

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 803**

51 Int. Cl.:

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2012 PCT/EP2012/056479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12136857**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2012 E 12720117 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2694090**

54 Título: **Fármaco que contiene lectinas de muérdago recombinantes para el tratamiento del melanoma maligno**

30 Prioridad:

06.04.2011 EP 11161400

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

16.08.2019

73 Titular/es:

**MELEMA PHARMA GMBH (100.0%)
Rothenbaumchaussee 54
20148 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**LENTZEN, HANS y
WITTHOHN, KLAUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 722 803 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

Fármaco que contiene lectinas de muérdago recombinantes para el tratamiento del melanoma maligno

5 La invención se refiere a un fármaco y/o composición farmacéutica para el tratamiento del melanoma maligno, principalmente del melanoma maligno en estadio IV, y a su uso, en particular a su uso en poblaciones de pacientes seleccionadas.

10 El melanoma maligno (también: cáncer de piel negro) es un tumor que metastatiza de manera rápida y temprana de los melanocitos, células productoras de melanina, en la capa de células basales de la epidermis. El grado de enfermedad depende del grado de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y en regiones distantes del cuerpo. El melanoma maligno es especialmente agresivo y maligno y es responsable de aproximadamente el 80 % de todas las muertes de los tumores de piel (Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. 2005. CA Cancer J Clin 55: 74-108). El melanoma maligno tiene la mayor tasa de crecimiento entre los tumores de piel de los hombres, en las mujeres tiene la segunda mayor tasa de crecimiento. A nivel mundial se supone una incidencia de 160.000 nuevos casos y 41.000 muertes al año (Parkin et al. 2005 (mencionado anteriormente)).

20 Durante el año 2010 en los EE. UU. se cuenta con 68.000 nuevos casos y con 8.700 muertes (SEER-Statistik, www.seer.cancer.gov), en Europa son 62.000 nuevos casos y 16.600 muertes. En Australia y Nueva Zelanda se esperan 10.000 nuevos casos y 1.300 muertes (Parkin et al. 2005 (mencionado anteriormente)). Durante el año 2010, en los 7 mercados farmacéuticos más importantes del mundo (EE. UU., Japón, Francia, Alemania, Italia, España, Gran Bretaña), se cuenta con 138.000 y en el año 2019 con aproximadamente 227.000 nuevos casos (Globocan 2002 <<http://www-dep.iarc.fr/>> [fecha de acceso 7 de abril de 2010], World Population Prospects 2008 <<http://esa.un.org/unpp/>> [fecha de acceso 7 de abril de 2010]).

25 Si el melanoma maligno se diagnostica en el estadio temprano y se trata, la tasa de supervivencia a 5 años es del 85 %. Después de la metástasis (metástasis cercanas y distantes) del melanoma disminuye drásticamente la tasa de supervivencia. Un análisis prospectivo de 8 ensayos clínicos del grupo oncológico cooperativo del este (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) con 1362 pacientes con melanoma maligno metastásico, que se trataron con quimioterapias de combinación, adujo una supervivencia mediana de 6,4 meses y una supuesta supervivencia a 5 años del 6%. Parámetros significativos para una corta supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico son empeoramiento del estado general, metástasis viscerales, número de órganos afectados y LDH elevada (lactatodeshidrogenasa) (Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. 2000 J Clin Oncol 18: 3782-93, Balch CM, Gershenwald JE, Soong S -J et al. 2009 J Clin Oncol 27(36): 6199 - 6206, Korn E L, Liu P-Y, Lee S J et al. 2008 J Clin Oncol 26(4): 527 - 534).

40 El melanoma maligno metastásico (denominado estadio IV) es por regla general una enfermedad incurable (Balch et al 2009 (mencionado anteriormente)). La terapia convencional actual para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en estadio IV es dacarbazina (DTIC) (Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. 2005, Deutsche Leitlinien: Malignes Melanom, www.ado-homepage.de). La dacarbazina es bien tolerada pero tiene solamente una pequeña ventaja para los pacientes con respecto a la tasa de respuesta y de la supervivencia. La aplicación general de dacarbazina produce una tasa de respuesta del 5,3 % - 23%, que en cambio es de corta duración (Huncharek M, Caubet J F & McGarry R. 2001 Melanoma Res 11(1): 75 - 81, Serrone L, Zeuli M & Cognetti F 2000 J Exp Clin Res 19(1): 21 - 34). No existe ninguna prueba adicional por un ensayo clínico de la fase III, de que la dacarbazina prolongue la supervivencia de los pacientes. La supervivencia mediana según ensayos con dacarbazina en la fase III asciende a aproximadamente 7,5 meses (Chapman P B, Einhorn L H, Meyers M L et al. 1999 J Clin Oncol 17(9): 2745 - 2751, Middleton M R, Grab J J, Aaronson N et al. 2000 J Clin Oncol 18(1): 158 - 166, Atkins M B, Lotze M T, Dutcher J P et al. 1999 J Clin Oncol 17: 2105 - 2116, Falkson C I, Ibrahim J, Kirkwood J M et al. 1998 J Clin Oncol 16: 1743 - 1751, Avril M F, Aamdal S, Grob J J et al. 2004 J Clin Oncol 22: 1118 - 1125, Flaherty L E, Atkins M, Sosman J et al. 2001 J Clin Oncol 19: 3194 - 3202). También otras sustancias citotóxicas tales como por ejemplo temozolomida con una tasa de respuesta (ORR) del 13,5 - 21 %, las sustancias carboplatino, cisplatino y vindesina (ORR 12 - 26 %) y paclitaxel y fotemustina (ORR 7,4 - 24,2%) muestran actividad en pacientes con melanoma metastásico. La eficacia clínica de estas terapias es comparable con las de dacarbazina (Chapman et al. 1999 (mencionado anteriormente), Middleton et al. 2000 (mencionado anteriormente), Atkins et al. 1999 (mencionado anteriormente)). De este modo con treosulfano en una terapia de segunda línea tras dacarbazina, se halla una supervivencia mediana de 6,5 meses y una tasa de supervivencia a 1 año del 33,9 %, relacionado con un 15 - 18 % de efectos secundarios hematológicos graves (Neuber K, Reinhold U, Deutschmann A et al 2003 Melanoma Res 13: 81 - 85).

60 Muchas de estas sustancias se empelan en terapias de combinación (poliquimioterapia) con el objetivo de aumentar las tasas de respuesta y prologar la supervivencia de los pacientes. Con las poliquimioterapias, si bien pudo aumentarse la tasa de respuesta, sin embargo la terapia no tuvo influencia alguna sobre la tasa de supervivencia (OS) en comparación con la aplicación general de dacarbazina (Agarwala S S, Glaspy J, O'Day S J et al. 2002 J Clin Oncol 20: 125 - 133, Eton O, Legha S S, Bedikian A Y et al. 2002 J Clin Oncol 20: 2045 - 2052, Falkson et al 1998 (mencionado anteriormente), Avril et al. 2004 (mencionado anteriormente)). Dos ejemplos de las poliquimioterapias son el régimen BHD (ORR: 12,7 % - 30,4 %) y el régimen DVP (ORR: 31,4 % - 45 %).

Además de la quimioterapia, desde hace algunos años, en pacientes con melanoma maligno metastásico se emplea una inmunoterapia con la dosis elevada de interleucina-2 (IL-2) permitida para esta terapia. Se conocen informes con efectos clínicos significativos, aunque se ven afectados grupos de pacientes seleccionados (Danson S, Lorigan P, Arance A et al. 2003 J Clin Oncol 21: 2551 - 2557). Las tasas de respuesta tumoral alcanzadas (ORR: 16 % - 21,5%), van sin embargo acompañadas de toxicidades multiorgánicas extensas y limitan por lo tanto la aplicación de IL-2. Se comporta de manera similar en el caso de la aplicación de dosis elevada y dosis media de interferón-alfa (IFN-alfa). El tratamiento con GM-CSF parece ser satisfactorio únicamente en estudios pequeños y en ensayos clínicos en fase temprana.

La combinación de agentes quimioterápicos y citocinas (poliquimioinmunoterapia) muestra tasas de respuesta parcialmente superiores (ORR) en comparación con las monoterapias, pero no produce una mejora de la supervivencia. De este modo, la combinación de IL-2 y cisplatino con el 50 % mostró una tasa de respuesta elevada de corta duración, que sin embargo iba acompañada de fuertes efectos secundarios (efectos indeseados). Una comparación de una monoterapia con dacarbazina y una combinación de dacarbazina, cisplatino, IFN- e IL-2 no mostró diferencia alguna entre las dos ramas de tratamiento (Flaherty et al. 2001 (mencionado anteriormente), Danson et al. 2003 (mencionado anteriormente), Agarwala et al. 2002 (mencionado anteriormente), Eton et al 2002 (mencionado anteriormente), Falkson et al 1998 (mencionado anteriormente)). Una combinación de quimioterapia (cisplatino, vinblastina, dacarbazina) junto con una aplicación a largo plazo de agentes bioterapéuticos (interleucina-2, interferón alfa-2b y GM-CSF en distintos regímenes) mostró para pacientes con melanoma maligno metastásico una supervivencia mediana de 14 meses. Esta prolongación de la supervivencia general estaba derivada de un gran número de efectos secundarios hematológicos y no hematológicos con CTC grado 3 y CTC grado 4. (O'Day S J, Atkins M B, Boasberg P et al. 2009 J Clin Oncol 27(36): 6207 - 6212).

En lo que se refiere a tumores metastásicos, los resultados de estudio de ipilimumab (BMS, Yervoy®), un anticuerpo monoclonal que reconoce CTLA-4 humano, son satisfactorios. Con la terapia con ipilimumab pudo prolongarse de manera significativa la supervivencia mediana de los pacientes con melanoma metastásico (estadio III y estadio IV), en concreto hasta 10 meses frente a 6,4 meses en el grupo control (Hodi F S, O'Day S J, McDermott D F et al. 2010 N Engl J Med 363 (8): 711 - 723). Esto corresponde a una tasa de supervivencia a 1 año del 45,6 % en el grupo de ipilimumab en comparación con el 25,3 % en el grupo control. Los efectos secundarios con ipilimumab se consideran sin embargo muy graves. El 10 - 15 % de los pacientes tuvieron efectos secundarios graves relacionados con el sistema inmunitario (CTC-grado 3 y grado 4) con repercusiones en la piel y en el tracto intestinal (Hodi et al. 2010 (mencionado anteriormente)).

Existe por lo tanto una gran necesidad de proporcionar fármacos que traten mejor a las poblaciones de pacientes en el estadio III o IV con tumores metastásicos o al menos aumenten significativamente la esperanza de vida, en particular en caso de fracasar una terapia convencional.

Los extractos de muérdago se emplean terapéuticamente desde hace siglos. Especialmente, en la terapia oncológica se han utilizado preparados de muérdago con distinto éxito (Bocci V 1993 J Biol Regulators and Homeostatic Agents 7(1): 1 - 6; Gabius H-J, Gabius S, Joshi S S et al. 1993 Planta Med 60: 2 - 7; Gabius H-J & Gabius S 1994 PZ 139: 9 - 16; Ganguly C & Das S 1994 Chemotherapy 40: 272 - 278, Hajto T, Hostanska K, Gabius H_J 1989 Cancer Res 49: 4803 - 4808, Hajto T, Hostanska K, Frei K et al. 1990 Cancer Res. 50: 3322 - 3326). Se mostró que los efectos terapéuticos se proporcionan en particular por las denominadas lectinas de muérdago (viscumina, aglutinina de *Viscum album*, VAA). A las lectinas de muérdago se atribuye a este respecto, además de un efecto citotóxico, también una inmunoestimulación no específica, cuyos efectos positivos se emplean para la terapia de pacientes con tumor. Distintos ensayos con lectinas de muérdago *in vitro* (Hajto et al., 1990 (mencionado anteriormente); Männel D N, Becker H, Gundt A et al. 1991 Cancer Immunol Immunother 33: 177 - 182; Beuth J, Ko K L, Tunggal L et al. 1993 Drug Res 43: 166 - 169) e *in vivo* (Hajto T 1986 Oncology 43 suppl 1: 51 - 65; Hajto et al., 1989 (mencionado anteriormente), Beuth J, Ko H L, Gabius H-J et al. 1991 *in vivo* 5: 29 - 32; Beuth J, Ko H L, Gabius H-J et al. 1992 J Clin Invest 70: 658 - 661), así como estudios clínicos (Beuth et al., 1992 (mencionado anteriormente)) mostraron una liberación elevada de citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-1, IL-6) y un activación de componentes celulares del sistema inmunitario (células TH, células NK).

Mediante el análisis del extracto de muérdago pudieron identificarse hasta el momento tres lectinas de muérdago (ML-I, ML-II, ML-III) con diferentes pesos moleculares y especificidades de enlace a azúcar. Pudo mostrarse que el efecto inmunoestimulante del extracto de muérdago puede atribuirse a la ML-I. La lectina ML-I se compone en cada caso de dos cadenas A y B glicosiladas (MLA o MLB). La cadena A es responsable de una inactivación enzimática de ribosomas (Endo Y, Tsurugi K & Franz H 1988 FEBS Lett 231: 378 - 380) mientras que la cadena B está implicada en la unión de carbohidratos. Ambas cadenas están enlazadas entre sí por puentes de disulfuro. Los monómeros de lectina de muérdago resultantes pueden almacenarse formando enlaces no covalentes para dar dímeros.

Es posible producir la lectina de muérdago biológicamente activa también de manera recombinante. El documento EP 0751221 describe la preparación en estado puro de polipéptidos de lectina de muérdago como sustancia estructuralmente homogénea, produciéndose a partir de las secuencias génicas de la lectina de muérdago cadenas individuales recombinantes, altamente puras (cadena A, cadena B), que pueden reasociarse *in vitro* y así proporcionan una holoproteína de lectina de muérdago recombinante, que es homogénea desde el punto de vista de la química de

las proteínas, enzimático y estructural, la denominada aviscuminum. De acuerdo con el documento EP 0751221, el polipéptido de lectina de muérdago recombinante es adecuado tanto como holoproteína, como cadena parcial y en forma de subfragmentos para finalidades terapéuticas, y está comprendido de acuerdo con la invención.

5 Hasta el momento, las lectinas de muérdago recombinantes se emplearon en particular en el tratamiento de enfermedades tumorales. El uso de lectinas de muérdago recombinantes para el tratamiento de cáncer de piel, en particular de un melanoma maligno también en forma de un tumor metastásico no se describe sin embargo en el estado de la técnica.

10 Sorprendentemente pudo mostrarse ahora que con la terapia con lectinas de muérdago recombinantes puede prolongarse significativamente la supervivencia de pacientes con tumor con melanoma metastásico (estadio III y IV) o aumenta significativamente la tasa de supervivencia a 1 año.

15 El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un fármaco y agente farmacéutico con los que puede tratarse de manera efectiva el cáncer de piel en el ser humano.

El objetivo se consigue mediante la provisión de un fármaco así como de una composición farmacéutica, conteniendo esta estas lectinas de muérdago recombinantes para el tratamiento de cáncer de piel, en particular melanoma maligno, comprendiendo las lectinas de muérdago recombinantes las siguientes secuencias de aminoácidos:

20 heterodímero que se compone de las secuencias SEQ ID NO. 1 y SEQ ID NO. 4, véase por ejemplo el documento EP 0 751 221 (denominado aviscuminum).

25 Por "actividad biológica de la lectina de muérdago recombinante" se entiende en este caso cualquier actividad biológica del espectro de todas las actividades biológicas de la lectina de muérdago recombinante. Una función de este tipo es, por ejemplo, el efecto farmacológico de la lectina de muérdago recombinante.

30 Ensayos de monómeros de ML-I produjeron 25 isoformas distintas, que pueden atribuirse a diferentes combinaciones de distintas cadenas A y B así como diferentes estados de glicosilación de las cadenas.

Se prefiere además que el uso de lectinas de muérdago recombinantes de acuerdo con la invención se utilice en aquellas poblaciones de pacientes que por medio de una terapia convencional no responden a preparados tumorales, o abarcan pacientes que no responden o pacientes en los que fracasa la terapia.

35 Por lo tanto, la invención comprende aquellos pacientes o poblaciones de pacientes de pacientes que no responden y pacientes en los que fracasa la terapia con cáncer de piel, de manera especialmente preferente en el estadio III y IV, en los que no es necesaria una terapia tumoral convencional.

40 Por lo tanto, la invención se refiere a una elección de este tipo de pacientes o poblaciones de pacientes, que después de un primer tratamiento de cáncer de piel, con un preparado tumoral, tal como se describe anteriormente a modo de ejemplo para el melanoma maligno, se tratan con las lectinas de muérdago recombinantes de acuerdo con la invención. Por lo tanto se tratan preferentemente aquellos pacientes o poblaciones de pacientes con las lectinas de muérdago recombinantes de acuerdo con la invención, que se encuentran en un estadio avanzado o final de una enfermedad tumoral, produciéndose una metástasis (estadio III y IV), en el caso de un melanoma maligno. De aquí que por ejemplo, 45 con respecto a un melanoma maligno, esté comprendida de acuerdo con la invención asimismo una terapia de combinación de un paciente de acuerdo con la invención, en donde en primer lugar se administra un primer agente antitumoral, tal como por ejemplo dacarbazina, dacarbazina combinado con interferón-alfa, dacarbazina combinado con vindesina, treosulfano combinado con gemcitabina, imatinib, y a continuación se administran solas o en combinación adicionalmente las lectinas de muérdago recombinantes de acuerdo con la invención.

50 De manera especialmente preferente, el fármaco de acuerdo con la invención es adecuado para el tratamiento de melanomas malignos en el estadio III y IV, dado que, sorprendentemente, puede conseguirse una prolongación de la vida significativa de un paciente individual o de una población de pacientes correspondiente.

55 Este resultado es totalmente inesperado y esta especial idoneidad y ventaja no puede esperarse en sí de un fármaco antitumoral.

De aquí que el fármaco se refiere a un nuevo agente antitumoral, en concreto para el tratamiento de melanomas malignos, preferentemente en el estadio III y IV.

60 En el sentido de esta invención un "melanoma maligno" ha de entenderse tal como se describe anteriormente, en donde sin embargo los estadios III y IV describen aquellas formas de un melanoma maligno, que de acuerdo con la invención exponen una metástasis del tumor (véase por ejemplo descripción en Pschyrembel®, De Gruyter Verlag, Berlín).

65

La invención se refiere además a un fármaco para el tratamiento del melanoma maligno, que contiene el polipéptido de lectina de muérdago recombinante, dado el caso junto con un vehículo farmacéuticamente compatible con la formación de una composición farmacéutica. Ejemplos de vehículos farmacológicamente compatibles especialmente adecuados son conocidos por el experto en la materia en el campo de la medicina tumoral y comprenden soluciones salinas tamponadas, agua, entre otros, distintos tipos de detergentes, soluciones estériles, etc. fármacos, que comprenden tales vehículos, pueden formularse por medio de métodos convencionales conocidos. Estos fármacos pueden administrarse a un individuo en una dosis adecuada. La administración puede tener lugar por vía local, oral o parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, local, intranasal, intrabronquial o intradérmica, o a través de un catéter en un sitio en una arteria. El tipo de dosificación se determina por el médico tratante correspondientemente a los factores clínicos. Es conocido por el experto que el tipo de dosificación depende de distintos factores, tal como por ejemplo el peso corporal o el peso, la superficie corporal, la edad, el sexo o la salud general del paciente, pero también del agente que va a administrarse en especial, la duración y el tipo de administración, y de otros medicamentos que posiblemente se administran en paralelo.

La composición farmacéutica, que comprende los polipéptidos de lectina de muérdago recombinante de acuerdo con la invención, puede administrarse de manera local o sistémica.

La composición farmacéutica se usa de acuerdo con la invención en el tratamiento del melanoma maligno.

Ha resultado ventajosa una dosificación de las lectinas de muérdago de acuerdo con la invención para la aplicación en el ser humano de 2 - 10 ng/kg (peso corporal). Es especialmente ventajosa la dosificación en un intervalo de 3 - 7 ng/kg. Preferentemente, la cantidad administrada asciende a 5 ng/kg de peso corporal. La dosificación en el ser humano preferida no referida al peso corporal asciende a 350 ng. El fármaco de acuerdo con la invención se aplica a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 8 semanas con una frecuencia de 1 x al día a 1 x a la semana. Preferentemente, el fármaco se administra 2 a 3 x por semana, de manera especialmente preferente 2 x por semana.

Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento para la dosificación de las lectinas de muérdago recombinantes de acuerdo con la invención o del fármaco de acuerdo con la invención, en donde la dosificación asciende a de 2 a 10 ng/kg (peso corporal). En particular, la invención se refiere a un procedimiento para la dosificación de las lectinas de muérdago recombinantes de acuerdo con la invención o del fármaco de acuerdo con la invención, en donde la dosis asciende a 200 - 500 ng, en particular 350 ng y se administra al paciente al menos 1 x por semana. El paciente es preferentemente un paciente en estadio avanzado o final de una enfermedad tumoral, habiéndose producido una metástasis (estadio III y IV), en particular en el caso de un melanoma maligno.

Los Ejemplos y Figuras siguientes sirven para explicar la invención, sin embargo, sin limitar la invención a estos Ejemplos.

Ejemplos y Figuras:

Ejemplo 1 de una composición del fármaco

Solución para inyección: ampolla de 1 ml con 0,5 ml / 1,0 ml de solución para inyección

Aviscuminum	200 - 500 ng	
Dihidrato de monohidrogenofosfato de sodio	de 2,8 mg	5,6 mg
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,078 mg	0,155 mg
Cloruro de sodio	3,3 mg	6,7 mg
Polioxietilén sorbitán éster (polisorbato)	0,1 mg	0,1 mg
Ácido glutámico	0,1 mg	0,1 mg
		hasta 1,0
Agua para inyección	hasta 0,5 ml	ml

Ejemplo 2 de una composición del fármaco

Polvo para la producción de una solución para inyección, vial de vidrio 2R con

Aviscuminum	200 - 500 ng
Trehalosa	40,0 mg
Cloruro de sodio	1,0 mg
Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS)	0,6 mg
Polioxietilén sorbitán éster (polisorbato)	0,1 mg
Ácido clorhídrico para el ajuste del valor de pH	

para la administración se disuelve el polvo con 0,5 ml o 1,0 ml de agua para inyección.

50

En el marco de un estudio clínico se someterá a ensayo ahora, si la lectina de muérdago recombinante (aviscumina, "rML" de acuerdo con el documento EP 0 751 221), en pacientes con melanoma maligno metastásico en estadio IV, después de fracasar la terapia convencional, puede detener el avance de la enfermedad y si puede prolongarse la supervivencia de los pacientes. En el estudio estaban incluidos 31 pacientes evaluables. Aunque también se produjo un cambio de la supervivencia sin avance, sorprendentemente se aumento significativamente la supervivencia de los pacientes. La supervivencia mediana de los pacientes ascendió a 11,0 meses, la tasa de supervivencia a 1 año ascendió al 45,0 %. La prolongación de la supervivencia era independiente del número de terapias previas e independiente del estado de salud general (estado ECOG 0 o 1). La tasa de supervivencia a 1 año de un grupo control comparable, que puede calcularse de manera correspondiente a los criterios sexo, metástasis cerebral presente / no presente, tipo de las metástasis (visceral / no visceral) y estado de salud general (ECOG) puede calcularse según los datos de Korn et al. 2008 (mencionado anteriormente), asciende al 33,1 %. No aparecieron efectos secundarios con una severidad de >2 correspondientemente a los criterios CTC con la terapia de rML. Por lo tanto, la aplicación de rML es muy compatible.

Tabla 1: Datos demográficos (términos técnicos en inglés)

Pacientes, n=31			
Sexo	n (%)	Hombre mujer	16 (51,6) 15 (48,4)
ECOG	n (%)	0 1	17 (54,8) 14 (45,2)
Edad (años)		Media SD Mediana	65,32 13,53 67,00
Intervalo			20 - 86
Peso (kg)		Media SD Mediana	76,53 12,42 77,50
Tipo de melanoma	n (%)	cutáneo mucoso	26 (83,9) 3 (9,7)
		oculto otro	1 (3,2) 1 (3,2)
N.º de sitios metastásicos	n (%)	1 2 3 4	13 (41,9) 13 (41,9) 4 (12,9) 1 (3,2)
LDH (U/l) a BL (nivel basal)		Media SD Mediana	262,71 89,17 245,00
Elevación de LDH	n (%)	sí no	17 (54,8) 14 (45,2)
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo del Este), LDH = lactatodeshidrogenasa			

Ejemplo de caso 1:

Paciente, mujer, edad: 78 años, melanoma maligno estadio IV, ECOG: 1, Metástasis en ganglios linfáticos y pulmón, 2 tratamientos previos con dacarbazina, 15 ciclos (420 días) de terapia con Aviscuminum (rML) 350 ng, 2 x por semana, estabilización de la enfermedad (sin crecimiento tumoral) durante un periodo de tiempo de 433 días, supervivencia: 453 días

Ejemplo de caso 2:

Paciente, hombre, edad: 79 años, melanoma maligno estadio IV, ECOG: 0, metástasis múltiples en hígado y pulmón, 5 tratamientos previos con dacarbazina, dacarbazina combinada con interferón-alfa, dacarbazina combinada con vindesina, treosulfano combinado con gemcitabina, imatinib 4 ciclos (112 día) terapia con Aviscuminum (rML) 350 ng, 2 x por semana, estabilización de la enfermedad (sin crecimiento tumoral) durante un periodo de tiempo de 116 días, supervivencia: 435 días

Descripción de las figuras:

5 La Figura 1 describe la curva de supervivencia evaluada con respecto a los datos de estudio según el método de KaplanMeier.

LISTADO DE SECUENCIAS

10 <110> Cytavis Biopharma GmbH

<120> Fármaco que contiene lectinas de muérdago recombinantes para el tratamiento del melanoma maligno
<130> CYT22

15 <160> 12

<170> PatentIn versión 3.3

20 <210> 1
<211> 253
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> EP0751221 proteína recombinante

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado

35 <220>
<222> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> xaa puede ser Ile o Leu

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> xaa puede ser Glu o Asp

<400> 1

ES 2 722 803 T3

Xaa Tyr Glu Arg Xaa Arg Leu Arg Val Thr His Gln Thr Thr Gly Xaa
 1 5 10 15

Glu Tyr Phe Arg Phe Ile Thr Leu Leu Arg Asp Tyr Val Ser Ser Gly
 20 25 30

Ser Phe Ser Asn Glu Ile Pro Leu Leu Arg Gln Ser Thr Ile Pro Val
 35 40 45

Ser Asp Ala Gln Arg Phe Val Leu Val Glu Leu Thr Asn Gln Gly Gly
 50 55 60

Asp Ser Ile Thr Ala Ala Ile Asp Val Thr Asn Leu Tyr Val Val Ala
 65 70 75 80

Tyr Gln Ala Gly Asp Gln Ser Tyr Phe Leu Arg Asp Ala Pro Arg Gly
 85 90 95

Ala Glu Thr His Leu Phe Thr Gly Thr Thr Arg Ser Ser Leu Pro Phe
 100 105 110

Asn Gly Ser Tyr Pro Asp Leu Glu Arg Tyr Ala Gly His Arg Asp Gln
 115 120 125

Ile Pro Leu Gly Ile Asp Gln Leu Ile Gln Ser Val Thr Ala Leu Arg
 130 135 140

Phe Pro Gly Gly Ser Thr Arg Thr Gln Ala Arg Ser Ile Leu Ile Leu
 145 150 155 160

Ile Gln Met Ile Ser Glu Ala Ala Arg Phe Asn Pro Ile Leu Trp Arg
 165 170 175

Ala Arg Gln Tyr Ile Asn Ser Gly Ala Ser Phe Leu Pro Asp Val Tyr
 180 185 190

Met Leu Glu Leu Glu Thr Ser Trp Gly Gln Gln Ser Thr Gln Val Gln
 195 200 205

His Ser Thr Asp Gly Val Phe Asn Asn Pro Ile Arg Leu Ala Ile Pro
 210 215 220

Pro Gly Asn Phe Val Thr Leu Thr Asn Val Arg Asp Val Ile Ala Ser
 225 230 235 240

Leu Ala Ile Met Leu Phe Val Cys Gly Glu Arg Pro Ser
 245 250

<210>2

5 <211> 256
 <212> PRT

<213> Artificial
 <220>
 <223> EP1051495 proteína recombinante
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> xaa puede ser Met o puede estar deletado
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> xaa puede ser Asp o Glu
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (64)..(64)
 <223> xaa puede ser Gly o Gln
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (67)..(67)
 <223> Xaa puede ser Ile o val
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (76)..(76)
 <223> xaa puede ser Leu o Ala
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (108)..(108)
 <223> xaa puede ser Asp-Arg o puede estar deletado
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (114)..(114)
 <223> xaa puede ser Asn o Thr
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (118)..(118)
 <223> xaa puede ser Pro o Thr
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (135)..(135)
 <223> Xaa puede ser Asp o Glu
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (142)..(142)
 <223> xaa puede ser Ser o Thr
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (146)..(146)
 <223> xaa puede ser Phe o Tyr
 60
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (153)..(153)
 <223> xaa puede ser Ala o Thr
 65
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (178)..(178)
 <223> xaa puede ser Ala o Tyr

5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (181)..(181)
 <223> xaa puede ser Tyr o Asp

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (186)..(186)
 <223> xaa puede ser Ala o Glu

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (192)..(192)
 <223> xaa puede ser val o Met

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (220)..(220)
 <223> xaa puede ser Ile o Phe

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (225)..(226)
 <223> xaa puede ser Por-Ser o Por-Thr

30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (233)..(233)
 <223> xaa puede ser Thr o Ser

35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (237)..(237)
 <223> xaa puede ser Asp o Ser

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (255)..(256)
 <223> xaa puede ser Ser-Ser o puede estar deletado

45

<400>2

ES 2 722 803 T3

Xaa Tyr Glu Arg Leu Arg Leu Arg Val Thr His Gln Thr Thr Gly Xaa
1 5 10 15

Glu Tyr Phe Arg Phe Ile Thr Leu Leu Arg Asp Tyr Val Ser Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Ser Asn Glu Ile Pro Leu Leu Arg Gln Ser Thr Ile Pro Val
35 40 45

Ser Asp Ala Gln Arg Phe Val Leu Val Glu Leu Thr Asn Gln Gly Xaa
50 55 60

Asp Ser Xaa Thr Ala Ala Ile Asp Val Thr Asn Xaa Tyr Val Val Ala
65 70 75 80

Tyr Gln Ala Gly Asp Gln Ser Tyr Phe Leu Arg Asp Ala Pro Arg Gly
85 90 95

Ala Glu Thr His Leu Phe Thr Gly Thr Thr Arg Xaa Ser Ser Leu Pro
100 105 110

Phe Xaa Gly Ser Tyr Xaa Asp Leu Glu Arg Tyr Ala Gly His Arg Asp
115 120 125

Gln Ile Pro Leu Gly Ile Xaa Gln Leu Ile Gln Ser Val Xaa Ala Leu
130 135 140

Arg Xaa Pro Gly Gly Ser Thr Arg Xaa Gln Ala Arg Ser Ile Leu Ile
145 150 155 160

Leu Ile Gln Met Ile Ser Glu Ala Ala Arg Phe Asn Pro Ile Leu Trp
165 170 175

Arg Xaa Arg Gln Xaa Ile Asn Ser Gly Xaa Ser Phe Leu Pro Asp Xaa
180 185 190

Tyr Met Leu Glu Leu Glu Thr Ser Trp Gly Gln Gln Ser Thr Gln Val
195 200 205

Gln His Ser Thr Asp Gly Val Phe Asn Asn Pro Xaa Arg Leu Ala Ile
210 215 220

Xaa Xaa Gly Asn Phe Val Thr Leu Xaa Asn Val Arg Xaa Val Ile Ala
225 230 235 240

Ser Leu Ala Ile Met Leu Phe Val Cys Gly Glu Arg Pro Ser Xaa Xaa
245 250 255

<210>3
<211> 257
<212> PRT
<213> Artificial

ES 2 722 803 T3

<220>

<223> EP1051495 proteína recombinante

<220>

5 <221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado

10 <400> 3

Xaa Tyr Glu Arg Leu Arg Leu Arg Val Thr His Gln Thr Thr Gly Asp
 1 5 10 15

Glu Tyr Phe Arg Phe Ile Thr Leu Leu Arg Asp Tyr Val Ser Ser Gly
 20 25 30

Ser Phe Ser Asn Glu Ile Pro Leu Leu Arg Gln Ser Thr Ile Pro Val
 35 40 45

Ser Asp Ala Gln Arg Phe Val Leu Val Glu Leu Thr Asn Gln Gly Gln
 50 55 60

Asp Ser Ile Thr Ala Ala Ile Asp Val Thr Asn Ala Tyr Val Val Ala
 65 70 75 80

Tyr Gln Ala Gly Asp Gln Ser Tyr Phe Leu Arg Asp Ala Pro Arg Gly
 85 90 95

Ala Glu Thr His Leu Phe Thr Gly Thr Thr Arg Asp Arg Ser Ser Leu
 100 105 110

Pro Phe Thr Gly Ser Tyr Thr Asp Leu Glu Arg Tyr Ala Gly His Arg
 115 120 125

Asp Gln Ile Pro Leu Gly Ile Glu Gln Leu Ile Gln Ser Val Ser Ala
 130 135 140

Leu Arg Tyr Pro Gly Gly Ser Thr Arg Ala Gln Ala Arg Ser Ile Leu
 145 150 155 160

Ile Leu Ile Gln Met Ile Ser Glu Ala Ala Arg Phe Asn Pro Ile Leu
 165 170 175

Trp Arg Tyr Arg Gln Asp Ile Asn Ser Gly Glu Ser Phe Leu Pro Asp
 180 185 190

ES 2 722 803 T3

Met Tyr Met Leu Glu Leu Glu Thr Ser Trp Gly Gln Gln Ser Thr Gln
 195 200 205

Val Gln His Ser Thr Asp Gly Val Phe Asn Asn Pro Phe Arg Leu Ala
 210 215 220

Ile Ser Thr Gly Asn Phe Val Thr Leu Ser Asn Val Arg Ser Val Ile
 225 230 235 240

Ala Ser Leu Ala Ile Met Leu Phe Val Cys Gly Glu Arg Pro Ser Ser
 245 250 255

Ser

- <210>4
- <211> 264
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> EP0751221 proteína recombinante
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1)..(1)
- <223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado
- <400> 4

Xaa Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val
 1 5 10 15

Gly Arg Asn Gly Met Cys Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe Arg Asp
 20 25 30

Gly Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn
 35 40 45

Gln Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser
 50 55 60

Cys Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe
 65 70 75 80

Asp Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Leu Trp Gln Ile Trp Gly
 85 90 95

Asn Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser
 100 105 110

Ser Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr
 115 120 125

ES 2 722 803 T3

Leu Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val
 130 135 140

Thr Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser
 145 150 155 160

Val Trp Val Glu Thr Cys Val Ser Ser Gln Lys Asn Gln Arg Trp Ala
 165 170 175

Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys
 180 185 190

Leu Thr Cys Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser
 195 200 205

Cys Ser Ala Gly Ser Ser Gly Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Gly
 210 215 220

Ala Ile Leu Asn Leu Lys Asn Gly Leu Ala Met Asp Val Ala Gln Ala
 225 230 235 240

Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro
 245 250 255

Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Pro
 260

5 <210>5
 <211> 268
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> EP0751221 proteína recombinante

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> xaa puede ser Met o puede estar deletado

<400>5

Xaa Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val
 1 5 10 15

Gly Arg Asn Gly Met Cys Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe Arg Asp
 20 25 30

Gly Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn
 35 40 45

Gln Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser
 50 55 60

ES 2 722 803 T3

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

<210>6
 <211> 265
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> EP1051495 proteína recombinante

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)

<223> xaa puede ser Asn o Ser
 <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (22)..(22)
 <223> xaa puede ser Cys o Arg
 <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (57)..(57)
 <223> xaa puede ser Gly o Asn
 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (96)..(96)
 <223> xaa puede ser Gly o Asn
 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (158)..(158)
 <223> xaa puede ser Gly o Gln
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (167)..(167)
 <223> xaa puede ser Val o Asp
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (171)..(171)
 <223> xaa puede ser Gln o Lys
 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (174)..(175)
 <223> xaa puede ser Gly o puede estar deletado o puede ser Gly-Arg o Gly-Lys o Arg o Lys
 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (196)..(196)
 <223> xaa puede ser Cys o val o ser
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (212)..(213)
 <223> xaa puede ser Ala-Ala o Ala-Gly o Gly-Ala o Gly-Gly
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (215)..(216)
 <223> xaa puede ser Ser-Ser o Ser-Gly o Gly-Ser o Gly-Gly
 <220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (225)..(225)
 <223> xaa puede ser Gly o Tyr
 <220>
 <221> misc_feature
 60 <222> (232)..(236)
 <223> xaa232 puede ser Asn, Ser, Thr o Lys, xaa233 puede ser Ser o Gly, xaa234 puede ser Leu o Por, Xaa235
 puede ser Ala o Met, Xaa 236 puede ser Met o Val
 <220>
 <221> misc_feature
 65 <222> (265)..(265)

ES 2 722 803 T3

<223> xaa puede ser Por o Phe

<400> 6

Xaa Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val
 1 5 10 15
 Gly Arg Xaa Gly Met Xaa Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp
 20 25 30
 Gly Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn
 35 40 45
 Gln Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Xaa Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser
 50 55 60
 Cys Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Xaa
 85 90 95
 Asn Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr
 115 120 125
 Leu Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val
 130 135 140
 Thr Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Xaa Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Trp Val Glu Thr Cys Xaa Ser Ser Gln Xaa Asn Gln Xaa Xaa Trp
 165 170 175
 Ala Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln
 180 185 190
 Cys Leu Thr Xaa Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val
 195 200 205
 Ser Cys Ser Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu
 210 215 220
 Xaa Ala Ile Leu Asn Leu Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Val Ala Gln
 225 230 235 240
 Ala Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys
 245 250 255
 Pro Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Xaa
 260 265

ES 2 722 803 T3

5 <210>7
 <211> 264
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> EP1051495 proteína recombinante

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado

15 <400>7

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

ES 2 722 803 T3

Leu Thr Cys Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser
 195 200 205

Cys Ser Ala Gly Ser Ser Gly Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Gly
 210 215 220

Ala Ile Leu Asn Leu Lys Asn Gly Leu Ala Met Asp Val Ala Gln Ala
 225 230 235 240

Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro
 245 250 255

Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Pro
 260

<210>8
 <211> 265
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> EP1051495 proteína recombinante

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado

15

<400> 8

Xaa Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val
 1 5 10 15

Gly Arg Asn Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp
 20 25 30

Gly Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn
 35 40 45

Gln Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser
 50 55 60

Cys Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe
 65 70 75 80

Asp Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Asp
 85 90 95

Asn Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser
 100 105 110

Ser Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr
 115 120 125

ES 2 722 803 T3

Leu Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val
 130 135 140

Thr Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser
 145 150 155 160

Val Trp Val Glu Thr Cys Asp Ser Ser Gln Lys Asn Gln Gly Lys Trp
 165 170 175

Ala Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln
 180 185 190

Cys Leu Thr Ser Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val
 195 200 205

Ser Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu
 210 215 220

Gly Ala Ile Leu Asn Leu Lys Asn Gly Leu Ala Met Asp Val Ala Gln
 225 230 235 240

Ala Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys
 245 250 255

Pro Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
 260 265

5 <210>9
 <211> 265
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> EP1051495 proteína recombinante

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado

<400> 9

Xaa Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val
 1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp
 20 25 30

Gly Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn
 35 40 45

Gln Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Asn Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser
 50 55 60

ES 2 722 803 T3

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

- <210> 10
- <211> 265
- <212> PRT
- <213> Artificial

- <220>
- <223> EP1051495 proteína recombinante

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1)..(1)
- <223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado

- <400> 10

ES 2 722 803 T3

Xaa Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val
1 5 10 15

Gly Arg Asn Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp
20 25 30

Gly Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn
35 40 45

Gln Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser
50 55 60

Cys Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe
65 70 75 80

Asp Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Asp
85 90 95

Asn Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser
100 105 110

Ser Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr
115 120 125

Leu Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val
130 135 140

Thr Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser
145 150 155 160

Val Trp Val Glu Thr Cys Asp Ser Ser Gln Lys Asn Gln Gly Lys Trp
165 170 175

Ala Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln
180 185 190

Cys Leu Thr Ser Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val
195 200 205

Ser Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu
210 215 220

Gly Ala Ile Leu Asn Leu Lys Thr Gly Leu Ala Met Asp Val Ala Gln
225 230 235 240

Ala Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys
245 250 255

Pro Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
260 265

<211> 265
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> EP1051495 proteína recombinante

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> xaa puede ser Met o puede estar delecionado

<400> 11

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

ES 2 722 803 T3

Ser Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu
 210 215 220

Gly Ala Ile Leu Asn Leu Lys Lys Gly Pro Ala Met Asp Val Ala Gln
 225 230 235 240

Ala Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys
 245 250 255

Pro Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
 260 265

- <210> 12
- <211> 265
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> EP1051495 proteína recombinante
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1)..(1)
- <223> Xaa puede ser Met o puede estar delecionado
- <400> 12

Xaa Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val
 1 5 10 15

Gly Arg Asn Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp
 20 25 30

Gly Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn
 35 40 45

Gln Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser
 50 55 60

Cys Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe
 65 70 75 80

Asp Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Asp
 85 90 95

Asn Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser
 100 105 110

Ser Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr
 115 120 125

Leu Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val
 130 135 140

ES 2 722 803 T3

Thr Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Trp Val Glu Thr Cys Asp Ser Ser Gln Lys Asn Gln Gly Lys Trp
 165 170 175
 Ala Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln
 180 185 190
 Cys Leu Thr Ser Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val
 195 200 205
 Ser Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu
 210 215 220
 Gly Ala Ile Leu Asn Leu Lys Asn Ser Leu Met Val Asp Val Ala Gln
 225 230 235 240
 Ala Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys
 245 250 255
 Pro Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
 260 265

REIVINDICACIONES

- 5 1. Fármaco que contiene lectina de muérdago recombinante para su uso en el tratamiento de cáncer de piel en el ser humano, en donde la lectina de muérdago recombinante se compone de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO. 1 y SEQ ID NO. 4.
2. Fármaco para su uso según la reivindicación 1, en donde el cáncer de piel es un melanoma maligno.
- 10 3. Fármaco para su uso según una de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el fármaco se selecciona para pacientes que no responden y pacientes en los que fracasa la terapia de una terapia tumoral convencional.
4. Fármaco para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el fármaco se selecciona para el tratamiento de los estadios III y IV de un tumor metastásico o cáncer de piel, en particular de un melanoma maligno.
- 15 5. Fármaco para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el fármaco se usa según una primera terapia convencional tumoral.
6. Fármaco para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, dado el caso junto con un vehículo farmacéuticamente compatible.
- 20 7. Fármaco para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el fármaco se emplea en una dosificación en un intervalo de 3 - 7 ng de lectina de muérdago recombinante por kg de peso corporal.
- 25 8. Fármaco para su uso según la reivindicación 7, en donde el fármaco se emplea en una dosificación de 5 ng de lectina de muérdago recombinante por kg de peso corporal.
9. Fármaco para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde independientemente del peso corporal la dosis de lectina de muérdago recombinante asciende a 200 - 500 ng.
- 30 10. Fármaco para su uso según la reivindicación 10, en donde independientemente del peso corporal la dosis de lectina de muérdago recombinante asciende a 350 ng.
- 35 11. Fármaco para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el fármaco se administra al menos una vez a la semana, preferentemente 2 o 3 veces a la semana.

FIGURA 1

Curva de supervivencia según Kaplan-Meier (eje x: días, eje y: supervivencia de la totalidad de pacientes)

