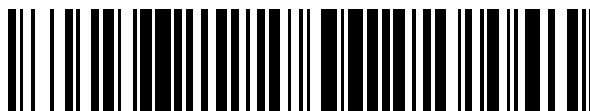


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 935**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2014 PCT/IB2014/059416**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14147503**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2014 E 14716010 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 2976104**

54 Título: **Anticuerpos anti-BAG3 para uso terapéutico**

30 Prioridad:

18.03.2013 IT MI20130403

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

06.08.2019

73 Titular/es:

**BIOUNIVERSA S.R.L. (100.0%)
Via Antonio Gramsci 85
83025 Montoro (AV), IT**

72 Inventor/es:

TURCO, MARIA CATERINA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 721 935 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

Anticuerpos anti-BAG3 para uso terapéutico

5 La presente invención se refiere al uso de anticuerpos anti-BAG3 como un medicamento, en particular, para uso en el tratamiento de tumores pancreáticos u otras patologías de una naturaleza inmunitaria, inflamatoria, neoplásica y/o degenerativa.

Estado de la técnica

10 La proteína BAG3 es una proteína citoplásmica de 74 kDa que pertenece la familia de co-chaperoninas que interacciona con el dominio ATPasa de la proteína HSP70 (proteína de choque térmico) a través del dominio estructural conocido como el dominio BAG (aminoácidos 110-124). Además, la proteína BAG3 contiene un dominio WW (Trp-Trp), una región rica en prolina (PXXP), y dos motivos conservados IPV (Ile-Pro-Val), que pueden mediar la unión a otras proteínas. Gracias a la naturaleza de la proteína BAG3 como un adaptador, atribuible a la presencia de muchos dominios funcionales, tal proteína puede, por tanto, interactuar con diferentes proteínas.

15 En seres humanos, la expresión del gen bag3 es constitutiva para unos pocos tipos de células normales, incluyendo miocitos, mientras que mutaciones del mismo se asocian con enfermedades de los músculos esqueléticos y cardíaco. Además, la proteína BAG3 se expresa en muchos tipos de tumores primarios o líneas de células tumorales (leucemias linfóide o mielóide, neuroblastoma, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de mama y cáncer de próstata, melanoma, osteosarcoma, glioblastoma y tumores del riñón, colon y ovario).

20 En tipos celulares normales, tal como leucocitos, células epiteliales y células de glía y células de la retina, la expresión del gen bag3 se puede inducir por agentes estresantes, tal como oxidantes, altas temperaturas, falta de suero, metales pesados, infecciones por VIH-1, etc. Estos hallazgos indican que la regulación de la expresión del gen bag3 es un componente importante en la respuesta celular a estrés y está correlacionada con la presencia de elementos que responden al factor de transcripción HSF1 (factor de transcripción de choque térmico), que se activa en varias formas de estrés celular en el promotor del gen bag3 (Franceschelli S., et al. J Cell Physiol 215 (2008) 575-577).

25 Además, debido a la presencia de muchos dominios de interacción proteína-proteína en la estructura de la misma, la proteína BAG3 influye en la supervivencia celular en diferentes tipos de células, al interactuar con diferentes compañeros moleculares (A. Rosati et al. Cell Death Dis. (2011) 2:e141). El primer mecanismo descrito en relación a la actividad antiapoptótica de BAG3 se identificó en células de osteosarcoma y melanoma, donde se observó que la proteína BAG3 modula la activación del factor de transcripción NF-κB y la supervivencia celular (Ammirante M. et al., Proc Natl Acad Sci USA 107 (2010) 7497-7502). Se ha descrito un mecanismo molecular diferente en células de glioblastoma, donde la proteína BAG3 coopera de una manera positiva con la proteína HSP70 para mantener la proteína BAX en el citosol y prevenir la translocación de la misma en las mitocondrias (Festa M. et al., Am J Pathol 178 (2011) 2504-25). Por último, en algunos tumores, se ha mostrado que BAG3 regula proteínas que modulan la adhesión celular.

30 La presencia de la proteína BAG3 citoplásmica también se ha descrito en muchos sistemas celulares diferentes y se ha asociado, no solo con varios tumores, sino también con patologías en general relacionadas con la supervivencia celular.

35 Además, la solicitud de patente no. WO2011/067377 describe proteína BAG3 soluble, secretada externamente a la célula, como un marcador bioquímico en suero, que es muy específico para el diagnóstico de ciertas afecciones patológicas, tal como patologías cardíacas y tumor pancreático. En particular, se ha demostrado que, en pacientes que padecen adenocarcinoma pancreático, la concentración de BAG3 soluble (extracelular) en general es mayor de 10 ng/ml.

40 Además, se ha descrito recientemente que la proteína BAG3 se expresa en 346/346 pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) y es liberada por las células del tumor pancreático, pero tal proteína no se expresa ni en los tejidos no neoplásicos circundantes ni en un páncreas normal; asimismo, se ha descrito que los niveles de la expresión de BAG3 están relacionados con la supervivencia del paciente. Los resultados del estudio demuestran que el uso de moléculas de ARNip específicas para el ARNm de BAG3 pueden silenciar la expresión del gen bag3 e inducir muerte celular, lo que confirma que la proteína BAG3 es un importante factor de supervivencia para células de tumores pancreáticos y que el descenso de la misma, cuando se combina con gentamicina, puede contribuir a la erradicación de las células tumorales (Rosati et al., Am J Pathol. Nov 2012; 181 (5):1524-9).

45 Como se sabe, los tratamientos convencionales de quimioterapia para patologías tumorales, así como los tratamientos de enfermedades inflamatorias e inmunitarias con corticoesteroides o AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) plantea numerosos inconvenientes unidos a efectos secundarios y no hay, actualmente, medios definitivos de tratar tales patologías.

65

Por tanto, hay una evidente necesidad para un tratamiento terapéutico nuevo y mejorado que tenga la ventaja de ser muy específico y que tenga pocos o ningún efecto secundario, comparado con las terapias convencionales, comúnmente conocidas usadas para el tratamiento de enfermedades de una naturaleza inflamatoria, inmunitaria y neoplásica descritas en la presente invención.

5

Descripción de la invención

Sorprendentemente, se ha demostrado, por primera vez, que la inhibición de la proteína BAG3 soluble (es decir, extracelular) mediante el uso de anticuerpos monoclonales anti-BAG3, altera el desarrollo de células tumorales pancreáticas. Los anticuerpos anti-BAG3 representan una herramienta terapéutica nueva y mejorada para el tratamiento de tumores pancreáticos. Además, también se ha encontrado, sorprendentemente, que la proteína BAG3 anteriormente mencionada está implicada en la activación de macrófagos.

10

Por tanto, el tratamiento con cualquiera de los anticuerpos anti-BAG3 descritos en la solicitud de patente no. WO03/055908 capaz de inhibir, específicamente, la actividad de la proteína BAG3 soluble (es decir, extracelular) en macrófagos, que se consideran las células diana, demuestra ser particularmente eficaz en el tratamiento de esas patologías caracterizadas por la activación de macrófagos, tal como enfermedades neoplásicas y enfermedades de una naturaleza inflamatoria, inmunitaria o degenerativa. De hecho, estos anticuerpos específicos para BAG3 se pueden unir y bloquear, de una manera muy selectiva y dirigida, los efectos patológicos relacionados con la proteína BAG3 cuando es secretada por células.

15

20

En particular, el uso de anticuerpos anti-BAG3 en este proceso tiene la sorprendente ventaja de ser más específico para los estados patológicos seleccionados caracterizados por la sobreexpresión y liberación de proteína BAG3, y también menos dañino en términos de efectos secundarios.

25

El término "proteína BAG3 soluble" se entiende como proteína BAG3 extracelular, es decir, la proteína secretada externamente a la célula.

30

Un fin de la presente invención es, por tanto, el uso de anticuerpos anti-BAG3 en el tratamiento de tumor pancreático, caracterizado en que la proteína BAG-3 es extracelular. Los anticuerpos utilizables según la presente invención pueden ser anticuerpos monoclonales o policlonales, y son preferiblemente anticuerpos monoclonales.

35

Aún más preferiblemente, dichos anticuerpos monoclonales se pueden elegir de los siguientes: anticuerpos murinos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos recombinantes, anticuerpos conjugados, fragmentos scFv (diacuerpo, triacuerpo y tetracuerpo), fragmentos Fab y fragmentos F(ab')₂.

40

El término "anticuerpo policlonal" se refiere a una mezcla de anticuerpos que son genéticamente diferentes ya que están producidos por diferentes células plasmáticas y que reconocen un epítipo diferente del mismo antígeno.

El término "anticuerpo monoclonal" se refiere a un conjunto de anticuerpos que son todos idénticos ya que están producidos por líneas celulares a partir de un solo tipo de células inmunitaria (es decir, un clon celular).

45

El término "anticuerpo humanizado" se refiere a un anticuerpo de origen humano, cuya región hipervariable se ha sustituido por la región homóloga de anticuerpos monoclonales no humanos.

El término "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo que contiene porciones derivadas de diferentes anticuerpos.

50

El término "anticuerpo recombinante" se refiere a un anticuerpo obtenido usando métodos de ADN recombinante.

El término "anticuerpo conjugado" se refiere a anticuerpos conjugados con fármacos, toxinas, sustancias radioactivas u otros agentes.

55

El término "fragmento scFv" (fragmento variable monocatenario) se refiere a fragmentos de inmunoglobulinas solo capaces de unirse con el antígeno afectado. Los fragmentos scFv también se pueden sintetizar en dímeros (diacuerpos), trímeros (triacuerpos) y tetrámeros (tetracuerpos) usando enlazadores peptídicos.

60

Los términos "fragmento Fab" (fragmento de unión al antígeno) y "fragmento Fab₂" se refieren a fragmentos de inmunoglobulinas que consisten en una cadena ligera unida al fragmento Fc de la cadena pesada adyacente, y tales fragmentos son anticuerpos monovalentes. Cuando las porciones Fab están en pares, el fragmento se llama Fab₂.

El término "hibridoma" se refiere a una célula que produce anticuerpos monoclonales.

65

Los anticuerpos monoclonales usados en los ejemplos se obtuvieron inmunizando ratones contra cuatro péptidos de la proteína BAG3 distintos usando cualquier método que conoce un experto en la materia. Tales péptidos se eligieron

porque son específicos de la proteína BAG3 y no están compartidos con ninguna otra proteína, incluyendo proteínas BAG.

5 Las secuencias de los cuatro péptidos están incluidas en la secuencia de aminoácidos de BAG3 (RefSeq: NP_004272; Gen ID 9531) y se seleccionan de los siguientes:

10 SEQ ID NO 1 DRDPLPPGWEIKIDPQ; (incluye los aminoácidos de la proteína BAG3 18-33);
 SEQ ID NO 2: SSPKSVATEERAAPS; (incluye los aminoácidos de la proteína BAG3 385-399);
 SEQ ID NO 3: DKGKKNAGNAEDPHT; (incluye los aminoácidos de la proteína BAG3 533-547);
 SEQ ID NO 4: NPSSMTDTPGNPAAP; (incluye los aminoácidos de la proteína BAG3 561-575).

15 Preferiblemente, dichos anticuerpos se pueden obtener por medio del enfoque de péptido antigénico múltiple (MAP) (Keah HH et al., J Pept Res (1988); 51: 2. Tam JP; Proc Natl acad Sci USA (1988), 85: 5409. Ota S, et al., Cancer Res (2002), 62: 1471), usando las siguientes construcciones de MAP:

- MAP-BAG3-1: nh2- DRDPLPPGWEIKIDPQ- MAP (contiene la secuencia SEQ ID NO: 1);
- MAP-BAG3-2: nh2- SSPKSVATEERAAPS - MAP (contiene la secuencia SEQ ID NO: 2);
- MAP-BAG3-3: nh2- DKGKKNAGNAEDPHT - MAP (contiene la secuencia SEQ ID NO: 3);
- MAP-BAG3-4: nh2- NPSSMTDTPGNPAAP - MAP (contiene la secuencia SEQ ID NO: 4);

20 Según una forma de realización preferida de la presente invención, dichos anticuerpos anti-BAG3 policlonales se obtienen inmunizando los animales contra uno de los cuatro péptidos de las secuencias SEQ ID NO. 1-4 indicados anteriormente.

25 Según una forma de realización preferida, los anticuerpos anti-BAG3 monoclonales de la presente invención se obtienen por medio de un procedimiento estándar (Tassone P., et al., Tissue Antigens 51: 671 (1998)) usando los cuatro péptidos MAP-BAG3 descritos anteriormente y son producidos por al menos uno de los nueve clones madre elegidos de los siguientes: AC-1, AC-2, AC-3, AC-4, AC-5, AC-6, AC-7, AC-8 o AC-9 (descritos en el documento WO03/055908), que contienen hibridomas específicos para cada una de las cuatro construcciones MAP-BAG3 usadas.

30 Según forma de realización adicional, los anticuerpos usados son anticuerpos anti-BAG3 monoclonales obtenidos de al menos uno de los clones madre mencionados anteriormente, y preferiblemente al menos uno elegido de los siguientes: AC-1, AC-2, AC-3, AC-4, o AC-5. Más preferiblemente, dichos anticuerpos monoclonales se obtienen de al menos un clon madre elegido de los siguientes: AC-1, AC-2, y AC-3.

35 Según una forma de realización preferida adicional, con el procedimiento estándar (Ceran C, Cokol M, Cingöz S, Tasan I, Ozturk M, Yagci T. Novel anti-HER2 monoclonal antibodies: synergy and antagonism with tumor necrosis factor- α . BMC Cancer. 4 Oct. 2012; 12:450) y la inmunización de ratones con una proteína recombinante BAG3, los anticuerpos anti-BAG3 monoclonales previstos en la presente invención se obtienen de al menos uno de los siguientes clones: AC-rb1, AC-rb2, AC-rb3, y AC-rb4, y/o al menos uno de ellos siguientes subclones: AC-rb1a, AC-rb1b, AC-rb2a, AC-rb2b, AC-rb3a, AC-rb3b, AC-rb4a y AC-rb4b. Los anticuerpos monoclonales producidos por todos estos clones y subclones reconocen la proteína BAG3 recombinante en un ensayo ELISA (Ejemplo 2).

40 Preferiblemente, dichos anticuerpos anti-BAG3 monoclonales son los que reconocen epítomos en la secuencia de aminoácidos de la proteína BAG3, que incluyen al menos uno de los siguientes fragmentos: 18-33, 385-399, 533-547 o 562-575.

45 Se divulga además el uso de los anticuerpos anti-BAG3 anteriormente mencionados en el tratamiento de un estado patológico particular, que implica la activación de macrófagos. Tal estado patológico se puede elegir de: enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunitarias, y/o enfermedades degenerativas.

50 Preferiblemente, tales enfermedades neoplásicas pueden ser o bien tumor pancreático o tumor de vejiga, más preferiblemente tumor pancreático.

55 Preferiblemente, dichas enfermedades inflamatorias se pueden elegir de enfermedades relacionadas con la inflamación de la piel, los nervios, huesos, vasos sanguíneos, y tejidos conjuntivos, y más preferiblemente, psoriasis, artritis, neuritis, conectivitis.

60 Preferiblemente, dichas enfermedades inmunitarias se pueden elegir de enfermedades autoinmunitarias tal como enfermedades reumáticas, enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades neuromusculares, enfermedades endocrinas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades hematológicas, enfermedades de la piel, y vasculitis, y más preferiblemente, artritis reumatoide, esclerosis múltiples, conectivitis, lupus eritematoso, endometriosis, y colitis ulcerosa. Preferiblemente, dichas enfermedades degenerativas se pueden elegir de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades degenerativas musculares, y más preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y distrofia muscular.

En una divulgación preferida los anticuerpos anti-BAG3 se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunitarias y enfermedades degenerativas.

5 Un fin más de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-BAG3 anteriormente mencionado en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se divulga el uso de dicha composición como un medicamento.

10 Una divulgación preferida es el uso de la composición en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y enfermedades de una naturaleza inflamatoria, inmunitaria y/o degenerativa.

La composición de la presente invención se puede formular en una forma adecuada para la administración oral o en una forma adecuada para la administración parenteral o tópica.

15 En una forma de realización preferida de la presente invención, dicha forma oral se puede elegir de las siguientes: comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, gránulos y cápsulas oleaginosas.

20 En una forma de realización preferida más de la presente invención, dicha forma tópica se puede elegir de las siguientes: crema, pomada, pomada, solución, suspensión, gotas oculares, ovulo vaginal, solución nebulizadora, spray, polvo o gel.

En una forma de realización preferida adicional de esta invención, dicha forma parenteral puede ser o bien una solución tampón acuosa o una suspensión oleaginosas.

25 Dicha administración parenteral incluye la administración por medio intramuscular, intravenoso, intradérmico, subcutáneo, intraperitoneal, intranodal o intraesplénico.

Descripción de las figuras

30 Figura 1. Imagen que muestra la reducción del crecimiento tumoral en ratones tratados con AC-rb2.

Figura 2. Resultados de la reducción del crecimiento tumoral in situ.

35 Figura 3. Resultados de la reducción del crecimiento tumoral en el área circundante.

Ejemplos

Ejemplo 1. Tratamiento de ratones BALB/c con anticuerpo anti-BAG3 (AC-rb2).

40 Ratones desnudos (nu/nu) BABL/c hembras de 6 semanas (Charles Rivers Wilmington, MA, EE UU) se enjaularon (3 por jaula) con pienso y agua ad libitum y se mantuvieron en ciclos de 12 h de luz/oscuridad en condiciones estándar sin patógenos. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética según las directrices oficiales del Ministerio Italiano de Salud. Después de una semana de aclimatación, los ratones se sometieron a inoculación de

45 células cancerosas. Se usaron 10 ratones en total, cada uno identificado individualmente. El experimento entero se realizó en campanas de flujo laminar y todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron con estricto cumplimiento con técnicas asépticas. Los ratones se anestesiaron con 100 mg/ml de ketamina HCl y 20 mg/ml de xilacina inyectada por vía intraperitoneal; se sometieron después a laparotomía y la cola del páncreas se exteriorizó con cuidado. Se resuspendieron células MIA-PaCa 2 RFP ($2,5 \times 10^6$) en 40 microlitros de PBS 1X en una jeringa de 1 ml; usando una

50 aguja de 25G, las células se inyectaron en la cola del páncreas y el punto de inyección se frotó con un algodón estéril. Una vez se verificó la homeostasis, la cola del páncreas se recolocó en el abdomen y la herida se cerró. Después de dos semanas, los ratones se repartieron aleatoriamente en dos grupos: el primero recibió una inyección intraperitoneal de 100 mg/kg de IgG de ratón y el segundo 100 mg/kg de un anticuerpo anti-BAG3 monoclonal murino (AC-rb2). Este tratamiento se realizó dos veces a la semana en total y después los ratones se anestesiaron otra vez para comprobar

55 el área del tumor usando Macro Fluo y software LAS V3.7 de Leica Microsystems Ltd. En cada imagen, se determinó la masa tumoral por cuantificación del área fluorescente.

Resultados

60 Los resultados mostrados en las figuras 1-3 demuestran que el tratamiento con el anticuerpo anti-BAG3 AC-rb2 reduce el crecimiento de la masa tumoral en más del 75% in situ y más del 45% considerando el área que rodea el tumor, es decir, la extensión del tumor. Se obtuvieron resultados similares con el anticuerpo monoclonal murino AC-rb3.

Ejemplo 2. Prueba ELISA en los anticuerpos obtenidos de los subclones AC-rb1a, AC-rb1b, AC-rb2a, AC-rb2b, AC-rb3a, AC-rb3b, AC-rb4a y AC-rb4b.

65

ES 2 721 935 T3

5 Se funcionalizaron placas de microtitulación de 96 pocillos Maxisorp de Nunc con proteína recombinante BAG3 1 µg/ml en PBS 1X pH 7 (50 µl/pocillo) y se incubaron durante 18 horas a 4°C. Las placas se lavaron después dos veces con un lavado de tampón (PBS 1X + Tween-20 al 0,05%), y después se mantuvieron en su sitio durante 1 hora a temperatura ambiente con gelatina de pescado al 0,5% en PBS 1X (150 µl/pocillo). Posteriormente, las placas se lavaron con tampón dos veces y los sobrenadantes de los ocho subclones se diluyeron 1/10, 1/100 y 1/1000, en gelatina de pescado al 0,5% en PBS 1X y después se incubaron (50 µl/pocillo) por triplicado y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas después se lavaron con tampón seis veces. Para desarrollar la señal, se usaron anticuerpos anti-IgG murinos (H + L) (Sigma Aldrich), diluidos en el mismo tampón 1/20.000, después se añadieron a la placa (50 µl/pocillo) y se incubaron a 4°C durante 30 minutos. Después de la incubación, las placas se lavaron seis veces, después se revelaron con TMB (50 µl/pocillo) (eBioscience), y la reacción se paró con ácido sulfúrico 4,5 M (25 µl/pocillo). Las placas se analizaron después en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 450 nm. Los resultados se expresan como D.O. (densitometría óptica).

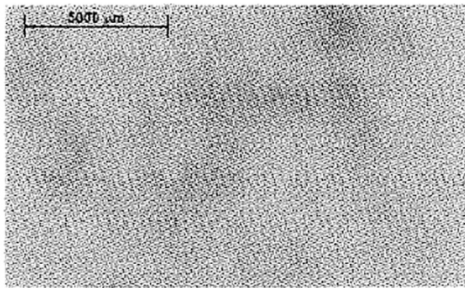
10 Los resultados obtenidos demuestran que todos los anticuerpos obtenidos por los subclones ensayados fueron capaces de reconocer la proteína BAG3.

Dilución	AC-rb1		AC-rb2		AC-rb3		AC-rb4	
	AC-rb1a	AC-rb1b	AC-rb2a	AC-rb2b	AC-rb3a	AC-rb3b	AC-rb4a	AC-rb4b
1/10	0,778	0,773	1,051	0,929	0,827	1,141	1,051	0,929
1/100	0,51	0,512	0,759	0,738	0,429	0,422	0,759	0,738
1/1000	0,302	0,31	0,25	0,232	0,276	0,207	0,25	0,232

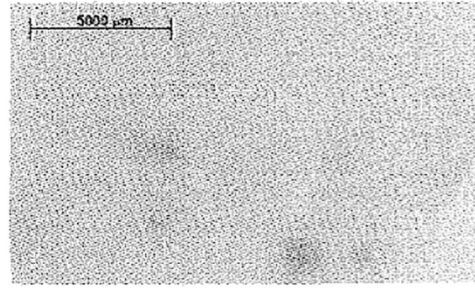
REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo anti-BAG3 para uso en el tratamiento de tumor pancreático, **caracterizado en que** la proteína BAG3 es extracelular.
5
2. Anticuerpo anti-BAG3 para uso según cualquiera de las reivindicaciones previas, **caracterizado en que** tal anticuerpo es un anticuerpo policlonal.
3. Anticuerpo anti-BAG3 para uso según cualquiera de las reivindicaciones previas, **caracterizado en que** tal anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
10
4. Anticuerpo anti-BAG3 para uso según la reivindicación 3, **caracterizado en que** dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo murino, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo conjugado, un fragmento scFv (diacuerpo, triacuerpo y tetracuerpo), un fragmento Fab o un fragmento F(ab')₂.
15
5. Anticuerpo anti-BAG3 monoclonal para uso según la reivindicación 4, **caracterizado en que** dicho anticuerpo monoclonal se produce inmunizando un ratón contra los péptidos de SEQ ID N. 1, SEQ ID N. 2, SEQ ID N. 3 y SEQ ID N. 4.
20
6. Anticuerpo anti-BAG3 monoclonal para uso según la reivindicación 4, **caracterizado en que** dicho anticuerpo anti-BAG3 monoclonal se produce inmunizando un ratón con proteína recombinante BAG3.
7. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un tumor pancreático, dicha composición comprende al menos un anticuerpo anti-BAG3 según cualquiera de las reivindicaciones previas y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
25
8. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7, **caracterizada en que** dicha composición se puede formular en una forma adecuada para la administración oral o en una forma adecuada para la administración parenteral o tópica.
30
9. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, **caracterizada en que** dicha forma de administración oral se puede seleccionar de comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, gránulos y cápsulas oleaginosas.
- 35 10. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, **caracterizada en que** dicha forma de administración parenteral se puede seleccionar de administración intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intranodal o intraesplénica.
- 40 11. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, **caracterizada en que** dicha forma de administración tópica se puede seleccionar de crema, bálsamo, pomada o gel.
12. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, **caracterizada en que** dicha forma de administración parenteral puede ser o bien una solución tampón acuosa o una suspensión oleaginosa.

Figura 1. Imagen de extensión linfática



IgG control



Anticuerpo anti-Bag3 Ac-rb2

Figura 2

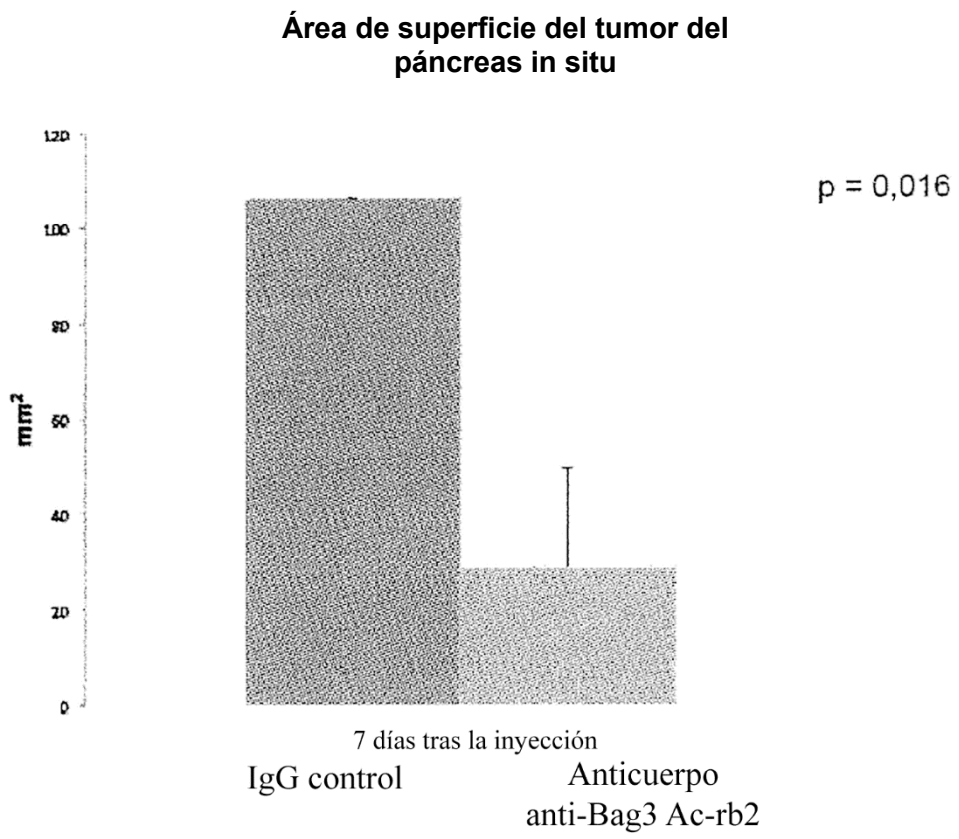


Figura 3

Área de superficie de la masa tumoral difusa

