

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 028**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/17** (2006.01)

**C07K 7/64** (2006.01)

**C07K 14/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD DE  
PATENTE EUROPEA

T1

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2009 E 09740811 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **10.08.2011 EP 2352508**

30 Prioridad:

**11.05.2009 US 177109 P**  
**17.10.2008 US 106380 P**

46 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de las reivindicaciones de la solicitud:  
**07.02.2013**

71 Solicitantes:

**DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.**  
**(50.0%)**  
**450 Brookline Avenue**  
**Boston, MA 02115-5450, US y**  
**GENUS ONCOLOGY, LLC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KUFE, DONALD W. y**  
**KHARBANDA, SURENDER**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

54 Título: **Péptidos del dominio citoplasmático MUC-1 como inhibidores del cáncer**

ES 2 395 028 T1

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método de inhibir una célula tumoral MUC1-positiva en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto un péptido MUC1 de al menos 4 residuos consecutivos de MUC1 y no más de 20 residuos consecutivos de MUC1 y comprendiendo la secuencia CQC (SEC. ID N°:4), en la que la cisteína amino-terminal de CQC está cubierta en su extremidad NH<sub>2</sub> terminal por al menos un residuo aminoácido que no necesita corresponder a la secuencia nativa de MUC-1 transmembrana.
- 10 2. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido comprende al menos 5, 6, 7 u 8 residuos consecutivos de MUC1.
3. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido contiene no más de 10 residuos consecutivos, 11 residuos consecutivos, 12 residuos consecutivos, 13 residuos consecutivos, 14 residuos consecutivos, 15 residuos consecutivos, 16 residuos consecutivos, 17 residuos consecutivos, 18 residuos consecutivos o 19 residuos consecutivos de MUC1.
- 15 4. El método de la Reivindicación 1, en el que la célula tumoral MUC1-positiva es una célula de carcinoma, una célula de leucemia o una célula de mieloma.
5. El método de la Reivindicación 4, en el que la célula de carcinoma es una célula de carcinoma de próstata o mama.
6. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido está fusionado a un dominio de entrega celular.
- 20 7. El método de la Reivindicación 6, en el que dicho dominio de entrega celular es poli-D-R, poli-D-P o poli-D-K.
8. El método de la Reivindicación 1, en el que administrar comprende administración intravenosa, intra-arterial, intra-tumoral, subcutánea, tópica o intraperitoneal.
9. El método de la Reivindicación 1, en el que administrar comprende administración local, regional, sistémica o continua.
- 25 10. El método de la Reivindicación 1, en el que inhibir comprende inducir detención de crecimiento de dicha célula tumoral, apoptosis de dicha célula tumoral y/o necrosis de un tejido tumoral que comprende dicha célula tumoral.
11. El método de la Reivindicación 1, que además comprende administrar a dicho sujeto una segunda terapia anti-cáncer.
- 30 12. El método de la Reivindicación 11, en el que dicha segunda terapia anti-cáncer es cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia con toxina, inmunoterapia, y crioterapia.
13. El método de la Reivindicación 11, en el que dicha segunda terapia anti-cáncer se administra antes de dicho péptido.
- 35 14. El método de la Reivindicación 11, en el que dicha segunda terapia anti-cáncer se administra después de dicho péptido.
15. El método de la Reivindicación 11, en el que dicha segunda terapia anti-cáncer se administra al mismo tiempo que dicho péptido.
16. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho sujeto es humano.
17. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido se administra a 0,1-500 mg/kg/d.
- 40 18. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido se administra a 10-100 mg/kg/d.
19. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido se administra diariamente.
20. El método de la Reivindicación 19, en el que dicho péptido se administra diariamente durante 7 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, un mes, 6 semanas, 8 semanas, dos meses, 12 semanas, o 3 meses.
- 45 21. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido se administra semanalmente.
22. El método de la Reivindicación 21, en el que dicho péptido se administra semanalmente durante 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, o 12 semanas.
23. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido comprende aminoácidos todos L.

24. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptido comprende aminoácidos todos D.
25. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho péptidocomprende una mezcla de aminoácidos L y D.
- 5 26. El método de la Reivindicación 1, que además comprende el paso de evaluar la expresión de MUC1 en una célula tumoral de dicho sujeto antes de administrar dicho péptido.
27. El método de la Reivindicación 1, que además comprende el paso de evaluar el efecto de dicho péptido sobre la expresión de MUC1 en una célula tumoral de dicho sujeto.
- 10 28. Una composición farmacéutica que comprende (a) un péptido MUC1 de al menos 4 residuos consecutivos de MUC1 y no más de 20 residuos consecutivos de MUC1 y comprendiendo la secuencia CQC, en la que la cisteína amino-terminal de CQC está cubierta en su extremidad NH<sub>2</sub> terminal por al menos un residuo aminoácido que no necesita corresponder a la secuencia nativa de MUC-1 transmembrana, y (b) un portador, buffer o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 29. La composición de la Reivindicación 28, en la que dicho péptido es al menos 5, 6, 7 u 8 residuos consecutivos de MUC1.
30. La composición de la Reivindicación 28, en la que el péptido contiene no más de 10 residuos consecutivos, 11 residuos consecutivos, 12 residuos consecutivos, 13 residuos consecutivos, 14 residuos consecutivos, 15 residuos consecutivos, 16 residuos consecutivos, 17 residuos consecutivos, 18 residuos consecutivos o 19 residuos consecutivos de MUC1.
- 20 31. La composición de la Reivindicación 28, en la que dicho péptido está fusionado a un dominio de entrega celular o un dominio de transducción celular.
32. La composición de la Reivindicación 31, en la que el dominio de transducción celular es un dominio de transducción celular tat HIV.
33. La composición de la Reivindicación 31, en la que el dominio de entrega celular es poli-D-R, poli-D-P o poli-D-K.
- 25 34. La composición de la Reivindicación 28, en la que dicho péptido es de al menos 8 residuos de longitud, y al menos dos residuos no adyacentes forman un puente a través de sus cadenas laterales.
35. La composición de la Reivindicación 34, en la que el puente comprende un enlace, cadenas laterales modificadas químicamente, o grapado de hidrocarburos.
- 30 36. La composición de la Reivindicación 34, en la que los enlaces comprenden modificaciones que estabilizan una estructura alfa-helicoidal de dicho péptido.
37. La composición de la Reivindicación 28, en la que dicho buffer comprende β-mercaptoetanol, glutatión o ácido ascórbico.
- 35 38. Un método de inhibir la oligomerización y transporte nuclear de MUC1 en una célula que comprende contactar una célula que expresa MUC1 con un péptido de MUC1 de al menos 4 residuos consecutivos de MUC1 y no más de 20 residuos consecutivos de MUC1 y comprendiendo la secuencia CQC, en la que la cisteína amino-terminal de CQC está cubierta en su extremidad NH<sub>2</sub> terminal por al menos un residuo aminoácido que no necesita corresponder a la secuencia nativa de MUC-1 transmembrana.
- 40 39. El método de la Reivindicación 38, en el que dicho péptido es al menos 5, 6, 7 u 8 residuos consecutivos de MUC1.
40. El método de la Reivindicación 38, en el que el péptido contiene no más de 10 residuos consecutivos, 11 residuos consecutivos, 12 residuos consecutivos, 13 residuos consecutivos, 14 residuos consecutivos, 15 residuos consecutivos, 16 residuos consecutivos, 17 residuos consecutivos, 18 residuos consecutivos o 19 residuos consecutivos de MUC1.
- 45 41. El método de la Reivindicación 38, en el que dicho péptido está fusionado a un dominio de entrega celular.
42. El método de la Reivindicación 41, en el que dicho dominio de entrega celular es poli-D-R, poli-D-P o poli-D-K.
- 50 43. El método de la Reivindicación 43, en el que dicha célula que expresa MUC1 es una célula tumoral.

## ES 2 395 028 T1

44. El método de la Reivindicación 43, en el que la célula tumoral MUC1-positiva es una célula de carcinoma, una célula de leucemia o una célula de mieloma.
45. El método de la Reivindicación 44, en el que la célula de carcinoma es una célula de carcinoma de próstata o mama.
- 5 46. El método de la Reivindicación 43, en el que la célula tumoral está situada en un sujeto vivo.
47. El método de la Reivindicación 46, en el que el sujeto vivo es un sujeto humano.
48. Un péptido mimético que imita la estructura y capacidad de ligar MUC-1 de un péptido de MUC1 de al menos 4 residuos consecutivos de MUC1 y no más de 20 residuos consecutivos de MUC1 y comprendiendo la secuencia CQC, en la que la cisteína amino-terminal de CQC está cubierta en su extremidad NH<sub>2</sub> terminal por al menos un residuo aminoácido que no necesita corresponder a la secuencia nativa de MUC-1 transmembrana.
- 10 49. Un péptido de MUC1 de al menos 4 residuos consecutivos de MUC1 y no más de 20 residuos consecutivos de MUC1 y que comprende la secuencia CQC, en el que todos los residuos aminoácidos de dicho péptido son aminoácidos D.
- 15 50. El péptido de la Reivindicación 49, que comprende la secuencia KRRCQC.

A.

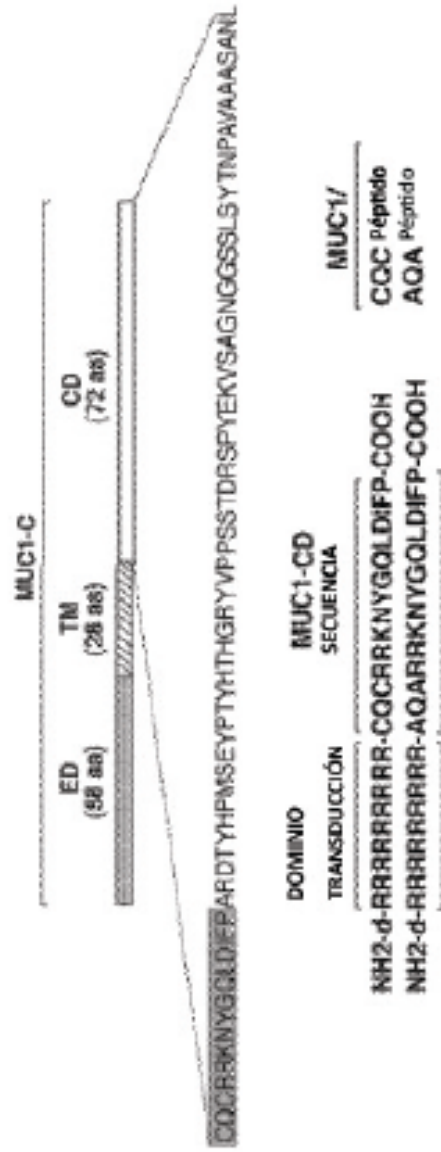


FIG. 1A

B.

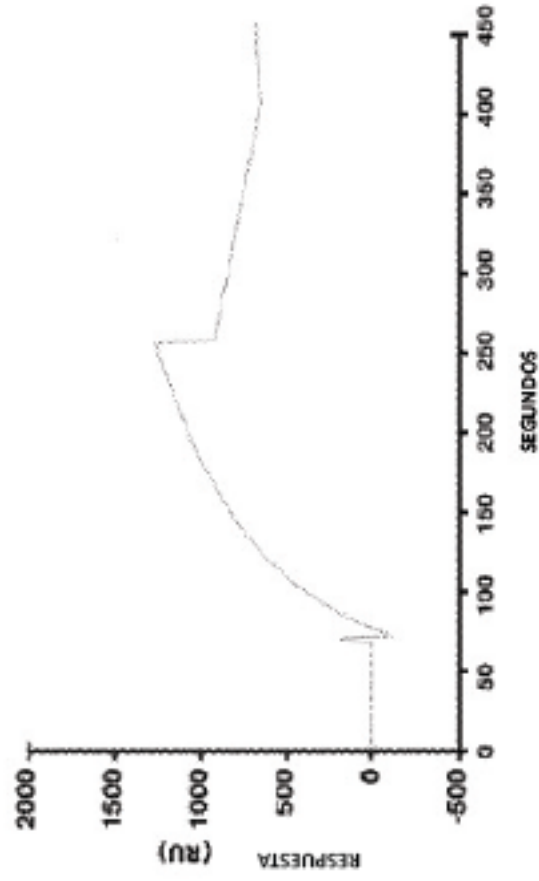


FIG. 1B

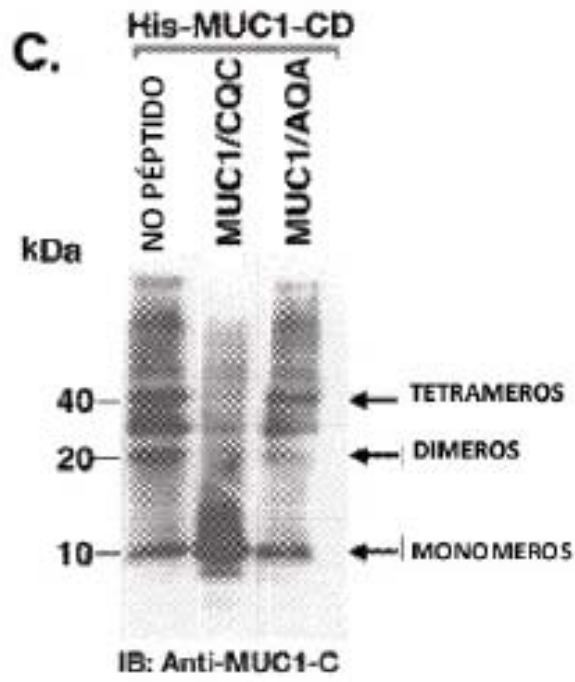
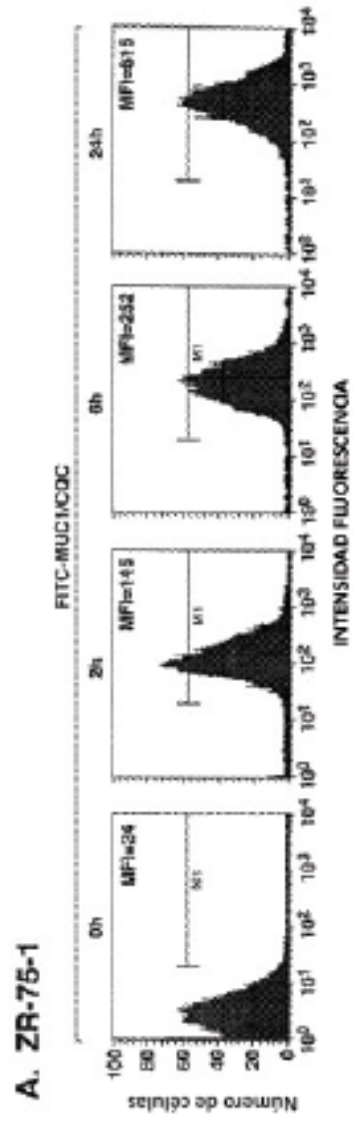


FIG. 1C



FIG. 1D





**FIG. 2A**

**B. ZR-75-1**

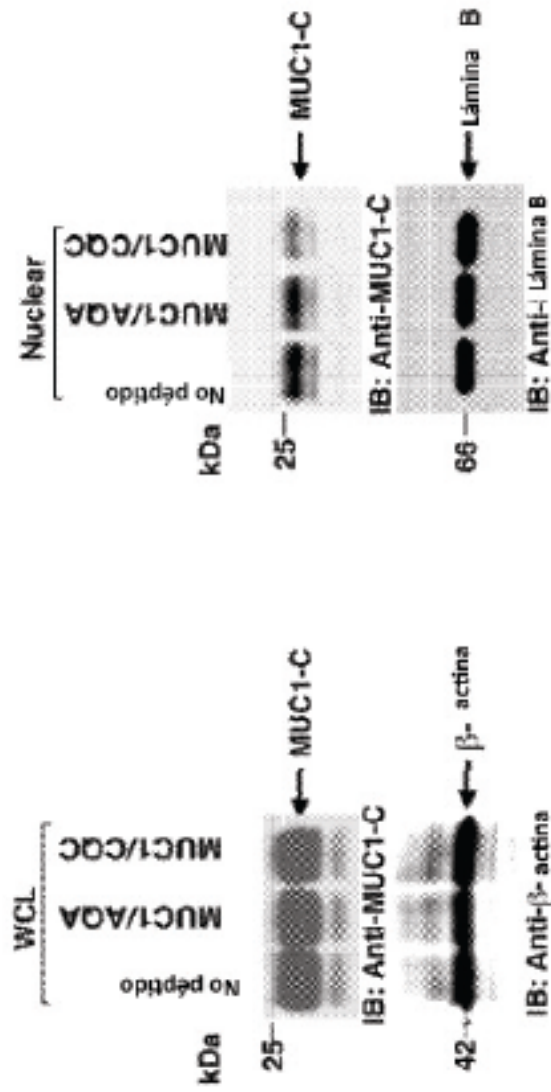


FIG. 2B

### C. MCF-7

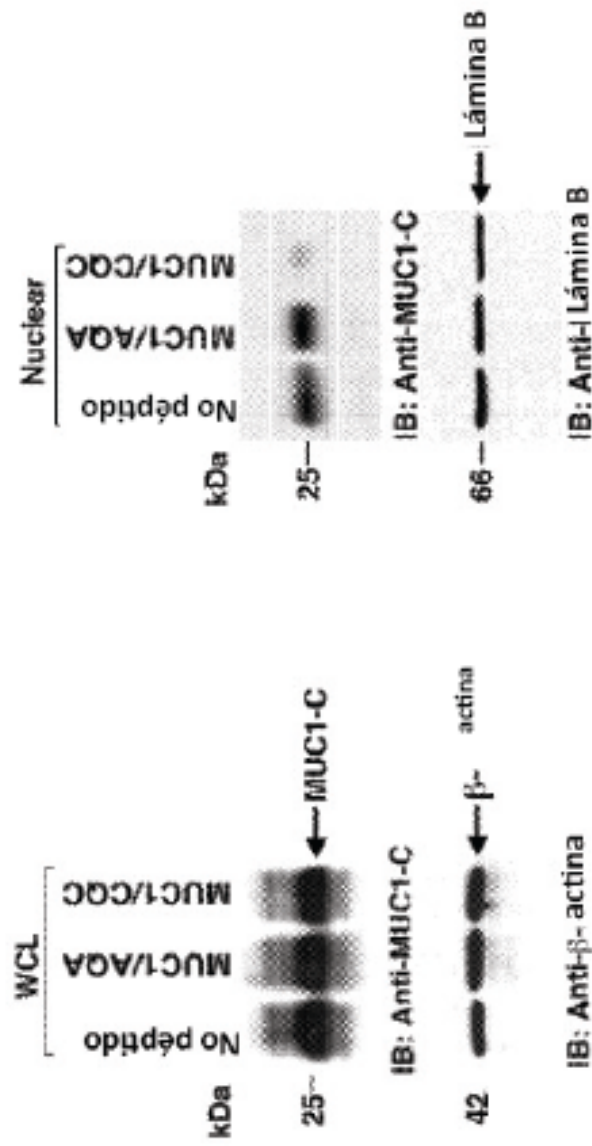


FIG. 2C

A. ZR-75-1

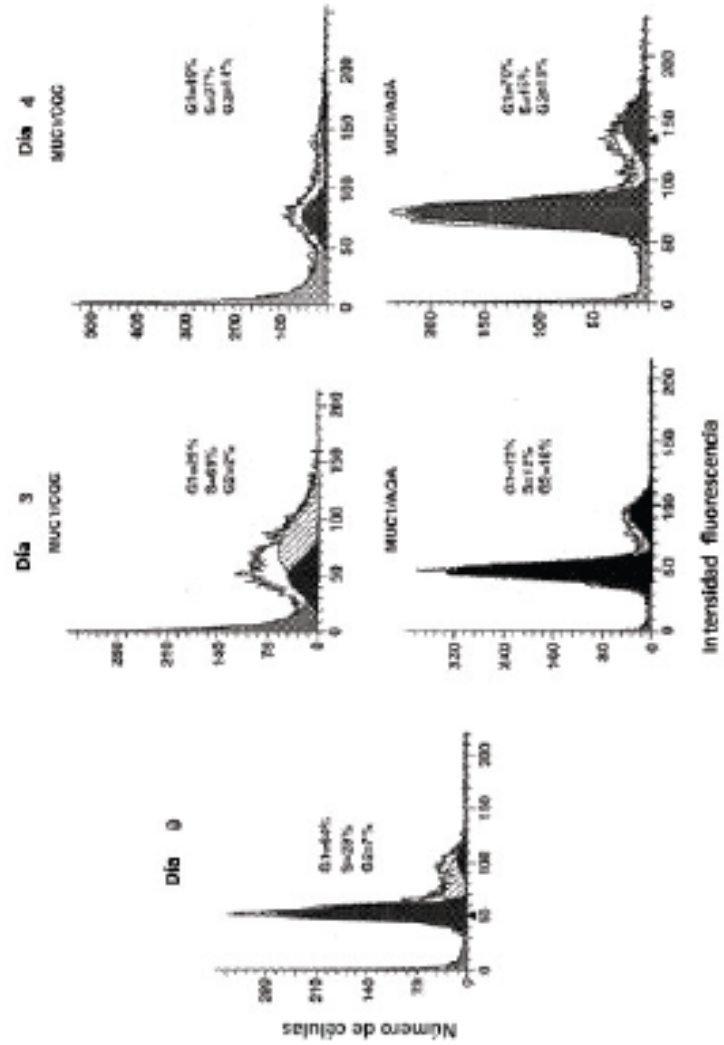
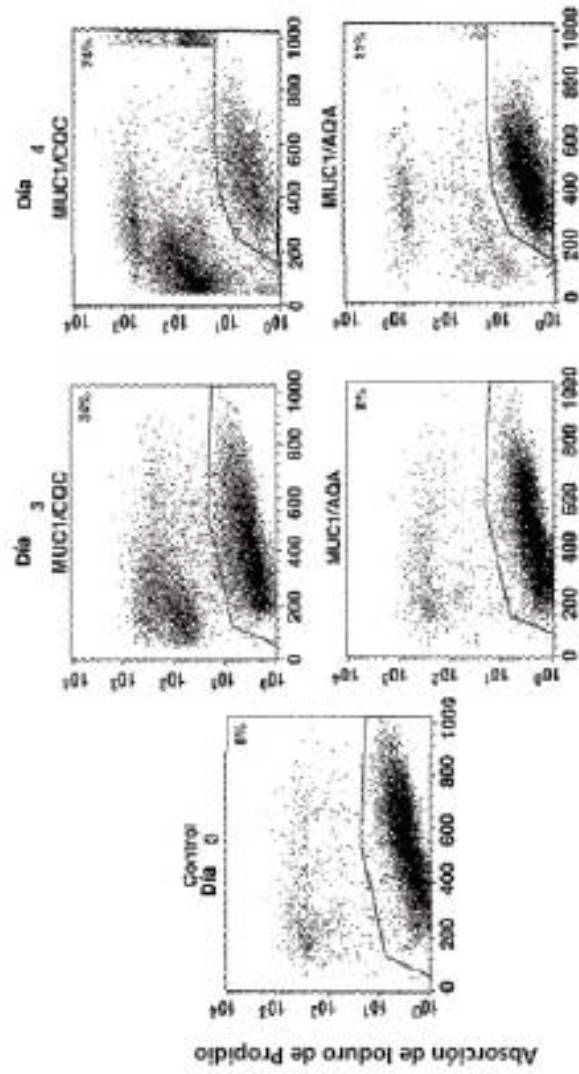


FIG. 3A

B. ZR-75-1



Dispersión luz angular delantera

FIG. 3B

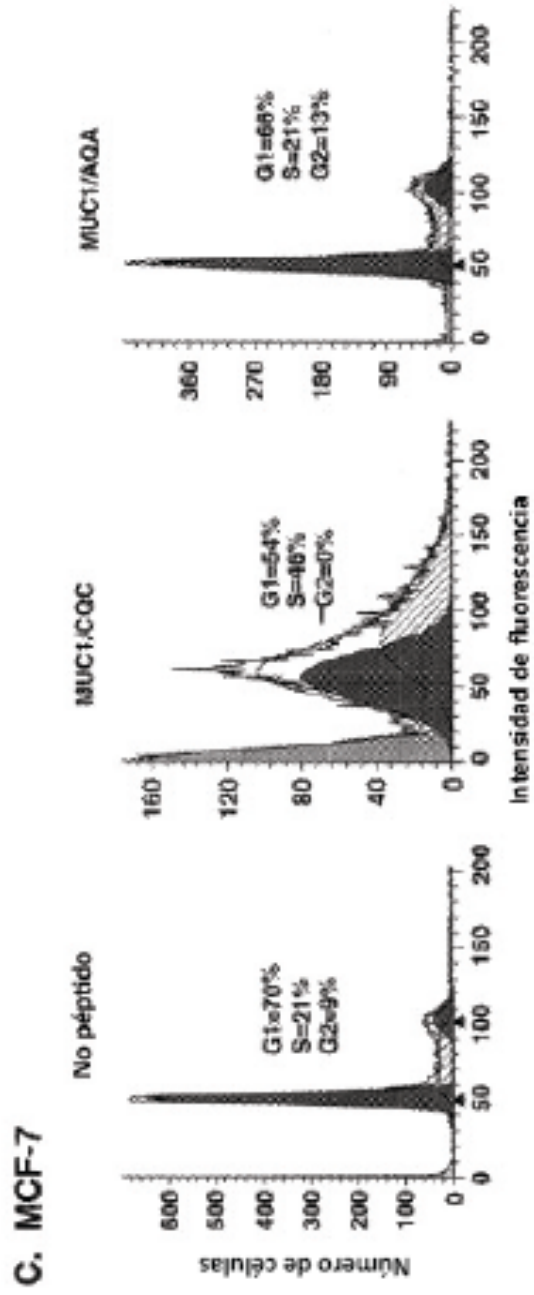
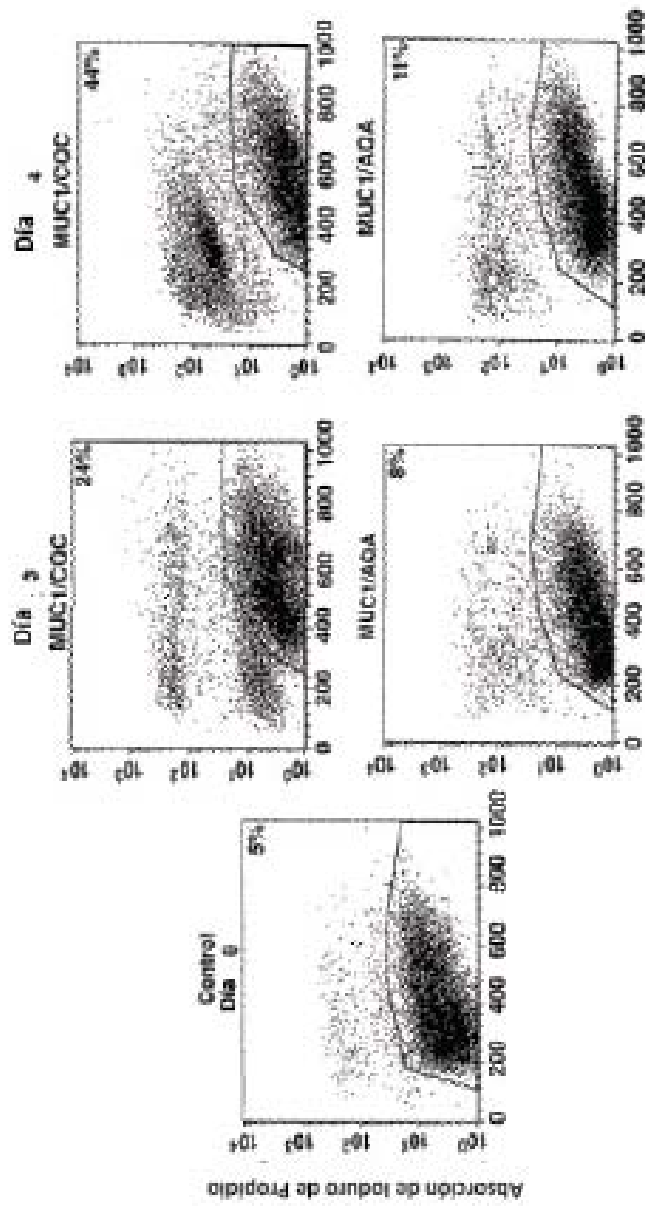


FIG. 3C

D. MCF-7



Dispersión luz angular delantera

FIG. 3D

**A.**

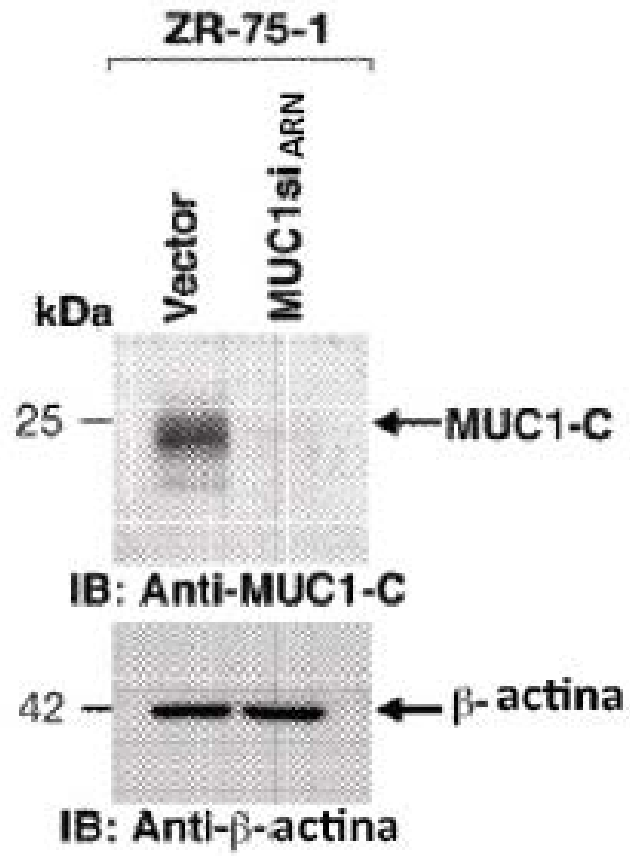


FIG. 4A



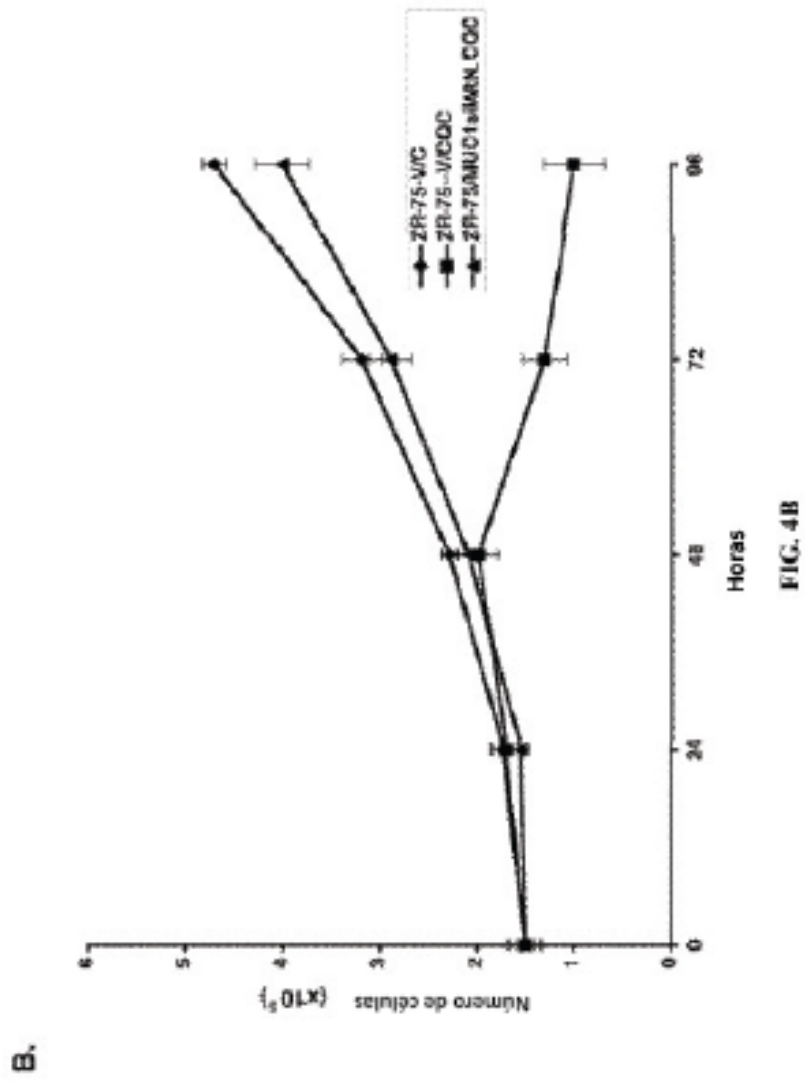


FIG. 4B

B.

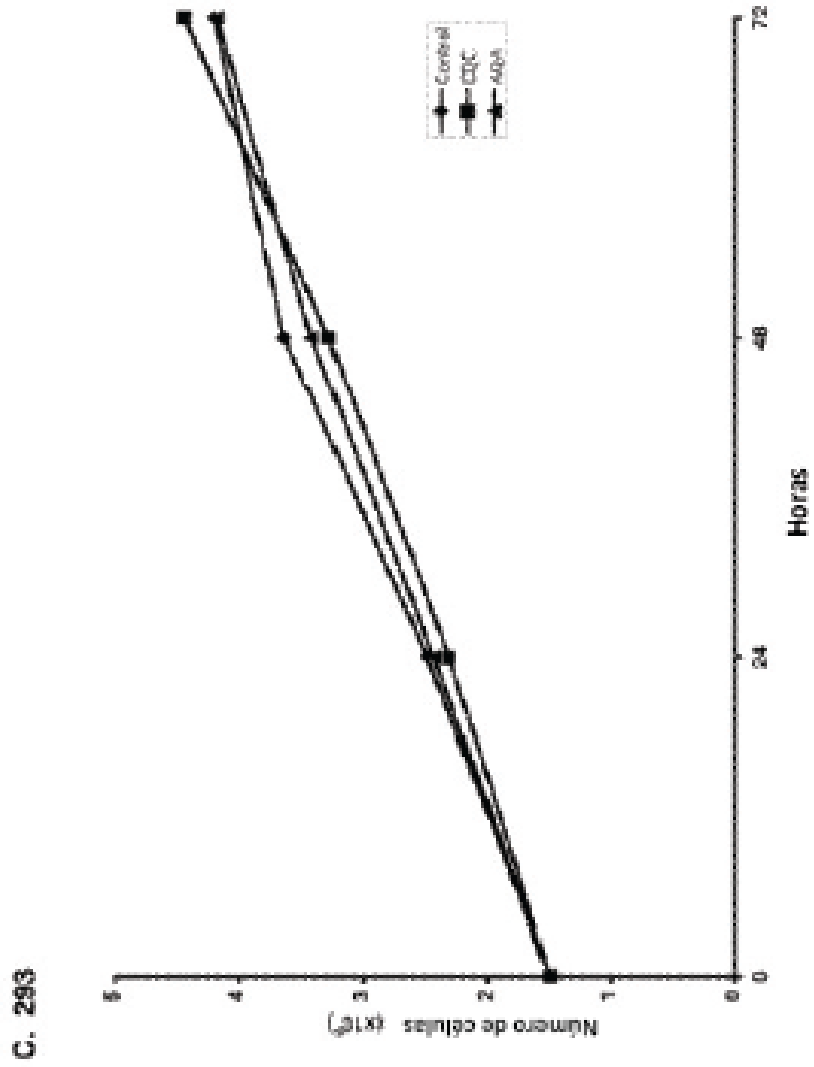


FIG. 4C

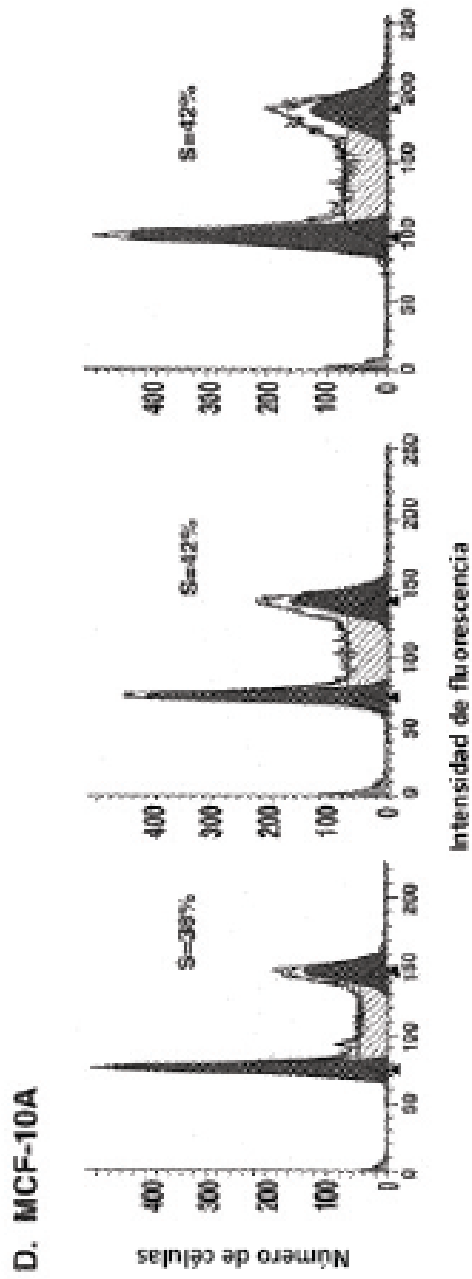


FIG. 4D

D. MCF-10A

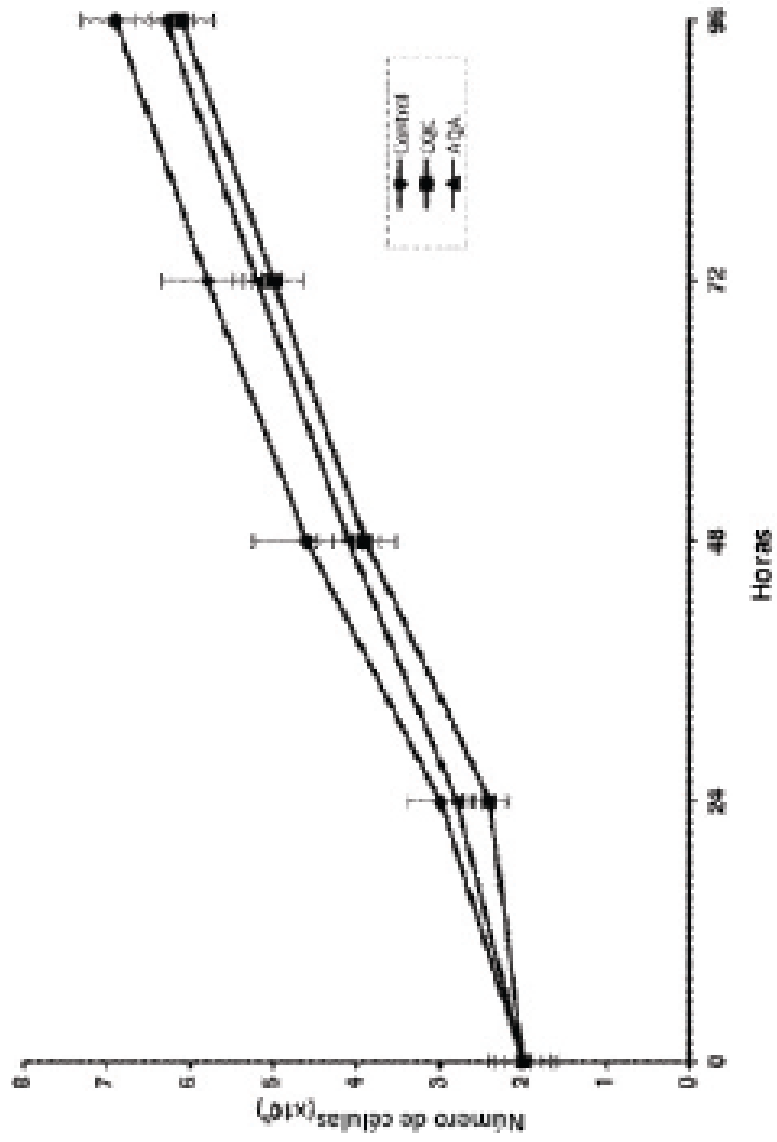


FIG. 4E

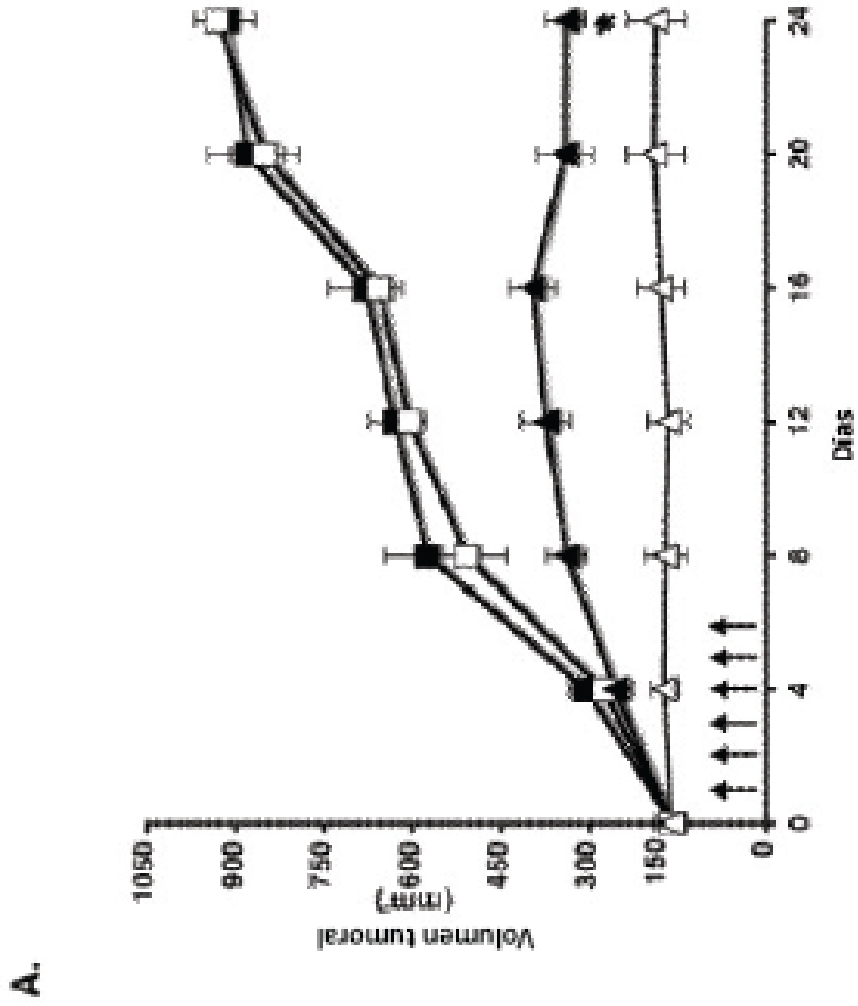
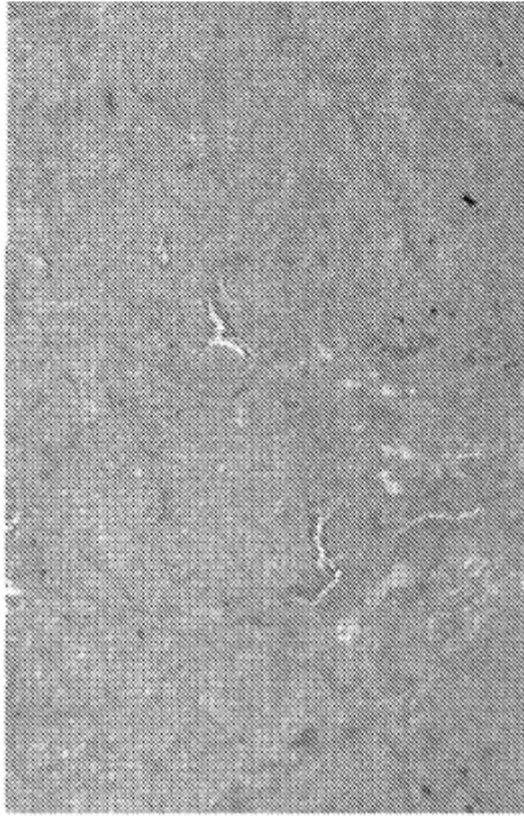


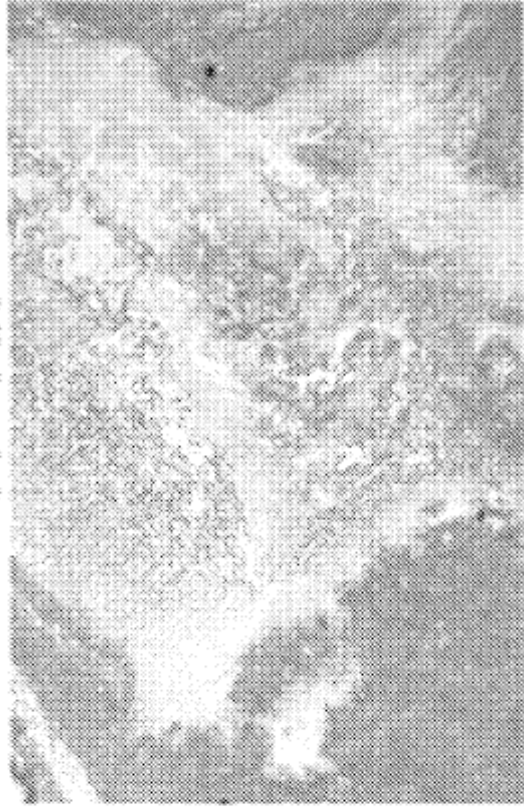
FIG. 5A

**B.**

**CONTROL**



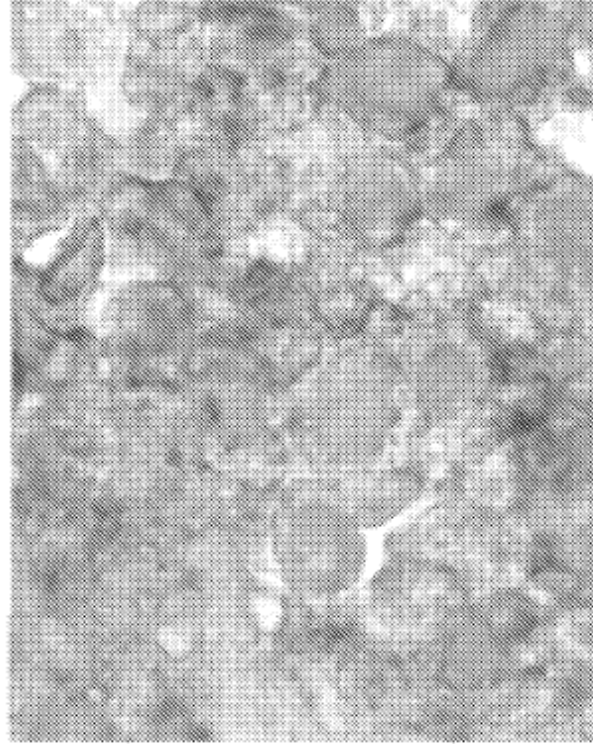
**MUC1/CQC**



**FIG. 5B**

C.

CONTROL



MUC1/CQC



FIG. 5C

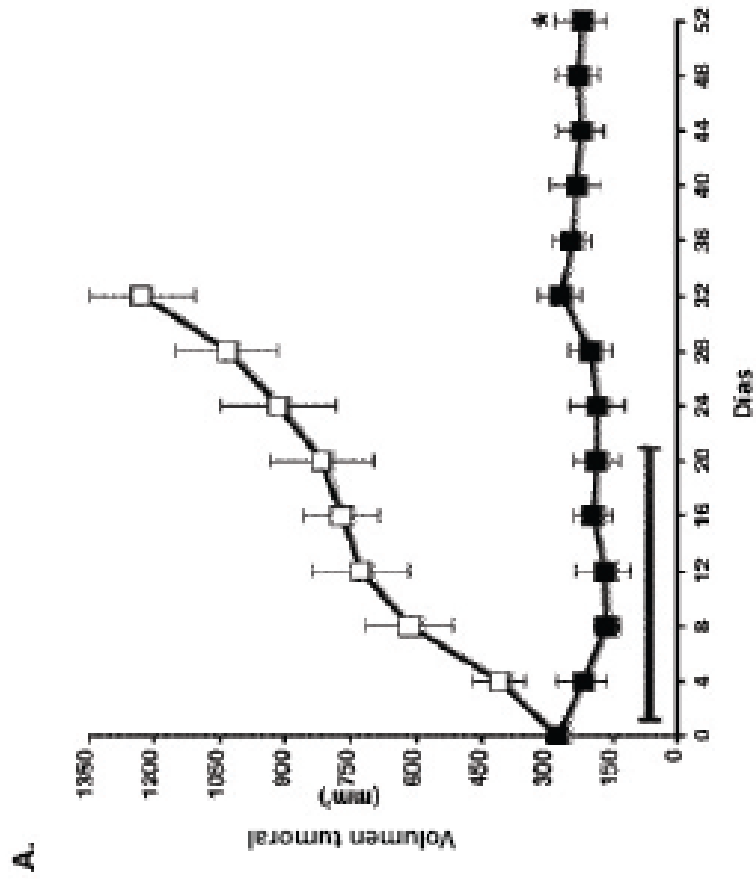
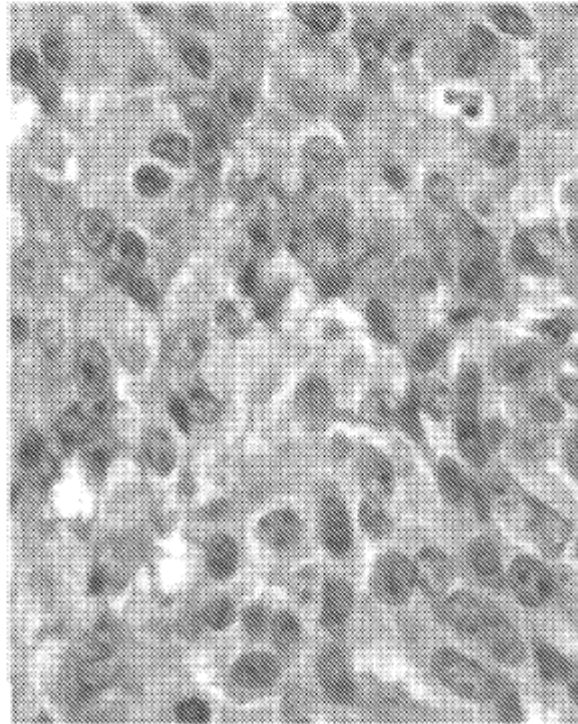


FIG. 6A

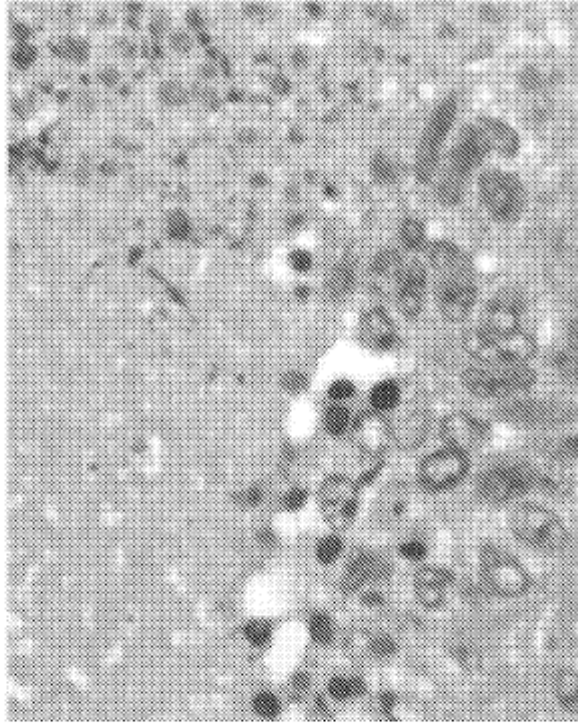


**B.**

**CONTROL**



**MUC1/CQC**



**FIG. 6B**

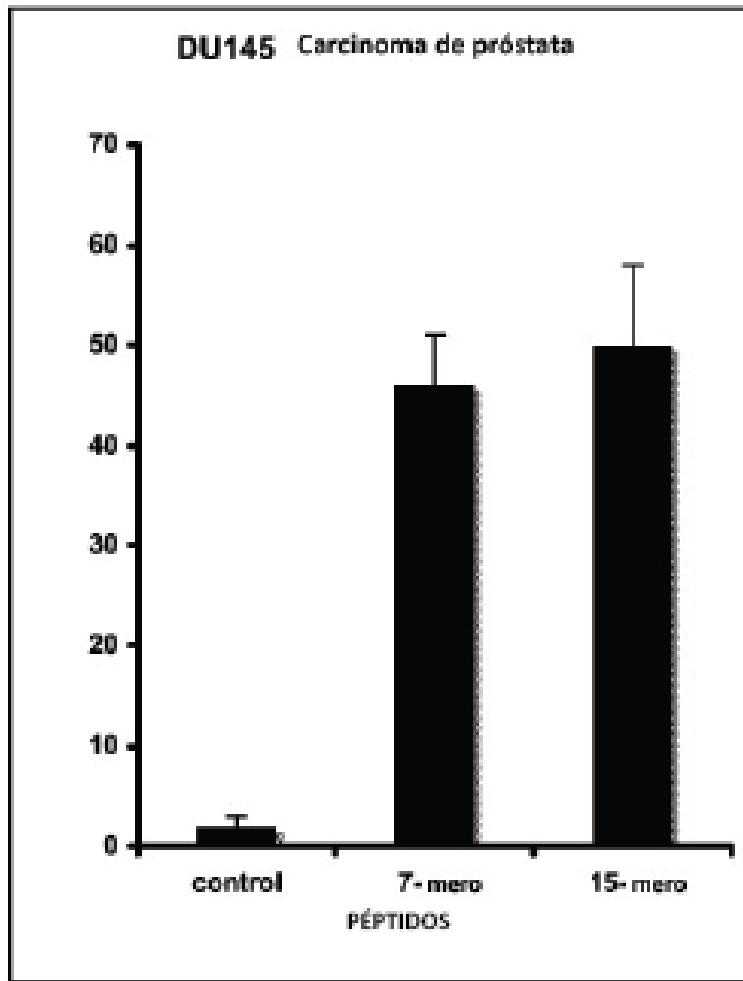


FIG. 7

MUC1-CD

CQCRRKNYGQLDIFPARDIYHPMSIYPTMHTHCRTVYPSSTDRSPYEVSAQNGGSSLYTNPAAVAASL

SEC. ID N° 62

| Endógenos    |  | SEC ID N° |
|--------------|--|-----------|
|              | AIVYLLIALAVCQCRRKNYG   | 55        |
| GO-209-1B    | Ac-AIVYLL-25-ALA-35-CQCRRKNYG-NH <sub>2</sub>                  | 56        |
| GO-209-2B    | Ac-AKKYL-37-ALA-25-CQCRRKNY-NH <sub>2</sub>                    | 57        |
| GO-201       | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -CQCRRKNYGQLDIFP-COOH         | TFA 5     |
| GO-202       | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -CQCRRKN-COOH                 | TFA 63    |
| GO-203       | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -ACDQACRIRIRKIN-COOH          | TFA 52    |
| GO-203-1     | Acetyl-(R) <sub>2</sub> -ACDQACRIRIRKIN-NH <sub>2</sub>        | TFA 62    |
| GO-203-2     | Acetyl-(R) <sub>2</sub> -ACDQACRIRIRKIN-NH <sub>2</sub>        | HCL 53    |
| GO-203a      | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -IR-IR-ACDQACRIRIRIRIRIR-COOH | TFA 58    |
| GO-203b      | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -IR-IR-ACDQACRIRIRIRIRIR-COOH | TFA 58    |
| GO-203c      | Acetyl-IR-IR-ACDQACRIRIRIRIR-NH <sub>2</sub>                   | TFA 51    |
| GO-203-cys   | Acetyl-(R) <sub>2</sub> -ACDQACRIRIRIRIR-NH <sub>2</sub>       | TFA 53    |
| GO-203-cys-1 | Acetyl-IR-IR-ACDQACRIRIRIRIR-NH <sub>2</sub>                   | TFA 52    |
| GO-204       | NH <sub>2</sub> -ACDQACRIRIRIRIRIRIR-COOH                      | TFA 53    |
| GO-205       | Acetyl-(R) <sub>2</sub> -IRIRIRIRIRIRIR-ACDQAC-NH <sub>2</sub> | TFA 56    |
| GO-206       | NH <sub>2</sub> -IRIRIRIRIRIRIRIRIRIR-COOH                     | TFA 59    |
| GO-207       | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -ACDQACRIRIRIR-COOH           | TFA 4     |
| GO-208       | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -ACDQACRIRIR-COOH             | TFA 50    |
| GO-209       | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -ACDQACRIR-COOH               | TFA 54    |
| GO-210       | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -ACDQAC-COOH                  | TFA       |
| CP1          | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -AQARRKNYGQLDIFP-COOH         | TFA 60    |
| CP2          | NH <sub>2</sub> (R) <sub>2</sub> -IAQDQACRIRIRIRIRIR-COOH      | TFA 61    |

FIG. 8

Efecto del péptido grapado MUC1 en proliferación de  
H1650 NSCLC

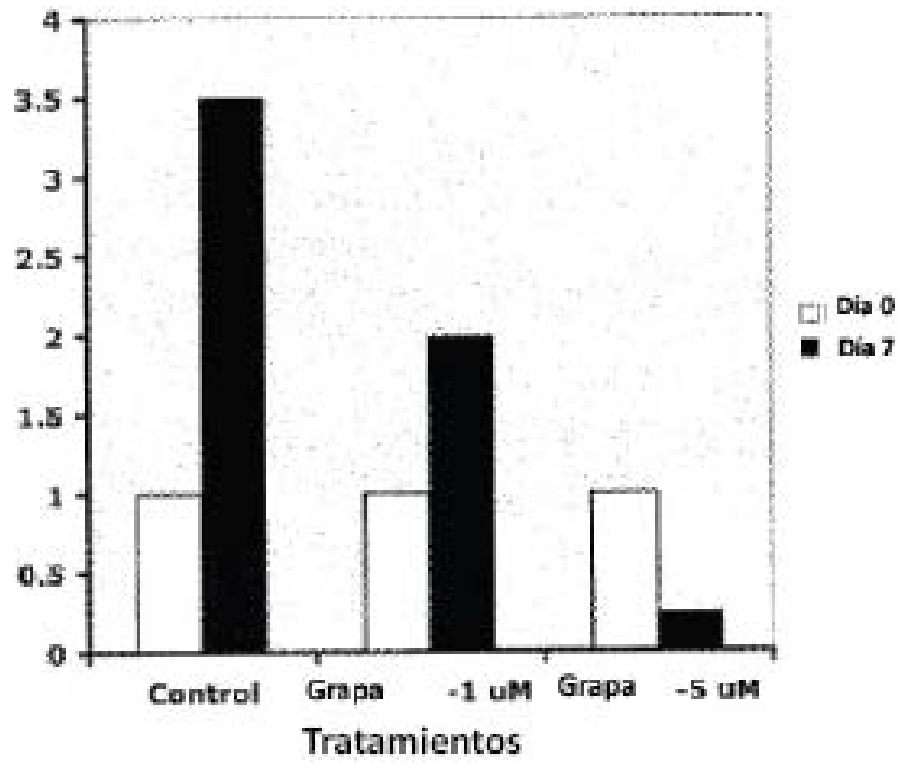


FIG. 9A

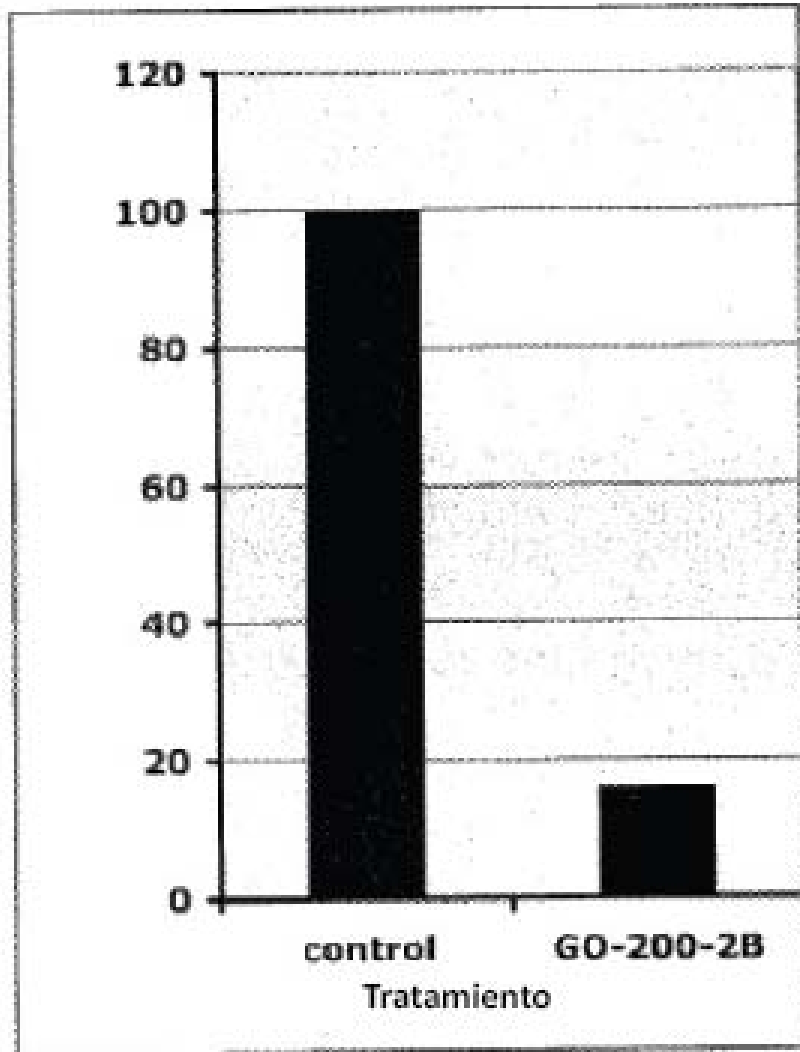
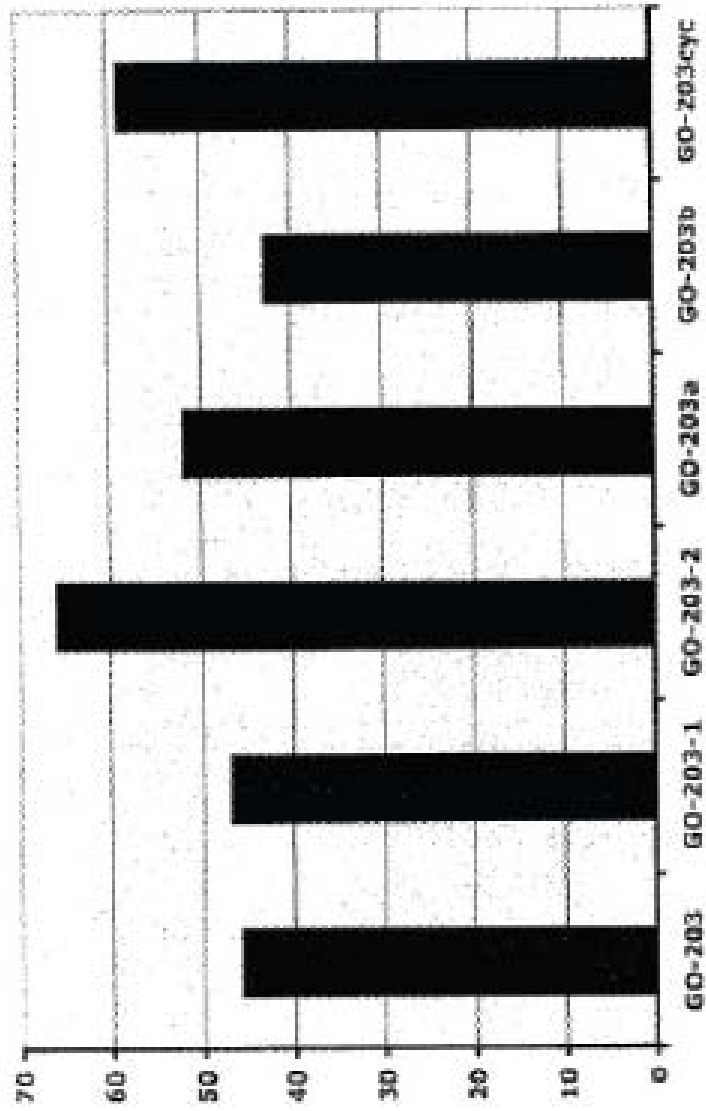


FIG. 9B

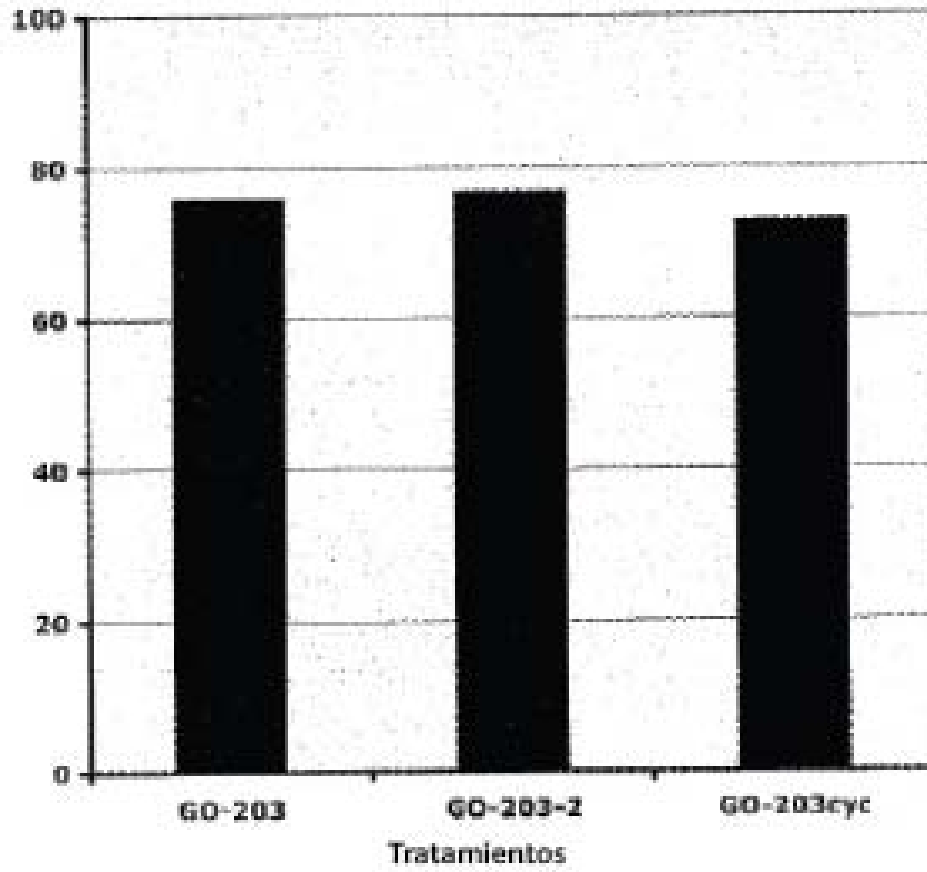
**ZR-75-1 Células de cáncer de mama**



Tratamientos

FIG. 10

**A549 NSCLC Células**



**FIG. 11**

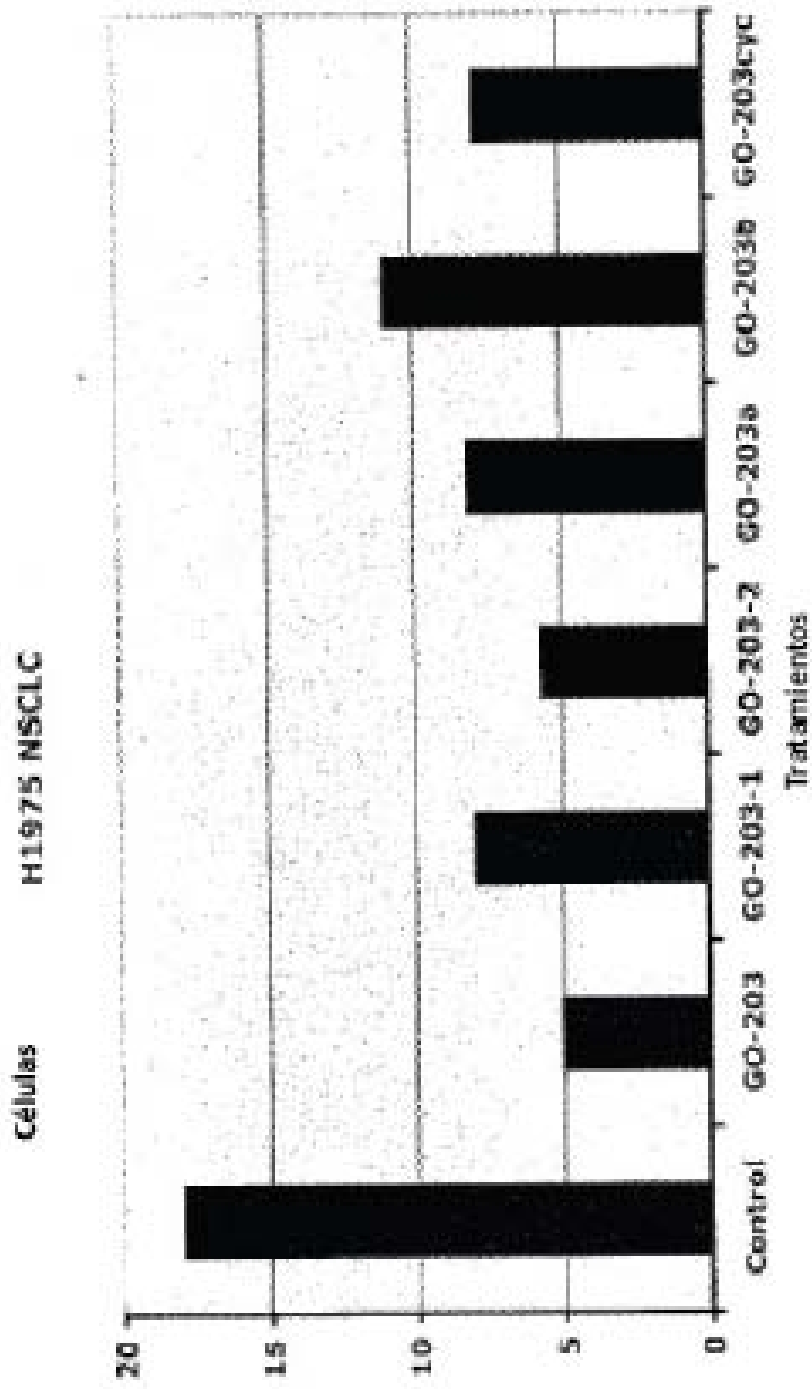


FIG. 12



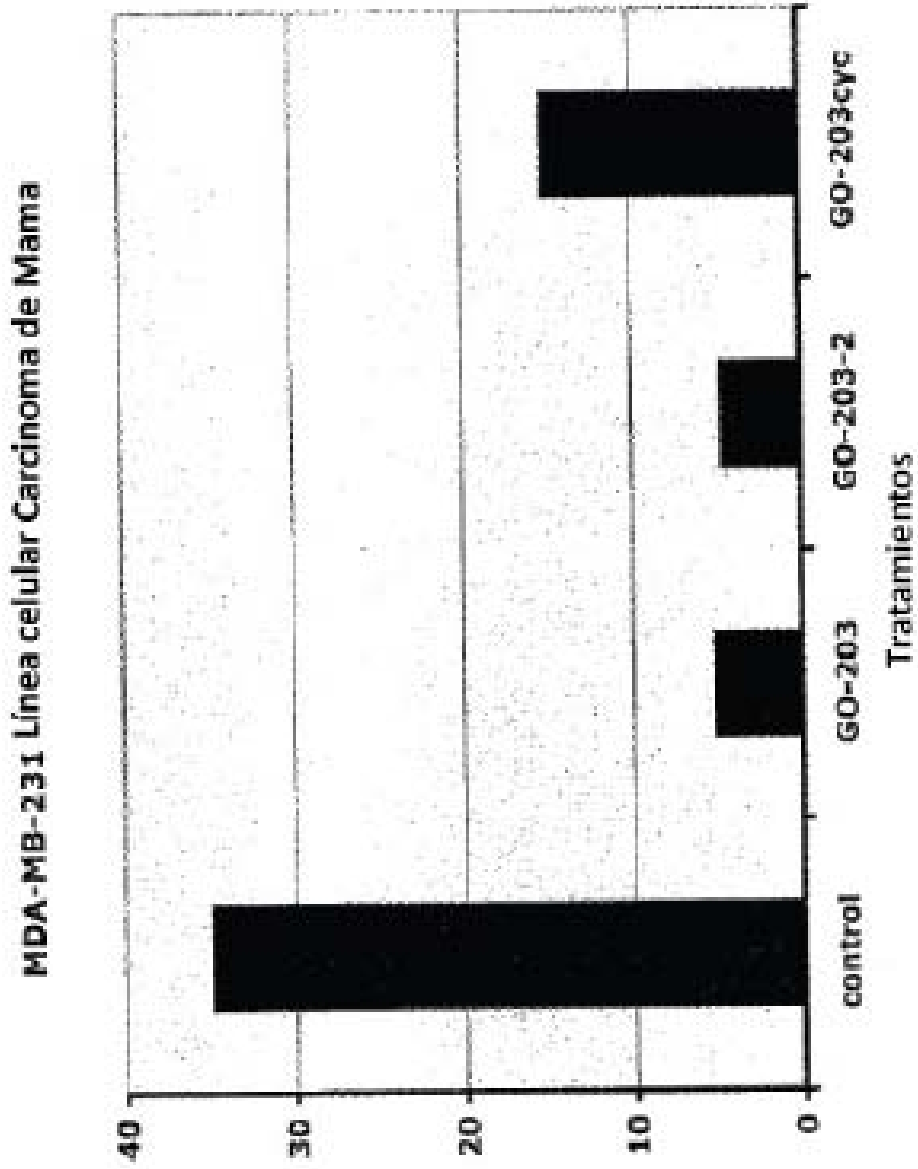
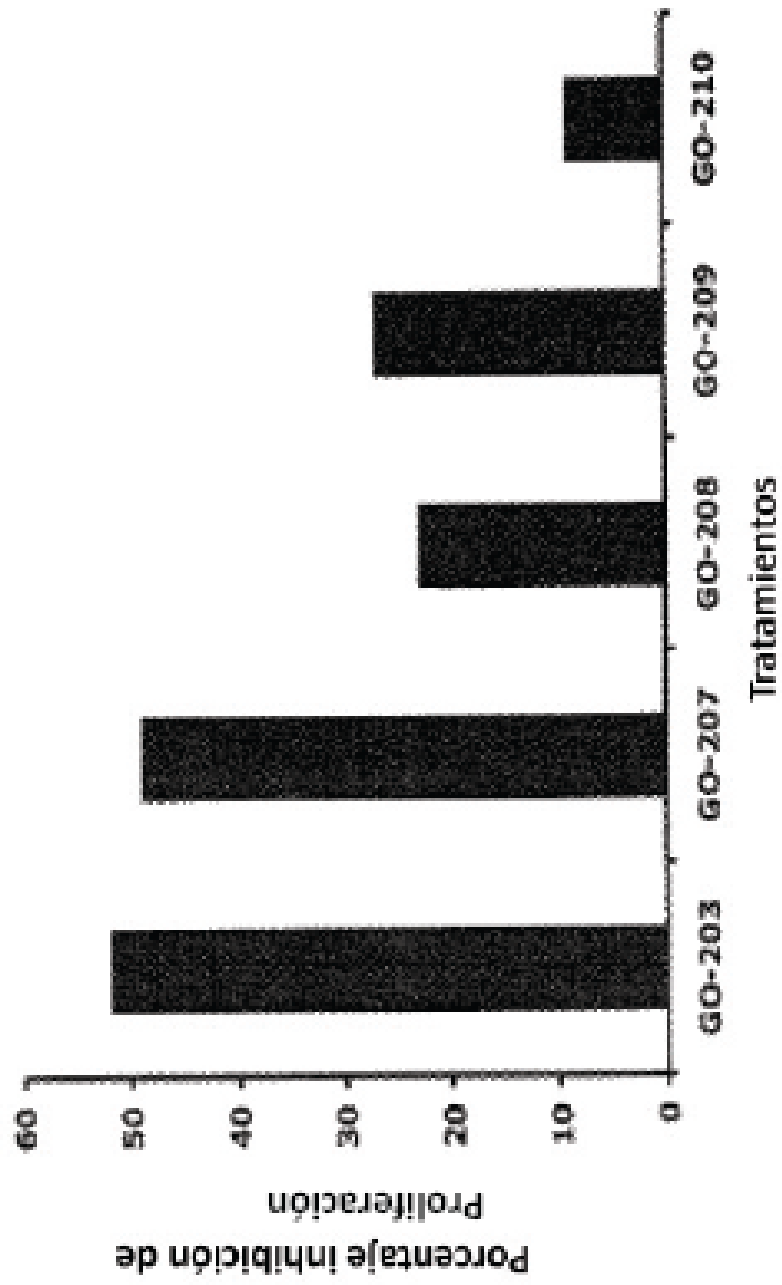
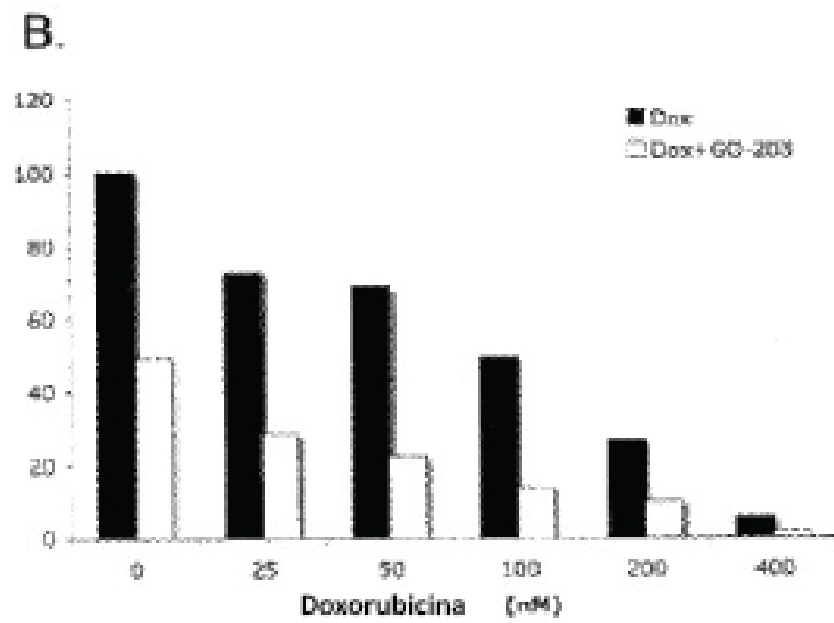
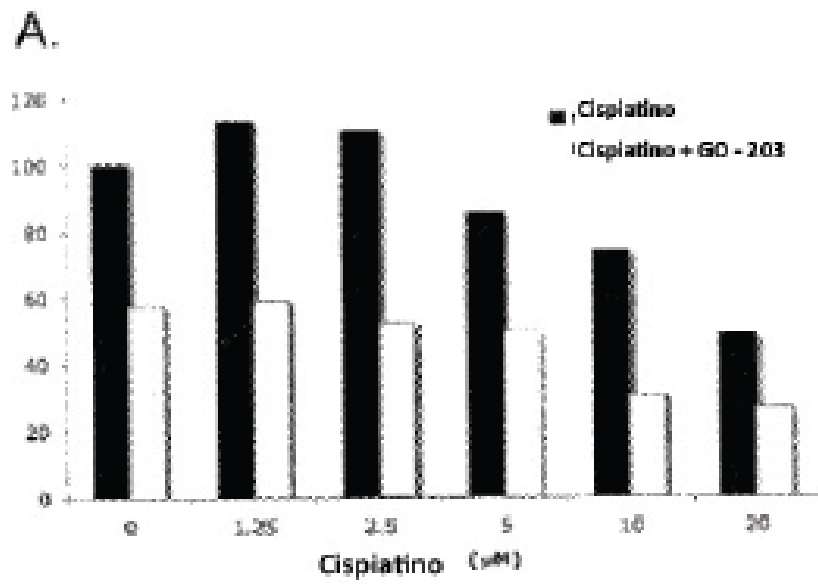


FIG. 13

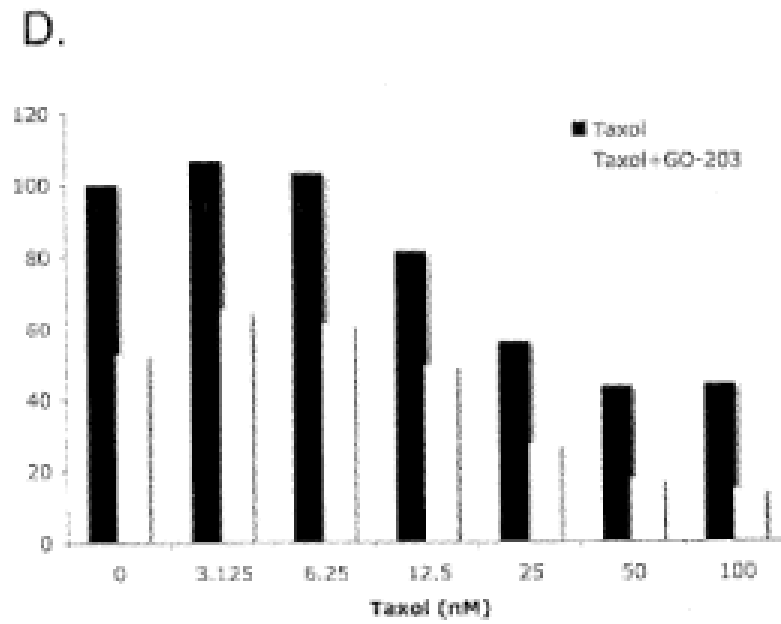
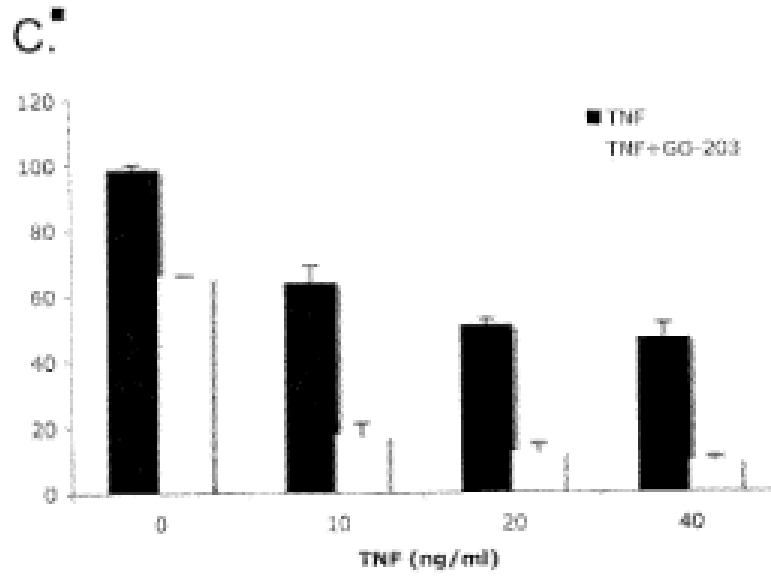
**ZR-75-1 Células Cáncer de Mama**



**FIG. 14**



FIGs. 15A-B



FIGs. 15C-D

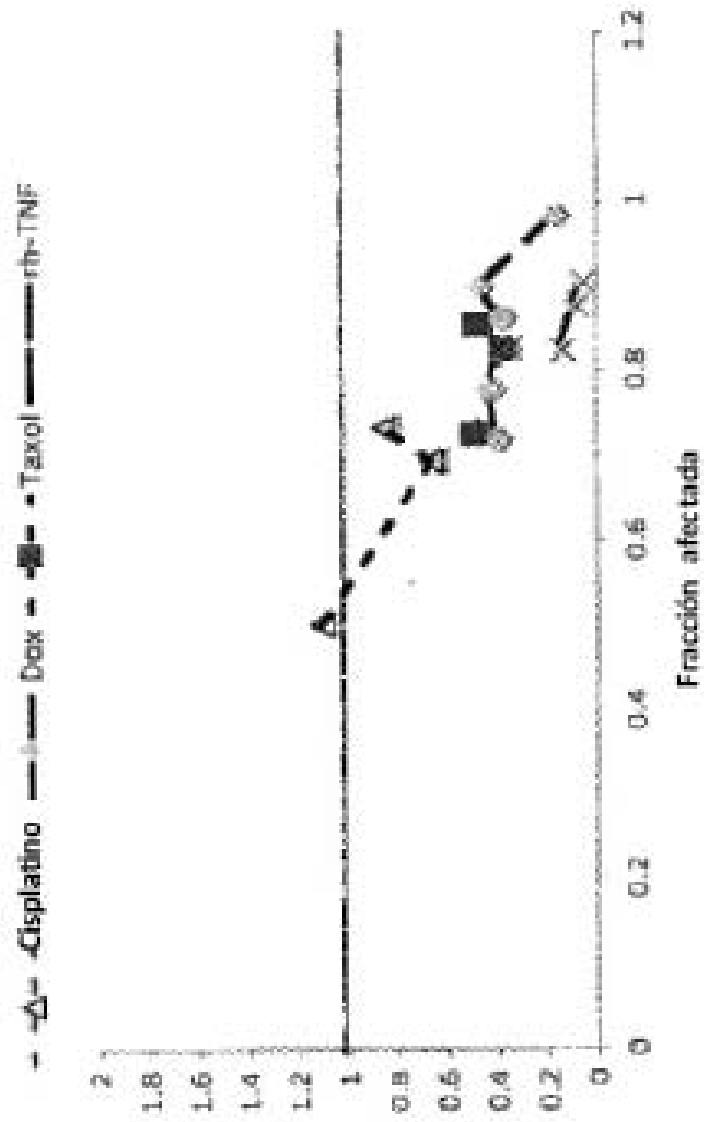


FIG. 16