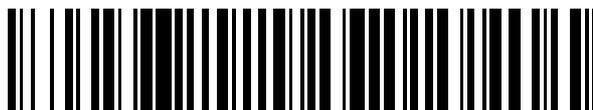


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 429**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/30** (2006.01)

**G01N 33/574** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2006 E 06708357 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1858929**

54 Título: **Diagnóstico del cáncer de próstata**

30 Prioridad:

**17.02.2005 US 59944**

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

**11.09.2013**

73 Titular/es:

**DIAPROST AB (100.0%)  
Jönköpingsgatan 83  
252 50 Helsingborg , SE**

72 Inventor/es:

**ULMERT, DAVID**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 422 429 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

Diagnóstico del cáncer de próstata

**Campo de la invención**

5 Esta invención pertenece, en general, al campo de los anticuerpos, los anticuerpos para su uso en un procedimiento diagnóstico, que diagnostica y distingue el cáncer de próstata de otras complicaciones prostáticas tales como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis.

**Antecedentes de la invención**

10 El cáncer de próstata es al día de hoy la forma más común de cáncer entre los hombres. La próstata es una glándula masculina del tamaño de una nuez que produce un líquido que es un componente del semen. La próstata tiene dos o más lóbulos, o secciones, rodeados por una capa externa de tejido. La próstata se localiza delante del recto y justo debajo de la vejiga urinaria, y rodea a la uretra.

15 La incidencia de cáncer de próstata es más alta en la parte noroccidental de Europa y en Estados Unidos. El crecimiento del tumor es normalmente un proceso que tiene lugar durante un largo período de tiempo. El cáncer de próstata normalmente es una forma leve de cáncer. De hecho, la mayoría de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata sobreviven, y solamente una minoría de los hombres se enfrenta a una forma más agresiva de cáncer de próstata, que metastatiza en un estadio temprano. Esta forma de cáncer de próstata solamente se puede curar si se diagnostica en un estadio temprano, antes de que el cáncer se disemine por el tejido extracapsular.

El problema prostático más común no es el cáncer de próstata, sino la inflamación o la infección prostática, llamada prostatitis, y el aumento del tamaño de la próstata (hiperplasia prostática benigna o HPB).

20 Es muy común que problemas prostáticos diferentes tengan síntomas similares, tales como la necesidad frecuente y urgente de orinar, iniciando un chorro de orina. Es un hecho también que un hombre en los primeros estadios de cáncer de próstata puede no tener ningún síntoma. Esta serie poco clara de síntomas hace que el examen médico minucioso y los ensayos sean muy importantes.

25 Hoy día el diagnóstico y el seguimiento del cáncer de próstata se pueden llevar a cabo midiendo la concentración de un antígeno específico de próstata (PSA) en la sangre del paciente. Si la concentración de PSA es marcadamente alta en varias mediciones consecutivas, realizadas en distintos momentos, la evaluación es que hay una probabilidad de cáncer de próstata. En ese momento se puede llevar a cabo una biopsia para verificar el cáncer de próstata.

30 El PSA es una proteína, constituida por una sola cadena de 237 aminoácidos, que se produce en las células secretoras de la próstata. Estas células secretoras se pueden encontrar en toda la glándula prostática. El PSA es un marcador bien establecido y minuciosamente estudiado en lo que respecta al cáncer de próstata. En comparación con las células sanas, la producción de PSA es menor en las células malignas y mayor en las células hiperplásicas. Es por tanto contradictorio el hecho de que la concentración de PSA sea mayor en la sangre de los hombres que padecen cáncer de próstata. Sin embargo, una explicación puede ser que las células malignas tienen una estructura celular deteriorada, y por tanto son más permeables al PSA.

35 Los hombres que padecen hiperplasia prostática benigna (HPB) también tienen aumentada la concentración de PSA en la sangre. La concentración aumentada de PSA en la sangre de hombres con HPB es directamente proporcional al incremento de volumen de la glándula prostática. También los hombres que padecen prostatitis y traumatismo glandular tienen una concentración aumentada de PSA en la sangre.

40 Esto presenta un problema en el diagnóstico y seguimiento de las diferentes complicaciones prostáticas. Puede ser imposible distinguir entre las diferentes complicaciones sin llevar a cabo biopsias de la glándula prostática. Una biopsia es un procedimiento quirúrgico que causa dolor y malestar. Los pacientes que esperan una biopsia pueden sufrir ansiedad antes del procedimiento quirúrgico, y es común que el paciente tenga que tomar por eso algún tipo de ansiolítico antes del procedimiento quirúrgico. Otros problemas de la biopsia son que el tumor puede omitirse, lo que da como resultado un diagnóstico erróneo; riesgo de infección; un aumento de la concentración de PSA tras la biopsia, ya que se daña la estructura celular y por tanto aumenta la infiltración del PSA; y la formación de cicatrices, que da como resultado una estructura alterada del tejido prostático que dificulta futuros procedimientos de biopsia. Otros problemas de la biopsia son hematuria transitoria (sangre en orina) y el uso de agentes fluidificantes de la sangre.

50 Otra serín proteasa importante, que puede ser adecuada para diagnósticos futuros de disfunción prostática, es la caliceína 2 glandular humana (hK2) (Vaissänen y col., 2004: Clinical chemistry, vol. 50 n° 9, páginas 1607-1617). El gen codificante de la hK2 se localiza en el cromosoma 19, junto con el gen codificante del PSA. La hK2 se expresa principalmente en el tejido prostático, como el PSA. La investigación inmunológica con respecto a la hK2 ha demostrado que la hK2 se expresa en relación con el nivel de diferenciación. Esto significa que la hK2 se expresa con mayor producción en un tejido con baja diferenciación, tal como un tejido sometido a cáncer de próstata, y con

menor producción en un tejido con alta diferenciación, tal como un tejido sometido a HPB.

La Tomografía de Emisión de Positrones (PET) se utiliza hoy día como un procedimiento de radiodiagnóstico para detectar y evaluar la neoplasia. La PET utiliza el nivel aumentado de glicosilación en el tejido maligno. Se inyectan por vía intravenosa análogos de glucosa radiomarcados. Posteriormente se detecta la radiación gamma para determinar el consumo de glucosa. Las áreas que comprenden células con un consumo alto de glucosa se visualizan como áreas de alta atenuación. Se puede crear una imagen tridimensional añadiendo las pantallas de imágenes que se han producido por tomografía. Esta técnica se puede combinar con tomografía computarizada (CT) o tomografía por resonancia magnética (MRT), para obtener la localización anatómica exacta de la estructura atenuada.

- 5
- 10 Por lo tanto, existe la necesidad de un nuevo procedimiento diagnóstico para establecer y distinguir el cáncer de próstata de otras complicaciones prostáticas, tales como la prostatitis y la hiperplasia prostática benigna.

- 15 Por consiguiente, sería ventajoso un procedimiento diagnóstico mejorado para establecer y distinguir el cáncer de próstata y, en particular, un procedimiento diagnóstico que permitiera la diferenciación entre el cáncer de próstata y otras complicaciones prostáticas, tales como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis, pudiendo utilizarse también dicho procedimiento diagnóstico para investigar metástasis, tales como metástasis en ganglios linfáticos, exámenes postoperatorios y exámenes durante o después de tratamientos con radiación, citostáticos y andrógenos. Sería ventajoso que dicho procedimiento evitara también las deficiencias mencionadas anteriormente con respecto a las biopsias.

### **Sumario de la invención**

- 20 En consecuencia, la presente divulgación busca preferentemente mitigar, aliviar o eliminar una o más de las deficiencias de la técnica identificadas anteriormente y las desventajas individualmente o en cualquier combinación y resolver al menos los problemas mencionados anteriormente proporcionando un procedimiento diagnóstico de acuerdo con las reivindicaciones de patente adjuntas.

- 25 De acuerdo con un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos, y anticuerpos para su uso *in vivo* en un procedimiento de visualización y un procedimiento diagnóstico, en el que los anticuerpos permiten visualizar, diagnosticar y distinguir el cáncer de próstata de otras complicaciones prostáticas, tales como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis.

- 30 Se describe un procedimiento diagnóstico, un procedimiento que diagnostica y distingue el cáncer de próstata de otras complicaciones prostáticas tales como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis, incluyendo dicho procedimiento la visualización del tejido que produce PSA y/o hK2 por medio de anticuerpos específicos de PSA y hK2 marcados con un trazador.

Se describe un procedimiento diagnóstico, pudiendo utilizarse dicho procedimiento para investigar la metástasis, tal como la metástasis de los ganglios linfáticos.

- 35 Se describe un procedimiento diagnóstico, pudiendo utilizarse dicho procedimiento para llevar a cabo exámenes durante o después de tratamientos con radiación, citostáticos y andrógenos.

Se proporcionan anticuerpos marcados con un trazador que son específicos para hK2, utilizándose dichos anticuerpos marcados para visualizar el tejido que produce hK2.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona el uso de dichos procedimientos.

- 40 El procedimiento diagnóstico descrito en el presente documento tiene la ventaja sobre la técnica anterior de que permite diagnosticar el cáncer de próstata, y distinguir entre el cáncer de próstata y otras complicaciones prostáticas tales como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis eliminando al mismo tiempo las deficiencias mencionadas anteriormente con respecto a las biopsias, y dicho procedimiento diagnóstico se puede utilizar también para investigar la metástasis, tal como la metástasis en ganglios linfáticos, los exámenes postoperatorios y los exámenes durante o después de los tratamientos con radiación, citostáticos y andrógenos.

### **Breve descripción de los dibujos**

Estos y otros aspectos, características y ventajas que puede conseguir la invención serán evidentes y se aclararán a partir de la siguiente descripción de las realizaciones de la presente invención, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que

- 50 La Fig. 1 es una ilustración esquemática de la combinación de la visualización del tejido que produce PSA y el tejido que produce hK2 en una próstata cancerosa.

La Fig. 2 es una ilustración esquemática de la combinación de la visualización del tejido que produce PSA y el tejido que produce hK2 en una próstata no cancerosa.

La Fig. 3 es una ilustración esquemática de la visualización solo del tejido que produce PSA en una próstata cancerosa, y

La Fig. 4 es una ilustración esquemática de la visualización solo del tejido que produce PSA en una próstata cancerosa.

**Descripción de las realizaciones**

5 La siguiente descripción se centra en realizaciones de la presente divulgación aplicables a un procedimiento diagnóstico del cáncer prostático. Sin embargo, se apreciará que la invención se puede aplicar a muchos otros exámenes médicos e investigaciones diagnósticas, incluyendo por ejemplo la metástasis en ganglios linfáticos, los exámenes postoperatorios y los exámenes durante o después de tratamientos con radiación, citostáticos y andrógenos. Con respecto a la investigación diagnóstica de metástasis, las metástasis serán visibles en los ganglios linfáticos y en los vasos linfáticos, ya que el PSA y la hK2 pasan por estas regiones.

10 Después se inyectan en el cuerpo anticuerpos que son específicos para PSA y que están marcados con un trazador, por ejemplo, por vía intravenosa. A continuación, los anticuerpos marcados con un trazador, que son específicos para PSA, se unen a los tejidos que producen los antígenos correspondientes, en este caso el PSA. Las estructuras biológicas a las que se unen los anticuerpos específicos de PSA marcados con un trazador, se visualizan posteriormente con un procedimiento de visualización radiológico adecuado, tal como exploración PET u otros procedimientos centellográficos por medio del trazador.

15 A continuación, los anticuerpos que son específicos para hK2 se marcan con un trazador. Estos anticuerpos se inyectan después por vía intravenosa. Los anticuerpos marcados con un trazador, que son específicos para hK2, se unen a los tejidos que producen los antígenos correspondientes. Las estructuras biológicas a las que se unen los anticuerpos específicos para hK2 marcados con un trazador se visualizan posteriormente con un procedimiento de visualización radiológico adecuado, tal como exploración PET u otros procedimientos centellográficos.

20 En otra realización más, el orden se puede invertir, es decir, la visualización del tejido que produce hK2 se lleva a cabo antes de la visualización del tejido que produce PSA.

En otra realización de la presente divulgación los anticuerpos marcados con un trazador se inyectan por cualquier otra vía en el torrente sanguíneo, o el sistema linfático, tal como por infusión intra-arterial, etc.

25 Las variaciones con respecto a la atenuación se corresponden directamente con las relaciones de producción y concentración entre PSA y hK2. Estas variaciones se utilizan después para obtener información diagnóstica.

30 Después se combinan las visualizaciones de las uniones de los anticuerpos con PSA y hK2, que se obtienen por los procedimientos de visualización radiológicos mencionados anteriormente. A partir de las atenuaciones es posible determinar directamente si el tejido que se investiga produce PSA, produce hK2, o ambos. Con respecto a esta determinación, será posible distinguir el cáncer de próstata de otros trastornos prostáticos tales como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis.

35 En un ejemplo, la visualización del tejido que produce PSA revela que una parte A de una próstata, según la Fig. 1, tiene una producción de PSA mayor que una parte B. Cuando se combina esta visualización con la visualización del tejido que produce hK2, en la que la parte A tiene una producción de hK2 menor que la parte B, el médico será capaz de establecer cáncer de próstata en la parte B.

En otro ejemplo, según la Fig. 2, la visualización del tejido que produce PSA revela que una próstata tiene una producción de PSA regular y relativamente alta. Cuando esta visualización se combina con la visualización del tejido que produce hK2, en la que la producción de hK2 es regularmente baja en la próstata, el médico será capaz de establecer que no hay cáncer de próstata.

40 En otra realización de la invención, la visualización del tejido que produce hK2 se puede utilizar independientemente para visualizar la diferencia en la producción de hK2 en la próstata. Esta realización presenta la ventaja de ahorrar tiempo con respecto a realizar dos inyecciones intravenosas de anticuerpos y posteriormente dos visualizaciones de la próstata. Sin embargo, la combinación de la visualización del tejido que produce PSA y la visualización del tejido que produce hK2 presenta un diagnóstico y una distinción más fiables con respecto al cáncer de próstata y otros trastornos prostáticos, tales como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis, ya que se obtienen dos indicaciones de posibles trastornos con respecto a la producción de antígenos.

45 En un ejemplo de visualización con la única ayuda de anticuerpos marcados con un trazador, que son específicos para PSA, según la Fig. 3, una parte C de una próstata tiene una producción de PSA más alta que una parte D. El médico será capaz de establecer cáncer de próstata en la parte D, ya que la parte D se diferencia con respecto a la producción de PSA de la parte C.

50 En otro ejemplo más de visualización con la única ayuda de anticuerpos marcados con un trazador, que son específicos para hK2, según la Fig. 4, una parte E de una próstata tiene una producción más baja de hK2 que una parte F. El médico será capaz de establecer cáncer de próstata en la parte F, ya que la parte F se diferencia con respecto a la producción de PSA de la parte E.

Los procedimientos de visualización descritos en el presente documento reflejan la producción de PSA y hK2. Estos procedimientos tienen como objetivo visualizar afecciones patobiológicas malignas y no malignas, características anatómicas, el tamaño del tumor y el grado de malignidad. De acuerdo con lo anterior, será posible realizar exámenes con respecto a la metástasis y ganglios linfáticos.

5 En otra realización se puede utilizar Cirugía Radioguiada (RGS) para identificar anticuerpos de PSA y/o hK2 marcados con un trazador durante y/o antes de la cirugía. En esta realización primero se infunden los anticuerpos marcados con un trazador, tales como los anticuerpos de PSA y/o hK2 marcados con un trazador. A continuación, se utiliza la RGS para identificar el tejido que produce PSA/hK2 con un instrumento de detección gamma, durante o antes de la cirugía. La RGS es bien conocida por los expertos en la materia como una técnica quirúrgica que permite al cirujano identificar un tejido "marcado" por un radionúclido.

En otra realización de la presente invención, las visualizaciones obtenidas de acuerdo con lo anterior se pueden combinar con otros procedimientos de visualización radiológica, tales como tomografía computarizada (CT), tomografía axial computarizada (CAT) y tomografía por resonancia magnética (MRT).

15 El término PSA pretende incluir todas las formas conocidas de PSA, tal como PSA libre, formas precursoras de PSA, formas escindidas internamente de PSA, PSA libre de bajo peso molecular, PSA libre de peso molecular de referencia, PSA maduro inactivo, formas de PSA truncadas, variantes de glicosilación del PSA, BPSA, pro-PSA inactivo, y todos los complejos de PSA, tales como PSA unido a  $\alpha$ 1-antitripsina (ACT), inhibidor de  $\alpha$ 1-proteasa (API) y  $\alpha$ 2-macroglobulina (AMG).

20 El PSA segregado por las células cancerosas está en un estado más activo que el PSA segregado por el tejido con HPB. En el fluido extracelular, el PSA puede someterse a degradación proteolítica, llevando de esta manera a la pérdida de actividad y a la formación de complejos.

Por tanto, también es posible marcar compuestos o entidades, tales como ACT, API y AMG, unidos a o que forman un complejo con PSA.

25 El término hK2 pretende incluir todas las formas isoméricas de hK2, y cualquier molécula o proteína que forme un complejo con la hK2.

La mayor parte de la hK2 que se encuentra en el plasma seminal es inactiva y está formando un complejo con el inhibidor de la proteína C (PCI). También es posible que la hK2 forme complejos con otros inhibidores de proteasas extracelulares. Los estudios *in vitro* muestran que la hK2 se puede unir a la  $\alpha$ 2-antiplasmina ( $\alpha$ 2-AP), ACT, AMG, antitrombina III (ATIII), inactivador de CI e inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1).

30 Por tanto, es posible también marcar compuestos, moléculas, proteínas o cualquier otra entidad, tal como PCI,  $\alpha$ 2-antiplasmina ( $\alpha$ 2-AP), ACT, AMG, antitrombina III (ATIII), inactivador de CI e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), unidos a o que forman un complejo con hK2.

35 La expresión "marcador trazador" pretende incluir todos los radioisótopos posibles o similares, que se puedan unir a los anticuerpos de PSA o hK2, y que pueden utilizarse para la detección con una cámara de positrones, tal como una cámara de positrones gamma, u otra técnica de visualización radiológica. Un ejemplo de marcador trazador es el tecnecio-99m, pero por supuesto está dentro del alcance de la presente invención la utilización de otros marcadores trazadores adecuados, siempre que los marcadores trazadores cumplan los requisitos para marcar anticuerpos específicos para PSA y hK2.

40 El término "anticuerpo" pretende incluir tanto anticuerpos humanos como no humanos, tales como 4D4, 5C3, 241, 2E9, H117, y 5A10, o un fragmento de los mismos, con respecto al PSA, y 11B6, o un fragmento del mismo, con respecto a la hK2. Por supuesto, está dentro del alcance de la presente invención la utilización de otros anticuerpos adecuados que cumplan los requisitos de los anticuerpos específicos para PSA y hK2.

45 En otra realización más de la divulgación, la inyección de anticuerpos marcados con un trazador se lleva a cabo en la proximidad del tejido u órgano que se va a visualizar. Esta realización tiene la ventaja de que en cierto modo concentra los anticuerpos marcados con un trazador en el área a visualizar. Más anticuerpos marcados con un trazador pueden alcanzar el área de interés.

50 La divulgación puede llevarse a cabo de cualquier forma adecuada. Sin embargo, preferentemente, la divulgación se implementa como un procedimiento diagnóstico con respecto al cáncer de próstata, y la distinción del cáncer de próstata de otras complicaciones prostáticas, tales como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis. El campo clínico de uso con respecto a las visualizaciones producidas es, por ejemplo, la detección y seguimiento del cáncer de próstata y otras complicaciones prostáticas, tales como la hiperplasia prostática benigna, y la prostatitis, y los exámenes con respecto a la metástasis y a los tratamientos. La presente invención también está destinada a otras aplicaciones en clínica urológica, tales como la evaluación postoperatoria de un tratamiento radical y exámenes del tratamiento durante o después de la metástasis en ganglios linfáticos, y los tratamientos con radiación, citostáticos y andrógenos. Los elementos y componentes de una realización de la invención pueden ponerse en práctica física, funcional y lógicamente de cualquier manera adecuada. De hecho, la funcionalidad se puede implementar en una

unidad única, en una pluralidad de unidades o como parte de otras unidades funcionales. Como tal, la invención se puede poner en práctica como una unidad única, o puede distribuirse física y funcionalmente entre diferentes unidades.

- 5 En las reivindicaciones, el término "comprende/que comprende" no excluye la presencia de otros elementos o etapas. Además, aunque se enumeren individualmente, se pueden poner en práctica una pluralidad de medios, elementos o etapas del procedimiento, por ejemplo, por una única unidad o procesador. Adicionalmente, aunque se pueden incluir características individuales en diferentes reivindicaciones, es posible que puedan combinarse ventajosamente y la inclusión en reivindicaciones diferentes no implica que una combinación de características no sea factible y/o ventajosa. Además, las referencias en singular no excluyen una pluralidad. Los términos "un", "una",
- 10 "primero/a", "segundo/a", etc. no descartan una pluralidad. Las indicaciones de referencia de las reivindicaciones se proporcionan simplemente como un ejemplo aclaratorio y de ninguna manera deberán considerarse limitantes del alcance de las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un anticuerpo marcado con un trazador específico para hK2 para su uso *in vivo* en el diagnóstico del cáncer de próstata.
- 5 2. Un anticuerpo marcado con un trazador para su uso *in vivo* en el diagnóstico del cáncer de próstata de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo es 11B6.
3. Un anticuerpo marcado con un trazador para su uso *in vivo* en el diagnóstico del cáncer de próstata de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho anticuerpo específico para hK2 está marcado con tecnecio-99m como trazador.
- 10 4. Un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso *in vivo* para distinguir el cáncer de próstata de la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis.
5. Un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso *in vivo* en el examen o el seguimiento de la metástasis en ganglios linfáticos.
6. Un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso *in vivo* en los exámenes postoperatorios.
- 15 7. Un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso *in vivo* en los exámenes durante o después de tratamientos con radiación, citostáticos y andrógenos.

Fig. 1

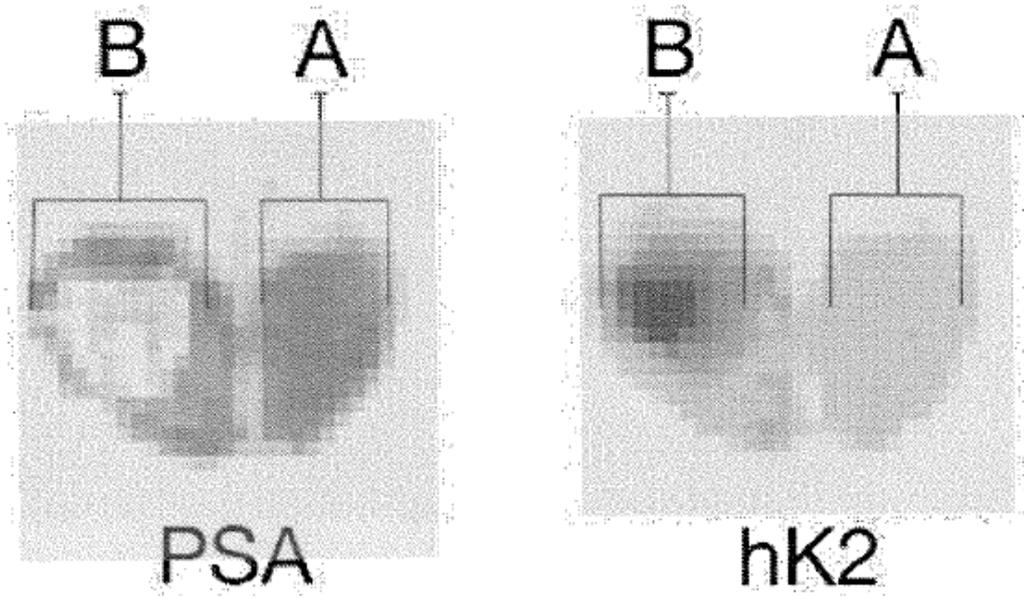


Fig. 2

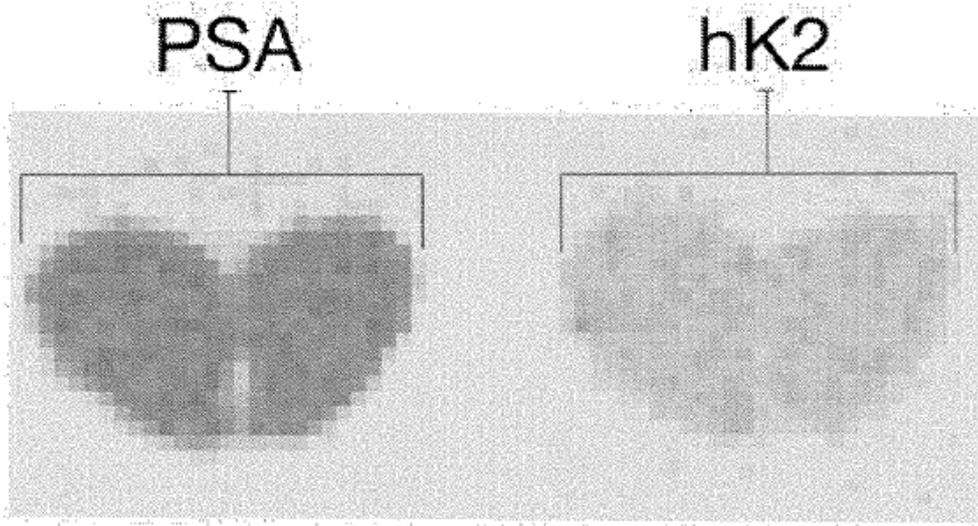


Fig. 3

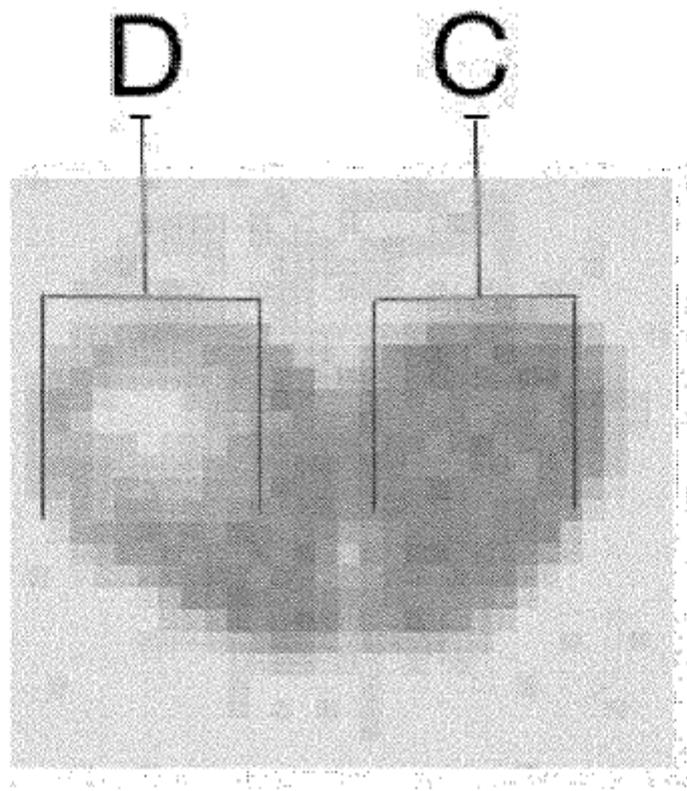


Fig. 4

