonga la vida o la esperanza de vida de un paciente. En diversas realizaciones, el estado de la enfermedad es hipertensión pulmonar, remodelación vascular pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, enfermedades asociadas con señalización excesiva de TGF-β, enfermedades asociadas con señalización excesiva de GDF15 y enfermedades asociadas con señalización excesiva de PAI-1.

"Tratamiento" y "que trata", como se usa en este documento, se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en las que el objetivo es ralentizar (disminuir) la afección patológica diana, prevenir la afección patológica, buscar u obtener resultados beneficiosos o reducir las posibilidades de que el individuo desarrolle la afección incluso si el tratamiento finalmente no tiene éxito. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección, así como aquellos propensos a tener la afección o aquellos en quienes se debe prevenir la afección.

La "hipertensión pulmonar" (PH) como se usa en este documento puede incluir un aumento de la presión sanguínea en la arteria pulmonar (hipertensión arterial pulmonar), vena pulmonar o capilares pulmonares, juntos conocidos como la vasculatura pulmonar, que conducen a la falta de aliento, mareos, desmayos, hinchazón de las piernas y otros síntomas. La PH puede ser una enfermedad grave con una marcada disminución de la tolerancia al ejercicio y la insuficiencia cardíaca. La PH puede ser uno de al menos cinco tipos posibles diferentes, que incluyen: arterial, venosa, hipóxica, tromboembólica o mixta.

Una "trampa del ligando de TGF- β ", como se usa en este documento, se refiere a una proteína que es capaz de atrapar a un ligando de TGF- β , incluso aunque solo sea transitoriamente, modulando así la capacidad del ligando para interactuar con una o más moléculas adicionales.

En algunas realizaciones, el ligando de TGF- β puede significar un ligando seleccionado entre TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 y GDF 15.

Un ejemplo de una trampa del ligando de TGF- β incluye, pero no está limitado a, una proteína de fusión Fc del receptor de TGF- β recombinante soluble, que incluye el dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor TGF- β y el dominio Fc de una inmunoglobulina.

De acuerdo con lo anterior, en una realización, se describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una hipertensión pulmonar (PH) en un sujeto. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de una PH en el sujeto, en el que la trampa del ligando de TGF- β comprende 1) un dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor TGF- β y 2) un dominio Fc de una inmunoglobulina, y 3) opcionalmente un enlazante (un enlazante de inmunoglobulina u otro enlazante) entre el dominio de unión al ligando y el dominio Fc.

En una realización, el dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor TGF- β comprende SEQ ID NO: 63, o una porción del mismo, o una variante del mismo: TIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS ITSICEKPQE VCVAVWRKND ENITLETVCH DPKLPYHDFI LEDAASPKCI MKEKKKPGET FFMCS CSSDE CNDNIIFSEE YNTSNPD (SEQ ID NO: 63).

En una realización, el dominio de unión al ligando TGF- β de un receptor de TGF- β comprende SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4, o SEQ ID NO: 5, o una porción del mismo, o una variante del mismo:

En una realización, el dominio Fc comprende SEQ ID NO: 64, o fragmento/porción de SEQ ID NO: 64, o una variante del mismo.

SEQ ID NO: 64: ECPPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNATKPRE EQFNSTFRVV
SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPMLDSDGS

FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID
NO: 64)

Además, se describen dominios Fc de ejemplo en la figura 1B, por ejemplo, SEQ ID NO:s 69, 70, 71 y 72. En ciertas realizaciones, el dominio Fc comprende SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, or SEQ ID NO: 72, o comprende un fragmento de SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, o SEQ ID NO: 72, o una variante de SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, o SEQ ID NO: 72.

Está dentro de la capacidad de un experto habitual en el arte seleccionar dominios de unión apropiados a la luz de la divulgación en este documento. En algunos casos, los dominios de unión se pueden seleccionar de los ectodominios de los receptores tipo II de TGF- β y tipo I de TGF- β . Un ejemplo no limitante es una proteína de fusión Fc del receptor tipo II de TGF- β recombinante soluble (TGFBR-II-Fc).

En otro ejemplo, los receptores naturales a partir de los cuales está diseñado el dominio de unión a polipéptido pueden ser T β RI-ED o T β RII-ED.

En una realización, el dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor TGF- β comprende una secuencia del ectodominio del receptor tipo I de TGF- β , o una porción de ectodominio, por ejemplo SEQ ID NO: 73, o una porción del mismo. 1 GVQVETISPG DGRTFPRKRGQ TCVVHYTGML EDGKKFDSSR DRNKPFFKML GKQEVIRGWE EGVAQMSVGQ RAKLTISPDY AYGATGHPGI IPPHATLVFD VELLKLE (SEQ ID NO: 73), o por ejemplo, SEQ ID NO: 74, o fragmento/porción del mismo, EDPSLDRPFI SEGTTLKDLI YDMTTSGSGS GLPLLQRTI ARTIVLQESI GKGRFGEVWR GKWRGEEVAV KIFSSREERS WFREAIEYQT VMLRHNILG FIAADNKDNG TWTQLWLVS

5 YHEHGS�FDY LNRYTVTVGE MİKLALSTAS GLAHLHMEIV GTQGKPAIAH RDLKSKNILV KKNGTCCİAD LGLAVRHDSA TDTİDIAPHN RVGTKRYMAP EVLDDSDINMK HFESFKRADI YAMGLVFWEI ARRCİSGİİH EDYQLPYIDL VPSDPSVEEM RKVVCQKLR PNIPNRWQSC EALRVMAKIM RECWYANGAA RTALRIKKT

10 LSQLSQQEGI KM (SEQ ID NO: 74) (Cadena A, dominio citoplasmático del receptor tipo I Tgf-Beta sin fosforilar cristalizado sin Fkbp12 GeneBankACCESSION 1IAS_A GI:15988007.

En una realización, el dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor TGF- β comprende una secuencia del T β RIII-ED, o una porción de SEQ ID NO: 75; 1 MTSHYVIAIF ALMSSCLATA GPEPGALCEL SPVSASHPVQ ALMESFTVLS GCASRGTTGL PQEVHVLNLR TAGQGPQQLQ REVTLHLNPI SSVHIHHKSV VLLNSPHPL VVHLKTERLA TGVS

15 RLFLVS EGSVVQFSSA NFSLTAETEE RNFPHGNEHL LNWARKKEYGA VTSFTELKIA RNİYIKVGED QVFPKCNİG KNFLSLNYLA EYLQPKAAEG CVMSSQPQNE EVHIİELİTP NSNPYSAFQV DİTİDİRPSQ EDLEVVKNLİ LİLKCKKSVN WVIKSFDVKG SLKİİAPNSİ GFGKESERSM TMTKSİRDDİ PSTQGNLVKW ALDNGYSPIİ SYİMAPVANR FHLRLENNİE MGDEEVHTİP PELRİLLDPG ALPALQNPPI RGGEQNGGL PFPFİDISRİ VVNEEGEDGL PRPKDPİPS İQLFPGİREP EEVQGSVDİA LSVKCDNEKM İVAVEKDSFQ ASGYSGMDVT LLDPTCKAKM

20 NGİİFVİESP LİNGCİTRPRW SİLDGVVYYN SİVİQVPALG DSSGWPİGYE DİESGDİGİFP GDMDEGDASL FTRPEİVVFN CSİQQVRNPS SFQEİPHGİNİ TFNMELYNTD LFLVPSQGVF SVPEİGHVYV EVSVİKAEQE LGFAİQİCFİ SPYSNPDRMS HYİİENİCİP KDESİVKFYSİ KRVİİFİPİQA DMDKKRFSİV FKPVİNTSİLL FLQCEİİİCT KMEKHPQKLP KCVPPDEACT SLDASİİWAM MQNKKİİİTKP LAVİİİHEAES KEKGPSMKEP NPİSPPIFHG LDTİİ

25 (SEQ ID NO: 75), (también conocido como receptor de TGF- β soluble III, por ejemplo, TGF- β sRIII soluble recombinante humano se describe en Moren A, et al. Molecular cloning and characterization of the human and porcine transforming growth factor-beta type III receptors, 1992, J. Biochem. Biophys. Res. Commun. 189 (1), 356-362).

El ADNc de TGF- β R tipo II soluble recombinante se describe en Melissa A. Rowland-Goldsmith et al. Soluble Type II Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Receptor Inhibits TGF- β Signaling in COLO-357 Pancreatic Cancer Cells in Vitro and Attenuates Tumor Formation¹, 2001, Clin Cancer Res, 7: 2931. El ADNc completo de T β RII humano se usó como

30 plantilla para la amplificación por PCR de la secuencia de codificación del dominio extracelular de T β RII (nucleótidos 1-477 incluyendo la secuencia señal). La PCR se realizó usando el cebador sentido, 5'-AAGCTTGCCGCCGCCATGGGTCG (SEQ ID NO: 76), y el cebador antisentido, 5'-CTGGAATTCGTCAGGATTGCTGG (SEQ ID NO: 77). SEQ ID NO: 78 es un ejemplo del dominio extracelular del receptor del factor- β de crecimiento transformante tipo II (TGF- β): MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMİVTD NİGAVKİPQL CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSİİSİCEKP QEVCVAVWRK NĐENİİİTV CHDPKİPYHD FİİEDASPK CİMKEKKKPG ETFFMCSİSS DECNDNİİFS EEYNTSNPDL LLVİFQVTGİ SİİPPLGVAİ SVİİFYCYR VNRQQKİSSİT WETGKTRKİM EFSEHCİİİ EDDRSİSİT CANNİHNİE LLPİİDİİV GKGRFAEVYK AKİKQNTSEQ FETVAVKİFP YEEYASWKTE KDİFSDİİLK HENİİQFLTA EERKİİİGKQ YWLİİAFHAK GNLQEYİİTRH VİSWEİİRLKL GSSİİİİİİAH LHSĐİTPCGR PKMPİVHRDL KSSNİİVKNĐ LTCCİCĐFGL SİİİDPTİİSV ĐDİANSİQVİG

35 TARYMAPEVL ESRMİİENVE SFKQİDVYSM ALVİWEİİSR CNAVGEVKDY EPPFGSK (SEQ ID NO: 78).

La porción extracelular completa de los receptores de TGF beta por lo general incluye segmentos no estructurados que flanquean su dominio de unión al ligando plegado. Estas porciones extracelulares no estructuradas son evidentes a partir de las estructuras 3D determinadas experimentalmente disponibles en la base de datos PDB (Berman et al., 2000, Nucl. Acid Res. 28: 235), por ejemplo, estructuras cristalinas para el ectodominio del receptor tipo II de TGF- β (Hart et al., 2002 Nat. Struct. Biol. 9: 203; Boesen et al., 2002, Structure 10: 913; Groppe et al., 2008, Mol. Cell 29: 157),

45 ectodominio del receptor tipo I de TGF- β (Groppe et al., 2008, Mol. Cell 29:157), o la estructura de RMN del ectodominio receptor tipo II de TGF- β (Deep et al., 2003, Biochemistry 42: 10126). Un experto en el arte es bien versado en la identificación de dominios de unión del ligando de los receptores de TGF beta. Para las trampas de TGF beta, la unión de ligando se puede confirmar usando ensayos de unión de ligando estándar, bien conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo, ensayos de unión de ligando de radio. (Véase por ejemplo, Sittampalam, G. S.; Kahl, S. D.; Janzen, W. P. High-throughput screening: Advances in assay technologies, 1997, Current Opinion in Chemical Biology 1 (3): 384-391; and De Jong, L. A. A.; et al. Receptorligand binding assays: Technologies and Applications, 2005, Journal of Chromatography B 829 (1-2): 1-25).

50

"TGFBRII-Fc", como se usa en este documento, se refiere a una proteína de fusión que incluye el dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor tipo II de TGF- β o una variante o porción biológicamente activa del mismo y el dominio Fc de una inmunoglobulina. En diversas realizaciones, entre el dominio de unión al ligando de TGF- β y el dominio Fc, se puede incluir un enlazante. Además, una proteína de fusión puede incluir la porción extracelular completa de un receptor tipo II de TGF- β o una variante del mismo y el dominio Fc de una inmunoglobulina. En algunas realizaciones, una proteína de fusión puede incluir parte de la porción extracelular de un receptor tipo II de TGF- β o una variante del mismo

60 y el dominio Fc de una inmunoglobulina. Los ejemplos de variantes pueden incluir, pero no se limitan a, aquellos que incluyen mutaciones conservadoras de aminoácidos, variantes de SNP y variantes de empalme. Un ejemplo no limitante es la variante de empalme IIb del receptor tipo II de TGF- β . En diversas realizaciones, el dominio de unión al ligando de

TGF- β y/o el dominio Fc se pueden modificar, por ejemplo, para facilitar la purificación, siempre que tales modificaciones no reduzcan las funciones de estos dominios a un nivel inaceptable.

La tecnología básica de las fusiones de Fc se ha descrito generalmente en la técnica, por ejemplo, en Czajkowsky et al. Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives, EMBO Mol Med. 2012 Oct;4(10):1015-28. El receptor tipo II de TGF- β puede ser de un mamífero. En algunos ejemplos, el receptor es de un humano, mono, simio, perro, gato, vaca, caballo, cabra, oveja, cerdo, conejo, ratón o rata. La inmunoglobulina puede ser de un mamífero. Simplemente a modo de ejemplo, puede ser de un humano, mono, simio, perro, gato, vaca, caballo, cabra, oveja, cerdo, conejo, ratón o rata.

Cuando se hace referencia a los dominios de anticuerpos, la asignación de aminoácidos a cada dominio está de acuerdo con las definiciones de Kabat (Véase, "Sequences of Proteins of Immunological Interest" by Elvin A. Kabat, Tai Te Wu, Kay S. Gottesman, Carl Foeller 5th edition, Publication no. 91 3242. National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991, y ediciones anteriores). Los aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras maduras de las inmunoglobulinas se designan por la posición de un aminoácido en la cadena. Kabat describió numerosas secuencias de aminoácidos para anticuerpos, identificó una secuencia consenso de aminoácidos para cada subgrupo y asignó un número de residuo a cada aminoácido. El esquema de numeración de Kabat es extensible a los anticuerpos no incluidos en su compendio al alinear el anticuerpo en cuestión con una de las secuencias de consenso en Kabat por referencia a los aminoácidos conservados. Este método para asignar números de residuos se ha convertido en estándar en el campo e identifica fácilmente aminoácidos en posiciones equivalentes en diferentes anticuerpos, incluidas las variantes quiméricas o humanizadas. Por ejemplo, un aminoácido en la posición 50 de una cadena ligera de anticuerpo humano ocupa la posición equivalente a un aminoácido en la posición 50 de una cadena ligera de anticuerpo de ratón.

Como se usa en este documento, el término "región Fc", "dominio Fc" o términos análogos se usan para definir la región C-terminal CH2/CH3 de una cadena pesada de IgG. Un ejemplo de la secuencia de aminoácidos que contiene la IgG1 humana se muestra en la figura 8B. Aunque los límites pueden variar ligeramente, según el número según el sistema Kabat, el dominio Fc se extiende desde el aminoácido 231 hasta el aminoácido 447 (los residuos de aminoácidos en la figura 8B están numerados según el sistema Kabat: Véase Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5th Ed. Public Health Service, NIH, MD (1991)). La figura 8B también proporciona ejemplos de las secuencias de aminoácidos de las regiones Fc de los isotipos IgG IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

La región Fc de una IgG comprende dos dominios constantes, CH2 y CH3. El dominio CH2 de una región Fc de IgG humana generalmente se extiende desde los aminoácidos 231 hasta el aminoácido 341 según el sistema de numeración de Kabat (Figura 8B). El dominio CH3 de una región Fc de IgG humana generalmente se extiende desde los aminoácidos 342 a 447 según el sistema de numeración de Kabat (Figura 8B). El dominio CH2 de una región Fc de IgG humana (también denominado dominio "C_γ2") es único en el sentido de que no está estrechamente emparejado con otro dominio. Más bien, dos cadenas de carbohidratos ramificados unidos a N están interpuestas entre los dos dominios CH2 de una IgG nativa intacta.

Los ejemplos de TGFBR1I-Fc incluyen, pero no se limitan a, una proteína que tiene la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma. En una realización, una variante de SEQ ID NO: 1 incluye una secuencia con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1.

TIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS
ITSICEKPQE VCVAVWRKND ENITLETVCH DPKLPYHDFI LEDAASPKCI
MKEKKKPGET FFMCS CSSDE CNDNIIFSEE YNTSNPDTGG GVECPCPAP
PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE
VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPAPIE
KTISKTKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES
NGQPENNYKT TPPMLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH
NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO:1).

En la SEQ ID NO: 1, los aminoácidos 1-137 son un dominio de unión al ligando TGF- β , los aminoácidos 138-141 son un enlazante y los aminoácidos 142-364 son un dominio Fc. Este TGFBR1I-Fc de ejemplo se puede expresar mediante un ácido nucleico que incluye una secuencia de nucleótidos establecida en la SEQ ID NO: 2, o una variante degenerada de la misma. Una "variante degenerada" como se usa en este documento se refiere a una variante que tiene una secuencia de nucleótidos mutada, pero aún codifica el mismo polipéptido debido a la redundancia del código genético.

1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGCG CCACGATCCC ACCGCACGTT CAGAAGTCGG
 101 TTAATAACGA CATGATAGTC ACTGACAACA ACGGTGCAGT CAAGTTTCCA
 151 CAACTGTGTA AATTTTGTGA TGTGAGATTT TCCACCTGTG ACAACCAGAA
 201 ATCCTGCATG AGCAACTGCA GCATCACCTC CATCTGTGAG AAGCCACAGG
 251 AAGTCTGTGT GGCTGTATGG AGAAAGAATG ACGAGAACAT AACACTAGAG
 301 ACAGTTTGCC ATGACCCCAA GCTCCCCTAC CATGACTTTA TTCTGGAAGA
 351 TGCTGCTTCT CCAAAGTGCA TTATGAAGGA AAAAAAAAAAG CCTGGTGAGA
 401 CTTTCTTCAT GTGTTCCTGT AGCTCTGATG AGTGCAATGA CAACATCATC

 451 TTCTCAGAAG AATATAACAC CAGCAATCCT GACACCGGTG GTGGAGTCGA
 501 GTGCCACCG TGCCACGAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCCTCT
 551 TCCCCCAAA ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCTGAGGTC
 601 ACGTGCGTGG TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCCGAGG TCCAGTTCAA
 651 CTGGTACGTG GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG
 701 AGGAGCAGTT CAACAGCACG TTCCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCGTG
 751 CACCAGGACT GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA
 801 AGGCCTCCCA GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGGCAGC
 851 CCCGAGAACC ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC
 901 AAGAACCAGG TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ACCCCAGCGA
 951 CATCGCCGTG GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA
 1001 CCACACCTCC CATGCTGGAC TCCGACGGCT CTTTCTTCCT CTACAGCAAG
 1051 CTCACCGTGG ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC
 1101 CGTGATGCAT GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC
 1151 TGTCTCCGGG TAAA (SEQ ID NO: 2)

5 La "región de bisagra" o "dominio de bisagra" de una IgG de cadena pesada se define generalmente como estiramiento de Glu216 a Pro230 de IgG1 humana usando la numeración de Kabat. Un ejemplo de la secuencia de aminoácidos de la región bisagra de IgG1 humana se muestra en la figura 8A (los residuos de aminoácidos en la figura 8A están numerados según el sistema Kabat). Las regiones de bisagra de otros isotipos de IgG se pueden alinear con la secuencia de IgG1 colocando el primer y el último residuo de cisteína que forman cadenas S--S intercalados en las mismas posiciones que se muestran en la figura 8A. En ciertas realizaciones, el enlazante entre el dominio de unión al ligando y el dominio Fc comprende una región bisagra, por ejemplo, cualquiera de SEQ ID NO: 65-68 (Véase, la figura 8A). En una realización, el enlazante comprende TGG G (SEQ ID NO: 79). En ciertas realizaciones, el enlazante comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 6-48 (véase el ejemplo 3).

15 Un experto en el arte apreciará fácilmente que se contemplan péptidos sustancialmente idénticos a los descritos específicamente en este documento y pueden incluir una o más mutaciones conservadoras de aminoácidos. Se sabe en la técnica que una o más mutaciones conservadoras de aminoácidos a un péptido de referencia pueden producir un péptido mutante sin un cambio sustancial en las propiedades fisiológicas, químicas o funcionales, en comparación con el péptido de referencia; y en tal caso, los péptidos de referencia y mutantes se considerarían polipéptidos "sustancialmente idénticos".

20 Una mutación conservadora de aminoácidos puede incluir la adición, eliminación o sustitución de un aminoácido. Una sustitución conservadora de aminoácidos se define en este documento como la sustitución de un residuo de aminoácido por otro residuo de aminoácido con propiedades químicas similares (por ejemplo, tamaño, carga o polaridad). En un ejemplo no limitante, una mutación conservadora puede ser una sustitución de aminoácidos. Tal sustitución conservadora de aminoácidos puede sustituir un aminoácido básico, neutro, hidrófobo o ácido por otro del mismo grupo.

25 Como se usa en este documento, "aminoácido básico" incluye aminoácidos hidrófilos que tienen un valor de pKa de cadena lateral mayor que 7, que por lo general están cargados positivamente a pH fisiológico. Los aminoácidos básicos incluyen histidina (His o H), arginina (Arg o R) y lisina (Lys o K). Como se usa en este documento, "aminoácido neutro" (también "aminoácido polar") significa aminoácidos hidrófilos que tienen una cadena lateral que no está cargada a pH

fisiológico, pero en la que al menos un enlace en el que el par de electrones comparten en común dos átomos se mantienen más cerca de uno de los átomos. Los aminoácidos polares incluyen serina (Ser o S), treonina (Thr o T), cisteína (Cys o C), tirosina (Tyr o Y), asparagina (Asn o N) y glutamina (Gln o Q). El término "aminoácido hidrófobo" (también "aminoácido no polar") incluye aminoácidos que exhiben una hidrofobicidad mayor que cero según la escala de hidrofobicidad de consenso normalizada de Eisenberg (1984). Los aminoácidos hidrófobos incluyen prolina (Pro o P), isoleucina (Ile o I), fenilalanina (Phe o F), valina (Val o V), leucina (Leu o L), triptófano (Trp o W), metionina (Met o M), alanina (Ala o A) y glicina (Gly o G). "Aminoácido ácido" se refiere a aminoácidos hidrófilos que tienen un valor de pKa de cadena lateral de menos de 7, que por lo general están cargados negativamente a pH fisiológico. Los aminoácidos ácidos incluyen glutamato (Glu o E) y aspartato (Asp o D).

La identidad de secuencia se usa para evaluar la similitud de dos secuencias; se determina calculando el porcentaje de residuos que son iguales cuando las dos secuencias están alineadas para una correspondencia máxima entre las posiciones de residuos. Se puede usar cualquier método conocido para calcular la identidad de secuencia; Por ejemplo, el software está disponible para calcular la identidad de secuencia. A modo de ejemplo no limitativo, la identidad de secuencia se puede calcular mediante un software tal como BLAST-P, Blast-N o FASTA-N, o cualquier otro software apropiado que se conozca en la técnica. Las secuencias sustancialmente idénticas de la presente divulgación pueden ser al menos 80% idénticas. En otros ejemplos, las secuencias sustancialmente idénticas pueden ser al menos 80%, 85%, 90%, 95% o 100% idénticas a nivel de aminoácidos a las secuencias descritas en este documento.

Como se indicó anteriormente, en diversas realizaciones, entre el dominio de unión al ligando TGF- β y el dominio Fc, puede haber un enlazante. Se proporcionan en este documento secuencias de tales enlazantes. En una realización, el enlazante es una secuencia polipeptídica flexible y no estructurada. La región de enlazante proporciona un segmento que es distinto de la unión de ligando estructurado y los dominios Fc y, de este modo, se puede usar para la conjugación con moléculas accesorias (por ejemplo, moléculas útiles para aumentar la estabilidad, tales como unidades estructurales de PEGilación) o moléculas de carga tales como agentes de contraste para formación de imágenes y toxinas sin tener que modificar químicamente la unión del ligando y los dominios Fc. Las metodologías de conjugación son algo diversas, pero por lo general se pueden realizar usando kits comerciales que permiten la conjugación a través de grupos reactivos comunes tales como aminas primarias, ésteres de succinimidilo (NHS) y grupos reactivos con sulfhidral. Algunos ejemplos no limitantes son: kit de etiquetado de proteínas Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, Invitrogen detection technologies) y kits de PEGilación (Pierce Biotechnology Inc.).

El enlazante puede incluir una secuencia de aminoácidos no estructurada que puede ser la misma o derivada de modificaciones conservadoras a la secuencia de una región no estructurada natural en la porción extracelular del receptor para el ligando de interés u otro receptor en la superfamilia de TGF- β . En otros casos, tales enlazantes pueden ser completamente artificiales en composición y origen pero contendrán aminoácidos seleccionados para proporcionar un enlazante flexible no estructurado con una baja probabilidad de encontrar complicaciones de impedimento electrostático o estérico cuando se acerquen al ligando de interés.

Se considera que la longitud del enlazante es el número de aminoácidos entre: (a) el átomo de carbono de la cadena principal C-terminal del dominio de unión ubicado en el extremo N-terminal del enlazante; y (b) el átomo de nitrógeno de la cadena principal N-terminal del dominio de unión ubicado en el extremo C-terminal del enlazante. La longitud del enlazante se considerará aceptable cuando permita que los dominios de unión se unan a sus sitios de unión naturales en su ligando natural. En la tabla 2 se dan ejemplos de secuencias enlazantes naturales y artificiales de longitud variable. Por ejemplo, y sin querer limitarse de ninguna manera, la longitud del enlazante puede estar entre aproximadamente 18-80 aminoácidos, 25-60 aminoácidos, 35-45 aminoácidos, o cualquier otra longitud apropiada.

En algunos casos, puede ser deseable someter el diseño de enlace basado en polipéptido de los agentes de unión del ligando descritos en este documento a la optimización de las características deseadas para una aplicación particular. Por ejemplo, el enlazante se puede modificar en longitud y composición en base a simulaciones de nivel atómico y diseño basado en el conocimiento para mejorar la afinidad, especificidad, inmunogenicidad y estabilidad de la unión. Esto es aplicable a una amplia gama de sistemas moleculares que exhiben características estructurales de receptor de ligando homomérico, heteromérico, dimérico y multimérico. Se pueden incorporar diferentes dominios de unión diferentes para generar trampas multivalentes con una potencia de unión aún mayor.

Los enlazantes pueden estar diseñados para facilitar la purificación del enlazante y/o la trampa de unión al ligando. El esquema de purificación exacto elegido determinará qué modificaciones son necesarias, por ejemplo y sin querer ser limitantes, se contemplan adiciones de "etiquetas" de purificación tales como las etiquetas de His; en otros ejemplos, el enlazante puede incluir regiones para facilitar la adición de carga o moléculas accesorias. Cuando tales adiciones afectan la naturaleza no estructurada del enlazante o introducen posibles preocupaciones electrostáticas o estéricas, se realizarán aumentos apropiados en la longitud del enlazante para asegurar que los dominios de unión puedan unir sus sitios en el ligando. A la luz de los métodos y enseñanzas en este documento, un experto en el arte podría hacer tales determinaciones de forma rutinaria.

En una realización en la que los dominios de unión del ligando y el enlazante contienen principalmente secuencias naturales, normalmente no se esperaría que fueran severamente inmunogénicos o tóxicos en un paciente típico.

Los polipéptidos de la divulgación pueden ser útiles como agentes terapéuticos que neutralizan la acción de ligandos diméricos estabilizados covalentemente asociados a la enfermedad tales como factores de crecimiento. También pueden tener potencial comercial para su uso como agentes de diagnóstico para detectar la presencia de ligandos diméricos estabilizados covalentemente asociados a la enfermedad, tales como factores de crecimiento en aplicaciones de diagnóstico mediante formación de imágenes y sin formación de imágenes.

La presente divulgación también abarca secuencias de nucleótidos que codifican polipéptidos de la divulgación. Estas secuencias de nucleótidos pueden clonarse e insertarse en cualquier vector apropiado (incluido el vector de expresión) y, por lo tanto, son muy susceptibles a la producción de polipéptidos de la divulgación.

El término "vector", como se usa en este documento, se refiere a una molécula portadora de ácido nucleico en la que se puede insertar una secuencia de ácido nucleico para su introducción en una célula donde se puede replicar. Una secuencia de ácido nucleico puede ser "exógena", lo que significa que es extraña a la célula en la que se introduce el vector o que la secuencia es homóloga a una secuencia en la célula pero en una posición dentro del ácido nucleico de la célula huésped en la que la secuencia normalmente no se encuentra. Los vectores incluyen plásmidos, cósmidos, virus (bacteriófagos, virus animales y virus vegetales) y cromosomas artificiales (por ejemplo, YAC). Un experto en el arte estaría bien equipado para construir un vector mediante técnicas recombinantes estándar (véase, por ejemplo, Maniatis *et al.*, 1988 and Ausubel *et al.*, 1994). Además, las técnicas descritas en este documento y demostradas en las figuras referenciadas también son instructivas con respecto a la construcción efectiva de vectores.

El término "vector de expresión" se refiere a cualquier tipo de construcción genética que comprende un ácido nucleico que codifica un ARN capaz de transcribirse. En algunos casos, las moléculas de ARN se traducen en una proteína, polipéptido o péptido. En otros casos, estas secuencias no se traducen, por ejemplo, en la producción de moléculas antisentido o ribozimas. Los vectores de expresión pueden contener una variedad de "secuencias de control", que se refieren a secuencias de ácido nucleico necesarias para la transcripción y posiblemente la traducción de una secuencia codificante unida operativamente en una célula huésped particular. Además de las secuencias de control que gobiernan la transcripción y la traducción, los vectores y los vectores de expresión pueden contener secuencias de ácido nucleico que también cumplen otras funciones y se describen a continuación.

El término "polipéptido" o "proteína", como se usa en este documento, significa un polímero de aminoácidos unidos en una secuencia específica por enlaces peptídicos. Como se usa en este documento, el término "aminoácido" se refiere a la forma estereoisómera D o L del aminoácido, a menos que se designe específicamente de otro modo.

Una porción "biológicamente activa" de una molécula, como se usa en este documento, se refiere a una porción de una molécula más grande que puede realizar una función similar a la molécula más grande. Simplemente a modo de ejemplo no limitativo, una porción biológicamente activa de una proteína es cualquier porción de una proteína que retiene la capacidad de realizar una o más funciones biológicas de la proteína de longitud completa (por ejemplo, unión con otra molécula, fosforilación, etc.), aunque solo sea un poco. Como ejemplo no limitante, el dominio de unión al ligando es una porción biológica de un receptor de TGF β .

Como se usa en este documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de una trampa del ligando de TGF- β que atenúa o inhibe la señalización excesiva de TGF- β y, por lo tanto, da como resultado el tratamiento, prevención o disminución de la tasa de progresión de una enfermedad condición descrita en este documento. Una cantidad eficaz variará, dependiendo de la patología o afección que se va a tratar, por el paciente y su estado, y otros factores bien conocidos para los expertos en el arte. Los expertos en el arte determinan fácilmente las cantidades eficaces. En algunas realizaciones, se administra una dosis terapéutica en un intervalo de cada día a cada mes a través de la ruta subcutánea, intratecal, mejorada por convección, intravenosa o intraarterial a una dosis que varía desde 0.05 mg a 50 mg/kg de peso corporal, y opcionalmente 1.0 mg. a 10 mg/kg de peso corporal o 0.3 mg a 3.0 mg/kg de peso corporal. En diversas realizaciones, la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto 1-7 veces por semana o una vez por semana, o una vez cada dos, tres o cuatro semanas. En diversas realizaciones, la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto durante 1-5 días, 1-5 semanas, 1-5 meses o 1-5 años.

Aunque se proporcionan ciertas rutas de administración de ejemplo, cualquier ruta de administración apropiada de una trampa del ligando de TGF- β se puede adaptar, y por lo tanto las rutas de administración descritas en este documento no pretenden ser limitantes. Las rutas de administración pueden incluir, pero no están limitadas a, intravenosa, oral, bucal, intranasal, inhalación, aplicación tópica a una membrana mucosa o inyección, incluyendo inyección intradérmica, intratecal, intracisternal, intralesional o cualquier otro tipo de inyección. La administración se puede realizar de forma continua o intermitente y variará con el sujeto y la condición que se va a tratar. Un experto en el arte apreciaría fácilmente que las diversas rutas de administración descritas en este documento permitirían que una trampa o composiciones de ligando de TGF- β se administraran en, dentro o cerca de las ubicaciones de la enfermedad pulmonar o células diana. Un experto en el arte también apreciaría fácilmente que las diversas rutas de administración descritas en este documento permitirán que una trampa del ligando de TGF- β y las composiciones descritas en este documento se administraran a una región cercana a tejidos, órganos o células individuales enfermos que se van a tratar. "En las proximidades" puede incluir cualquier tejido o fluido corporal en el sujeto que esté lo suficientemente cerca o en comunicación suficiente con tejidos, órganos o células individuales enfermos de manera que al menos una parte de la trampa del ligando de TGF- β o las composiciones administradas al sujeto alcanzan sus objetivos previstos y ejercen sus efectos terapéuticos.

Composiciones Farmacéuticas

En diversas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye una trampa del ligando TGF- β descrita en este documento. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para liberación modificada, liberación sostenida o liberación controlada, o una combinación de las mismas. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración oral, por inhalación, nasal, sublingual, bucal, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o parenteral.

En diversas realizaciones, la composición farmacéutica incluye además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, conservantes, antioxidantes, plastificantes, agentes gelificantes, espesantes, endurecedores, agentes de fraguado, agentes de suspensión, surfactantes, humectantes, portadores, estabilizantes y combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, la composición farmacéutica incluye además al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen soluciones acuosas tales como solución salina regulada fisiológicamente u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) o ésteres orgánicos inyectables. Se puede usar un portador farmacéuticamente aceptable para administrar las composiciones de la invención a una célula *in vitro* o a un sujeto *in vivo*. Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener un compuesto fisiológicamente aceptable que actúa, por ejemplo, para estabilizar la composición o aumentar la absorción del agente. Un compuesto fisiológicamente aceptable puede incluir, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. Otros compuestos fisiológicamente aceptables incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes, que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Diversos conservantes son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico. Un experto en el arte sabría que la elección de un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye un compuesto fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la ruta de administración del polipéptido. Por ejemplo, un compuesto fisiológicamente aceptable tal como el monosterato de aluminio o la gelatina es particularmente útil como agente retardador, que prolonga la velocidad de absorción de una composición farmacéutica administrada a un sujeto. Se pueden encontrar más ejemplos de portadores, estabilizantes o adyuvantes en Martin, Remington's Pharm. Sci., 15th Ed. (Mack Publ. Co., Easton, 1975). Otros ejemplos de portadores incluyen, pero no se limitan a, un portador a base de nanopartículas (por ejemplo, un polímero N-(2-horoxilpropil)metacrilamida (HPMA), ácido glutámico, PEG, dextrano) y un nanoportador (por ejemplo, nanocápsula, liposoma, nanoliposoma).

Métodos de tratamiento

En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la hipertensión pulmonar (PH) en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de PH en el sujeto. En algunas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto. La hipertensión arterial pulmonar es un tipo de hipertensión pulmonar que puede ser particularmente susceptible de tratamiento con una trampa del ligando de TGF- β . De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la hipertensión arterial pulmonar en el sujeto, incluyendo cualquiera de las siguientes subcategorías de hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar puede surgir secundaria a otras afecciones o como hipertensión arterial pulmonar primaria o idiopática. De particular interés, ciertos tipos de hipertensión arterial pulmonar familiar están asociados con una disminución de la expresión o función del receptor de proteína morfogenética ósea tipo II (BMPRII), que se cree que produce una señalización excesiva por TGF- β .

La hipertensión pulmonar puede ser de cinco tipos principales, de este modo se realiza una serie de pruebas para distinguir la hipertensión arterial pulmonar de las variedades venosa, hipóxica, tromboembólica o mixta. Estas generalmente incluyen pruebas de función pulmonar; análisis de sangre para excluir HIV, enfermedades autoinmunes y enfermedad hepática; electrocardiografía (ECG); mediciones de gases en sangre arterial; rayos-X de tórax (seguidas de CT de alta resolución si se sospecha enfermedad pulmonar intersticial); y perfusión de ventilación o exploración V/Q para excluir la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. El diagnóstico de PAH requiere la presencia de hipertensión pulmonar. Aunque la presión arterial pulmonar se puede estimar en base a la ecocardiografía, las mediciones de presión con un catéter Swan-Ganz a través del lado derecho del corazón proporcionan la evaluación más definitiva para el diagnóstico.

Un experto en el arte conoce bien el control de la mejora de la hipertensión pulmonar, por ejemplo, la mejora clínica a menudo se mide mediante una "prueba de caminata de seis minutos", esto es, la distancia que un paciente puede caminar en seis minutos. La estabilidad y la mejora en esta medida se correlacionan con una mejor supervivencia. El

- nivel de BNP en sangre también se está usando ahora para seguir el progreso de los pacientes con hipertensión pulmonar. La mejora de los síntomas también se puede controlar mediante el análisis de la presión arterial. Por ejemplo, la presión arterial pulmonar normal en una persona que vive al nivel del mar tiene un valor medio de 8-20 mm Hg (1066-2666 Pa) en reposo. La hipertensión pulmonar está presente cuando la presión media de la arteria pulmonar excede los 25 mm Hg (3300 Pa) en reposo. La presión media de la arteria pulmonar (mPAP) no debe confundirse con la presión sistólica de la arteria pulmonar (sPAP), que a menudo se informa en los informes de ecocardiograma. Una presión sistólica de 40 mm Hg generalmente implica una presión media de más de 25 mm Hg. Aproximadamente, $mPAP = 0.61 \cdot sPAP + 2$.
- En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la remodelación vascular pulmonar en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la remodelación vascular pulmonar en el sujeto. En algunas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
- En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la remodelación vascular en el corazón de un sujeto. En algunas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto. En ciertas realizaciones, los métodos reducen la degeneración de la válvula mitral, o por ejemplo, prolapso de la válvula mitral. Los efectos beneficiosos se pueden controlar mediante ecocardiografía.
- En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la fibrosis pulmonar en un sujeto. En ciertas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la fibrosis pulmonar en el sujeto. En diversas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
- En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la hipertrofia ventricular derecha en un sujeto. En diversas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la hipertrofia ventricular derecha en el sujeto. En algunas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
- En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad pulmonar asociada con una señalización excesiva de TGF- β en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto. En algunas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
- En diversas realizaciones, el TGF- β puede ser TGF- β 1, TGF- β 3, o una combinación de los mismos.
- En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad pulmonar asociada con una señalización excesiva de GDF15 en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto. En algunas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
- En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad pulmonar asociada con una señalización excesiva de PAI-1 en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto. En algunas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
- En diversas realizaciones, la presente divulgación describe un método de reducción de la presión sistólica del ventrículo derecho en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, reduciendo así la presión sistólica del ventrículo derecho en el sujeto. En ciertas realizaciones, el método puede incluir además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa

del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.

5 En diversas realizaciones, los sujetos en los ejemplos descritos anteriormente son mamíferos. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano, mono, simio, perro, gato, vaca, caballo, cabra, oveja, cerdo, conejo, ratón o rata. En diversas realizaciones, el TGF- β es TGF- β 1, TGF- β 3, o una combinación de los mismos.

10 En diversas realizaciones, la cantidad de trampa del ligando de TGF- β administrada al sujeto es de 0.05 mg a 50 mg/kg de peso corporal, y opcionalmente de 1.0 mg a 10 mg/kg de peso corporal o de 0.3 mg a 3,0 mg/kg de peso corporal. En diversas realizaciones, la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto 1-7 veces por semana o una vez por semana, o una vez cada dos, tres o cuatro semanas. En diversas realizaciones, la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto durante 1-5 días, 1-5 semanas, 1-5 meses o 1-5 años. La trampa del ligando de TGF- β se puede administrar por cualquier ruta usada para la terapéutica de proteínas, incluida, pero no se limita a, la administración subcutánea, intravenosa o intramuscular.

15 Como se indicó anteriormente, en diversas realizaciones, la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto por vía oral, por inhalación, nasal, sublingual, bucal, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o parenteral. En diversas realizaciones, la trampa del ligando de TGF- β se administra antes, durante o después de que el sujeto desarrolle una enfermedad, incluyendo pero no limitando a hipertensión pulmonar, remodelación vascular pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, enfermedades pulmonares asociadas con un exceso de señalización de TGF- β , enfermedades pulmonares asociadas con una señalización excesiva de GDF15 y enfermedades pulmonares asociadas con una señalización excesiva de PAI-1.

20 En diversas realizaciones, la trampa del ligando de TGF- β es parte de una composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para liberación modificada, liberación sostenida o liberación controlada, o una combinación de las mismas. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración oral, por inhalación, nasal, sublingual, bucal, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o parenteral.

25 En diversas realizaciones, la composición farmacéutica incluye además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, conservantes, antioxidantes, plastificantes, agentes gelificantes, espesantes, endurecedores, agentes de fraguado, agentes de suspensión, surfactantes, humectantes, vehículos, estabilizantes y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación puede ser como se describe en cualquiera de los siguientes párrafos numerados:

35 Párrafo 1. Un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la hipertensión pulmonar (PH) en un sujeto, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de PH en el sujeto.

Párrafo 2. El método del párrafo 1, en el que el PH está mediado por una señalización excesiva de TGF- β .

Párrafo 3. El método de cualquiera de los párrafos 1-2, en el que el sujeto es un humano.

40 Párrafo 4. El método de cualquiera de los párrafos 1-3, en el que la trampa del ligando de TGF- β comprende 1) un dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor de TGF- β y 2) un dominio Fc de una inmunoglobulina.

Párrafo 5. El método del párrafo 4, en el que la trampa del ligando de TGF- β comprende además un enlazante entre el dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor de TGF y el dominio Fc.

45 Párrafo 6. El método de cualquiera de los párrafos 1-5, en el que la trampa del ligando de TGF- β es una proteína de fusión Fc del receptor tipo II de TGF- β recombinante soluble (TGFBRII-Fc).

Párrafo 7. El método de cualquiera de los párrafos 1-6, en el que la TGFBRII-Fc consiste en la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma.

Párrafo 8. El método de cualquiera de los párrafos 1-6, en el que la TGFBRII-Fc comprende la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma.

50 Párrafo 9. El método de cualquiera de los párrafos 1-6, en el que la TGFBRII-Fc comprende una o más porciones biológicamente activas de la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1.

- Párrafo 10. El método de cualquiera de los párrafos 1-6, en el que la TGFBR1I-Fc está codificada por un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 2 o una variante degenerada de la misma.
- Párrafo 11. El método de cualquiera de los párrafos 1-10, en el que la cantidad de trampa del ligando de TGF- β administrada al sujeto es 0.1-10 mg/kg de peso corporal.
- 5 Párrafo 12. El método de cualquiera de los párrafos 1-11, en el que la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto 1-7 veces por mes.
- Párrafo 13. El método de cualquiera de los párrafos 1-12, en el que la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto durante 1-5 días, 1-5 semanas, 1-5 meses o 1-5 años.
- 10 Párrafo 14. El método de cualquiera de los párrafos 1-13, en el que la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto por vía oral, por inhalación, nasal, sublingual, bucal, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o parenteral.
- Párrafo 15. El método de cualquiera de los párrafos 1-14, en el que la trampa del ligando de TGF- β se administra antes, durante o después de que el sujeto desarrolle PH.
- 15 Párrafo 16. El método de cualquiera de los párrafos 1-15, que comprende además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
- Párrafo 17. El método de cualquiera de los párrafos 1-16, en el que la trampa del ligando de TGF- β es parte de una composición farmacéutica.
- 20 Párrafo 18. El método del párrafo 17, en el que la composición farmacéutica se formula para liberación modificada, liberación sostenida o liberación controlada, o una combinación de las mismas.
- Párrafo 19. El método del párrafo 17, en el que la composición farmacéutica se formula para administración oral, por inhalación, nasal, sublingual, bucal, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o parenteral.
- Párrafo 20. El método del párrafo 17, en el que la composición farmacéutica comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 Párrafo 21. El método del párrafo 17, en el que la composición farmacéutica comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- Párrafo 22. Un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la remodelación vascular pulmonar en un sujeto, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la remodelación vascular pulmonar en el
- 30 sujeto.
- Párrafo 23. Un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la fibrosis pulmonar en un sujeto, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de fibrosis pulmonar en el sujeto.
- Párrafo 24. El método del párrafo 23, usando la trampa del ligando de TGF- β de cualquiera de los párrafos 4-10.
- 35 Párrafo 25. Un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de la hipertrofia ventricular derecha en un sujeto, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la hipertrofia ventricular derecha en el sujeto.
- Párrafo 26. El método del párrafo 25, usando la trampa del ligando de TGF- β de cualquiera de los párrafos 4-10.
- 40 Párrafo 27. Un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad pulmonar asociada con la señalización excesiva de TGF- β en un sujeto, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto.
- Párrafo 28. El método del párrafo 27, usando la trampa del ligando de TGF- β de cualquiera de los párrafos 4-10.
- 45 Párrafo 29. El método de cualquiera de los párrafos 1-28, en el que el TGF- β es TGF- β 1, TGF- β 3, o una combinación de los mismos.
- Párrafo 30. Un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad pulmonar asociada con una señalización excesiva de GDF15 en un sujeto, que comprende: administrar una cantidad

terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto.

Párrafo 31. El método del párrafo 30, usando la trampa del ligando de TGF- β de cualquiera de los párrafos 4-10.

5 Párrafo 32. Un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de una enfermedad pulmonar asociada con una señalización excesiva de PAI-1 en un sujeto, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando TGF- β al sujeto, tratando, previniendo o reduciendo así la tasa de progresión de la enfermedad en el sujeto.

Párrafo 33. El método del párrafo 32, usando la trampa del ligando de TGF- β de cualquiera de los párrafos 4-10

10 Párrafo 34. Un método de reducción de la presión sistólica del ventrículo derecho en un sujeto, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una trampa del ligando de TGF- β al sujeto, reduciendo así la presión sistólica del ventrículo derecho en el sujeto.

Párrafo 35. El método del párrafo 34, usando la trampa del ligando de TGF- β de cualquiera de los párrafos 4-10.

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionen materiales específicos, es meramente para fines de ilustración y no pretende limitar la invención. Un experto en el arte puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Antecedentes adicionales y breve resumen de resultados

20 Como se indicó anteriormente, los ligandos del factor de crecimiento transformante (TGF- β) coordinan procedimientos importantes en el desarrollo y regulan la fibrosis y la remodelación de los tejidos en la enfermedad. Un exceso de señalización de TGF- β se ha implicado en la remodelación arterial de la hipertensión pulmonar (PH), basada en parte en la capacidad de los inhibidores de la quinasa del receptor tipo I de TGF β (ALK5) para mejorar el PH experimental en modelos animales. Sin embargo, el despliegue clínico de inhibidores de ALK5 se ha visto limitado por la toxicidad cardiovascular. Los experimentos y resultados descritos en este documento demuestran que una proteína de fusión Fc

25 del receptor tipo II de TGF β recombinante soluble (TGFBRII-Fc) inhibe la señalización de TGF β en PH inducida por monocrotalina de rata (MCT). Cuando se administró profilácticamente después de MCT, el tratamiento con TGFBRII-Fc redujo la presión sistólica del ventrículo derecho, la hipertrofia ventricular derecha y la remodelación vascular pulmonar atenuada. TGFBRII-Fc corrigió los niveles elevados de ARNm del PAI-1 diana transcripcional de TGF β en los pulmones de ratas MCT, lo que concuerda con la atenuación de la señalización de TGF β . Cuando se administró 2.5 semanas

30 después de MCT, TGFBRII-Fc rescató parcialmente la PH establecida con una tendencia hacia una mejor supervivencia a las 5 semanas. Es de destacar que no se encontraron anomalías cardíacas estructurales o valvulares en asociación con el tratamiento con TGFBRII-Fc en ninguna dosis. Colectivamente, los datos descritos en este documento respaldan la conclusión de que una trampa del ligando TGF β podría ser una estrategia eficaz y aceptablemente segura para corregir la remodelación vascular pulmonar mediada por TGF β y el PH.

35 Ejemplo 2

Tabla 1. Dominios de unión de ligandos de TGF β de ejemplo no limitantes

Receptor TGF β	Dominios de unión del ligando	SEQ ID NO:
Receptor tipo II de TGF β humano	QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCA VWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIM KEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIF	3
Receptor tipo IIb de TGF β humano	QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCA VWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIM KEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIF	4

Receptor tipo I de TGFβ humano	ALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNS MCIAEIDLIPDRPFVFCAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCN KIEL	5
--------------------------------	---	---

Ejemplo 3

Tabla 2. Enlazantes de ejemplo no limitantes

Enlazante	SEQ ID NO:
COOH-IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP-NH2	6
COOH-SEYNTSNPD-NH2	7
COOH- IPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFP -NH2	8
COOH-AALLPGAT-NH2	9
COOH-PTTVKSSPGLGPVE-NH2	10
COOH-AILGRSE-NH2	11
COOH-EMEVTQPTSNPVTPKPPYYNI-NH2	12
COOH-SGRGEAET-NH2	13
COOH-EAGGPEVTYEPPTAPT-NH2	14
COOH-QNLDSMLHGTGMKSDSDQKKSENGVTLAPED-NH2	15
COOH-PVVIGPFFDGSIR-NH2	16
COOH- QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLE TVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIF -NH2	17
COOH- QLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLE TVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIF -NH2	18

COOH- ALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRP FVCAPSSKTGSVTTTTYCCNQDHCNKIEL-NH2	19
COOH- TQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVK QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFP-NH2	20
COOH- RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK GCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPE VTYEPPPTAPT-NH2	21
COOH- TLPFLKCYCSGHCPDDAINNTCITNGHCFAIIEEDDQGETTLASGCMKYE GSDFQCKDSPKAQLRRTIECCRTNLCNQYLQPTLPPVIGPFFDGSIR- NH2	22
COOH-SEEYNTSNPDIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP-NH2	23
COOH- SEEYNTSNPDIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRRTAHPLRHINNDMIVT DNNGAVKFP-NH2	24
COOH-EAGGPEVTYEPPPTAPTSGRGEAET-NH2	25
COOH-PVVIGPFFDGSIRQNLDSMLHGTGMKSDSDQKKSENGVTLAPED- NH2	26
COOH-PVVIGPFFDGSIRGNLDSMLHGTGMKSDSDQKKSENGVTLAPED- NH2	27
COOH-SEEYNTSNPDGPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP-NH2	28
COOH-EAGGPEVTGEPPTAPTSGRGEAET-NH2	29

COOH- SEEYNTSNPDGGRHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMI VTDNNGAVKFP-NH2	30
COOH-SEEYNTSNPDGGPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP-NH2	31
COOH-SEEYNTSNPDGGRHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP-NH2-	32
COOH- SEEYNTSNPSGGGSGGGSGGGMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIV TDNNGAVKFP-NH2	33
COOH-SEEYNTSNPSGGGSGGKSVNNDMIVTDNNGAVKFP-NH2	34
COOH-SEEYNTSNPSGGGSGGGSGGGDMIVTDNNGAVKFP-NH2	35
COOH- SEEYNTSNPDIPPHVQKSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGNNDMI VTDNNGAVKFP-NH2	36
COOH- SEEYNTSNPDGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGNND MIVTDNNGAVKFP-NH2	37
COOH-SEEYNTSNPDIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP-NH2	38
COOH- SEEYNTSNPDIPPHVQKSVNNDMIPPHVQKSVNNDMIVIDNNGAVKFP- NH2	39
COOH-SEEYNTSNPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP-NH2	40
COOH-SEEYNTSNPDGGGGGGGGIPPHVQKSVNNDMIVIDNNGAVKFP- NH2	41
COOH- SEEYNTSNPDGGGSGGGSGGGSIIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFP- NH2	42

COOH- SEELYNTSNPDIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVT DNNGAVKFP-NH2	43
COOH- SEELYNTSNPDIPPHVQKSDVEMEAQKDERTAHPLRHINNDMIVTDNNGA VKFP-NH2	44
COOH-EAGGPEVTYEPPTAPTSGRGEAET-NH2	45
COOH-EAGGPEVTYEPPTAPTGGGGGGGGGGSGRGEAET-NH2	46
COOH-PVVIGPFFDGSIRQNLDSMLHGTGMKSDSDQKKSENGVTLAPED- NH2	47
COOH-PVVIGPDGSIRQNLDSHGTGMKSDSDQKKSENGVTLAPED-NH2	48

Se contemplan también secuencias de ácido nucleico que codifican cada uno de los enlazantes y dominios de unión anteriores.

Ejemplo 4

5 Materiales y métodos

Modelo de rata de PAH

Se compraron ratas macho Sprague-Dawley (6-8 semanas de edad, peso 150 a 170 g) en Charles River Laboratory. Todos los protocolos y procedimientos quirúrgicos fueron aprobados por el comité local de cuidado de animales. Los animales fueron alojados a 24 °C en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. La comida y el agua eran accesibles *ad libitum*. Para inducir la PAH, las ratas recibieron una única inyección subcutánea de monocrotalina (MCT, 40 mg/kg). La mortalidad y el número total de ratas incluidas en el presente estudio se resumen en la tabla 3.

Tabla 3

	Grupo experimental	Número n inicial	Datos excluidos por mortalidad o frecuencia cardíaca baja (<350 bpm) durante el cateterismo ventricular derecho	Número n final incluido
Fig. 3	Control	6	0	6
	TGFBRII-Fc 5 mg/kg, dos veces por semana	6	0	6
	MCT	8	0	8
	MCT + TGFBRII-Fc 5 mg/kg, dos veces por semana	8	0	8
Fig.	Control	6	0	6

4 y 5	TGFBRII-Fc 15 mg/kg, dos veces por semana	6	0	6
	MCT	8	1	7
	MCT + TGFBRII-Fc 15 mg/kg, dos veces por semana	8	0	8
Fig. 7	MCT	12	4	8
	MCT + TGFBRII-Fc 15 mg/kg, tres veces por semana	12	1	11

Tratamiento farmacológico

5 Protocolo de profilaxis: a las 24 horas después de la inducción de PAH, las ratas se aleatorizaron en TGFBRII-Fc (5 o 15 mg/kg, dos veces por semana) o grupos de vehículos. Las ratas fueron tratadas durante 21 días. En el día 14, la función ventricular y la remodelación del RV se examinaron mediante ecocardiograma. En el día 21, las ratas fueron sometidas a hemodinámica y se realizaron las mediciones de hipertrofia ventricular derecha.

Protocolo de rescate: En otra cohorte, se examinó la capacidad de TGFBRII-Fc para revertir la progresión de la PAH. En el día 18, las ratas fueron inyectadas con MCT y aleatorizadas para TGFBRII-Fc (15 mg/kg, tres veces por semana) o vehículo. La hemodinámica y la hipertrofia ventricular derecha (RVH) se examinaron el día 35.

10 Evaluación ecocardiográfica de la función del LV y del RV

En el día 14 después de la inducción de PAH, las ratas se anestesiaron con isoflurano al 1.5% y se mantuvieron en posición supina. Se usó una sonda de ultrasonido de alta frecuencia para animales pequeños de VisualSonics para detectar la aceleración del flujo pulmonar, la función ventricular derecha y la hipertrofia, y la función ventricular izquierda. Se realizó un Doppler a través de las válvulas mitral y tricúspide para determinar si el tratamiento con TGFBRII-Fc induce alguna regurgitación o lesiones obvias.

Medición hemodinámica y RVH

En momentos específicos, las ratas se anestesiaron con pentobarbital y se intubaron a través de la tráquea. Las ratas se ventilaron mecánicamente con un ventilador para roedores y la evaluación hemodinámica con un catéter lleno de líquido a través del vértice del ventrículo derecho (RV), como se describió anteriormente (Megalou, A. J., Glava, C., Vilaeti, A. D., Oikonomidis, D. L., Baltogiannis, G. G., Papalois, A., Vlahos, A. P., and Kolettis, T. M. (2012) Pulm Circ 2, 461-469). Los pulmones se perfundieron con PBS y un lóbulo derecho se extirpó y se congeló rápidamente para la extracción de ARN y proteínas. Los pulmones se perfundieron adicionalmente con paraformaldehído al 1% (PFA) en la arteria pulmonar, seguido de tráquea durante 1 minuto. Los lóbulos izquierdos fueron incrustados en parafina. Para acceder al grado de RVH, se extrajo el corazón y se diseccionó la pared libre de RV del ventrículo izquierdo más el tabique (LV + S) y se pesó por separado. El grado de RVH se determinó a partir de la ración RV/(LV + S).

Cuantificación de remodelación vascular

Para determinar el grado de remodelación vascular pulmonar, se tiñeron secciones de tejido pulmonar con actina de músculo liso alfa y factor de von Willebrand. Se cuantificó la muscularización de los vasos intraacinares distales (10-50 µm de diámetro) y se calculó el porcentaje de vasos no musculares, parcialmente musculares y totalmente musculares.

30 El grosor de la pared medial se calculó para todos los vasos intraacinares completamente muscularizados (10-50 µm de diámetro). El índice de espesor de pared se calculó como: índice = (diámetro externo-diámetro interno)/diámetro externo x 100.

Estudios de expresión

35 Las muestras de pulmón congeladas se homogeneizaron y la extracción de ARN total usando el reactivo TRIZOL se realizó como se describió previamente (Long, L., Crosby, A., Yang, X., Southwood, M., Upton, P. D., Kim, D. K., and Morrell, N. W. (2009) Circulation 119, 566-576). La transcripción inversa y la PCR cuantitativa se realizaron como se

describe (Long, L., Crosby, A., Yang, X., Southwood, M., Upton, P. D., Kim, D. K., and Morrell, N. W. (2009) Circulation 119, 566-576). La proporción de un gen específico a la β -actina se calculó y expresó como cambio de pliegue. Las secuencias de ratas específicas se resumen en la tabla 4.

Tabla 4

Gen de interés	Cebador directo	SEQ ID NO:	Cebador inverso	SEQ ID NO:
<i>tgfb1</i>	TGAGTGGCTGTCTTTT GACG	49	TTCTCTGTGGAGCTGAAG CA	50
<i>tgfb2</i>	CACGCCTCTCTTGTTT CCTC	51	TTTTCCAAGGGCAATGAA AG	52
<i>tgfb3</i>	GAAGGCTGCACTCAG GAAAC	53	GCTGCTTGGCTATGTGTTC A	54
<i>pai1</i>	CTTTATCCTGGGTCTC CCTG	55	TGATGCCTCCCTGACATA CA	56
<i>bmpr2</i>	AATAATCTGGGTAAGG CC	57	GCAGAACGAACGCAACCT ATCA	58
<i>id1</i>	TGGACGAACAGCAGG TGAACG	59	GCACTGATCTCGCCGTTC AGG	60
β -actina	TGTCACCAACTGGGAC GATA	61	ACCCTCATAGATGGGCAC AG	62

5

Reactivos

Se adquirió monocrotalina de Oakwood Products, Inc. BMP4 humana recombinante, TGF β 1, TGF β 2 y GDF15 se obtuvieron de R&D Systems. El anticuerpo primario específico para phospho-Smad 3 se adquirió de Abcam, mientras que otros anticuerpos primarios contra phospho-Smad 2, phospho-Smad 1/5 y Smad 3 total se obtuvieron de Cell Signaling.

10

Análisis estadístico

Todos los análisis de medición hemodinámica y de RVH y cuantificación de remodelación vascular pulmonar se realizaron de forma ciega. Los datos se presentaron como media $\pm$ SEM y se compararon entre el grupo mediante la prueba t. $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

15

Remodelación vascular de la válvula mitral.

Las figuras 9A a 9B muestran secciones de tejido cardíaco que demuestran la falta de remodelación de la válvula mitral, degeneración o anomalías en respuesta al tratamiento con TGFBR11-Fc. Figura 9A control. Figura 9B tratadas con TGFBR11-Fc.

20

Los diversos métodos y técnicas descritos anteriormente proporcionan un número de formas de llevar a cabo la aplicación. Por supuesto, se debe entender que no necesariamente todos los objetivos o ventajas descritos pueden lograrse de acuerdo con cualquier realización particular descrita en este documento. De este modo, por ejemplo, los expertos en el arte reconocerán que los métodos se pueden realizar de una manera que logre u optimice una ventaja o

grupo de ventajas como se enseña en este documento sin necesariamente alcanzar otros objetivos o ventajas como se enseña o sugiere en este documento. Una variedad de alternativas se menciona en este documento. Se debe entender que algunas realizaciones preferidas incluyen específicamente una, otra o varias características, mientras que otras excluyen específicamente una, otra o varias características, mientras que otras mitigan una característica particular mediante la inclusión de una, otra o varias características ventajasas.

Además, el experto en el arte reconocerá la aplicabilidad de diversas características de diferentes realizaciones. De manera similar, los diversos elementos, características y etapas discutidos anteriormente, así como otros equivalentes conocidos para cada elemento, característica o etapa, pueden ser empleados en diversas combinaciones por un experto en este arte para realizar métodos de acuerdo con los principios descritos en este documento. Entre los diversos elementos, características y etapas, algunos se incluirán específicamente y otros se excluirán específicamente en diversas realizaciones.

Aunque la aplicación se ha descrito en el contexto de ciertas realizaciones y ejemplos, los expertos en el arte entenderán que las realizaciones de la aplicación se extienden más allá de las realizaciones específicamente descritas a otras realizaciones alternativas y/o usos y modificaciones y equivalentes de los mismos.

En algunas realizaciones, los términos "un" y "una" y "el" y referencias similares usadas en el contexto de la descripción de una realización particular de la aplicación (especialmente en el contexto de algunas de las siguientes reivindicaciones) pueden interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural. La recitación de intervalos de valores en este documento tiene el único propósito de servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en este documento, cada valor individual se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en este documento. Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado con respecto a ciertas realizaciones en este documento tiene la intención meramente de iluminar mejor la solicitud y no plantea una limitación en el alcance de la solicitud reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la especificación se debe interpretar como indicativo de un elemento no reivindicado esencial para la práctica de la solicitud.

Las realizaciones preferidas de esta solicitud se describen en este documento, incluido el mejor modo conocido para los inventores para llevar a cabo la solicitud. Las variaciones en esas realizaciones preferidas resultarán evidentes para los expertos en el arte al leer la descripción anterior. Se contempla que los artesanos expertos pueden emplear tales variaciones según sea apropiado, y la solicitud se puede practicar de otra manera que la específicamente descrita en este documento. De acuerdo con lo anterior, muchas realizaciones de esta solicitud incluyen todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones adjuntas a la misma según lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está incluida en la solicitud a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

Se debe entender que las realizaciones de la solicitud descritas en este documento ilustran los principios de las realizaciones de la solicitud. Otras modificaciones que se pueden emplear pueden estar dentro del alcance de la solicitud. Así, a modo de ejemplo, pero no de limitación, se pueden utilizar configuraciones alternativas de las realizaciones de la solicitud de acuerdo con las enseñanzas en este documento. De acuerdo con lo anterior, las realizaciones de la presente solicitud no se limitan a eso precisamente como se muestra y describe.

Diversas realizaciones de la invención se describen anteriormente en la descripción detallada. Si bien estas descripciones describen directamente las realizaciones anteriores, se entiende que los expertos en el arte pueden concebir modificaciones y/o variaciones a las realizaciones específicas mostradas y descritas en este documento. Cualquier modificación o variación que se encuentre dentro del alcance de esta descripción también se incluirá en la misma. A menos que se indique específicamente, los inventores tienen la intención de que las palabras y frases en la especificación y las reivindicaciones tengan los significados habituales y habituales para los expertos en el (los) arte (s) correspondiente (s).

La descripción anterior de diversas realizaciones de la invención conocidas por el solicitante en este momento de presentar la solicitud se ha presentado y está destinada a fines de ilustración y descripción. La presente descripción no pretende ser exhaustiva ni limitar la invención a la forma precisa descrita y son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores. Las realizaciones descritas sirven para explicar los principios de la invención y su solicitud práctica y para permitir que otros expertos en el arte utilicen la invención en diversas realizaciones y con diversas modificaciones que sean adecuadas para el uso particular contemplado. Por lo tanto, se pretende que la invención no se limite a las realizaciones particulares descritas para llevar a cabo la invención.

Si bien se han mostrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será obvio para los expertos en el arte que, basándose en las enseñanzas en este documento, se pueden hacer cambios y modificaciones sin apartarse de esta invención y sus aspectos más amplios y, por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas abarcarán dentro de su alcance todos los cambios y modificaciones que estén dentro del alcance real de esta invención. Los expertos en el arte entenderán que, en general, los términos usados en este documento generalmente tienen la intención de ser términos

"abiertos" (por ejemplo, el término "que incluye" se debe interpretar como "que incluye pero no se limita a" el término "que tiene" se debe interpretar como "que tiene al menos", el término "incluye" se debe interpretar como "incluye pero no se limita a", etc.)

Listado de secuencias

- 5 <110> THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC. ACCELERON PHARMA INC.
 <120> Composiciones y métodos para tratar la hipertensión pulmonar
 <130> 043214-079971-PCT
 <140> PCT/US14/667766
 <141> 2014-11-21
- 10 <150> 61/907,260
 <151> 2013-11-21
 <160> 79
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
- 15 <211> 364
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
- 20 <400> 1

ES 2 778 201 T3

Thr	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Lys	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	1	5	10	15
Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	20	25	30	
Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	35	40	45	
Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	50	55	60	
Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	65	70	75	80
Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	85	90	95	
Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	100	105	110	
Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	115	120	125	
Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp	Thr	Gly	Gly	Gly	Val	Glu	Cys	130	135	140	

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
145 150 155 160

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
180 185 190

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
195 200 205

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
210 215 220

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
225 230 235 240

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
245 250 255

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
260 265 270

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
275 280 285

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
290 295 300

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
305 310 315 320

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
325 330 335

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
340 345 350

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 2

<211> 1164

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 2

```

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt      60
tcgcccggcg ccacgatccc accgcacgtt cagaagtcgg ttaataacga catgatagtc      120
actgacaaca acggtgcagt caagtttcca caactgtgta aattttgtga tgtgagattt      180
tccacctgtg acaaccagaa atcctgcatg agcaactgca gcatcacctc catctgtgag      240
aagccacagg aagtctgtgt ggctgtatgg agaaagaatg acgagaacat aacactagag      300
acagtttgcc atgaccccaa gctcccctac catgacttta ttctggaaga tgtgtcttct      360
ccaaagtgca ttatgaagga aaaaaaaaaag cctggtgaga ctttcttcat gtgttcctgt      420
agctctgatg agtgcaatga caacatcatc ttctcagaag aatataacac cagcaatcct      480
gacaccggtg gtggagtoga gtgccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca      540
gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgga cctgaggtc      600
acgtgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg      660
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg      720
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac      780
aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca gcccctatcg agaaaacat ctccaaaacc      840
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc      900
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg      960
gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC aactacaaga ccacacctcc catgctggac     1020
tccgacggct ccttcttct ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag     1080
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cagcagaag     1140
agcctctccc tgtctccggg taaa                                           1164

```

<210> 3

<211> 101

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 3

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
 1 5 10 15

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
 20 25 30

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
 35 40 45

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
 50 55 60

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
 85 90 95

Asp Asn Ile Ile Phe
 100

<210> 4

<211> 101

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 4

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
 1 5 10 15

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
 20 25 30

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
 35 40 45

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
 50 55 60

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
 65 70 75 80

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
 85 90 95

Asp Asn Ile Ile Phe
 100

<210> 5

<211> 79

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

```

Ala Leu Gln Cys Phe Cys His Leu Cys Thr Lys Asp Asn Phe Thr Cys
1          5          10          15

Val Thr Asp Gly Leu Cys Phe Val Ser Val Thr Glu Thr Thr Asp Lys
          20          25          30

Val Ile His Asn Ser Met Cys Ile Ala Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg
          35          40          45

Asp Arg Pro Phe Val Cys Ala Pro Ser Ser Lys Thr Gly Ser Val Thr
          50          55          60

Thr Thr Tyr Cys Cys Asn Gln Asp His Cys Asn Lys Ile Glu Leu
65          70          75

```

5 <210> 6

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 6

```

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1          5          10          15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Pro Ile
          20          25

```

<210> 7

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 7

```

Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
1          5          10

```

20

<210> 8

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 8

```

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1          5          10          15

Ile His Arg Leu Pro His Ala Thr Arg Asn Cys Ser Pro Cys Ile Ile
          20          25          30

Glu Asp Lys Gln Ala Glu Met Glu Val Asp Ser Lys Gln Val His Pro
          35          40          45

Pro Ile
50

```

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 9

```

Thr Ala Gly Pro Leu Leu Ala Ala
1          5

```

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 10

```

Glu Val Pro Gly Leu Gly Pro Ser Ser Lys Val Thr Thr Pro
1          5          10

```

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 11

Glu Ser Arg Gly Leu Ile Ala
1 5

<210> 12

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 12

Ile Asn Tyr Tyr Pro Pro Lys Pro Thr Val Pro Asn Ser Thr Pro Gln
1 5 10 15

Thr Val Glu Met Glu
20

10 <210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 13

Thr Glu Ala Glu Gly Arg Gly Ser
1 5

<210> 14

20 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 14

Thr Pro Ala Thr Pro Pro Pro Glu Tyr Thr Val Glu Pro Gly Gly Ala
1 5 10 15

Glu

<210> 15

<211> 31

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 15

Asp Glu Pro Ala Leu Thr Val Gly Asn Glu Ser Lys Lys Gln Asp Ser
1 5 10 15

Asp Ser Lys Met Gly Thr Gly His Leu Met Ser Asp Leu Asn Gln
20 25 30

5 <210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 16

Arg Ile Ser Gly Asp Phe Phe Pro Gly Ile Val Val Pro
1 5 10

<210> 17

<211> 101

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 17

```

Phe Ile Ile Asn Asp Asn Cys Glu Asp Ser Ser Cys Ser Cys Met Phe
1           5           10           15

Phe Thr Glu Gly Pro Lys Lys Lys Glu Lys Met Ile Cys Lys Pro Ser
          20           25           30

Ala Ala Asp Glu Leu Ile Phe Asp His Tyr Pro Leu Lys Pro Asp His
          35           40           45

Cys Val Thr Glu Leu Thr Ile Asn Glu Asp Asn Lys Arg Trp Val Ala
50           55           60

Val Cys Val Glu Gln Pro Lys Glu Cys Ile Ser Thr Ile Ser Cys Asn
65           70           75           80

Ser Met Cys Ser Lys Gln Asn Asp Cys Thr Ser Phe Arg Val Asp Cys
          85           90           95

Phe Lys Cys Leu Gln
          100

```

<210> 18

<211> 101

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 18

```

Phe Ile Ile Asn Asp Asn Cys Glu Asp Ser Ser Cys Ser Cys Met Phe
1           5           10           15

Phe Thr Glu Gly Pro Lys Lys Lys Glu Lys Met Ile Cys Lys Pro Ser
          20           25           30

Ala Ala Asp Glu Leu Ile Phe Asp His Tyr Pro Leu Lys Pro Asp His
          35           40           45

Cys Val Thr Glu Leu Thr Ile Asn Glu Asp Asn Lys Arg Trp Val Ala
50           55           60

Val Cys Val Glu Gln Pro Lys Glu Cys Ile Ser Thr Ile Ser Cys Asn
65           70           75           80

Ser Met Cys Ser Lys Gln Asn Asp Cys Thr Ser Phe Arg Val Asp Cys
          85           90           95

Phe Lys Cys Leu Gln
          100

```

<210> 19

<211> 79

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 19

```

Leu Glu Ile Lys Asn Cys His Asp Gln Asn Cys Cys Tyr Thr Thr Thr
1          5          10          15

Val Ser Gly Thr Lys Ser Ser Pro Ala Cys Val Phe Pro Arg Asp Arg
          20          25          30

Pro Ile Leu Asp Ile Glu Ala Ile Cys Met Ser Asn His Ile Val Lys
          35          40          45

Asp Thr Thr Glu Thr Val Ser Val Phe Cys Leu Gly Asp Thr Val Cys
          50          55          60

Thr Phe Asn Asp Lys Thr Cys Leu His Cys Phe Cys Gln Leu Ala
65          70          75

```

<210> 20

10 <211> 92

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

15 <400> 20

```

Pro Phe Tyr Ser Phe Lys Glu Asn Cys Met Asn Gly Glu Cys Cys Cys
1          5          10          15

Phe Tyr Val Glu Pro Ser Asp Lys Lys Glu Val Cys Asp Thr Arg Asp
          20          25          30

Tyr Cys Asn Ile Asp Asp Leu Trp Cys Gly Gln Lys Val Ile Glu Ile
          35          40          45

Ser Gly Ser Ile Asn Lys Trp Thr Ala Phe Cys His Arg Arg Lys Asp
          50          55          60

Lys Asp Gly Tyr Cys Pro Glu Val Gly Thr Gln Asn Thr Arg Asp Lys
65          70          75          80

Glu Trp Asn Ala Asn Phe Phe Leu Cys Glu Gln Thr
          85          90

```

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 21

```

Thr Pro Ala Thr Pro Pro Pro Glu Tyr Thr Val Glu Pro Gly Gly Ala
1          5          10          15

Glu Pro Leu His Thr Phe Arg Glu Asn Cys Phe Asn Gly Glu Cys Cys
          20          25          30

Cys Phe Tyr Val Gln Pro Asn Glu Glu Thr Ala Val Cys Glu Gln Arg
          35          40          45

Asp Tyr Cys Asn Phe Asp Asp Leu Trp Cys Gly Lys Lys Val Leu Glu
50          55          60

Ile Thr Gly Ser Ser Asn Arg Trp Ser Ala Tyr Cys His Leu Arg Lys
65          70          75          80

Asp Gln Glu Gly Glu Cys Arg Glu Leu Gly Ser Gln Asn Thr Arg Glu
          85          90          95

Leu Glu Trp Asn Ala Asn Tyr Tyr Ile Cys Glu Arg
          100          105

```

<210> 22

10 <211> 98

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

15 <400> 22

ES 2 778 201 T3

```

Arg Ile Ser Gly Asp Phe Phe Pro Gly Ile Val Val Pro Pro Leu Thr
1           5           10           15

Pro Gln Leu Tyr Gln Asn Cys Leu Asn Thr Arg Cys Cys Glu Ile Thr
           20           25           30

Arg Arg Leu Gln Ala Lys Pro Ser Asp Lys Cys Gln Phe Asp Ser Gly
           35           40           45

Glu Tyr Lys Met Cys Gly Ser Ala Leu Thr Thr Glu Gly Gln Asp Asp
           50           55           60

Glu Glu Ile Ile Ala Phe Cys His Gly Asn Thr Ile Cys Thr Asn Asn
65           70           75           80

Ile Ala Asp Asp Pro Cys His Gly Ser Cys Tyr Cys Lys Leu Phe Pro
           85           90           95

Leu Thr

```

<210> 23

<211> 35

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 23

```

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1           5           10           15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Pro Ile Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr
           20           25           30

Glu Glu Ser
           35

```

10 <210> 24

<211> 60

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 24

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Ile His Arg Leu Pro His Ala Thr Arg Asn Cys Ser Pro Cys Ile Ile
20 25 30

Glu Asp Lys Gln Ala Glu Met Glu Val Asp Ser Lys Gln Val His Pro
35 40 45

Pro Ile Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
50 55 60

<210> 25

<211> 25

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 25

Thr Glu Ala Glu Gly Arg Gly Ser Thr Pro Ala Thr Pro Pro Pro Glu
1 5 10 15

Tyr Thr Val Glu Pro Gly Gly Ala Glu
20 25

10 <210> 26

<211> 44

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 26

Asp Glu Pro Ala Leu Thr Val Gly Asn Glu Ser Lys Lys Gln Asp Ser
1 5 10 15

Asp Ser Lys Met Gly Thr Gly His Leu Met Ser Asp Leu Asn Gln Arg
20 25 30

Ile Ser Gly Asp Phe Phe Pro Gly Ile Val Val Pro
35 40

<210> 27

<211> 44

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 27

Asp Glu Pro Ala Leu Thr Val Gly Asn Glu Ser Lys Lys Gln Asp Ser
1 5 10 15

Asp Ser Lys Met Gly Thr Gly His Leu Met Ser Asp Leu Asn Gly Arg
20 25 30

Ile Ser Gly Asp Phe Phe Pro Gly Ile Val Val Pro
35 40

<210> 28

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 28

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Pro Gly Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr
20 25 30

Glu Glu Ser
35

<210> 29

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 29

Thr Glu Ala Glu Gly Arg Gly Ser Thr Pro Ala Thr Pro Pro Pro Glu
1 5 10 15

Gly Thr Val Glu Pro Gly Gly Ala Glu
20 25

<210> 30

<211> 60

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

5 <400> 30

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Ile His Arg Leu Pro His Ala Thr Arg Asn Cys Ser Pro Cys Ile Ile
20 25 30

Glu Asp Lys Gln Ala Glu Met Glu Val Asp Ser Lys Gln Val His Arg
35 40 45

Gly Gly Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
50 55 60

<210> 31

<211> 35

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 31

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Gly Gly Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr
20 25 30

Glu Glu Ser
35

15 <210> 32

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 32

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Val Ser Lys Gln Val His Arg Gly Gly Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr
20 25 30

Glu Glu Ser
35

<210> 33

<211> 60

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 33

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Ile His Arg Leu Pro His Ala Thr Arg Asn Cys Ser Pro Cys Ile Ile
20 25 30

Glu Asp Lys Gln Ala Glu Met Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
35 40 45

Gly Gly Ser Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
50 55 60

10 <210> 34

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 34

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Val Ser Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Asn Ser Thr Asn Tyr
20 25 30

Glu Glu Ser
35

<210> 35

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 35

```

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Gly Gly
1           5           10           15

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Asn Ser Thr Asn Tyr
          20           25           30

Glu Glu Ser
          35
    
```

<210> 36

<211> 60

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 36

```

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1           5           10           15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
          20           25           30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Gln Val His Pro
          35           40           45

Pro Ile Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
          50           55           60
    
```

15

<210> 37

<211> 60

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 37

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
35 40 45

Gly Gly Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
50 55 60

<210> 38

<211> 35

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 38

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Pro Ile Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr
20 25 30

Glu Glu Ser
35

10 <210> 39

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 39

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Ile Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Pro Ile Met Asp Asn Asn Val Ser Lys
20 25 30

Gln Val His Pro Pro Ile Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
35 40 45

<210> 40

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 40

```

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1           5           10           15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
          20           25           30
    
```

<210> 41

<211> 43

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 41

```

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Ile Val Ile Met Asp Asn Asn
1           5           10           15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Pro Ile Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
          20           25           30

Gly Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
          35           40
    
```

15

<210> 42

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 42

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Val Ser Lys Gln Val His Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Ser Gly Gly Gly Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
35 40 45

<210> 43

<211> 60

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 43

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Ile His Arg Leu Pro His Ala Thr Arg Asn Cys Ser Pro Cys Ile Ile
20 25 30

Glu Asp Lys Gln Ala Glu Met Glu Val Asp Ser Lys Gln Val His Pro
35 40 45

Pro Ile Asp Pro Asn Ser Thr Asn Tyr Glu Glu Ser
50 55 60

10 <210> 44

<211> 53

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 44

Pro Phe Lys Val Ala Gly Asn Asn Asp Thr Val Ile Met Asp Asn Asn
1 5 10 15

Ile His Arg Leu Pro His Ala Thr Arg Glu Asp Lys Gln Ala Glu Met
20 25 30

Glu Val Asp Ser Lys Gln Val His Pro Pro Ile Asp Pro Asn Ser Thr
35 40 45

Asn Tyr Glu Glu Ser
50

<210> 45

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 45

```

      Thr Glu Ala Glu Gly Arg Gly Ser Thr Pro Ala Thr Pro Pro Pro Glu
      1          5          10          15

      Tyr Thr Val Glu Pro Gly Gly Ala Glu
              20          25
  
```

<210> 46

10 <211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

15 <400> 46

```

      Thr Glu Ala Glu Gly Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
      1          5          10          15

      Gly Gly Thr Pro Ala Thr Pro Pro Pro Glu Tyr Thr Val Glu Pro Gly
              20          25          30

      Gly Ala Glu
              35
  
```

<210> 47

<211> 44

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 47

Asp Glu Pro Ala Leu Thr Val Gly Asn Glu Ser Lys Lys Gln Asp Ser
1 5 10 15

Asp Ser Lys Met Gly Thr Gly His Leu Met Ser Asp Leu Asn Gln Arg
20 25 30

Ile Ser Gly Asp Phe Phe Pro Gly Ile Val Val Pro
35 40

<210> 48

<211> 40

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 48

Asp Glu Pro Ala Leu Thr Val Gly Asn Glu Ser Lys Lys Gln Asp Ser
1 5 10 15

Asp Ser Lys Met Gly Thr Gly His Ser Asp Leu Asn Gln Arg Ile Ser
20 25 30

Gly Asp Pro Gly Ile Val Val Pro
35 40

10 <210> 49

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 49

tgagtggctg tctttgacg 20

<210> 50

<211> 20

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 50

25 ttctctgtgg agctgaagca 20

<210> 51

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 51
 cacgcctctc ttgttcctc 20
 <210> 52
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 52
 15 ttccaagg gcaatgaaag 20
 <210> 53
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 53
 gaaggctgca ctcaggaaac 20
 <210> 54
 25 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 30 <400> 54
 gctgcttggc tatgtgtca 20
 <210> 55
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 55
 cttatcctg ggtctccctg 20
 <210> 56
 5 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 10 <400> 56
 tgatgcctcc ctgacataca 20
 <210> 57
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 57
 aataatctgg gtaaggcc 18
 20 <210> 58
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 58
 gcagaacgaa cgcaacctat ca 22
 <210> 59
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 59
 35 tggacgaaca gcaggtgaac g 21
 <210> 60

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 60
 gcactgatct cgccgttcag g 21
 <210> 61
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 61
 15 tgcaccaac tgggacgata 20
 <210> 62
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético
 <400> 62
 accctcatag atgggcacag 20
 <210> 63
 25 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 63

ES 2 778 201 T3

```

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
1           5           10           15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
          20           25           30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
          35           40           45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
          50           55           60

Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His
65           70           75           80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
          85           90           95

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
          100          105          110

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
          115          120          125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
          130          135

```

<210> 64

<211> 222

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 64

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 1 5 10 15
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 20 25 30
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 35 40 45
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 50 55 60
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 65 70 75 80
 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 85 90 95
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 100 105 110
 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 115 120 125
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 145 150 155 160
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
 165 170 175
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 180 185 190
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 195 200 205
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215 220

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 65

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 66
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 66

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10

<210> 67
 <211> 62
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 67

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
 50 55 60

<210> 68
 <211> 12
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 68

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
 1 5 10

<210> 69
 20 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 69

ES 2 778 201 T3

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 70

<211> 216

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 70

ES 2 778 201 T3

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
50 55 60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
100 105 110

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
130 135 140

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

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 71

<211> 217

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 71

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Gln Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln
50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asn Trp Leu Asp Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 72

<211> 217

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 72

ES 2 778 201 T3

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 73

ES 2 778 201 T3

Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro
 1 5 10 15

Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp
 20 25 30

Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe
 35 40 45

Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala
 50 55 60

Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr
 65 70 75 80

Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr
 85 90 95

Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu
 100 105

<210> 74

<211> 342

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 74

Glu Asp Pro Ser Leu Asp Arg Pro Phe Ile Ser Glu Gly Thr Thr Leu
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Ile Tyr Asp Met Thr Thr Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu
 20 25 30

Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Arg Thr Ile Val Leu Gln Glu
 35 40 45

Ser Ile Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp Arg Gly Lys Trp Arg
 50 55 60

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

Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ser Gln Leu Ser Gln
325 330 335

Gln Glu Gly Ile Lys Met
340

<210> 75

<211> 785

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 75

Met Thr Ser His Tyr Val Ile Ala Ile Phe Ala Leu Met Ser Ser Cys
1 5 10 15

Leu Ala Thr Ala Gly Pro Glu Pro Gly Ala Leu Cys Glu Leu Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ser His Pro Val Gln Ala Leu Met Glu Ser Phe Thr Val
35 40 45

Leu Ser Gly Cys Ala Ser Arg Gly Thr Thr Gly Leu Pro Gln Glu Val
50 55 60

His Val Leu Asn Leu Arg Thr Ala Gly Gln Gly Pro Gly Gln Leu Gln
65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Leu His Leu Asn Pro Ile Ser Ser Val His Ile His
85 90 95

His Lys Ser Val Val Phe Leu Leu Asn Ser Pro His Pro Leu Val Trp
100 105 110

His Leu Lys Thr Glu Arg Leu Ala Thr Gly Val Ser Arg Leu Phe Leu
115 120 125

Val Ser Glu Gly Ser Val Val Gln Phe Ser Ser Ala Asn Phe Ser Leu
130 135 140

Thr Ala Glu Thr Glu Glu Arg Asn Phe Pro His Gly Asn Glu His Leu
145 150 155 160

Leu Asn Trp Ala Arg Lys Glu Tyr Gly Ala Val Thr Ser Phe Thr Glu
165 170 175

Leu Lys Ile Ala Arg Asn Ile Tyr Ile Lys Val Gly Glu Asp Gln Val
180 185 190

Phe Pro Pro Lys Cys Asn Ile Gly Lys Asn Phe Leu Ser Leu Asn Tyr
 195 200 205
 Leu Ala Glu Tyr Leu Gln Pro Lys Ala Ala Glu Gly Cys Val Met Ser
 210 215 220
 Ser Gln Pro Gln Asn Glu Glu Val His Ile Ile Glu Leu Ile Thr Pro
 225 230 235 240
 Asn Ser Asn Pro Tyr Ser Ala Phe Gln Val Asp Ile Thr Ile Asp Ile
 245 250 255
 Arg Pro Ser Gln Glu Asp Leu Glu Val Val Lys Asn Leu Ile Leu Ile
 260 265 270
 Leu Lys Cys Lys Lys Ser Val Asn Trp Val Ile Lys Ser Phe Asp Val
 275 280 285
 Lys Gly Ser Leu Lys Ile Ile Ala Pro Asn Ser Ile Gly Phe Gly Lys
 290 295 300
 Glu Ser Glu Arg Ser Met Thr Met Thr Lys Ser Ile Arg Asp Asp Ile
 305 310 315 320
 Pro Ser Thr Gln Gly Asn Leu Val Lys Trp Ala Leu Asp Asn Gly Tyr
 325 330 335
 Ser Pro Ile Thr Ser Tyr Thr Met Ala Pro Val Ala Asn Arg Phe His
 340 345 350
 Leu Arg Leu Glu Asn Asn Glu Glu Met Gly Asp Glu Glu Val His Thr
 355 360 365
 Ile Pro Pro Glu Leu Arg Ile Leu Leu Asp Pro Gly Ala Leu Pro Ala
 370 375 380
 Leu Gln Asn Pro Pro Ile Arg Gly Gly Glu Gly Gln Asn Gly Gly Leu
 385 390 395 400
 Pro Phe Pro Phe Pro Asp Ile Ser Arg Arg Val Trp Asn Glu Glu Gly
 405 410 415
 Glu Asp Gly Leu Pro Arg Pro Lys Asp Pro Val Ile Pro Ser Ile Gln
 420 425 430
 Leu Phe Pro Gly Leu Arg Glu Pro Glu Glu Val Gln Gly Ser Val Asp
 435 440 445

Ile Ala Leu Ser Val Lys Cys Asp Asn Glu Lys Met Ile Val Ala Val
450 455 460

Glu Lys Asp Ser Phe Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Gly Met Asp Val Thr
465 470 475 480

Leu Leu Asp Pro Thr Cys Lys Ala Lys Met Asn Gly Thr His Phe Val
485 490 495

Leu Glu Ser Pro Leu Asn Gly Cys Gly Thr Arg Pro Arg Trp Ser Ala
500 505 510

Leu Asp Gly Val Val Tyr Tyr Asn Ser Ile Val Ile Gln Val Pro Ala
515 520 525

Leu Gly Asp Ser Ser Gly Trp Pro Asp Gly Tyr Glu Asp Leu Glu Ser
530 535 540

Gly Asp Asn Gly Phe Pro Gly Asp Met Asp Glu Gly Asp Ala Ser Leu
545 550 555 560

Phe Thr Arg Pro Glu Ile Val Val Phe Asn Cys Ser Leu Gln Gln Val
565 570 575

Arg Asn Pro Ser Ser Phe Gln Glu Gln Pro His Gly Asn Ile Thr Phe
580 585 590

Asn Met Glu Leu Tyr Asn Thr Asp Leu Phe Leu Val Pro Ser Gln Gly
595 600 605

Val Phe Ser Val Pro Glu Asn Gly His Val Tyr Val Glu Val Ser Val
610 615 620

Thr Lys Ala Glu Gln Glu Leu Gly Phe Ala Ile Gln Thr Cys Phe Ile
625 630 635 640

Ser Pro Tyr Ser Asn Pro Asp Arg Met Ser His Tyr Thr Ile Ile Glu
645 650 655

Asn Ile Cys Pro Lys Asp Glu Ser Val Lys Phe Tyr Ser Pro Lys Arg
660 665 670

Val His Phe Pro Ile Pro Gln Ala Asp Met Asp Lys Lys Arg Phe Ser
675 680 685

Phe Val Phe Lys Pro Val Phe Asn Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Cys
690 695 700

Glu Leu Thr Leu Cys Thr Lys Met Glu Lys His Pro Gln Lys Leu Pro
705 710 715 720

Lys Cys Val Pro Pro Asp Glu Ala Cys Thr Ser Leu Asp Ala Ser Ile
725 730 735

Ile Trp Ala Met Met Gln Asn Lys Lys Thr Phe Thr Lys Pro Leu Ala
740 745 750

Val Ile His His Glu Ala Glu Ser Lys Glu Lys Gly Pro Ser Met Lys
755 760 765

Glu Pro Asn Pro Ile Ser Pro Pro Ile Phe His Gly Leu Asp Thr Leu
770 775 780

Thr
785

<210> 76

<211> 23

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 76

aagcttgccg ccgcatggg tcg 23

10 <210> 77

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético

<400> 77

ctggaattcg tcaggattgc tgg 23

<210> 78

<211> 477

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

ES 2 778 201 T3

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val

20										25										30									
Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro														
		35					40					45																	
Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln														
	50					55					60																		
Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro														
65					70					75				80															
Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr														
				85				90						95															
Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile														
			100					105					110																
Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys														
		115					120					125																	
Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn														
	130					135						140																	
Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp	Leu														
145					150					155					160														
Leu	Leu	Val	Ile	Phe	Gln	Val	Thr	Gly	Ile	Ser	Leu	Leu	Pro	Pro	Leu														
				165				170						175															
Gly	Val	Ala	Ile	Ser	Val	Ile	Ile	Ile	Phe	Tyr	Cys	Tyr	Arg	Val	Asn														
			180					185					190																
Arg	Gln	Gln	Lys	Leu	Ser	Ser	Thr	Trp	Glu	Thr	Gly	Lys	Thr	Arg	Lys														
		195					200					205																	
Leu	Met	Glu	Phe	Ser	Glu	His	Cys	Ala	Ile	Ile	Leu	Glu	Asp	Asp	Arg														
	210					215					220																		
Ser	Asp	Ile	Ser	Ser	Thr	Cys	Ala	Asn	Asn	Ile	Asn	His	Asn	Thr	Glu														
225					230					235				240															
Leu	Leu	Pro	Ile	Glu	Leu	Asp	Thr	Leu	Val	Gly	Lys	Gly	Arg	Phe	Ala														
				245				250						255															
Glu	Val	Tyr	Lys	Ala	Lys	Leu	Lys	Gln	Asn	Thr	Ser	Glu	Gln	Phe	Glu														
			260					265					270																

Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
275 280 285

Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
290 295 300

Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
305 310 315 320

Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
325 330 335

Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
340 345 350

Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
355 360 365

Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
370 375 380

Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
405 410 415

Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
420 425 430

Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
435 440 445

Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
450 455 460

Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys
465 470 475

<210> 79

<211> 4

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 79

ES 2 778 201 T3

Thr Gly Gly Gly

1

REIVINDICACIONES

1. Una trampa del ligando de TGF- β que comprende un dominio de unión al ligando de TGF- β de un receptor tipo II de TGF- β y un dominio Fc de una inmunoglobulina para su uso en un método de tratamiento, prevención o reducción de la tasa de progresión de hipertensión pulmonar (PH) en un sujeto, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
2. La trampa del ligando TGF- β para su uso según la reivindicación 1, en la que el PH está mediado por una señalización excesiva de TGF- β y/o en la que el sujeto es un humano.
3. La trampa del ligando TGF- β para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la trampa del ligando de TGF- β comprende además un enlazante entre el dominio de unión al ligando de TGF- β del receptor tipo II de TGF- β y el dominio Fc.
4. La trampa del ligando de TGF- β para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que:
 - i) la trampa del ligando de TGF- β es una proteína de fusión Fc del receptor tipo II de TGF- β recombinante soluble (TGFBRII-Fc);
 - ii) la trampa del ligando de TGF- β es una proteína de fusión Fc del receptor tipo II de TGF- β recombinante soluble (TGFBRII-Fc), y en la que la TGFBRII-Fc consiste en la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1;
 - iii) la trampa del ligando de TGF- β es una proteína de fusión Fc del receptor tipo II de TGF- β recombinante soluble (TGFBRII-Fc), y en la que la TGFBRII-Fc comprende la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1;
 - iv) la trampa del ligando de TGF- β es una proteína de fusión Fc del receptor tipo II de TGF- β recombinante soluble (TGFBRII-Fc), y en la que la TGFBRII-Fc comprende una o más porciones biológicamente activas de la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1; o
 - v) la trampa del ligando de TGF- β es una proteína de fusión Fc del receptor tipo II de TGF- β recombinante soluble (TGFBRII-Fc), y en la que la TGFBRII-Fc está codificada por un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en la SEQ ID NO: 2.
5. La trampa del ligando de TGF- β para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que:
 - i) la cantidad de trampa del ligando de TGF- β administrada al sujeto es 0.1-10 mg/kg de peso corporal;
 - ii) la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto 1-7 veces por mes;
 - iii) la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto durante 1-5 días, 1-5 semanas, 1-5 meses o 1-5 años;
 - iv) la trampa del ligando de TGF- β se administra al sujeto por vía oral, por inhalación, nasal, sublingual, bucal, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o parenteral;
 - v) la trampa del ligando de TGF- β se administra antes, durante o después de que el sujeto desarrolle PH; y/o
 - vi) que comprende además mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con la trampa del ligando de TGF- β antes de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la trampa del ligando de TGF- β al sujeto.
6. La trampa del ligando de TGF- β para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la trampa del ligando de TGF- β es parte de una composición farmacéutica.
7. La trampa del ligando de TGF- β para su uso según la reivindicación 6, en la que:
 - i) la composición farmacéutica está formulada para liberación modificada, liberación sostenida o liberación controlada, o una combinación de las mismas;
 - ii) la composición farmacéutica está formulada para administración oral, por inhalación, nasal, sublingual, bucal, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o parenteral;
 - iii) la composición farmacéutica comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; o
 - iv) la composición farmacéutica comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
8. La trampa del ligando TGF- β para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el TGF- β es TGF- β 1, TGF- β 3, o una combinación de los mismos.

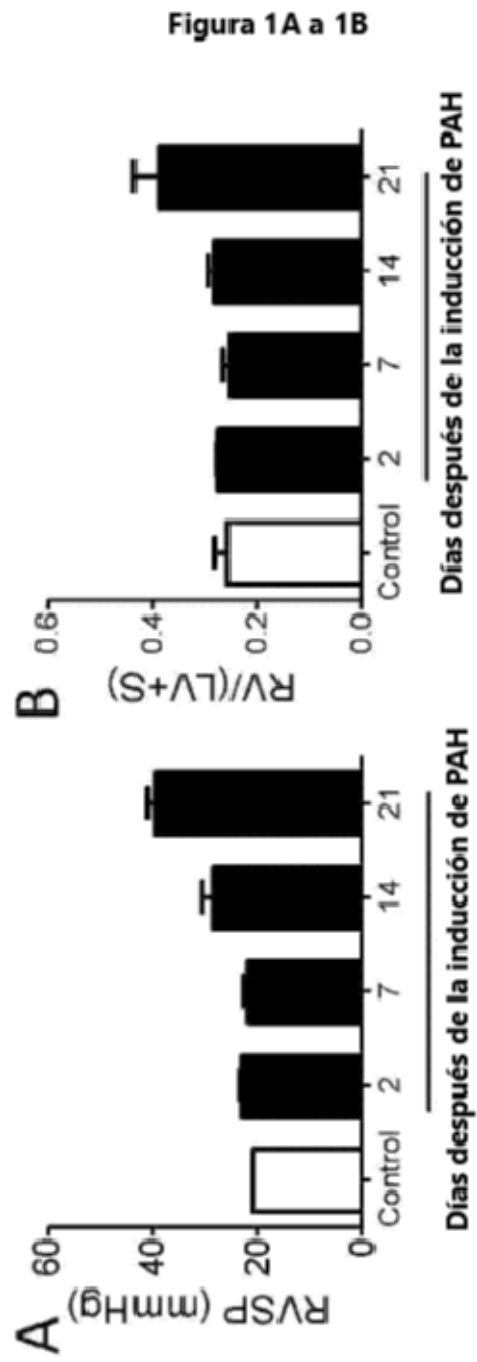
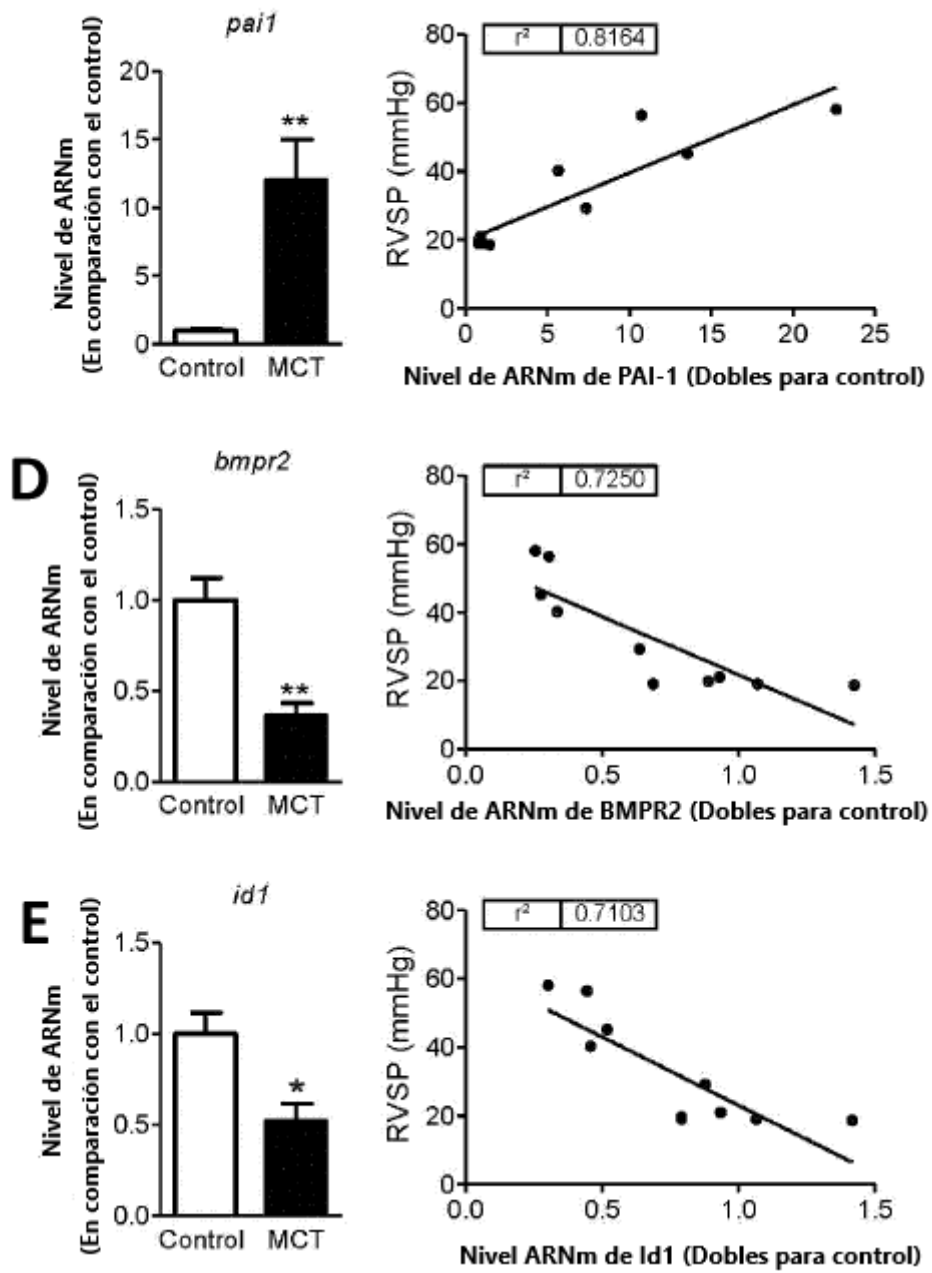
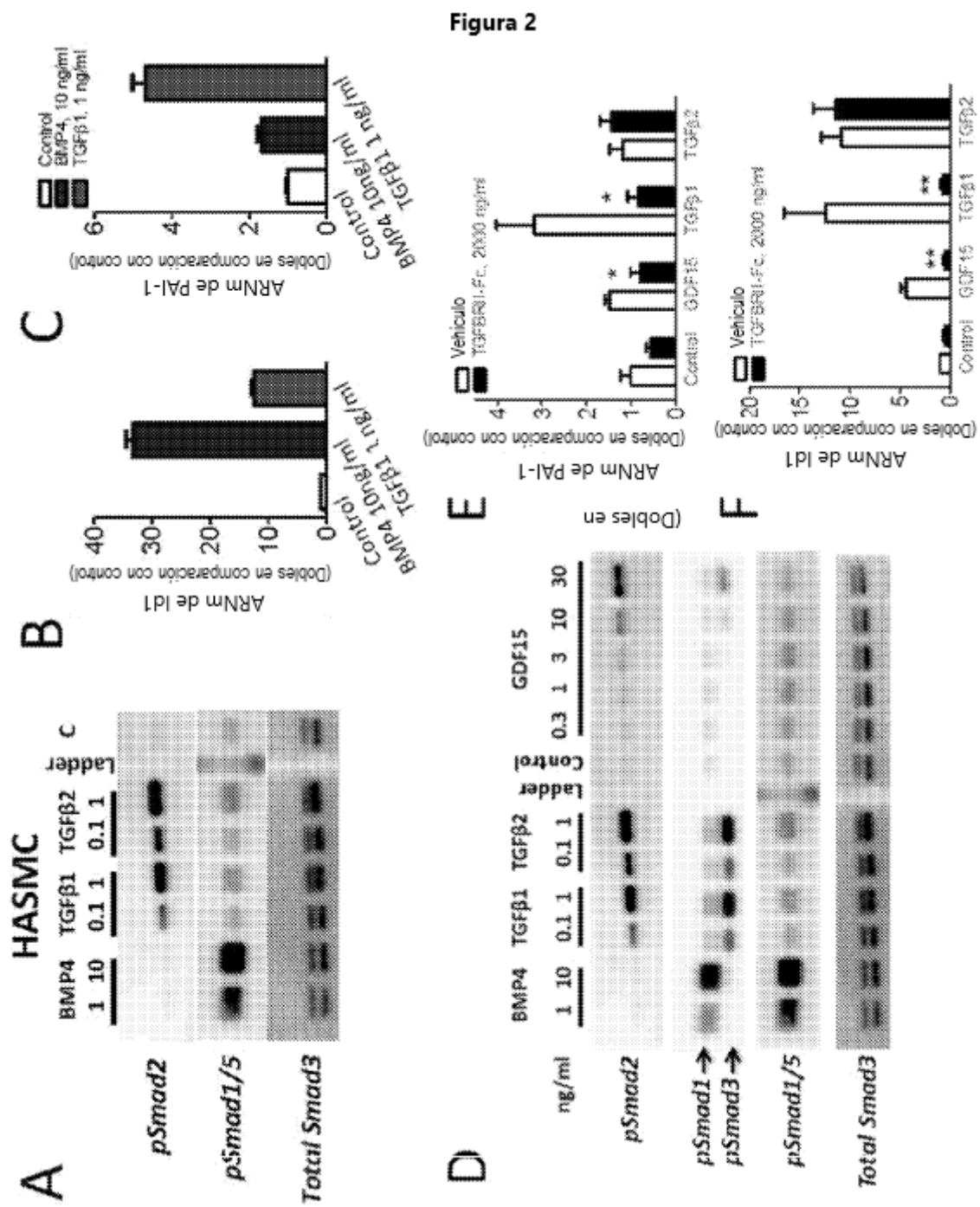
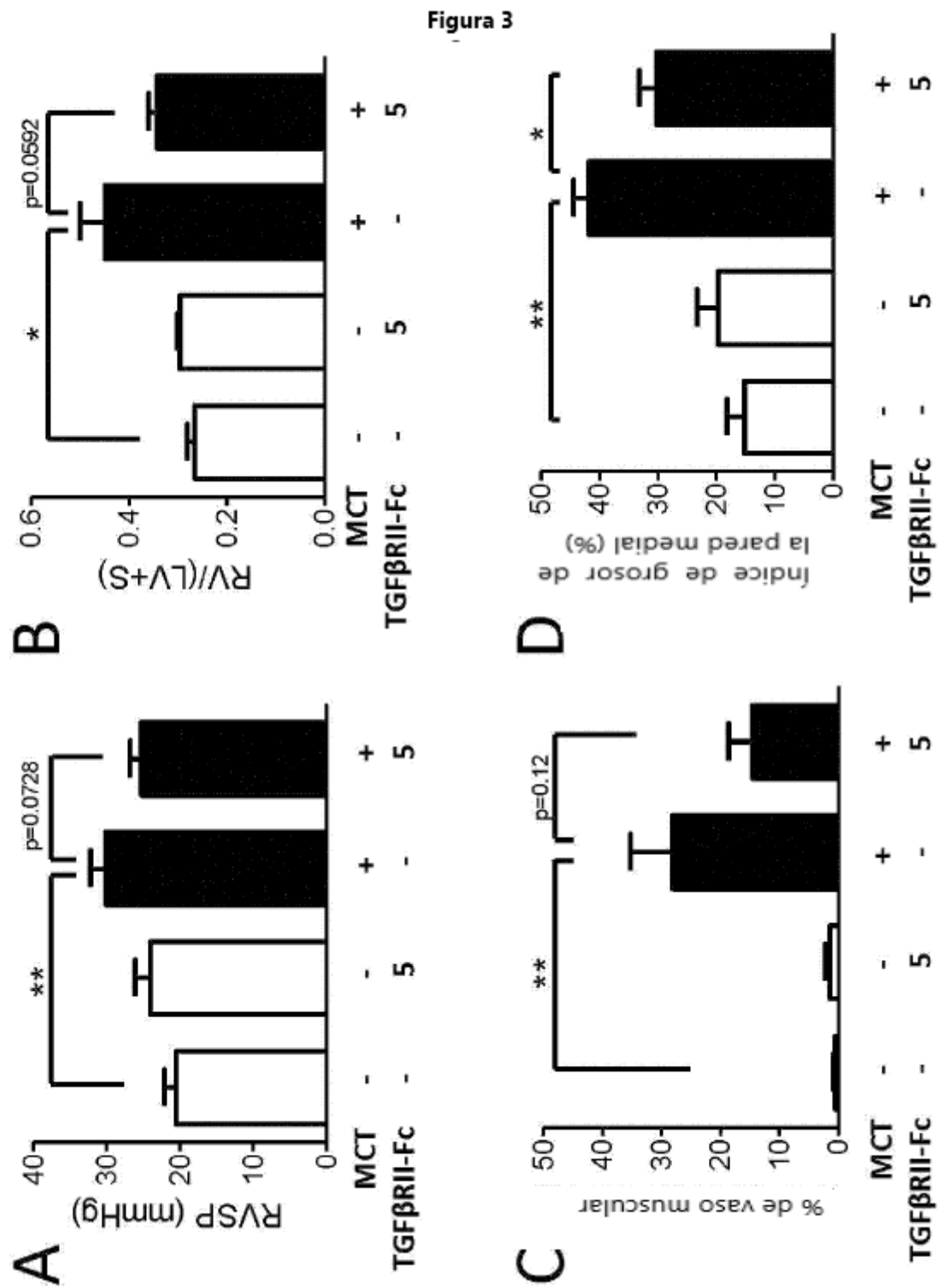
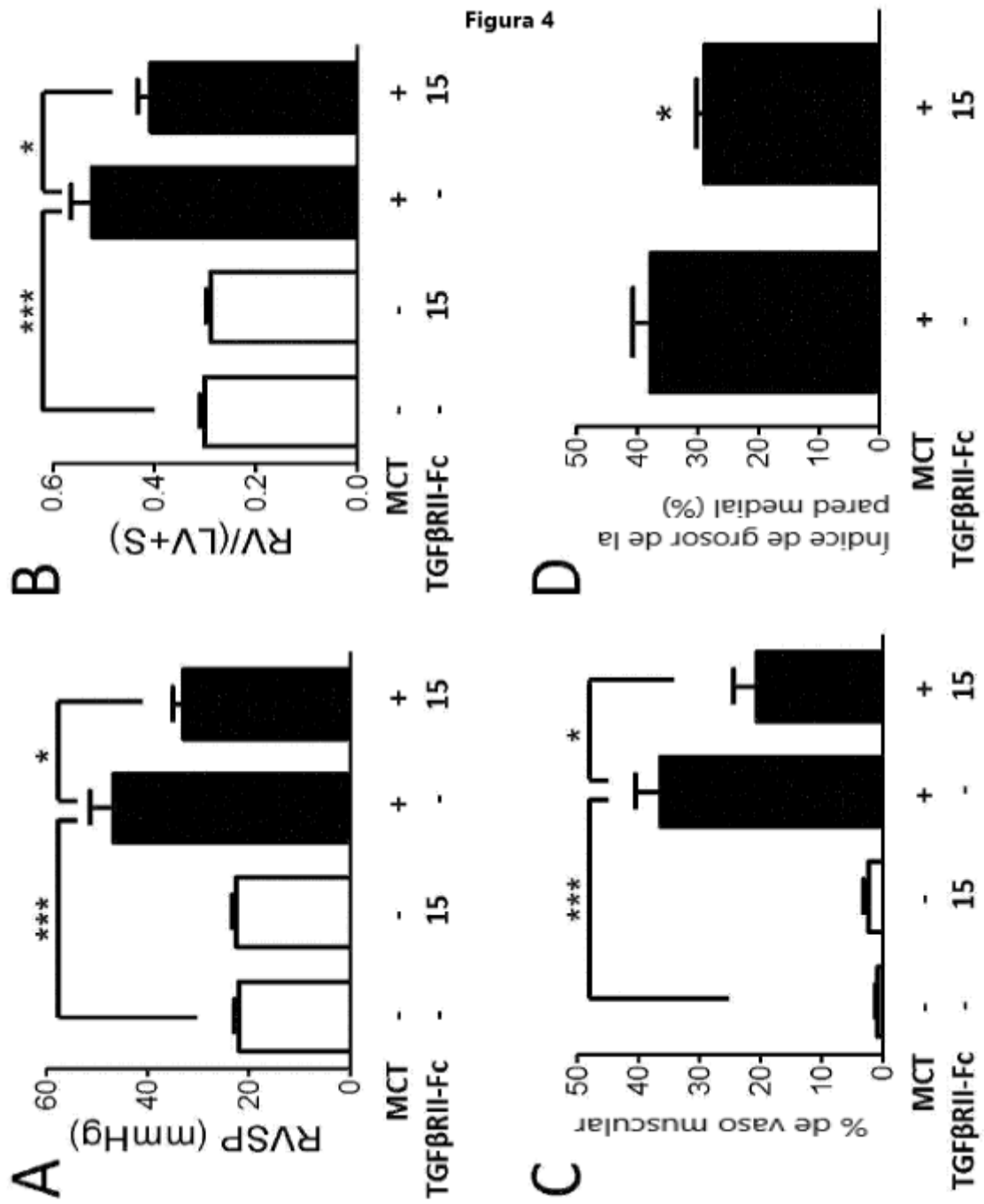


Figura 1C a 1E









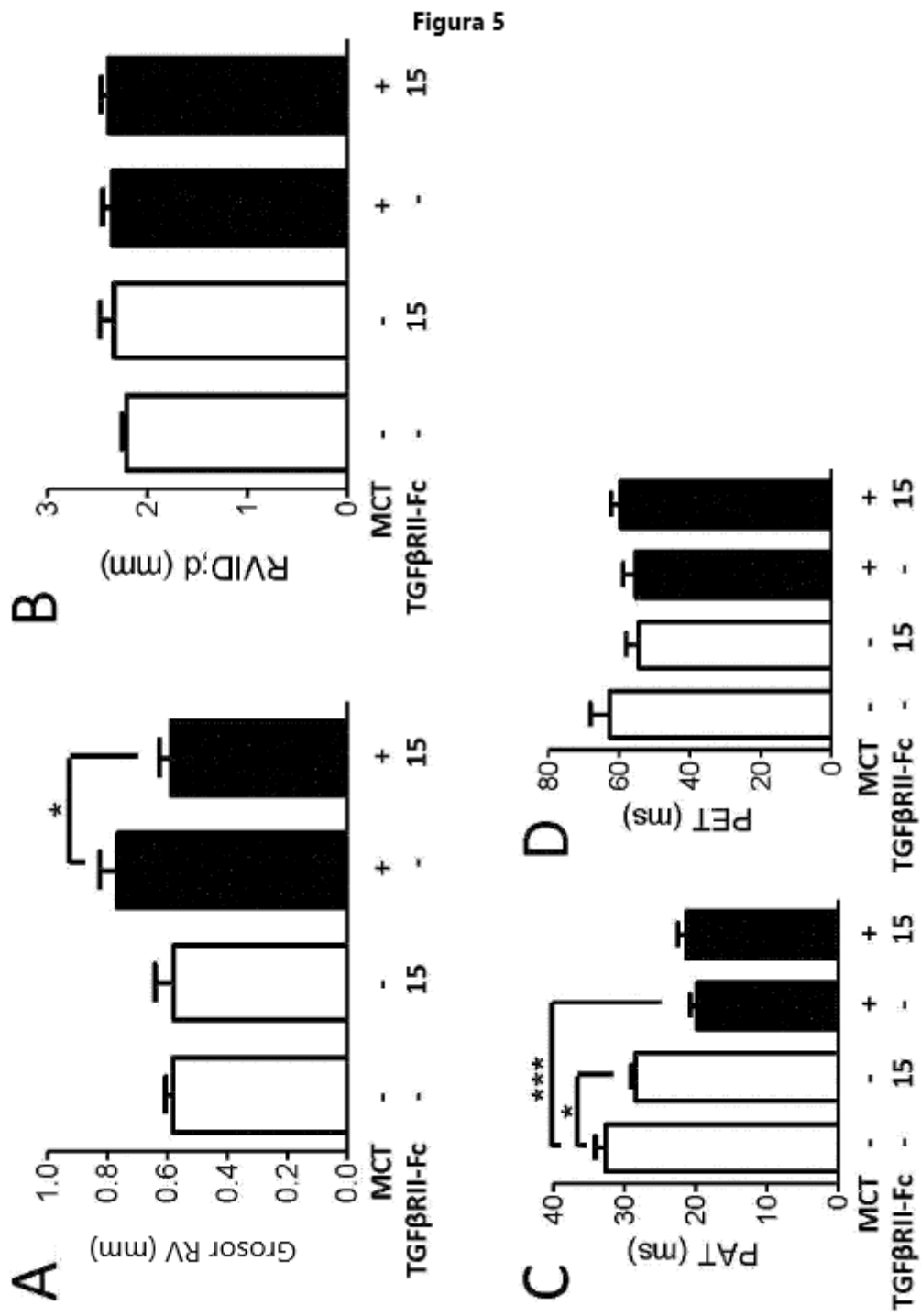
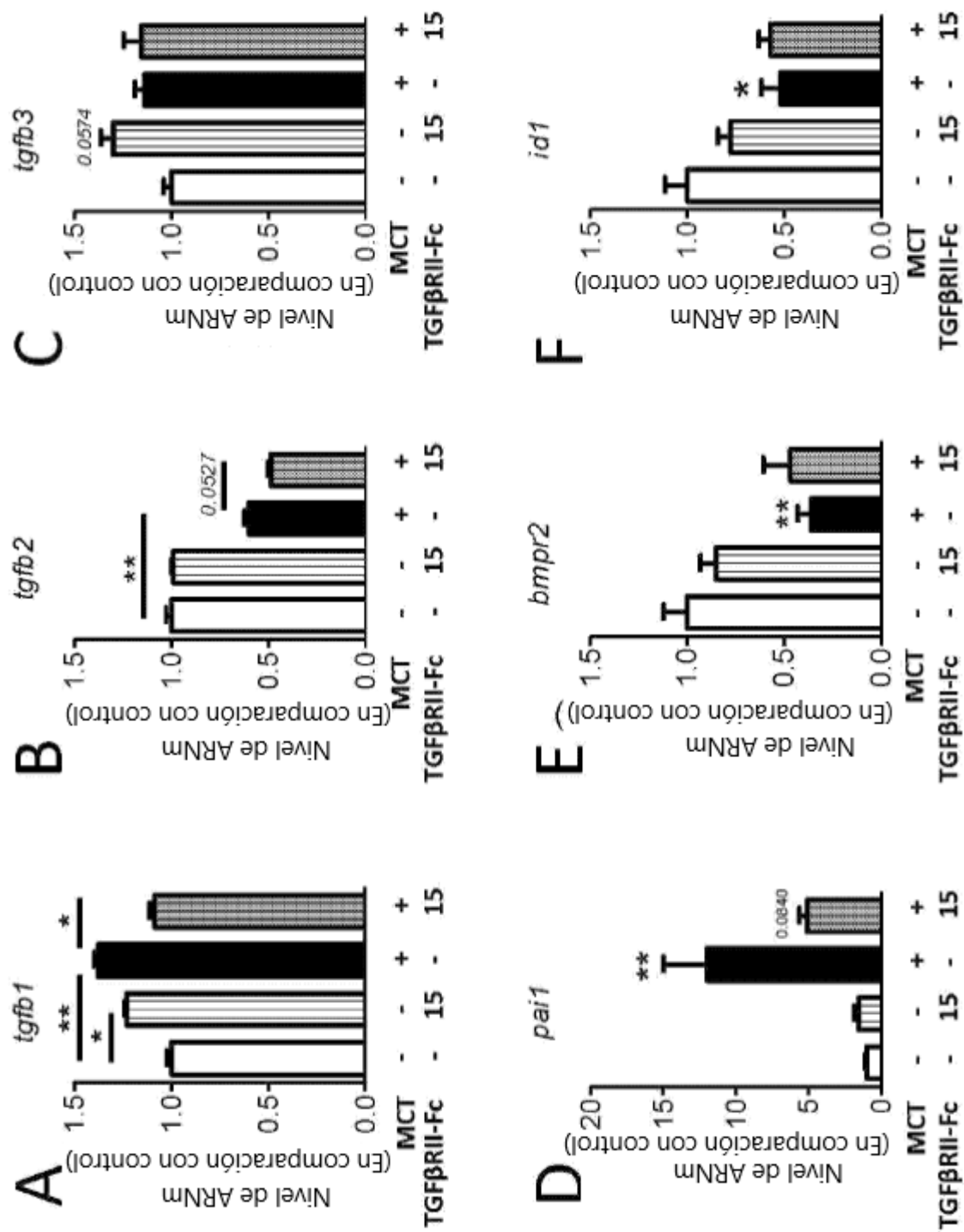


Figura 6



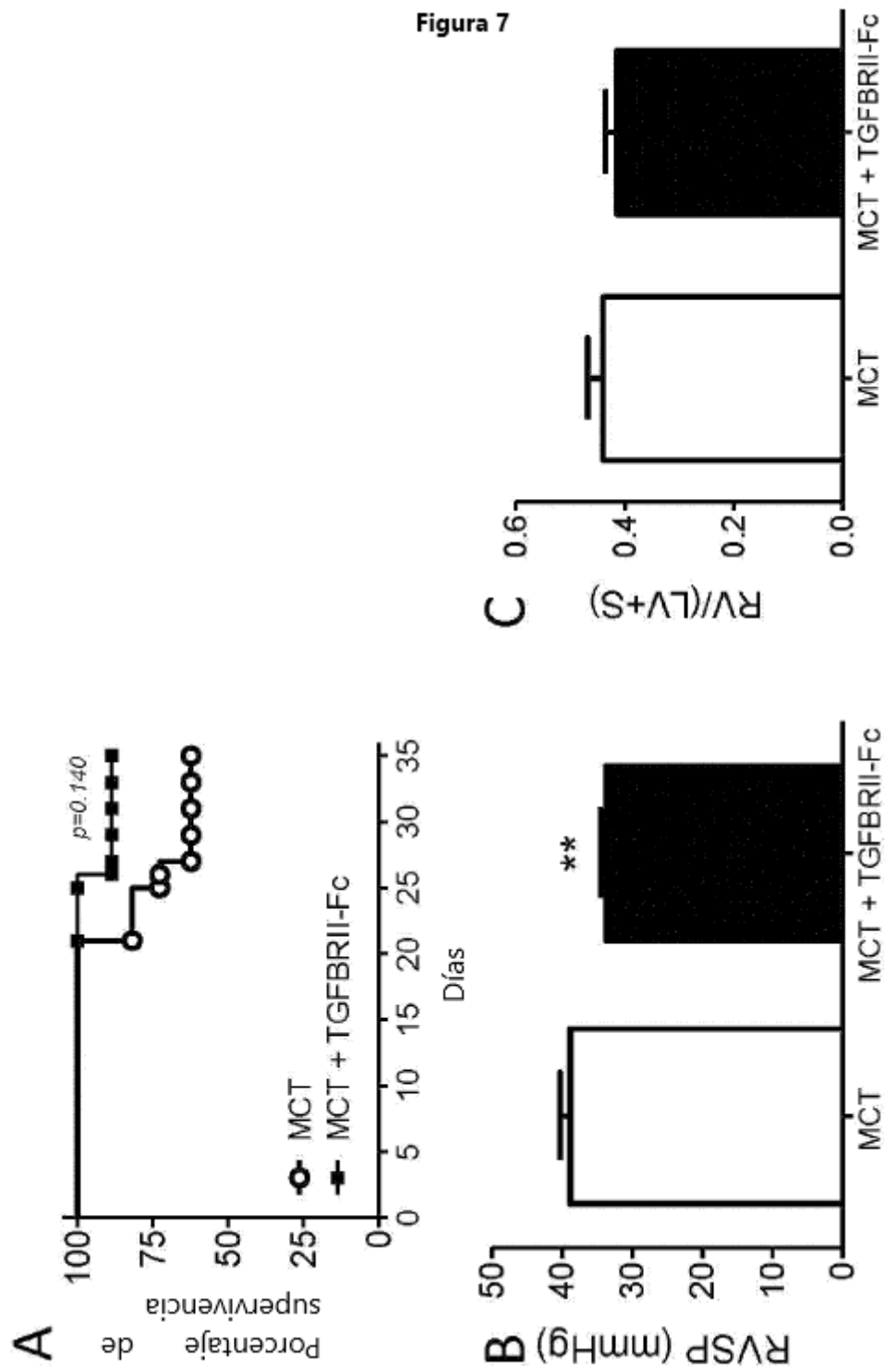
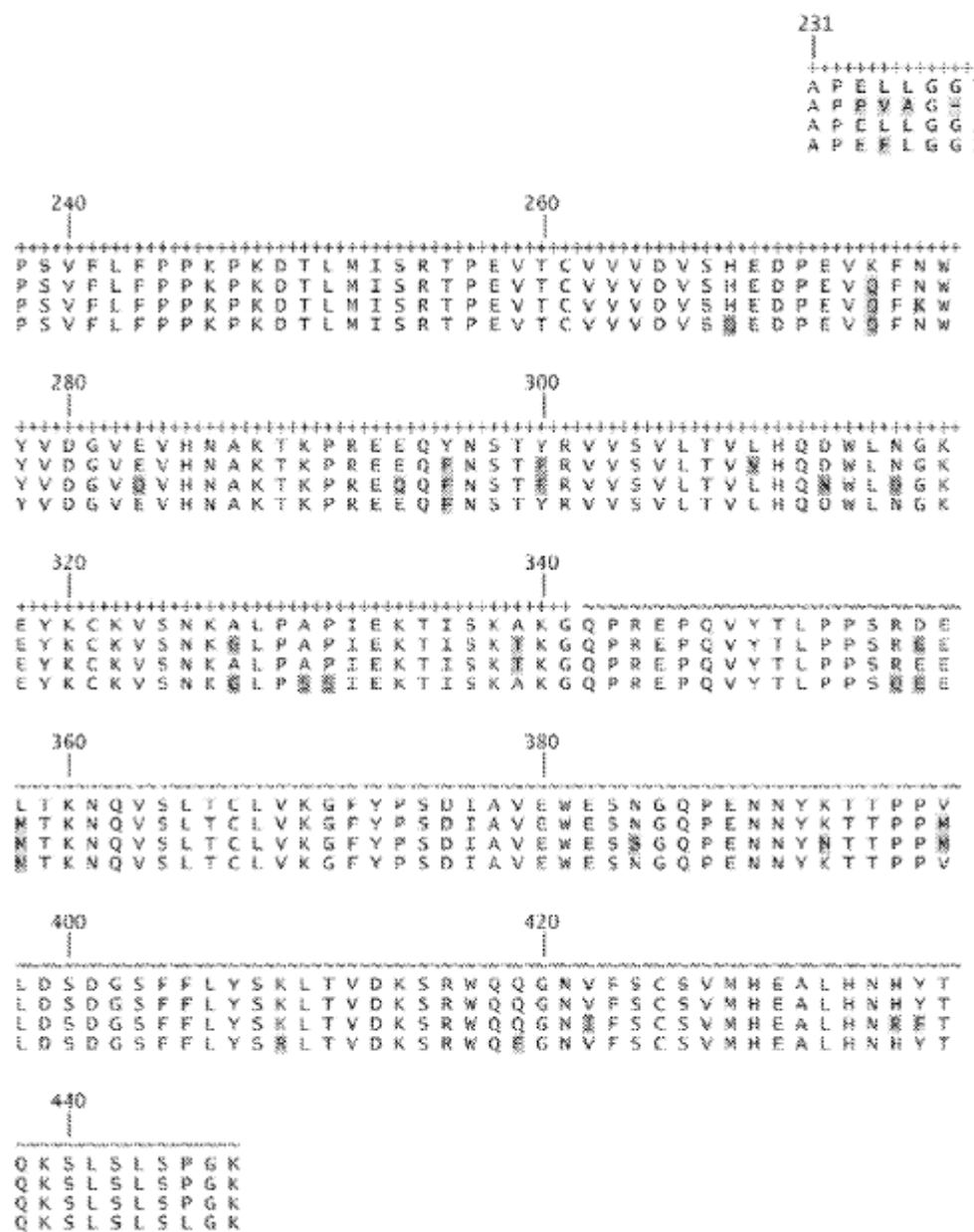


Figura 8A

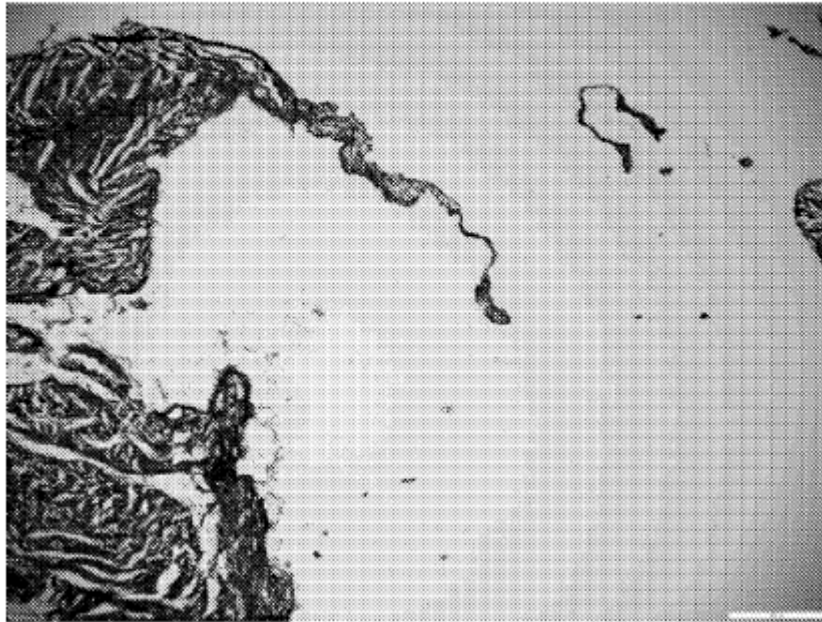
[illegible]

Figura 8B



Figuras 9A a 9B

Vehículo



TGFBRII-Fc

B

