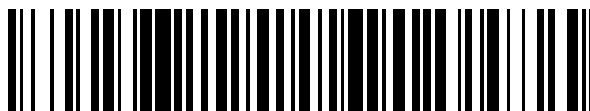


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 261**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2010 PCT/CA2010/000618**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10121379**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2010 E 10766565 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2421562**

54 Título: **Tratamiento del cáncer de ovario utilizando un agente anticancerígeno conjugado con un análogo de Angiopep-2**

30 Prioridad:

**20.04.2009 US 171040 P**

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

**31.10.2019**

73 Titular/es:

**ANGIOCHEM INC. (100.0%)  
4150 rue Ste. Catherine Ouest, Suite 490  
Westmount, QC H3Z 2Y5, CA**

72 Inventor/es:

**CASTAIGNE, JEAN-PAUL;  
DEMEULE, MICHEL y  
LAWRENCE, BETTY**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 729 261 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

Tratamiento del cáncer de ovario utilizando un agente anticancerígeno conjugado con un análogo de Angiopep-2

Antecedentes de la invención

La invención se refiere a métodos para el tratamiento del cáncer de ovario y se define por las reivindicaciones adjuntas.

- 5 El cáncer de ovario es un problema de salud grave; las muertes por cáncer de ovario en 2008 en los Estados Unidos fueron estimadas por el National Cancer Institute en más de 15000, con más de 21000 casos nuevos cada año. Es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico y la quinta causa más común de muerte por cáncer en las mujeres. Según estos números, se estima que las mujeres tienen un riesgo de por vida de 1.39% de desarrollar cáncer de ovario.
- 10 El cáncer de ovario es difícil de diagnosticar temprano, ya que los síntomas tempranos a menudo no son específicos para la enfermedad. Por lo tanto, solo el 19% de los cánceres de ovario se diagnostican antes de que el cáncer se haya diseminado desde los ovarios; de hecho, 2/3 de los diagnósticos se producen solo después de que el cáncer ha hecho metástasis en lugares distantes del cuerpo. Una vez que el cáncer ha hecho metástasis, la tasa de supervivencia relativa de cinco años (en comparación con la población en general) es de solo 30.6%.
- 15 Por estas razones, se necesitan tratamientos más eficaces para el cáncer de ovario, especialmente aquellos que tienen cáncer metastásico.

Resumen de la invención

- 20 Los presentes inventores han descubierto que el cáncer de ovario metastásico se trata con éxito mediante la administración de ANG1005, un agente terapéutico que incluye tres moléculas de paclitaxel conjugadas con el péptido Angiopep-2 (SEQ ID NO: 97). Este conjugado es capaz de tratar el cáncer metastásico que tiene metástasis tanto fuera como dentro del cerebro, incluso cuando el paciente no responde a los agentes quimioterapéuticos estándar. Debido a que ANG1005 se dirige efectivamente a las células cancerosas, en ciertos casos puede administrarse a dosis equivalentes más bajas que el paclitaxel por sí mismo y conservar la eficacia. Del mismo modo, debido a que el paclitaxel conjugado de ANG1005 puede ser menos tóxico que el agente no conjugado, el ANG1005 también se puede
- 25 administrar en dosis más altas que el paclitaxel solo y exhibe menos efectos secundarios.

- Con base en este descubrimiento, la invención presenta un método para tratar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) que tiene un cáncer que se origina en el ovario (por ejemplo, un carcinoma epitelial de ovario o adenocarcinoma de ovario, o una forma metastásica del mismo). El método incluye administrar al paciente una cantidad efectiva de un conjugado que incluye (a) un agente anticanceroso, y (b) un polipéptido que incluye una
- 30 secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a un polipéptido que incluye la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-105 y 107-116 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97), una forma modificada de la misma (por ejemplo, cómo se describe en el presente documento), o un fragmento de la misma, donde el polipéptido, la forma modificada o el fragmento se conjugan con el agente anticancerígeno. En ciertas realizaciones, el agente anticancerígeno se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, vinblastina, vincristina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, taxotere, melfalán y clorambucil. En realizaciones particulares, el agente anticancerígeno es paclitaxel.
- 35 En ciertas realizaciones, el polipéptido incluye una secuencia de aminoácidos al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% idéntica a la secuencia de la SEQ ID NO: 97. El polipéptido puede tener El conjugado puede administrarse en una dosis de aproximadamente 1, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2500 o 3000 mg/m<sup>2</sup>, o cualquier rango entre estos números. En ciertas realizaciones, la dosis es entre 100 mg/m<sup>2</sup> y 2000 mg/m<sup>2</sup> o entre 300 mg/m<sup>2</sup> y 1000 mg/m<sup>2</sup>. El conjugado se puede administrar por cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo, por vía intravenosa, oral, intraarterial, intranasal, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, transdérmica o *per os* al paciente.
- 40

- El cáncer de ovario puede estar en cualquier etapa (por ejemplo, Etapa IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC o IV) o cualquier grado de morfología (por ejemplo, Grado 1, Grado 2 o Grado 3) como se describe aquí. El cáncer puede
- 45 estar en uno o ambos ovarios. El cáncer puede estar confinado al interior del ovario, o puede aparecer en la superficie externa del ovario. En ciertas realizaciones, las células cancerosas se encuentran en el útero, las trompas de Falopio o ambos. En otras realizaciones, el cáncer se ha diseminado a los órganos pélvicos como el colon, la vejiga o el recto. En otras realizaciones, las células cancerosas se encuentran en el abdomen (por ejemplo, visibles a simple vista (por ejemplo, más grandes o más pequeñas que 2 cm de ancho), o visibles solo bajo un microscopio). El cáncer también puede haber hecho metástasis en el revestimiento del abdomen o la pelvis (peritoneo), órganos del abdomen como el intestino, la vejiga, el útero, el hígado y los pulmones, o al cerebro. El cáncer puede haber hecho metástasis en al menos una ubicación fuera del ovario (por ejemplo, en el cerebro, el pulmón o ambos). En ciertas realizaciones, el
- 50 cáncer está en el sistema linfático. En ciertas realizaciones, el paciente tiene al menos una metástasis fuera del cerebro, pulmón, hígado, riñón u ojo.

- 55 En realizaciones particulares, el cáncer puede ser resistente al fármaco o incluir células resistentes al fármaco (por ejemplo, células que expresan MDR1). El cáncer puede ser o puede incluir células que son resistentes a cualquier

agente quimioterapéutico, incluyendo paclitaxel, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, topotecan, gemcitabina, docetaxel, un derivado de taxano o cualquier agente descrito aquí.

5 En otras realizaciones, el método incluye la administración de una segunda terapia contra el cáncer (por ejemplo, cualquier terapia descrita en este documento). En ciertas realizaciones, el paciente puede haber recibido previamente otro agente quimioterapéutico (por ejemplo, paclitaxel, un agente de platino como el carboplatino, cisplatino, doxorubicina, topotecan, gemcitabina, docetaxel o cualquier agente descrito en el presente documento) y opcionalmente puede ser resistente al fármaco con respecto a ese agente terapéutico. En realizaciones particulares, el paciente recibió previamente una terapia combinada de carboplatino-paclitaxel.

10 El paciente también puede tener factores de riesgo para desarrollar cáncer de ovario (por ejemplo, cualquier factor de riesgo descrito en el presente documento).

15 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el polipéptido puede ser de cualquier longitud, por ejemplo, al menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 35, 50, 75, 100, 200 o 500 aminoácidos. En ciertas realizaciones, el polipéptido tiene una longitud de 10 a 50 aminoácidos. El conjugado puede ser sustancialmente puro. El polipéptido puede producirse mediante tecnología genética recombinante o síntesis química. El conjugado se puede formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El polipéptido puede incluir una secuencia de aminoácidos que tiene la fórmula:

**X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19**

20 donde cada uno de X1-X19 (por ejemplo, X1-X6, X8, X9, X11-X14 y X16-X19) es, independientemente, cualquier aminoácido (por ejemplo, un aminoácido de origen natural como Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val) o ausentes y al menos uno (por ejemplo, 2 o 3) de X1, X10, y X15 es arginina. En algunas realizaciones, X7 es Ser o Cys; o X10 y X15 son cada uno independientemente Arg o Lys. En algunas realizaciones, los residuos de X1 a X19, inclusive, son sustancialmente idénticos a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-105 y 107-116 (por ejemplo, Angiopep-1, Angiopep-2, Angiopep-3, Angiopep-4a, Angiopep-4b, Angiopep-5, Angiopep-6 y Angiopep-7). En algunas realizaciones, al menos uno (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5) de los aminoácidos X1-X19 es Arg. En algunas realizaciones, el polipéptido tiene uno o más residuos de cisteína adicionales en el extremo N-terminal del polipéptido, el extremo C-terminal del polipéptido, o ambos.

30 En ciertas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el polipéptido se modifica (por ejemplo, cómo se describe en el presente documento). El polipéptido puede estar amidado, acetilado o ambos. Dichas modificaciones a los polipéptidos pueden estar en el extremo amino o carboxi del polipéptido. Los conjugados de la invención también pueden incluir peptidomiméticos de cualquiera de los polipéptidos descritos en el presente documento. El polipéptido puede estar en forma multimérica, por ejemplo, forma dimérica (por ejemplo, formada por un enlace disulfuro a través de residuos de cisteína).

35 En ciertas realizaciones, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos descrita en el presente documento con al menos una sustitución de aminoácido (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 sustituciones). El polipéptido puede contener, por ejemplo, de 1 a 12, de 1 a 10, de 1 a 5 o de 1 a 3 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, de 1 a 10 (por ejemplo, a 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2) sustituciones de aminoácidos. La(s) sustitución(es) de aminoácido puede ser conservadora o no conservadora. Por ejemplo, el polipéptido puede tener una arginina en una, dos o tres de las posiciones correspondientes a las posiciones 1, 10 y 15 de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1, Angiopep-1, Angiopep-2, Angiopep-3, Angiopep-4a, Angiopep-4b, Angiopep-5, Angiopep-6 y Angiopep-7.

40 En cualquiera de los aspectos anteriores, el conjugado puede excluir específicamente un polipéptido que incluya o consista en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-105 y 107-116 (por ejemplo, Angiopep-1, Angiopep-2, Angiopep-3, Angiopep-4a, Angiopep-4b, Angiopep-5, Angiopep-6 y Angiopep-7). En algunas realizaciones, los polipéptidos y conjugados de la invención excluyen los polipéptidos de las SEQ ID NO: 102, 103, 104 y 105.

45 En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos tiene al menos el 35%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1-105 y 107-116, o un derivado funcional del mismo. En ciertas realizaciones, la secuencia de aminoácidos tiene al menos el 35%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en Angiopep-2 (SEQ ID NO: 97), Angiopep-4b, Angiopep-5, Angiopep-6, y Angiopep-7 (SEQ ID NOS: 109-116). En otras realizaciones más, la secuencia de aminoácidos tiene al menos 35%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con un aminoácido. secuencia de Angiopep-2 (SEQ ID NO: 97).

55 En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1-105 y 107-116, o un derivado funcional de la misma. En ciertas realizaciones, la secuencia de aminoácidos es la de Angiopep-2 (SEQ ID NO: 97), Angiopep-4b, Angiopep-5, Angiopep-6 o Angiopep-7 (SEQ ID NOS: 109-112).

En otras realizaciones más, la secuencia de aminoácidos consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1-105 y 107-116, o un derivado funcional de la misma. En ciertas realizaciones, la secuencia de aminoácidos es la de Angiopep-2 (SEQ ID NO: 97), Angiopep-4b, Angiopep-5, Angiopep-6 o Angiopep-7 (SEQ ID NOS: 109-112).

5 Por "paciente" se entiende tratar un animal humano o no humano (por ejemplo, un mamífero). Por "tratamiento" se entiende mejorar al menos un síntoma de una afección o enfermedad en un sujeto que tiene la afección o enfermedad (por ejemplo, un sujeto diagnosticado con un trastorno metabólico), en comparación con un control equivalente sin tratar. Dicha reducción en el síntoma (por ejemplo, una reducción en los niveles de glucosa en sangre) es de al menos 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% o 100%, como medido por cualquier técnica estándar.

10 Por "conjugado" se entiende un polipéptido (por ejemplo, los descritos en el presente documento) unido a un agente anticancerígeno. La conjugación puede ser de naturaleza química, tal como a través de un enlazador, o de naturaleza genética, por ejemplo, mediante tecnología genética recombinante.

15 Por "cantidad efectiva" se entiende una cantidad de un compuesto requerido para tratar o reducir el cáncer de ovario de una manera clínicamente relevante. Por ejemplo, una cantidad suficiente de un compuesto activo utilizado para practicar la presente invención para el tratamiento terapéutico del cáncer de ovario depende de la forma de administración, la edad, el peso corporal y la extensión del cáncer. En última instancia, los prescriptores decidirán la cantidad adecuada y el régimen de dosificación.

20 Por "sustancialmente idéntico" se entiende un polipéptido o ácido nucleico que presenta al menos 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 85%, 90%, 95% o incluso 99% de identidad con una secuencia de aminoácidos o ácidos nucleicos de referencia. Para los polipéptidos, la longitud de las secuencias de comparación generalmente será de al menos 4 (por ejemplo, al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 50 o 100) aminoácidos. Para los ácidos nucleicos, la longitud de las secuencias de comparación generalmente será de al menos 60 nucleótidos, preferiblemente al menos 90 nucleótidos, y más preferiblemente al menos 120 nucleótidos, o longitud completa. Debe entenderse en el presente documento que se pueden encontrar espacios entre los aminoácidos de un análogo que son idénticos o similares a los aminoácidos del polipéptido original. Las brechas pueden no incluir aminoácidos, uno o más aminoácidos que no sean idénticos o similares al polipéptido original. Los análogos biológicamente activos de los vectores (polipéptidos) de la invención se incluyen aquí. El porcentaje de identidad se puede determinar, por ejemplo, con el algoritmo GAP, BESTFIT o FASTA en la versión 7.0 del paquete de software de Wisconsin Genetics, utilizando ponderaciones de brecha predeterminadas.

30 Por "fragmento" se entiende un polipéptido que se origina a partir de una porción de una secuencia original o principal o de un análogo de dicha secuencia original. Los fragmentos abarcan polipéptidos que tienen truncamientos de uno o más aminoácidos, en donde el truncamiento puede originarse desde el extremo amino (extremo N), el extremo carboxi (término C) o desde el interior de la proteína. Un fragmento puede incluir la misma secuencia que la porción correspondiente de la secuencia original. Los fragmentos funcionales del vector (polipéptido) descritos en el presente documento están abarcados por la invención. Los fragmentos pueden ser de al menos 5 (por ejemplo, al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 28, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 100 o 150) aminoácidos. Los fragmentos de la invención pueden incluir, por ejemplo, un polipéptido de 7, 8, 9 o 10 aminoácidos a 18 aminoácidos. Los fragmentos pueden contener cualquiera de las modificaciones descritas en el presente documento (por ejemplo, acetilación, amidación, sustituciones de aminoácidos). Por "farmacorresistente" se entiende un cáncer que no responde o muestra una respuesta disminuida a uno o más agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cualquier agente descrito aquí).

35 Un cáncer "determinado por ser resistente al fármaco" significa que el cáncer es resistente al fármaco, con base en la falta de respuesta o disminución de la capacidad de respuesta a un agente quimioterapéutico, o se predice que es resistente al fármaco en función de un ensayo de pronóstico (por ejemplo, un ensayo de expresión génica).

40 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, los dibujos y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama esquemático de la estructura ANG1005. ANG1005 incluye tres moléculas de paclitaxel conjugadas con el péptido Angiopep-2 (SEQ ID NO: 97).

50 Las Figuras 2A y 2B son imágenes que muestran una tomografía computarizada del cerebro del paciente antes de (Figura 2A) y después del tratamiento (Figura 2B) con ANG1005.

Las Figuras 3A-3D son imágenes que muestran una tomografía computarizada del pulmón del paciente antes de (Figuras 3A y 3C) y después del tratamiento (Figura 3B y 3D) con ANG1005.

55 Las Figuras 4A y 4B son imágenes que muestran una tomografía computarizada del abdomen del paciente, incluido el hígado, antes del tratamiento (Figura 4A) y posterior (Figura 4B) con ANG1005.

Las Figuras 5A y 5B son imágenes que muestran una tomografía computarizada de la pelvis del paciente antes de (Figura 5A) y después del tratamiento (Figura 5B) con ANG1005.

Las Figuras 6A y 6B son gráficas que muestran la inhibición de ANG1005 por el péptido Angiopep-2 (Figura 6A) o por la proteína asociada al receptor (RAP) o aprotinina (Figura 6B).

- 5 La Figura 7 es un gráfico que muestra la expresión LRP en varios tipos de células y líneas celulares. Los datos se tomaron del Gene Expression Atlas from the Genetics Institute de la Novartis Research Foundation (disponible en línea en <http://expression.gnf.org/cgi-bin/index.cgi#Q>).

Descripción detallada

- 10 Se ha descubierto que la administración de un conjugado péptido-fármaco, como se ejemplifica en ANG1005 (Figura 1), es capaz de tratar el cáncer de ovario en un paciente y, en particular, es capaz de reducir dramáticamente los tumores metastásicos, ambos dentro del cerebro, así como los que están fuera del cerebro (por ejemplo, en el pulmón) del paciente después de solo dos tratamientos con ANG1005. De hecho, el cáncer de este paciente en particular parecía ser resistente a los fármacos quimioterapéuticos estándar, incluyendo docetaxel, carboplatino, gemcitabina, topotecán y doxorubicina, ya que el cáncer del paciente seguía progresando incluso después de recibir estos agentes.
- 15 Debido a que el cáncer de ovario, particularmente el cáncer de ovario metastásico, ha demostrado ser difícil de tratar de manera efectiva, y dado que tales cánceres a menudo desarrollan resistencia a terapias estándar, existe la necesidad de tratamientos terapéuticos y regímenes terapéuticos capaces de tratar los cánceres que se originan en el ovario, particularmente donde el cáncer ha hecho metástasis.

Tratamiento conjugado en un paciente con cáncer de ovario

- 20 Una paciente de 73 años diagnosticado con cáncer de ovario metastásico fue seleccionado para participar en un ensayo clínico con ANG1005. La paciente fue diagnosticada originalmente en noviembre de 2006 con cáncer de ovario. Antes del ensayo clínico, la paciente había recibido tratamiento desde enero de 2007 hasta abril de 2007 con Taxotere® (docetaxel) y carboplatino. Desde febrero de 2008 hasta marzo de 2008, la paciente recibió una combinación de Gemzar® (gemcitabine) e Hycamtir® (topotecan). La paciente recibió nuevamente una combinación de Taxotere® (docetaxel) y carboplatino desde marzo de 2008 hasta julio de 2008. En noviembre de 2008, se le administró Doxil® (doxorubicina) a la paciente. A medida que el cáncer de la paciente seguía progresando incluso después de la administración de estos agentes, el cáncer parecía presentar resistencia a estos agentes.

- 30 La paciente ingresó al ensayo clínico en enero de 2009. Las tomografías computarizadas realizadas el 7 de enero de 2009, antes del tratamiento con ANG1005, indicaron la presencia de metástasis en el cerebro (Figura 2A), pulmones (Figuras 3A y 3C) e hígado (Figura 4A). También se detectaron metástasis en los ganglios linfáticos. También se realizaron tomografías computarizadas del hígado y la pelvis (Figuras 4A y 5A). El 8 de enero de 2009, a la paciente se le administró una dosis única de ANG1005 por vía intravenosa. Tres semanas después, se administró una segunda dosis de 650 mg/m<sup>2</sup>. Tras estas administraciones, se produjo una sorprendente reducción en el volumen del tumor. Una tomografía computarizada realizada el 13 de febrero de 2009 indicó que una reducción sustancial en el tamaño de las metástasis cerebrales (Figura 2B), así como las metástasis pulmonares (Figuras 3B y 3D) y el hígado (Figura 4B). También se muestran tomografías computarizadas de la pelvis (Figura 5B). La paciente recibió la tercera prueba de ANG1005 el 19 de febrero de 2009. Según estas observaciones, creemos que ANG1005 es sorprendentemente adecuado para el tratamiento del cáncer metastásico, particularmente cuando el paciente es resistente o se determina que es resistente a los agentes quimioterapéuticos estándar.

40 Resultados de ensayos clínicos

- 45 La paciente descrita anteriormente participa en uno de los dos ensayos en curso de la FDA para el agente terapéutico ANG1005. El estado del primer ensayo clínico se resume en la Tabla 1 a continuación. Estos ensayos se realizaron para determinar la seguridad del ANG1005. El primer ensayo incluyó pacientes con diversos cánceres cerebrales: oligodendroglioma anaplásico (AO), oligoastrocitoma (OA), astrocitoma anaplásico (AA) y glioblastoma multiforme (GBM).

Tabla 1

Paciente #	Edad/Genero	Dx	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Taxane Anterior	# Ciclos	Estado actual	Evaluación general del tumor	Comentarios
114	44/F	AO	105	No	4	Retirada	PD (12 semanas)	

ES 2 729 261 T3

Paciente #	Edad/Genero	Dx	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Taxane Anterior	# Ciclos	Estado actual	Evaluación general del tumor	Comentarios
115	43/M	OA Mezcla	105	No	4	Retirada	PD (12 semanas)	
117	43/M	AO	105	No	2	Retirada	PD (6 semanas)	
118	43/F	AA	105	No	2	Retirada	PD (6 semanas)	
119	56/M	GBM	200	No	2	Retirada	PD (6 semanas)	
120	78/M	GBM	200	No	2	Retirada	PD (6 semanas)	
121	41/M	AO	200	No	3	Retirada	SD (6 semanas)	SAE (7 días después del Ciclo 3): Ataxia y hemorragia (no relacionada con ANG1005) La MRI a las 6 semanas muestra ↑ 22%
122	73/M	GBM	200	No	1 + 1	Retirada		Paciente del subestudio quirúrgico (Continuará en el estudio central)
123	59/F	GBM	300	No	4	Activa	SD (6 semanas)	
124	69/F	GBM	300	No	2	Retirada	PD (6 semanas)	
125	63/F	GBM	300	No	4	Activa	SD (6 semanas)	Paciente experimenta neutropenia de grado 2 (ANC = 1.2)
126	42/F	GBM	300 200	No	2	Retirada		
127	30/F	GBM	300	No	2	Retirada	PD (6 semanas)	
128	51/M	GBM	300		3	Activa	SD (6 semanas)	
129	57/M	GBM	300		1	Activa		Fiebre y Neutropenia (Gr.3)
130	33/M	AO	420		2	Activa		

ES 2 729 261 T3

Paciente #	Edad/Genero	Dx	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Taxane Anterior	# Ciclos	Estado actual	Evaluación general del tumor	Comentarios
131	49/F	AO	420		2	Activa		
132	66/F	GBM	420		1	Activa		Paciente experimenta neutropenia de grado 3 (ANC = 0.65)
PD (Enfermedad progresiva); SD (Enfermedad estable)								

También se inició un segundo ensayo en curso con pacientes que padecen cáncer metastásico. Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 2 a continuación. El paciente con cáncer de ovario descrito anteriormente se representa como el paciente 134 en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Paciente #	Edad/Genero	Dx	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Taxane Anterior	# Ciclos	Estado actual	Evaluación general del tumor	Comentarios
127	41/F	NSCLC con Metástasis en Cerebro	420 550 420	Si	10	Activa	MR 24 semanas	El investigador ha recibido la aprobación para aumentar la dosis a 550 mg/m <sup>2</sup> para el séptimo ciclo; el décimo ciclo disminuyó a 420 mg/m <sup>2</sup> debido a la neuropatía periférica
129	38/M	Melanoma con Metástasis en Cerebro	550	No	5	Retardada	SD 12 semanas	Paciente ingresada en el hospital el 6 de febrero por dolor (poco probable relacionado con ANG1005). El paciente no desea continuar en el estudio.
131	48/F	Cáncer de colon Metástasis en Pulmón, hígado	650 550	No	2	Retardada	PD 6 semanas	C1: neutropenia febril (DLT) C2: retraso de la dosis y reducción a 550 mg/m <sup>2</sup> . Neutropenia febril reportada en D8
132	36/F	NSCLC con Metástasis en hueso	650	Sí	1	Retardada	N/E	Paciente hospitalizada dos veces (no relacionado con ANG1005). La paciente decidió retirarse del estudio y buscar tratamiento más cerca de casa. Neutropenia de grado 3

ES 2 729 261 T3

Paciente #	Edad/Genero	Dx	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Taxane Anterior	# Ciclos	Estado actual	Evaluación general del tumor	Comentarios
133	60/F	SCLC con Metástasis en hígado, cerebro	650	No	2	Retardada	N/E	Paciente hospitalizada con neumotórax, fallecido días después del alta. Neutropenia de grado 4, tratada con G-CSF.
134	73/F	Cáncer de ovario con Metástasis en pulmón, linfa, cerebro	650	Sí	4	Retardada	PR 6 semanas	Neutropenia de grado 4 en el día 8, tratada con G-CSF. 80% de reducción en primaria, también reducción en cerebro Paciente progresó en 2 cursos anteriores de taxane Fallecida
135	60/M	SCLC con Metástasis en cerebro	650 550	No	4	Activa	PR (6 semanas.) PD (12 semanas.)	Neutropenia de grado 3 en el día 8, grado 4 en el día 12 (sin tratamiento), resuelto en 7 días. Dosis reducida a 550 mg/m <sup>2</sup>
136	53/M	Melanoma con Metástasis en pulmón	650	No	3	Retardada	SD	Neutropenia de grado 3 en el día 8, grado 2 en el día 15. Reacción a la infusión en el ciclo 2, dosificación completada con éxito
137	66/M	NSCLC con Metástasis en Cerebro	700		3	Activa	SD	Neutropenia de grado 3 en el día 21 Neutropenia de grado 4 en cl. 2.
138	44/F	Cáncer de mama con Metástasis en Cerebro	700 650		3	Activa	SD	Cl. 1 Neutropenia Grado 4
139	28/M	Cáncer de células escamosas con Metástasis en cuello, pulmón, hueso, bazo, páncreas, riñón izquierdo y cerebro	700					Paciente fallecida



Paciente #	Edad/Genero	Dx	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Taxane Anterior	# Ciclos	Estado actual	Evaluación general del tumor	Comentarios
140	49/F	cáncer de mama con Metástasis en hígado, vesícula biliar, médula espinal y cerebro	700 650		3	Activa	MR	Cl. 1: Neutropenia de grado 4 y trombocitopenia de grados 3 y 4
141	81/F	SCLC con Metástasis en bazo y cerebro	700 650			Activa		Cl. 1: Paciente experimenta Neutropenia Gr. 4 (ANC = 0.42) y plaquetas Gr. 2 (62)
142	49/F	Cáncer de Mama con Metástasis en pulmón, hígado, hueso y cerebro	700		1	Retardada		Dolor de cabeza/hipotensión/insuficiencia renal aguda Fallecido
143	45/F	Cáncer de mama con metástasis en pulmón, cuello, hígado	650		1	Activa		

NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas  
 SCLC: Cáncer de pulmón de células pequeñas  
 RP (Respuesta Parcial); MR (Respuesta Menor); SD (enfermedad estable);

Cáncer de ovario

5 Los métodos de la invención incluyen el tratamiento de un paciente que tiene cáncer de ovario. El cáncer de ovario comienza con la formación de un tumor en el ovario de un paciente. Los ovarios incluyen tres tipos diferentes de tejidos, epiteliales, germinales y estromales, de los cuales puede surgir un tumor. La mayoría (85-90%) de los cánceres de ovario se derivan de tejido epitelial, que generalmente son carcinomas ováricos o adenocarcinomas. Otros cánceres de ovario incluyen tumores de células germinales y tumores de células estromales.

Factores de riesgo para el cáncer de ovario

10 Los métodos de la invención pueden implicar el tratamiento de pacientes que tienen uno o más de los factores de riesgo para el cáncer de ovario. Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de ovario incluyen la edad, la obesidad y los antecedentes familiares de cáncer de ovario, antecedentes personales de cáncer de mama, dieta alta en grasas. Los factores de riesgo genéticos incluyen mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. El riesgo de cáncer de ovario se reduce en las personas que han estado embarazadas, han tomado anticonceptivos orales (píldoras anticonceptivas)

15 y han tenido una ligadura de trompas.

Etapas del cáncer de ovario

Los métodos de la invención pueden implicar el tratamiento de cualquier etapa o grado de cáncer de ovario. El cáncer de ovario se clasifica en función de tres categorías: las categorías T, N y M y se clasifica según la morfología celular.

## ES 2 729 261 T3

Las categorías T se basan en la ubicación del cáncer, es decir, si el cáncer se limita al ovario o los ovarios. La N se evalúa en función de si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos y la M se basa en si el cáncer se ha diseminado a órganos distantes. Estas categorías se describen en detalle a continuación.

5 La categoría T se divide en tres subcategorías: T1, donde el cáncer se limita a uno o ambos ovarios; T2, donde el cáncer se extiende desde uno o ambos ovarios hasta los tejidos pélvicos, y T3, donde el cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios y se diseminó hasta el revestimiento abdominal (peritoneo) fuera de la pelvis.

10 Cada una de las categorías T1, T2 y T3 se subdividen adicionalmente. T1 se divide en T1a, T1b y T1c. En la etapa T1a del cáncer, el cáncer solo se encuentra dentro de un ovario, no está en el exterior del ovario, no penetra en el tejido que cubre el ovario (la cápsula) y no se encuentra en el líquido extraído de la pelvis. En el cáncer en la etapa T1b, el cáncer se encuentra dentro de ambos ovarios, pero por lo demás tiene las características del cáncer en la etapa T1a. En el cáncer en la etapa T1c, el cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios y se encuentra en el exterior de un ovario, ha crecido a través de la cápsula de un ovario o se encuentra en el líquido extraído de la pelvis. T2 también se divide en las subcategorías T2a, T2b y T2c. En el cáncer de la etapa T2a, el cáncer ha hecho metástasis en el útero o las trompas de Falopio, pero no se encuentran células cancerosas en el líquido extraído de la pelvis. En el cáncer de la etapa T2b, el cáncer se ha diseminado a tejidos pélvicos distintos del útero y las trompas de Falopio, pero no se encuentra en el líquido extraído de la pelvis. En el cáncer de la etapa T2c, el cáncer se diseminó hasta el útero, las trompas de Falopio y otros tejidos pélvicos y también se encuentra en el líquido que se extrae de la pelvis.

15 T3 también se divide en tres subcategorías: T3a, T3b y T3c. En el cáncer en la etapa T3a, las metástasis solo se pueden ver bajo un microscopio. En el cáncer de la etapa T3b, las metástasis son visibles, pero ningún tumor mide más de 2 cm. En el cáncer en la etapa T3c, las metástasis son mayores de 2 cm.

La categorización de N se basa en si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales. El cáncer se clasifica en N0 si no hay afectación de los ganglios linfáticos y se clasifica en N1 si se encuentran células cancerosas en los ganglios linfáticos cercanos al tumor ovárico.

25 La categorización M se basa en si el cáncer se ha diseminado a órganos distantes, como el hígado, los pulmones o los ganglios linfáticos no regionales. Si no hay propagación a distancia, el cáncer se clasifica como M0. Si el cáncer se ha diseminado a órganos distantes, incluido el interior del hígado y los pulmones, se clasifica como M1. Finalmente, el cáncer se clasifica según su morfología, donde un grado más alto indica una mayor probabilidad de metástasis. El grado 1 indica un tumor bien diferenciado que parece similar al tejido ovárico normal. Grado 2 indica un tumor que no está tan bien diferenciado; se parece menos al tejido ovárico que a un tumor de Grado 1. Un tumor de grado 3 se caracteriza por estar poco diferenciado y no se parece al tejido ovárico.

30 Una vez que se han determinado las puntuaciones T, N y M de un paciente, esta información se combina en un proceso denominado agrupación por etapas para determinar la etapa, expresada en números romanos desde la etapa I (menos avanzada) hasta la etapa IV (la más avanzada). La siguiente tabla muestra las diferentes etapas del cáncer de ovario.

35 Tabla 3

Etapa	Subetapa	T, N, M	Descripción
I	IA	T1a, N0, M0	Cáncer en un ovario, confinado al interior del ovario sin cáncer en la superficie externa del ovario. No se encuentran células cancerosas en los lavados del abdomen y la pelvis.
	IB	T1b, N0, M0	Igual que IA, con cáncer en ambos ovarios.
	IC	T1c, N0, M0	IA o IB, con uno o más de los siguientes: cáncer en la superficie externa de al menos un ovario; en el caso de los tumores quísticos, la cápsula se ha roto; se encuentran células cancerosas en el líquido o en los lavados del abdomen.
II	IIA	T2a, N0, M0	El cáncer se diseminó o invadió el útero, las trompas de Falopio o ambos. Células cancerosas no encontradas en el abdomen.
	IIB	T2b, N0, M0	El cáncer se ha diseminado a los órganos pélvicos, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto. Células cancerosas no encontradas en el abdomen.

Etapa	Subetapa	T, N, M	Descripción
	IIC	T2c, N0, M0	IIA o IIB, con células cancerosas encontradas en el abdomen
III	IIIA	T3a, N0, M0	Las biopsias muestran depósitos de cáncer en el revestimiento del abdomen superior bajo el microscopio. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.
	IIIB	T3b, N0, M0	Los depósitos de cáncer en el abdomen son lo suficientemente grandes como para verlos, pero tienen menos de 2 cm de ancho. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.
	IIIC	Cualquiera de T, N1, M0 y/o T3c, N0, M0	El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios. El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos (cualquier T, N1, M0) o es visible en depósitos de más de 2 cm de ancho en el abdomen (T3c, N0, M0).
IV	n/a	Cualquiera de T, Cualquiera de N, M1	El cáncer se ha diseminado fuera del abdomen.

#### Terapia estándar para el cáncer de ovario

5 Los métodos de la invención pueden incluir, además de la administración de los conjugados descritos en el presente documento, el tratamiento utilizando opciones terapéuticas estándar reconocidas en la técnica para un paciente que tiene cáncer de ovario. La terapia o las terapias estándar dependerán de la etapa del cáncer. Los métodos de la invención también pueden incluir administrar un conjugado después del tratamiento previo con una o más de las terapias estándar para el cáncer de ovario (por ejemplo, después del fracaso de la terapia estándar).

10 En el cáncer no metastásico bien diferenciado o moderadamente diferenciado (por ejemplo, Grado 1 o 2), la extirpación quirúrgica del tumor y el tejido circundante (por ejemplo, salpingooforectomía bilateral con omentectomía) suele ser suficiente para el tratamiento de la enfermedad en estadio IA o IB. Si el tumor es de grado 3, densamente adherente o en estadio IC, el tratamiento puede incluir además P-32 intraperitoneal o radioterapia o quimioterapia sistémica basada en platino (por ejemplo, carboplatino o cisplatino) solo o en combinación con un agente alquilante. Otras terapias de primera línea incluyen la quimioterapia sistémica basada en platino (por ejemplo, carboplatino o cisplatino) con paclitaxel o la administración de una mostaza nitrogenada (por ejemplo, ciclofosfamida, mecloretamina (moho), uramustina (mostaza uracilo), melfalán, clorambucilo e ifosfamida), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina y estreptozocina), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán) o doxorubicina.

15 Si la terapia de primera línea falla, el topotecán y la hexametilamina están aprobados por la FDA como terapias de segunda línea. Otros medicamentos utilizados en la terapia de segunda línea incluyen doxorubicina, Doxil® (inyección de liposomas de doxorubicina HCl), Hexalen® (altretamina; hexametilmelamina, Ifex® (ifosfamida), VePesid® (etopósido (VP-16)), 5-FU (5-fluorouracil), gemcitabina y vinorelbina. Estos medicamentos pueden administrarse solos o en combinación entre sí, con agentes de primera línea o con otros agentes terapéuticos anticancerosos (por ejemplo, los descritos en este documento).

#### Tratamiento del cáncer resistente a los medicamentos

25 El paciente que está siendo tratado en un método de la presente invención puede tener un cáncer que es resistente a los fármacos. Debido a que los conjugados de la invención tienen actividad incluso en cánceres que han demostrado resistencia a agentes quimioterapéuticos estándar, los métodos de la invención son particularmente útiles para tratar tales cánceres resistentes a fármacos.

30 La resistencia a fármacos surge típicamente después del tratamiento con un agente quimioterapéutico particular. La resistencia a múltiples fármacos (MDR) puede surgir cuando una célula produce en exceso el transportador de salida de la glicoproteína P (P-gp). Como muchos fármacos quimioterapéuticos pueden ser sustratos de P-gp, incluidos vinblastina, doxorubicina, etopósido, colchicina y paclitaxel, la sobreexpresión de P-gp en una célula cancerosa puede conducir a un amplio espectro de resistencia a los agentes quimioterapéuticos.

35 Anteriormente se ha demostrado que el paclitaxel conjugado con Angiopep-1 o Angiopep-2 no es sustrato de P-gp y, por lo tanto, no debe ser sensible a la sobreexpresión de P-gp en células tumorales; véase por ejemplo, las páginas 46-47 y la Figura 9A de la Publicación de Solicitud Internacional WO 2007/009229. Por lo tanto, los conjugados de

fármacos descritos en el presente documento son útiles para tratar pacientes que tienen cáncer que sea resistente a los fármacos quimioterapéuticos estándar.

#### Captación mejorada en células que expresan LRP

5 Los métodos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de cánceres que tienen células que expresan el receptor de proteína relacionada con lipoproteínas de baja densidad (LRP). El receptor de LRP se expresa en la superficie de las células y es capaz de unirse a diversos sustratos, entre ellos aprotinina,  $\beta$ -amiloides, activador del plasminógeno tisular (tPA), melanotransferrina y péptido asociado al receptor (RAP). Los péptidos descritos en el presente documento se diseñaron basándose en las secuencias de dominio kunitz de consenso que actúan como ligandos del receptor LRP (véase, por ejemplo, la publicación PCT No. WO 2004/060403). La captación de los conjugados que incluyen Angiopep-1 o Angiopep-2 es inhibida por los ligandos de LRP, lo que indica la participación de LRP en este proceso. Específicamente, los ligandos LRP RAP (200 nM) y la aprotinina (10  $\mu$ M) son capaces de reducir la captación cerebral de un conjugado de Angiopep. El Angiopep-2 (10 o 100  $\mu$ M) es similarmente capaz de reducir la captación de los conjugados en las células (Figuras 6A y 6B).

15 Las células ováricas expresan altos niveles de LRP (Figura 7). En consecuencia, los cánceres que se originan a partir de células ováricas son muy adecuados para el tratamiento con productos terapéuticos que se dirigen a las células que expresan LRP.

20 Los resultados descritos en las Figuras 4A y 4B se obtuvieron usando una perfusión de cerebro de rata in situ. Se anestesiaron ratas Sprague Dawley macho con 40 m/kg i.p., de pentobarbital sódico (Nembutal, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, Estados Unidos). Se afeitó la región del cuello y se expuso la arteria carótida común. La arteria carótida externa se ligó, pero la arteria pterigopalatina no se ocluyó. Se insertó un catéter PE-60 lleno con solución salina al 0.9% heparinizada (100 UI/mL) en la arteria carótida común después de la ligadura. Se usó una almohadilla térmica conectada al dispositivo controlador de retroalimentación YSI (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH, Estados Unidos) para mantener la temperatura corporal de la rata a 37°C. El catéter PE-60 se conectó a una jeringa de vidrio llena con el marcador; con o sin inhibidores, en una solución salina fisiológica regulada con bicarbonato (Smith QR., Pharm Biotechnol 8: 285-307, 1996) montada en una bomba de infusión Harvard (Harvard Biosciences, South Natick, MA, Estados Unidos) mantenida a 37°C. Se realizaron experimentos de doble etiquetado para estudiar la captación cerebral. Se usó [ $^{14}$ C] sacarosa como un marcador de volumen vascular. La perfusión se inició al diseccionar el corazón para detener el flujo de sangre al cerebro. El fluido se perfundió en la arteria carótida común a una velocidad de 5 ml/min durante un período de 15 a 300 segundos. Al final de la perfusión, la rata fue decapitada y se recolectó el cerebro. El hemisferio izquierdo del cerebro se diseccionó en regiones como se describió anteriormente (Takasato et al., Am J Physiol 247: H484-93, 1984). Las muestras se pesaron y contaron utilizando el contador gamma (Cobra 600) para determinar el fármaco marcado con  $^{125}$ I. En los estudios de inhibición, los ligandos de LRP o los péptidos de Angiopep se copfundieron en las concentraciones indicadas.

#### Terapia de combinación

35 Los métodos de la invención pueden incluir la administración de un segundo agente terapéutico o tratamiento con una segunda terapia (por ejemplo, un agente terapéutico o una terapia que es estándar en la técnica). Agentes terapéuticos de ejemplo incluyen abarelix, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, alretamina, amifostina, anakinra, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, BCG Live, bevacuzimab, bexaroteno, bleomicina, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfan, busulfan, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, actinomicina D, dalteparina (por ejemplo, sodio), darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, daunomicina, decitabina, denileucina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina (por ejemplo, HCl), epoetina alfa, erlotinib, estramustina, etopósido (por ejemplo, fosfato), exemestano, fentanilo (por ejemplo, citrato), filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, 5-FU, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina (por ejemplo, HCl), gemtuzumab, ozogamicina, goserelina (por ejemplo, acetato), histrelina (por ejemplo, acetato), hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib (por ejemplo, mesilato), interferón alfa-2b, irinotecan, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolida (por ejemplo, acetato), levamisol, lomustina, CCNU, mecloretamina (mostaza nitrogenada), megestrol, melfalán (L-PAM), mercaptopurina (6-MP), mesna, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oprelvequina, oxaliplatino, paclitaxel, palifermina, pamidronato, panitumumab, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed (por ejemplo, disodio), pentostatina, pegadomano, plicamicina (mitramicina), porfímero (por ejemplo, sodio), procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, sargramostim, sorafenib, estreptozocina, sunitinib (por ejemplo, maleato), talco, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido (VM-26), testolactona, talidomida, tioguanina (6-TG), tiotepa, tiotepa, tiotepa, topotecan (por ejemplo, HCl), toremifeno, tositumomab/I-131 (tositumomab), trastuzumab, trastuzumab, tretinoína (ATRA), mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, zoledronato y ácido zoledrónico. Derivados a modo de ejemplo de paclitaxel se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 6,911,549, cuyos contenidos completos se incorporan aquí como referencia.

60 Otros agentes que se pueden usar incluyen agentes antiestrógenos como el tamoxifeno (por ejemplo, citrato), raloxifeno, toremifeno y SCH 57068.

## Conjugados de polipéptidos

Los métodos de la invención incluyen la administración de un conjugado péptido-agente anticancerígeno, como los descritos en las Publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Nos. 2006/0182684, y 2006/0189515, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/008,880, presentada en diciembre 20 de 2007. Dichos conjugados pueden incluir cualquier polipéptido descrito en el presente documento, un agente capaz de tratar el cáncer de ovario, como paclitaxel o un análogo de paclitaxel (por ejemplo, los descritos en el presente documento), y un enlazador (por ejemplo, los descritos en el presente documento). Los conjugados de paclitaxel están ejemplificados por ANG1005, que incluye el péptido AngioPep-2 (SEQ ID NO: 97) conjugado a tres moléculas de paclitaxel a través de enlaces éster en el extremo N, y a través de lisinas en las posiciones 10 y 15.

Los conjugados, en ciertas realizaciones, pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BBB) o pueden dirigirse preferentemente a ciertos tipos de células, tales como ovario, hígado, pulmón, riñón, células musculares o pueden dirigirse a células tumorales (de cualquier tipo de célula descrito aquí). Estos agentes conjugados con estos péptidos pueden exhibir una mayor captación en las células diana, por ejemplo, mediante endocitosis mediada por receptor (por ejemplo, a través de un receptor de LRP). Los agentes conjugados pueden, alternativamente o, además, exhibir una estabilidad aumentada o una expulsión reducida de la célula (por ejemplo, debido al flujo mediado por la glicoproteína P). Los conjugados también pueden tener actividad en las células cancerosas que son resistentes a las quimioterapias estándar.

## Polipéptidos

Los métodos de la invención pueden incluir la administración de un conjugado que incluye cualquier polipéptido descrito en el presente documento, por ejemplo, cualquiera de los polipéptidos descritos en la Tabla 4 (por ejemplo, un polipéptido definido en cualquiera de las SEQ ID NOS: 1-105 y 107-116, como la SEQ ID NOS: 1-97, 99, 100, 101 o 107-116), o cualquier fragmento, análogo, derivado o variante de los mismos. En ciertas realizaciones, el polipéptido puede tener al menos 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o incluso 100% de identidad con un polipéptido descrito en el presente documento. El polipéptido puede tener una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15) sustituciones con respecto a una de las secuencias descritas en el presente documento. Otras modificaciones se describen con mayor detalle a continuación.

Los conjugados también pueden presentar fragmentos de estos polipéptidos (por ejemplo, un fragmento funcional). En ciertas realizaciones, los fragmentos pueden entrar o acumularse en un tipo de célula particular (por ejemplo, ovario, hígado, pulmón, riñón, bazo o músculo) o pueden cruzar la BBB. Los truncamientos del polipéptido pueden ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más aminoácidos de cualquiera de los extremos N del polipéptido, el extremo C de los polipéptidos, o una combinación de los mismos. Otros fragmentos incluyen secuencias en las que se eliminan porciones internas del polipéptido.

Se pueden identificar polipéptidos adicionales mediante el uso de uno de los ensayos o métodos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2006/0189515, que se incorpora a la presente por referencia, o por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, un vector candidato puede producirse por síntesis de polipéptidos convencional, conjugado con Taxol y administrado a un animal de laboratorio. Se puede identificar un vector biológicamente activo, por ejemplo, con base en su eficacia para aumentar la supervivencia de un animal inyectado con células tumorales y tratarse con el conjugado en comparación con un control que no ha sido tratado con un conjugado (por ejemplo, tratado con el agente no conjugado).

En otro ejemplo, un polipéptido biológicamente activo puede identificarse basándose en su ubicación en el parénquima en un ensayo de perfusión cerebral in situ. Los ensayos de BBB in vitro, como el modelo desarrollado por CELLIAL™ Technologies, se pueden usar para identificar dichos vectores.

También se pueden realizar ensayos para determinar la acumulación en otros tejidos. Los conjugados marcados de un polipéptido se pueden administrar a un animal, y se puede medir la acumulación en diferentes órganos. Por ejemplo, un polipéptido conjugado con un marcador detectable (por ejemplo, un marcador de espectroscopía de fluorescencia de infrarrojo cercano, como Cy5.5) permite la visualización in vivo in vivo. Dicho polipéptido puede administrarse a un animal, y la presencia del polipéptido en un órgano puede detectarse, permitiendo así la determinación de la velocidad y la cantidad de acumulación del polipéptido en el órgano deseado. En otras realizaciones, el polipéptido se puede marcar con un isótopo radioactivo (por ejemplo, <sup>125</sup>I). El polipéptido se administra a un animal. Después de un período de tiempo, el animal se sacrifica y se extraen los órganos del animal. La cantidad de radioisótopo en cada órgano puede medirse utilizando cualquier medio conocido en la técnica. Al comparar la cantidad de un polipéptido candidato marcado en un órgano particular sin la cantidad de control marcado, puede determinarse la capacidad del polipéptido candidato de la velocidad o la cantidad de acumulación de un polipéptido candidato en un tejido particular. Los controles negativos apropiados incluyen cualquier polipéptido conocido que no sea transportado a un tipo de célula particular.

Tabla 4

**SEQ  
ID  
NO:**

1	T F V Y G G C R A K R N N F K S A E D
2	T F Q Y G G C M G N G N N F V T E K E
3	P F F Y G G C G G N R N N F D T E E Y
4	S F Y Y G G C L G N K N N Y L R E E E
5	T F F Y G G C R A K R N N F K R A K Y
6	T F F Y G G C R G K R N N F K R A K Y
7	T F F Y G G C R A K K N N Y K R A K Y
8	T F F Y G G C R G K K N N F K R A K Y
9	T F Q Y G G C R A K R N N F K R A K Y
10	T F Q Y G G C R G K K N N F K R A K Y
11	T F F Y G G C L G K R N N F K R A K Y
12	T F F Y G G S L G K R N N F K R A K Y
13	P F F Y G G C G G K K N N F K R A K Y
14	T F F Y G G C R G K G N N Y K R A K Y
15	P F F Y G G C R G K R N N F L R A K Y
16	T F F Y G G C R G K R N N F K R E K Y
17	P F F Y G G C R A K K N N F K R A K E
18	T F F Y G G C R G K R N N F K R A K D
19	T F F Y G G C R A K R N N F D R A K Y
20	T F F Y G G C R G K K N N F K R A E Y
21	P F F Y G G C G A N R N N F K R A K Y
22	T F F Y G G C G G K K N N F K T A K Y
23	T F F Y G G C R G N R N N F L R A K Y
24	T F F Y G G C R G N R N N F K T A K Y

TABLA 4

25	T	F	F	Y	G	G	S	R	G	N	R	N	N	F	K	T	A	K	Y
26	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	G	N	N	F	K	R	A	K	Y
27	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	R	N	N	F	L	R	A	K	Y
28	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	R	N	N	F	K	T	A	K	Y
29	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	N	G	N	N	F	K	S	A	K	Y
30	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	K	K	N	N	F	D	R	E	K	Y
31	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	K	R	N	N	F	L	R	E	K	E
32	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	K	G	N	N	F	D	R	A	K	Y
33	T	F	F	Y	G	G	S	R	G	K	G	N	N	F	D	R	A	K	Y
34	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	N	G	N	N	F	V	T	A	K	Y
35	P	F	F	Y	G	G	C	G	G	K	G	N	N	Y	V	T	A	K	Y
36	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	K	G	N	N	F	L	T	A	K	Y
37	S	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	K	N	N	F	L	T	A	K	Y
38	T	F	F	Y	G	G	C	G	G	N	K	N	N	F	V	R	E	K	Y
39	T	F	F	Y	G	G	C	M	G	N	K	N	N	F	V	R	E	K	Y
40	T	F	F	Y	G	G	S	M	G	N	K	N	N	F	V	R	E	K	Y
41	P	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	R	N	N	Y	V	R	E	K	Y
42	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	R	N	N	F	V	R	E	K	Y
43	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	K	N	N	Y	V	R	E	K	Y
44	T	F	F	Y	G	G	C	G	G	N	G	N	N	F	L	T	A	K	Y
45	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	N	R	N	N	F	L	T	A	E	Y
46	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	N	G	N	N	F	K	S	A	E	Y
47	P	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	K	N	N	F	K	T	A	E	Y
48	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	N	R	N	N	F	K	T	E	E	Y
49	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	K	R	N	N	F	K	T	E	E	D
50	P	F	F	Y	G	G	C	G	G	N	G	N	N	F	V	R	E	K	Y
51	S	F	F	Y	G	G	C	M	G	N	G	N	N	F	V	R	E	K	Y
52	P	F	F	Y	G	G	C	G	G	N	G	N	N	F	L	R	E	K	Y
53	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	G	N	N	F	V	R	E	K	Y
54	S	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	G	N	N	Y	L	R	E	K	Y
55	T	F	F	Y	G	G	S	L	G	N	G	N	N	F	V	R	E	K	Y
56	T	F	F	Y	G	G	C	R	G	N	G	N	N	F	V	T	A	E	Y
57	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	K	G	N	N	F	V	S	A	E	Y
58	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	R	N	N	F	D	R	A	E	Y
59	T	F	F	Y	G	G	C	L	G	N	R	N	N	F	L	R	E	E	Y

TABLA 4

60	T F F Y G G C L G N K N N Y L R E E Y
61	P F F Y G G C G G N R N N Y L R E E Y
62	P F F Y G G S G G N R N N Y L R E E Y
63	M R P D F C L E P P Y T G P C V A R I
64	A R I I R Y F Y N A K A G L C Q T F V Y G
65	Y G G C R A K R N N Y K S A E D C M R T C G
66	P D F C L E P P Y T G P C V A R I I R Y F Y
67	T F F Y G G C R G K R N N F K T E E Y
68	K F F Y G G C R G K R N N F K T E E Y
69	T F Y Y G G C R G K R N N Y K T E E Y
70	T F F Y G G S R G K R N N F K T E E Y
71	C T F F Y G C C R G K R N N F K T E E Y
72	T F F Y G G C R G K R N N F K T E E Y C
73	C T F F Y G S C R G K R N N F K T E E Y
74	T F F Y G G S R G K R N N F K T E E Y C
75	P F F Y G G C R G K R N N F K T E E Y
76	T F F Y G G C R G K R N N F K T K E Y
77	T F F Y G G K R G K R N N F K T E E Y
78	T F F Y G G C R G K R N N F K T K R Y
79	T F F Y G G K R G K R N N F K T A E Y
80	T F F Y G G K R G K R N N F K T A G Y
81	T F F Y G G K R G K R N N F K R E K Y
82	T F F Y G G K R G K R N N F K R A K Y
83	T F F Y G G C L G N R N N F K T E E Y
84	T F F Y G C G R G K R N N F K T E E Y
85	T F F Y G G R C G K R N N F K T E E Y
86	T F F Y G G C L G N G N N F D T E E E
87	T F Q Y G G C R G K R N N F K T E E Y
88	Y N K E F G T F N T K G C E R G Y R F
89	R F K Y G G C L G N M N N F E T L E E
90	R F K Y G G C L G N K N N F L R L K Y
91	R F K Y G G C L G N K N N Y L R L K Y
92	K T K R K R K K Q R V K I A Y E E I F K N Y
93	K T K R K R K K Q R V K I A Y
94	R G G R L S Y S R R F S T S T G R



TABLA 4

95	R R L S Y S R R R F
96	R Q I K I W F Q N R R M K W K K
97	T F F Y G G S R G K R N N F K T E E Y
98	M R P D F C L E P P Y T G P C V A R I I R Y F Y N A K A G L C Q T F V Y G G C R A K R N N F K S A E D C M R T C G G A
99	T F F Y G G C R G K R N N F K T K E Y
100	R F K Y G G C L G N K N N Y L R L K Y
101	T F F Y G G C R A K R N N F K R A K Y
102	N A K A G L C Q T F V Y G G C L A K R N N F E S A E D C M R T C G G A
103	Y G G C R A K R N N F K S A E D C M R T C G G A
104	G L C Q T F V Y G G C R A K R N N F K S A E
105	L C Q T F V Y G G C E A K R N N F K S A
107	T F F Y G G S R G K R N N F K T E E Y
108	R F F Y G G S R G K R N N F K T E E Y
109	R F F Y G G S R G K R N N F K T E E Y
110	R F F Y G G S R G K R N N F R T E E Y
111	T F F Y G G S R G K R N N F R T E E Y
112	T F F Y G G S R G R R N N F R T E E Y
113	C T F F Y G G S R G K R N N F K T E E Y
114	T F F Y G G S R G K R N N F K T E E Y C
115	C T F F Y G G S R G R R N N F R T E E Y
116	T F F Y G G S R G R R N N F R T E E Y C

El Péptido no. 5 incluye la secuencia de SEQ ID NO:5 y está amidado en su terminal C (véase por ejemplo la Fig. 1).

5 El Péptido no. 67 incluye la secuencia de SEQ ID NO:67 y está amidado en su terminal C (véase por ejemplo la Fig. 1).

El Péptido no. 76 incluye la secuencia de SEQ ID NO:76 y está amidado en su terminal C (véase por ejemplo la Fig. 1).

El Péptido no. 91 incluye la secuencia de SEQ ID NO:91 y está amidado en su terminal C (véase por ejemplo la Fig. 1).

10 El Péptido no. 107 incluye la secuencia de SEQ ID NO:97 y está acetilado en su terminal N.

El Péptido no. 109 incluye la secuencia de SEQ ID NO:109 y está acetilado en su terminal N.

El Péptido no. 110 incluye la secuencia de SEQ ID NO:110 y está acetilado en su terminal N.

15 Los grupos amina de Angiopep-1 (SEQ ID NO: 67) y Angiopep-2 (SEQ ID NO: 97) se han utilizado como sitios para la conjugación de agentes. Para estudiar el papel de los grupos amina en la conjugación y su impacto en la capacidad de transporte global de estos vectores, se diseñaron nuevos vectores, basados en la secuencia de Angiopep-1 y Angiopep-2, con grupos de aminas reactivas variables y carga global variable. Estos polipéptidos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Vectores dianas de grupo amino variable

Nombre del polipéptido	Secuencias de polipéptidos	Aminas reactivas (posiciones)	Carga	SEQ ID No.
Angiopep-3*	Ac <sup>1</sup> -TFFYGGSRGKRNNFKTEEY	2 (10,15)	+1	107
Angiopep-4b	RFFYGGSRGKRNNFKTEEY	3 (1,10,15)	+3	108
Angiopep-4a	Ac <sup>1</sup> -RFFYGGSRGKRNNFKTEEY	2 (10,15)	+2	109
Angiopep-5	Ac <sup>1</sup> -RFFYGGSRGKRNNFRTEEY	1 (10)	+2	110
Angiopep-6	TFFYGGSRGKRNNFRTEEY	2 (1,10)	+2	111
Angiopep-7	TFFYGGSRGRRNNFRTEEY	1 (1)	+2	112

\*Angiopep-3 es una forma acetilada de Angiopep-2.  
<sup>1</sup>Ac representa la acetilación.

#### Polipéptidos modificados

5 Los métodos de la invención también pueden incluir la administración de un conjugado que incluye un polipéptido con una modificación de una secuencia de aminoácidos descrita en el presente documento (por ejemplo, un polipéptido que tiene una secuencia descrita en cualquiera de las SEQ ID NOS: 1-105 y 107-112 como AngioPep-3, -4a, -4b, -5, -6, o -7). En ciertas realizaciones, la modificación no destruye significativamente una actividad biológica deseada. En algunas realizaciones, la modificación puede causar una reducción en la actividad biológica (por ejemplo, en al menos 5%, 10%, 20%, 25%, 35%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, o 95%). En otras realizaciones, la modificación no tiene efecto sobre la actividad biológica o puede aumentar (por ejemplo, al menos en un 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 200%, 500% o 1000%) la actividad biológica del polipéptido original. El polipéptido modificado puede tener o puede optimizar una o más de las características de un polipéptido de la invención que, en algún caso, podría ser necesario o deseable. Dichas características incluyen la estabilidad in vivo, la biodisponibilidad, la toxicidad, la actividad inmunológica o la identidad inmunológica.

15 Los polipéptidos utilizados en la invención pueden incluir aminoácidos o secuencias modificadas mediante procesos naturales, como el procesamiento posterior a la traducción, o mediante técnicas de modificación química conocidas en la técnica. Las modificaciones pueden ocurrir en cualquier parte de un polipéptido, incluido el esqueleto del polipéptido, las cadenas laterales de aminoácidos y el extremo amino o carboxi. El mismo tipo de modificación puede estar presente en el mismo grado o en grados variables en varios sitios en un polipéptido dado, y un polipéptido puede contener más de un tipo de modificación. Los polipéptidos pueden ser ramificados como resultado de la ubiquitinación y pueden ser cíclicos, con o sin ramificación. Los polipéptidos cíclicos, ramificados y cíclicos ramificados pueden resultar de procesos naturales postraducción o pueden fabricarse sintéticamente. Otras modificaciones incluyen pegilación, acetilación, acilación, adición del grupo acetomidometil (Acm), ADP-ribosilación, alquilación, amidación, biotilación, carbamoylación, carboxietilación, esterificación, unión covalente a flavina, unión covalente a una porción hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, unión covalente del fármaco, unión covalente de un marcador (por ejemplo, fluorescente o radioactiva), unión covalente de un lípido o derivado lipídico, unión covalente del fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de entrecruzamientos covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicosilación, formación de ancla GPI, hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición mediada por ARN transferencia de aminoácidos a proteínas como la arginilación y la ubiquitinación.

Un polipéptido modificado puede incluir además una inserción, eliminación o sustitución de aminoácidos, ya sea conservadora o no conservadora (por ejemplo, D-aminoácidos, desaminoácidos) en la secuencia del polipéptido (por ejemplo, cuando tales cambios no alteran sustancialmente la actividad biológica del polipéptido).

Las sustituciones pueden ser conservadoras (es decir, en las que un residuo se reemplaza por otro del mismo tipo o grupo general) o no conservadoras (es decir, en las que un residuo se reemplaza por un aminoácido de otro tipo). Además, un aminoácido no natural puede sustituirse por un aminoácido natural (es decir, una sustitución conservadora de aminoácidos no natural o una sustitución no conservadora de aminoácidos no natural).

5 Los polipéptidos fabricados sintéticamente pueden incluir sustituciones de aminoácidos no codificados de forma natural por el ADN (por ejemplo, aminoácidos no naturales o no naturales). Ejemplos de aminoácidos no naturales incluyen D-aminoácidos, un aminoácido que tiene un grupo acetilaminometilo unido a un átomo de azufre de una cisteína, un aminoácido pegilado, los omega-aminoácidos de la fórmula  $NH_2(CH_2)_nCOOH$  en donde n es 2-6, aminoácidos neutros no polares, tales como sarcosina, t-butil alanina, t-butilglicina, N-metil isoleucina y norleucina. La fenilglicina puede sustituir a Trp, Tyr o Phe; la citrulina y la metionina sulfóxido son neutros no polares, el ácido cisteico es ácido y la ornitina es básica. La prolina puede ser sustituida con hidroxiprolina y conservar las propiedades que confieren la conformación.

15 Los análogos pueden generarse por mutagénesis de sustitución y retener la actividad biológica del polipéptido original. Ejemplos de sustituciones identificadas como "sustituciones conservadoras" se muestran en la Tabla 3. Si tales sustituciones resultan en un cambio no deseado, entonces se introduce otro tipo de sustituciones, denominadas "sustituciones de ejemplo" en la Tabla 6, o como se describe adicionalmente en el presente documento en referencia a las clases de aminoácidos, y se analizan los productos.

20 Las modificaciones sustanciales en la función o la identidad inmunológica se logran mediante la selección de sustituciones que difieren significativamente en su efecto para mantener (a) la estructura del esqueleto polipeptídico en el área de la sustitución, por ejemplo, como una hoja o conformación helicoidal, (b) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio objetivo, o (c) la mayor parte de la cadena lateral. Los residuos naturales se dividen en grupos según las propiedades comunes de la cadena lateral:

- (1) hidrófobo: norleucina, metionina (Met), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), histidina (His), triptófano (Trp), tirosina (Tyr), fenilalanina (Phe),
- 25 (2) hidrofílico neutro: cisteína (Cys), serina (Ser), treonina (Thr)
- (3) ácido/carga negativa: ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu)
- (4) básico: asparagina (Asn), glutamina (Gln), histidina (His), lisina (Lys), arginina (Arg)
- (5) residuos que influyen en la orientación de la cadena: glicina (Gly), prolina (Pro);
- (6) aromático: triptófano (Trp), tirosina (Tyr), fenilalanina (Phe), histidina (His),
- 30 (7) polar: Ser, Thr, Asn, Gln
- (8) carga positiva básica: Arg, Lys, His y;
- (9) cargado: Asp, Glu, Arg, Lys, His

Otras sustituciones de aminoácidos conservadoras se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 6 Sustitución de aminoácidos

Residuo original	Sustitución de ejemplo	Sustitución conservadora
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn

Residuo original	Sustitución de ejemplo	Sustitución conservadora
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro	Pro
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, norleucina	Leu
Leu (L)	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro (P)	Gly	Gly
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, norleucina	Leu

#### Análogos adicionales

Los conjugados utilizados en la invención pueden incluir cualquier análogo polipeptídico de la aprotinina conocido en la técnica. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,807,980 describe inhibidores derivados del inhibidor de la tripsina pancreática bovina (aprotinina), así como un método para su preparación y uso terapéutico, incluido el polipéptido de la SEQ ID NO: 102. Estos polipéptidos se han utilizado para el tratamiento de una afección caracterizada por una apariencia anormal o una cantidad de factor tisular y/o factor VIIIa, como la trombosis anormal. La Patente de los Estados Unidos No. 5,780,265 describe inhibidores de la serina proteasa capaces de inhibir la calicreína plasmática, incluida la SEQ ID NO: 103. La Patente de los Estados Unidos No. 5,118,668 describe variantes de inhibidor de tripsina pancreática bovina, que incluyen la SEQ ID NO: 105. La secuencia de aminoácidos de aprotinina (SEQ ID NO: 98), la secuencia de aminoácidos de Angiopep-1 (SEQ ID NO: 67) y la SEQ ID NO: 104, así como algunas secuencias de análogos biológicamente activos se pueden encontrar en la Solicitud Internacional Publicación No. WO 2004/060403.

Una secuencia de nucleótidos de ejemplo que codifica un análogo de aprotinina se ilustra en la SEQ ID NO: 106 (atgagaccag atttctgcct cgagccgccc tacactgggc cctgcaaagc tcgtatcatc cgttactctt acaatgcaaa ggcaggcctg tgctagacct tcgtatacgg cggctgcaga gctaagcgtg acaacttcaa atccgcggaa gactgcatgc gtacttgcgg tgggtgcttag; No. de acceso GenBank X04666). Esta secuencia codifica una lisina en la posición 16 en lugar de una valina, como se encuentra en la SEQ ID NO: 98. Se puede introducir una mutación en la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 106 mediante métodos conocidos en la técnica para cambiar el producto del polipéptido de la SEQ ID NO: 98 que tiene una valina en la posición 16. Se pueden obtener mutaciones o fragmentos adicionales utilizando cualquier técnica conocida en el arte.

Otros ejemplos de análogos de aprotinina se pueden encontrar al realizar una proteína BLAST (Genebank: [www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/)) usando la secuencia de aprotinina sintética (o parte de ella) descrita en la Solicitud Internacional No. PCT/CA2004/000011. Análogos de aprotinina de ejemplo se encuentran en los Nos. de acceso CAA37967 (GI:58005) y 1405218C (GI:3604747).

## Conjugados

Los polipéptidos descritos en el presente documento o sus derivados se conjugan con un agente anticanceroso (por ejemplo, cualquiera conocido en la técnica). Cada polipéptido se puede conjugar con al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 agentes. En otras realizaciones, cada agente tiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20 o más polipéptidos unidos al mismo. Los conjugados de la invención pueden ser capaces de promover la acumulación (por ejemplo, debido a una mayor captación o reducción de la eliminación) del agente en un tipo de célula particular o tejido tal como ovario, hígado, pulmón, riñón, bazo o músculo de un sujeto.

El agente puede ser liberable del vector después del transporte a un tipo de célula particular o a través de la BBB. El agente puede liberarse, por ejemplo, mediante escisión enzimática u otra rotura de un enlace químico entre el vector y el agente. El agente liberado puede entonces funcionar en su capacidad prevista en ausencia del vector.

En realizaciones particulares, el agente es paclitaxel o un análogo de paclitaxel (por ejemplo, los descritos en el presente documento). Otros agentes anticancerígenos incluyen abarelix, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anakinra, anastrozole, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, BCG Live, bevacuzimab, bexaroteno, bleomicina, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfan, busulfan, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, actinomicina D, dalteparina (por ejemplo, sodio), darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, daunomicina, decitabina, denileukina, denileukina diftotox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina (por ejemplo, HCl), epoetina alfa, erlotinib, estramustina, etopósido (por ejemplo, fosfato), exemestano, fentanilo (por ejemplo, citrato), filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, 5-FU, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina (por ejemplo, HCl), gemtuzumab ozogamicina, goserelina (por ejemplo, acetato), histrelina (por ejemplo, acetato), hidroxiaurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfomida, imatinib (por ejemplo, mesilato), interferón alfa-2b, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, leuprolida (por ejemplo, acetato), levamisol, lomustina, CCNU, mecloretamina (mostaza nitrogenada), megestrol, melfalán (L-PAM), mercaptopurina (6-MP), mesna, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oprelvekina, oxaliplatino, paclitaxel, palifermina, pamidronato, panitumumab,

pegademase, pegaspargasa, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed (por ejemplo, disódico), pentostatina, pipobroman, plicamicina (mitramicina), porfímero (por ejemplo, sodio), procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, sargramostim, sorafenib, estreptozocina, sunitinib (por ejemplo, maleato), talco, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido (VM-26), testolactona, talidomida, tioguanina (6-TG), tiotepa, tiotepa, tiotepa, topotecan (por ejemplo, hcl), toremifeno, tositumomab/l-131 (tositumomab), trastuzumab, trastuzumab, tretinoína (ATRA), uracilo mostaza, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, zoledronato y ácido zoledrónico.

Otros agentes anticancerígenos incluyen anticuerpos. La conjugación de tales anticuerpos se puede lograr usando cualquier medio conocido en la técnica (por ejemplo, usando las estrategias de conjugación descritas en este documento). Cualquier anticuerpo de diagnóstico o terapéutico puede conjugarse con uno o más vectores (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de la invención. Además, los fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, capaces de unirse a un antígeno) también pueden conjugarse con los vectores de la invención. Los fragmentos de anticuerpos incluyen las regiones Fab y Fc, la cadena pesada y la cadena ligera de un anticuerpo (por ejemplo, de cualquier anticuerpo descrito en el presente documento). Los anticuerpos de ejemplo para uso en el diagnóstico y la terapia del cáncer incluyen ABX-EGF (Panitumumab), OvaRex (Oregovomab), Theragyn (pemtumomabytrium-90), Therex, Bivatuzumab, Panorex (Edrecolomab), ReoPro (Abciximab), Bexxar (Tositumomab), MAb, Idiotípico 105AD7, Anti-EpCAM (Catumaxomab),

Cáncer de pulmón de MAb (de Citoclonal), Herceptin (Trastuzumab), Rituxan (Rituximab), Avastin (Bevacizumab), AMD Fab (Ranibizumab), E-26 (2do gen. IgE) (Omalizumab), Zevalin (Rituxan + itrium-90) (Ibritumomab tiuxetan), Cetuximab, BEC2 (Mitumomab), IMC-1C11, nuC242-DM1, LymphoCide (Epratuzumab), LymphoCide Y-90, CEA-Cide (Labetuzumab), CEA-Cide Y-90, CEA-Scan (Arcitumomab marcado con Tc-99m), LeukoScan (sulesomab marcado con Tc-99m), LymphoScan (bectumomab marcado con Tc-99m), AFP-Scan (marcado con Tc-99m), HumaRAD-HN (+ itrio-90), HumaSPECT (Votumomab), MDX-101 (CTLA-4), MDX-210 (sobreexpresión de her- 2), MDX-210/MAK, Vitaxina, MAb 425, IS-IL-2, Campath (alemtuzumab), estreptavidina CD20, avidicina, (albúmina + NRLU13), Oncolym (+ yodo-131) Cotara (+ yodo-131), C215 (+ enterotoxina estafilocócica, MAb pulmón/cáncer de riñón (de Pharmacia Corp.), nacolomab tafenatox (enterotoxina estafilocócica C242), Nuvion (Visilizumab), SMART M195, SMART 1D10, CEAVac, TriGem, NovoMAb-G2 radiomarcado, Monopharm C, GlioMAb-H (+ toxina gelonina), Rituxan (Rituximab) e ING1. Los anticuerpos terapéuticos adicionales incluyen 5G1.1 (Ecluizumab), 5G1.1-SC (Pexelizumab), ABX-CBL (Gavilimomab), ABX-IL8, Antegren (Natalizumab), Anti-CD11a (Efalizumab), Anti-CD 18 (de Genetech), Anti-LFA1, Antova, BTI-322, CDP571, CDP850, Corsevin M, D2E7 (Adalimumab), Humira (Adalimumab), Hu23F2G (Rovelizumab), IC14, IDEC-114, IDEC-131, IDEC-151, IDEC-152, Infliximab (Remicade), LDP-01, LDP-02, MAK-195F (Afelimomab), MDX-33, MDX-CD4, MEDI-507 (Siplizumab), OKT4A, OKT3 (Muromonab-CD3) y ReoPro (Abciximab).

## Enlazadores de conjugación

El conjugado utilizado en la invención puede incluir el uso de cualquier reactivo o protocolo de entrecruzamiento (conjugación) conocido en la técnica, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Tales protocolos y reactivos incluyen, entrecruzadores reactivos con grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo, carbonilo, carbohidrato y/o fenol. Las cantidades, tiempos y condiciones de dichos protocolos se pueden variar para optimizar la conjugación. Los reactivos de reticulación contienen al menos dos grupos reactivos y generalmente se dividen en entrecruzadores homofuncionales (que contienen grupos reactivos idénticos) y entrecruzadores heterofuncionales (que contienen grupos reactivos no idénticos). Los entrecruzadores de la invención pueden ser homobifuncionales y/o heterobifuncionales. Además, el entrecruzador puede incorporar un "espaciador" entre las unidades estructurales reactivas, o las unidades estructurales reactivas en el entrecruzador pueden estar directamente vinculados. Los enlaces pueden incluir enlaces éster.

Los enlazadores de ejemplo incluyen BS<sup>3</sup> [bis(sulfosuccinimidil)suberato], NHS/EDC (N-hidroxisuccinimida y N-etil-(dimetilaminopropil)carbodimida, Sulfo-EMCS (ácido N-Maleimidocaproico]hidrazida), SATA (N-succinimidilo-S-acetiltioacetato) y la hidrazida. BS<sup>3</sup> es un éster de N-hidroxisuccinimida homobifuncional que se dirige a las aminas primarias accesibles. En la Figura 2 se ejemplifica un esquema de conjugación. NHS/EDC permite la conjugación de grupos de aminas primarias con grupos carboxilo. Grupos reactivos (maleimida y NHS-éster) que son reactivos frente a grupos sulfhidrilo y amino. El acoplamiento de amina que utiliza la activación sulfo-NHS/EDC se puede usar para entrecruzar anticuerpos terapéuticos con polipéptidos. El conjugado resultante es estable y retiene la actividad biológica del anticuerpo. Además, tiene una alta capacidad de conjugación que puede controlarse de manera confiable y una baja interacción no específica durante los procedimientos de acoplamiento. SATA es reactiva hacia las aminas y agrega grupos sulfhidrilos protegidos. El NHS-éster reacciona con las aminas primarias para formar enlaces amida estables. Los grupos sulfhidrilo pueden desprotegerse usando hidroxilamina. La hidrazida se puede usar para unir grupos carboxilo a aminas primarias y, por lo tanto, puede ser útil para enlazar glicoproteínas.

Las moléculas pequeñas, como los agentes terapéuticos, pueden conjugarse con polipéptidos (por ejemplo, los descritos en este documento). La molécula pequeña de ejemplo, paclitaxel, tiene dos posiciones estratégicas (posición C2' y C7) útiles para la conjugación. La conjugación de un vector o vector de la invención con paclitaxel se puede realizar de la siguiente manera. En resumen, se hace reaccionar paclitaxel con piridina succínica anhídrido durante tres horas a temperatura ambiente para unir un grupo succinilo en la posición 2'. El 2'-succinil-paclitaxel tiene un enlace éster escindible en la posición 2' que simplemente puede liberar ácido succínico. Este enlace éster escindible se puede usar adicionalmente para diversas modificaciones con enlazadores, si se desea. El 2'-O-succinil-paclitaxel resultante se hace reaccionar con EDC/NHS en DMSO durante nueve horas a temperatura ambiente, seguido de la adición del vector o vector en Ringer/DMSO durante un tiempo de reacción adicional de cuatro horas a temperatura ambiente. La reacción de conjugación representada en la Figura 8 se controla por HPLC. Cada intermedio, como paclitaxel, 2'-O-succinil-paclitaxel y 2'-O-NHS-succinil-paclitaxel, se purifica y valida utilizando diferentes metodologías como HPLC, cromatografía líquida en capa fina, RMN (intercambio <sup>13</sup>C o <sup>1</sup>H), punto de fusión, espectrometría de masas. El conjugado final se analiza mediante espectrometría de masas y electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida. Esto permite determinar el número de moléculas de paclitaxel conjugadas en cada vector.

#### Dosificaciones

La dosificación de cualquier conjugado o composición descrita en este documento depende de varios factores, entre ellos: el método de administración, la gravedad de la enfermedad, si el cáncer se debe tratar o prevenir, y la edad, el peso y la salud del sujeto por tratar.

Con respecto a los métodos de tratamiento de la invención, no se pretende que la administración de un vector, conjugado o composición a un sujeto se limite a un modo particular de administración, dosificación o frecuencia de dosificación; la invención contempla todos los modos de administración. El conjugado o composición se puede administrar al sujeto en una dosis única o en dosis múltiples. Por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento o identificado usando métodos de selección de la invención puede administrarse una vez a la semana, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20 o más semanas. Debe entenderse que, para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la composición. Por ejemplo, la dosis de una composición puede aumentarse si la dosis más baja no proporciona suficiente actividad en el tratamiento de una enfermedad o afección descrita en este documento (por ejemplo, cáncer). A la inversa, la dosis de la composición puede disminuirse si la enfermedad (por ejemplo, el cáncer) se reduce o elimina.

Si bien el médico que atiende finalmente decidirá la cantidad apropiada y el régimen de dosificación, una cantidad terapéuticamente eficaz de un vector, conjugado o composición descrita en este documento puede estar, por ejemplo, en el rango de 0.0035 µg a 20 µg/kg de peso corporal/día o 0.010 µg a 140 µg/kg de peso corporal/semana. Deseablemente, una cantidad terapéuticamente eficaz está en el intervalo de 0.025 µg a 10 µg/kg, por ejemplo, al menos 0.025, 0.035, 0.05, 0.075, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 o 9.0 µg/kg de peso corporal administrado diariamente, cada dos días o dos veces a la semana. Además, una cantidad terapéuticamente efectiva puede estar en el rango de 0.05 µg a 20 µg/kg, por ejemplo, al menos 0.05, 0.7, 0.15, 0.2, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 16.0 o 18.0 µg/kg de peso corporal administrados semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o una vez al mes. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0.1 mg/m<sup>2</sup> a 2.000 mg/m<sup>2</sup> administrada en días alternos, una vez por

semana, cada dos semanas o cada tres semanas. Por ejemplo, ANG1005, se puede administrar a 50, 100, 200, 300, 400, 420, 500, 600, 650, 700, 800 o 1.000 mg/m<sup>2</sup> cada una, dos, tres, cuatro semanas, o cada mes o cada dos meses. En un ejemplo particular, ANG1005 se administra a 300 mg/m<sup>2</sup> o 420 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas. En otra realización, la cantidad terapéuticamente efectiva está en el rango de 1000 µg/m<sup>2</sup> a 20.000 µg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, al menos 1000, 1500, 4000 o 14.000 µg/m<sup>2</sup> del compuesto administrado diariamente, cada dos días, dos veces semanal, semanal, o cualquier otra semana.

#### Formulación de composiciones farmacéuticas

La administración de un conjugado descrito en el presente documento o una composición que contiene el conjugado puede ser por cualquier medio adecuado que dé como resultado una concentración del compuesto que trata el cáncer de ovario. El conjugado puede estar en cualquier cantidad apropiada de cualquier sustancia portadora adecuada, y generalmente está presente en una cantidad de 1-95% en peso del peso total de la composición. La composición puede proporcionarse en una forma de dosificación que sea adecuada para la administración oral, parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular), rectal, cutánea, nasal, vaginal, inhalación, para la piel (parche), tópica, ocular o intracraneal. Por lo tanto, la composición puede estar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles que incluyen hidrogeles, pastas, pomadas, cremas, emplastos, empapados, dispositivos de administración osmótica, supositorios, enemas, inyectables, implantes, atomizadores, o aerosoles. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición, 2000, ed. AR Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and JC Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York).

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para liberar el(los) conjugado(s) inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o período de tiempo predeterminado después de la administración. Los últimos tipos de composiciones se conocen generalmente como formulaciones de liberación controlada, que incluyen (i) formulaciones que crean concentraciones sustancialmente constantes del conjugado(s) dentro del cuerpo durante un período prolongado de tiempo; (ii) formulaciones que después de un tiempo de retraso predeterminado crean concentraciones sustancialmente constantes del conjugado(s) dentro del cuerpo durante un período prolongado de tiempo; (iii) formulaciones que sostienen la acción del conjugado(s) durante un período de tiempo predeterminado manteniendo un nivel relativamente constante y efectivo del conjugado(s) en el cuerpo con la minimización concomitante de efectos secundarios no deseados asociados con las fluctuaciones en el nivel plasmático del conjugado(s) (patrón cinético del diente de sierra); (iv) formulaciones que localizan la acción del conjugado(s), por ejemplo, la colocación espacial de una composición de liberación controlada adyacente a o en el tejido u órgano enfermo; (v) formulaciones que logran la conveniencia de la dosificación, por ejemplo, administrar la composición una vez por semana o una vez cada dos semanas; y (vi) formulaciones que apuntan a la acción del conjugado(s) utilizando vehículos o derivados químicos para administrar el compuesto a un tipo particular de célula diana. La administración del conjugado(s) en forma de una formulación de liberación controlada es especialmente preferida para el conjugado(s) que tiene una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal o una vida media biológica relativamente corta.

Se puede seguir cualquiera de una serie de estrategias para obtener una liberación controlada en la que la tasa de liberación sea mayor que la tasa de metabolismo del conjugado(s) en cuestión. En un ejemplo, la liberación controlada se obtiene mediante la selección apropiada de varios parámetros de formulación e ingredientes, que incluyen, por ejemplo, varios tipos de composiciones y recubrimientos de liberación controlada. De este modo, el conjugado(s) se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, tras la administración, libera el conjugado(s) de manera controlada. Los ejemplos incluyen composiciones de comprimidos o cápsulas de unidad única o múltiple, soluciones de aceite, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, complejos moleculares, microesferas, nanopartículas, parches y liposomas.

#### Formulación de composiciones farmacéuticas

La administración de un conjugado descrito aquí o una composición que contiene el conjugado puede ser por cualquier medio adecuado que resulte en una concentración del compuesto que trata el cáncer de ovario. El conjugado puede estar en cualquier cantidad apropiada de cualquier sustancia portadora adecuada, y generalmente está presente en una cantidad de 1-95% en peso del peso total de la composición. La composición puede proporcionarse en una forma de dosificación que sea adecuada para la administración oral, parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular), rectal, cutánea, nasal, vaginal, inhaladora, para la piel (parche), tópica, ocular o intracraneal. Por lo tanto, la composición puede estar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles que incluyen hidrogeles, pastas, pomadas, cremas, emplastos, empapadas, dispositivos de administración osmótica, supositorios, enemas, inyectables, implantes, atomizadores, o aerosoles. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición, 2000, ed. A.R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York).

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para liberar el(los) conjugado(s) inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o período de tiempo predeterminado después de la administración. Los últimos tipos de composiciones se conocen generalmente como formulaciones de liberación controlada, que incluyen (i) formulaciones que crean concentraciones sustancialmente constantes del conjugado(s) dentro del cuerpo durante un período prolongado de tiempo; (ii) formulaciones que después de un tiempo de retraso predeterminado crean concentraciones sustancialmente constantes del conjugado(s) dentro del cuerpo durante un período prolongado de tiempo; (iii) formulaciones que sostienen la acción del conjugado(s) durante un período de tiempo predeterminado manteniendo un nivel relativamente constante y efectivo del conjugado(s) en el cuerpo con la minimización concomitante de efectos secundarios no deseados asociados con las fluctuaciones en el nivel plasmático del conjugado(s) (patrón cinético del diente de sierra); (iv) formulaciones que localizan la acción del conjugado(s), por ejemplo, la colocación espacial de una composición de liberación controlada adyacente a o en el tejido u órgano enfermo; (v) formulaciones que logran la conveniencia de la dosificación, por ejemplo, administrar la composición una vez por semana o una vez cada dos semanas; y (vi) formulaciones que apuntan a la acción del conjugado(s) utilizando vehículos o derivados químicos para administrar el compuesto a un tipo particular de célula diana. La administración del conjugado(s) en forma de una formulación de liberación controlada es especialmente preferida para el conjugado(s) que tiene una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal o una vida media biológica relativamente corta.

Se puede seguir cualquiera de una serie de estrategias para obtener una liberación controlada en la que la tasa de liberación sea mayor que la tasa de metabolismo del conjugado(s) en cuestión. En un ejemplo, la liberación controlada se obtiene mediante la selección apropiada de diversos parámetros de formulación e ingredientes, que incluyen, por ejemplo, diversos tipos de composiciones y recubrimientos de liberación controlada. De este modo, el conjugado(s) se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, tras la administración, libera el conjugado(s) de manera controlada. Los ejemplos incluyen composiciones de comprimidos o cápsulas de unidad única o múltiple, soluciones de aceite, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, complejos moleculares, microesferas, nanopartículas, parches y liposomas.

Listado de secuencias

<110> ANGIOCHEM INC.

<120> MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO QUE USAN UN AGENTE CONJUGADO

<130> 50546/019WO2

30 <140> PCT/CA2010/000618

<141> 2010-04-20

<150> US 61/171,040

<151> 2009-04-20

<160> 116

35 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 1

**Thr Phe Val Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Lys Ser**  
**1 5 10 15**

**Ala Glu Asp**

<210> 2

45 <211> 19



ES 2 729 261 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5 <400> 2

Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Thr  
1 5 10 15

Glu Lys Glu

<210> 3

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 3

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Arg Asn Asn Phe Asp Thr

1 5 10 15

Glu Glu Tyr

15 <210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 4

Ser Phe Tyr Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Lys Asn Asn Tyr Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Glu Glu

<210> 5

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 5

ES 2 729 261 T3

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 6

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 6

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

10

<210> 7

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 7

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Lys Asn Asn Tyr Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

20 <210> 8

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 8

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Lys Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 9

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 9

Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
 1 5 10 15

Ala Lys Tyr

10 <210> 10

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 10

Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Lys Asn Asn Phe Lys Arg  
 1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 11

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 11

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
 1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 12

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

# ES 2 729 261 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 12

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Leu Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

5 <210> 13

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 13

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Lys Lys Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 14

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 14

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Gly Asn Asn Tyr Lys Arg  
1 5 10 15

20 Ala Lys Tyr

<210> 15

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 15

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Leu Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 16

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 16

**Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg**  
**1 5 10 15**

**Glu Lys Tyr**

10 <210> 17

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 17

**Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Lys Asn Asn Phe Lys Arg**  
**1 5 10 15**

**Ala Lys Glu**

<210> 18

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 18

**Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg**  
**1 5 10 15**

25 **Ala Lys Asp**

<210> 19

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

ES 2 729 261 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 19

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Asp Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 20

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

10 <400> 20

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Lys Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Glu Tyr

<210> 21

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 21

20

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Ala Asn Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 22

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 22

ES 2 729 261 T3

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Lys Lys Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 23

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 23

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Asn Arg Asn Asn Phe Leu Arg  
1 5 10 15

10 Ala Lys Tyr

<210> 24

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 24

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Asn Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

20 <210> 25

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 25

ES 2 729 261 T3

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Asn Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 26

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 26

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Gly Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

10

<210> 27

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 27

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Arg Asn Asn Phe Leu Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

20

<210> 28

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 28



ES 2 729 261 T3

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 29

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 29

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Asn Gly Asn Asn Phe Lys Ser  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

10 <210> 30

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 30

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Lys Asn Asn Phe Asp Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

<210> 31

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 31

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Glu

25

<210> 32

<211> 19

ES 2 729 261 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5 <400> 32

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Gly Asn Asn Phe Asp Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 33

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Gly Asn Asn Phe Asp Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

15 <210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 34

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 35

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 35

ES 2 729 261 T3

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Lys Gly Asn Asn Tyr Val Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 36

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 36

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Lys Gly Asn Asn Phe Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

10 <210> 37

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 37

Ser Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Lys Asn Asn Phe Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 38

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 38

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Lys Asn Asn Phe Val Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

25

<210> 39

<211> 19

ES 2 729 261 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5 <400> 39

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Lys Asn Asn Phe Val Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

<210> 40

<211> 19

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 40

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Met Gly Asn Lys Asn Asn Phe Val Arg  
1 5 10 15

15 Glu Lys Tyr

<210> 41

<211> 19

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 41

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Arg Asn Asn Tyr Val Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

25 <210> 42

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

# ES 2 729 261 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 42

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Arg Asn Asn Phe Val Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

<210> 43

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

10 <400> 43

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Lys Asn Asn Tyr Val Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

<210> 44

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 44

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gly Asn Asn Phe Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

20 <210> 45

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 45

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Asn Arg Asn Asn Phe Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Glu Tyr

<210> 46

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 46

**Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Asn Gly Asn Asn Phe Lys Ser**  
**1 5 10 15**

**Ala Glu Tyr**

10

<210> 47

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 47

**Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Lys Asn Asn Phe Lys Thr**  
**1 5 10 15**

**Ala Glu Tyr**

20 <210> 48

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 48

**Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Asn Arg Asn Asn Phe Lys Thr**  
**1 5 10 15**

**Glu Glu Tyr**

<210> 49

<211> 19

30 <212> PRT

ES 2 729 261 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 49

**Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr**  
**1 5 10 15**

5 **Glu Glu Asp**

<210> 50

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220><223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 50

**Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Arg**  
**1 5 10 15**

**Glu Lys Tyr**

<210> 51

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 51

**Ser Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Arg**  
**1 5 10 15**

20 **Glu Lys Tyr**

<210> 52

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 52

ES 2 729 261 T3

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gly Asn Asn Phe Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

<210> 53

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 53

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

10

<210> 54

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 54

Ser Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr

<210> 55

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 55

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Leu Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr



<210> 56

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 56

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Thr  
1 5 10 15

Ala Glu Tyr

10 <210> 57

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 57

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Lys Gly Asn Asn Phe Val Ser  
1 5 10 15

Ala Glu Tyr

<210> 58

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 58

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Arg Asn Asn Phe Asp Arg  
1 5 10 15

25 Ala Glu Tyr

<210> 59

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 729 261 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 59

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Arg Asn Asn Phe Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

5 <210> 60

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 60

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Lys Asn Asn Tyr Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 61

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 61

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Arg Asn Asn Tyr Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

20

<210> 62

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 62

ES 2 729 261 T3

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Gly Gly Asn Arg Asn Asn Tyr Leu Arg  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 63

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 63

Met Arg Pro Asp Phe Cys Leu Glu Pro Pro Tyr Thr Gly Pro Cys Val  
1 5 10 15

Ala Arg Ile

10

<210> 64

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 64

Ala Arg Ile Ile Arg Tyr Phe Tyr Asn Ala Lys Ala Gly Leu Cys Gln  
1 5 10 15

Thr Phe Val Tyr Gly  
20

20 <210> 65

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 65

ES 2 729 261 T3

Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Tyr Lys Ser Ala Glu Asp  
1 5 10 15

Cys Met Arg Thr Cys Gly  
20

<210> 66

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 66

Pro Asp Phe Cys Leu Glu Pro Pro Tyr Thr Gly Pro Cys Val Ala Arg  
1 5 10 15

Ile Ile Arg Tyr Phe Tyr  
20

10 <210> 67

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 67

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 68

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 68

Lys Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr

1 5 10 15

25 Glu Glu Tyr

<210> 69

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220><223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 69

Thr Phe Tyr Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Tyr Lys Thr  
 1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 70

10 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 70

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
 1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 71

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 71

Cys Thr Phe Phe Tyr Gly Cys Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys  
 1 5 10 15

Thr Glu Glu Tyr  
 20

25

<210> 72

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 72

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
 1 5 10 15

Glu Glu Tyr Cys  
 20

5 <210> 73

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 73

Cys Thr Phe Phe Tyr Gly Ser Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys  
 1 5 10 15

Thr Glu Glu Tyr  
 20

<210> 74

15 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

20 <400> 74

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
 1 5 10 15

Glu Glu Tyr Cys  
 20

<210> 75

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

ES 2 729 261 T3

<400> 75

Pro Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 76

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

10 <400> 76

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Lys Glu Tyr

<210> 77

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 77

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Lys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

20 Glu Glu Tyr

<210> 78

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 78

ES 2 729 261 T3

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Lys Arg Tyr

<210> 79

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 79

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Lys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Ala Glu Tyr

10

<210> 80

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 80

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Lys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Ala Gly Tyr

<210> 81

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 81

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Lys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Glu Lys Tyr



<210> 82

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 82

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Lys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
 1 5 10 15

Ala Lys Tyr

10 <210> 83

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 83

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
 1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 84

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 84

Thr Phe Phe Tyr Gly Cys Gly Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
 1 5 10 15

Glu Glu Tyr

25

<210> 85

<211> 19

<212> PRT

ES 2 729 261 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 85

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Arg Cys Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

5 Glu Glu Tyr

<210> 86

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 86

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Gly Asn Asn Phe Asp Thr  
1 5 10 15

Glu Glu Glu

<210> 87

15 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

20 <400> 87

Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 88

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 88

ES 2 729 261 T3

**Tyr Asn Lys Glu Phe Gly Thr Phe Asn Thr Lys Gly Cys Glu Arg Gly**  
**1 5 10 15**

**Tyr Arg Phe**

<210> 89

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 89

**Arg Phe Lys Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Met Asn Asn Phe Glu Thr**  
**1 5 10 15**

**Leu Glu Glu**

10 <210> 90

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 90

**Arg Phe Lys Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Lys Asn Asn Phe Leu Arg**  
**1 5 10 15**

**Leu Lys Tyr**

<210> 91

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 91

**Arg Phe Lys Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Lys Asn Asn Tyr Leu Arg**  
**1 5 10 15**

25 **Leu Lys Tyr**

<210> 92

<211> 22

ES 2 729 261 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5 <400> 92

Lys Thr Lys Arg Lys Arg Lys Lys Gln Arg Val Lys Ile Ala Tyr Glu  
1 5 10 15

Glu Ile Phe Lys Asn Tyr  
20

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 93

Lys Thr Lys Arg Lys Arg Lys Lys Gln Arg Val Lys Ile Ala Tyr  
1 5 10 15

15

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 94

Arg Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Phe Ser Thr Ser Thr Gly  
1 5 10 15

Arg

25 <210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 95

**Arg Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe**  
**1 5 10**

<210> 96

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 96

**Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys**  
**1 5 10 15**

10

<210> 97

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 97

**Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr**  
**1 5 10 15**

**Glu Glu Tyr**

<210> 98

20 <211> 59

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

25 <400> 98

ES 2 729 261 T3

Met Arg Pro Asp Phe Cys Leu Glu Pro Pro Tyr Thr Gly Pro Cys Val  
1 5 10 15

Ala Arg Ile Ile Arg Tyr Phe Tyr Asn Ala Lys Ala Gly Leu Cys Gln  
20 25 30

Thr Phe Val Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Lys Ser  
35 40 45

Ala Glu Asp Cys Met Arg Thr Cys Gly Gly Ala  
50 55

<210> 99

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 99

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Lys Glu Tyr

10 <210> 100

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 100

Arg Phe Lys Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Lys Asn Asn Tyr Leu Arg  
1 5 10 15

Leu Lys Tyr

<210> 101

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 101

ES 2 729 261 T3

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Lys Arg  
1 5 10 15

Ala Lys Tyr

<210> 102

<211> 35

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 102

Asn Ala Lys Ala Gly Leu Cys Gln Thr Phe Val Tyr Gly Gly Cys Leu  
1 5 10 15

Ala Lys Arg Asn Asn Phe Glu Ser Ala Glu Asp Cys Met Arg Thr Cys  
20 25 30

Gly Gly Ala  
35

10

<210> 103

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 103

Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn Asn Phe Lys Ser Ala Glu Asp  
1 5 10 15

Cys Met Arg Thr Cys Gly Gly Ala  
20

<210> 104

20 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 104

ES 2 729 261 T3

Gly Leu Cys Gln Thr Phe Val Tyr Gly Gly Cys Arg Ala Lys Arg Asn  
1 5 10 15

Asn Phe Lys Ser Ala Glu  
20

<210> 105

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 105

Leu Cys Gln Thr Phe Val Tyr Gly Gly Cys Glu Ala Lys Arg Asn Asn  
1 5 10 15

Phe Lys Ser Ala  
20

10

<210> 106

<211> 180

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 106

atgagaccag atttctgcct cgagccgccc tacactgggc cctgcaaagc tcgtatcatc 60

cgttacttct acaatgcaaa ggcaggcctg tgtcagacct tcgtatacgg cggtgcaga 120

gctaagcgta acaacttcaa atccgcggaa gactgcatgc gtacttgccg tgggtgcttag 180

<210> 107

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILACIÓN

<400> 107



ES 2 729 261 T3

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 108

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220><223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 108

Arg Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

10 <210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILACIÓN

20 <400> 109

Arg Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr

<210> 110

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILACIÓN

<400> 110

**Arg Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Arg Thr**  
**1 5 10 15**

**Glu Glu Tyr**

5 <210> 111

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 111

**Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Arg Thr**  
**1 5 10 15**

**Glu Glu Tyr**

<210> 112

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 112

**Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Arg Arg Asn Asn Phe Arg Thr**  
**1 5 10 15**

20 **Glu Glu Tyr**

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 113

ES 2 729 261 T3

Cys Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys  
1 5 10 15

Thr Glu Glu Tyr  
20

<210> 114

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 114

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Lys Arg Asn Asn Phe Lys Thr  
1 5 10 15

Glu Glu Tyr Cys  
20

10 <210> 115

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220><223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 115

Cys Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Arg Arg Asn Asn Phe Arg  
1 5 10 15

Thr Glu Glu Tyr  
20

<210> 116

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

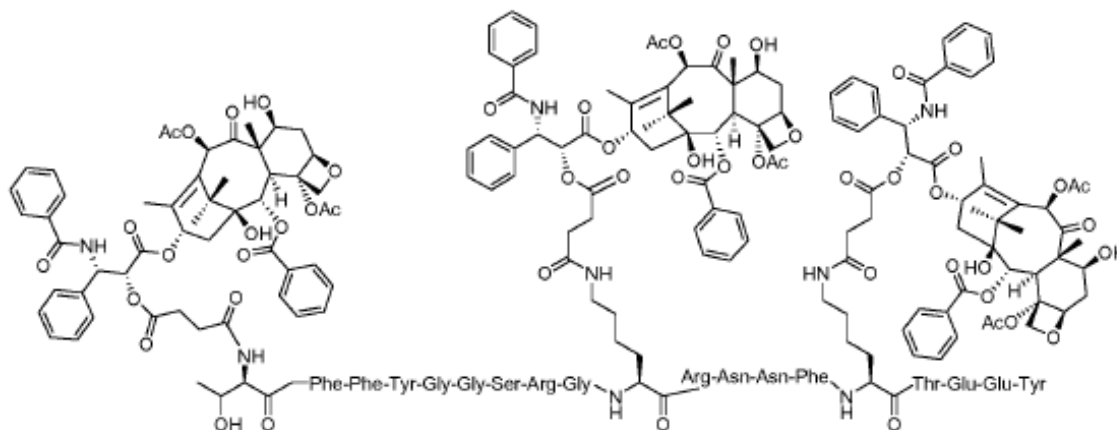
<400> 116

Thr Phe Phe Tyr Gly Gly Ser Arg Gly Arg Arg Asn Asn Phe Arg Thr  
1 5 10 15

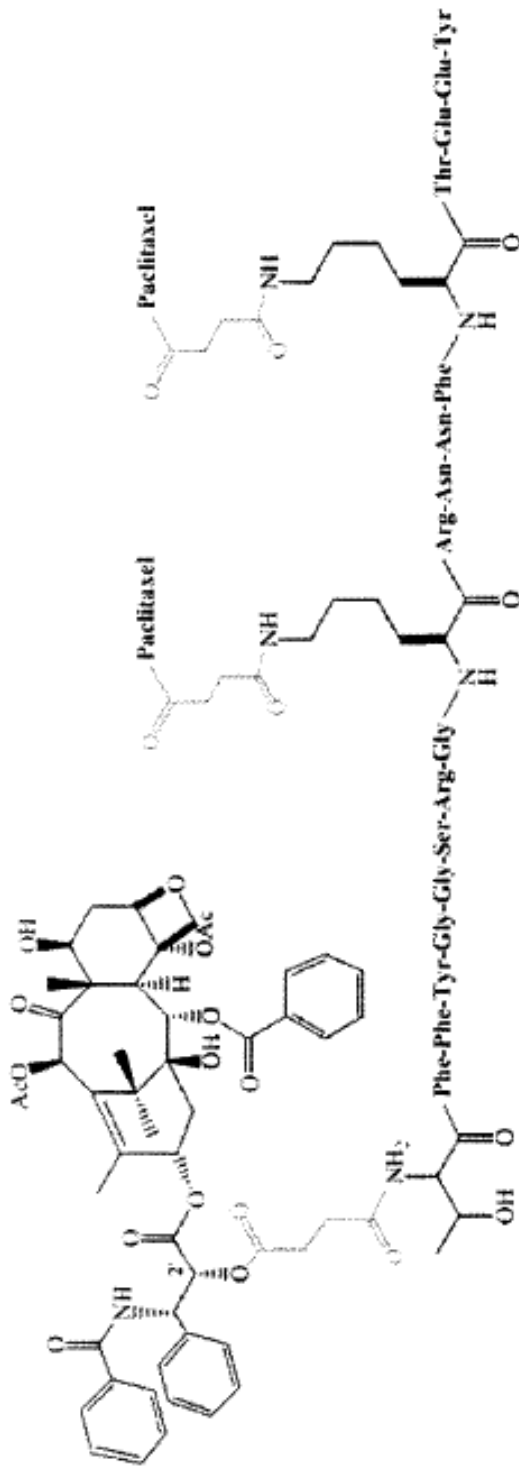
Glu Glu Tyr Cys  
20

## REIVINDICACIONES

1. Un conjugado para uso en el tratamiento de un paciente que tiene cáncer metastásico del ovario, en donde dicho cáncer es resistente a un tratamiento con taxano, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un conjugado que tiene la estructura:



- 5
2. El conjugado para uso de la reivindicación 1, en donde dicho taxano es paclitaxel o docetaxel.
3. El conjugado para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho conjugado se administra en una dosis de entre 100 mg/m<sup>2</sup> y 2000 mg/m<sup>2</sup>.
- 10 4. El conjugado para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho conjugado se administra en una dosis de entre 300 mg/m<sup>2</sup> y 1000 mg/m<sup>2</sup>.
5. El conjugado para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho conjugado se administra por vía intravenosa.
6. El conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho cáncer ha hecho metástasis en al menos una ubicación fuera del ovario y dicho método es eficaz para tratar dicha metástasis.
- 15 7. El conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho cáncer ha hecho metástasis en al menos una ubicación fuera del cerebro de dicho paciente, en donde dicho cáncer ha hecho metástasis fuera de la pelvis de dicho paciente, en donde dicho cáncer ha hecho metástasis al cerebro, pulmón, hígado o una combinación de los mismos, o en donde dicho cáncer se ha metastatizado en el sistema linfático.
8. El conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho cáncer comprende células determinadas como resistentes al fármaco.
- 20 9. El conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicha célula cancerosa expresa MDR1.
10. El conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicho método incluye además la administración de una segunda terapia contra el cáncer.
- 25 11. El conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicho paciente ha recibido previamente otro agente quimioterapéutico.
12. El conjugado para uso de la reivindicación 11, en donde dicho cáncer es resistente a dicho agente quimioterapéutico recibido previamente.
13. El conjugado para uso de la reivindicación 11 o 12, en donde dicho agente quimioterapéutico recibido previamente es un agente con base en platino o un agente alquilante.
- 30 14. El conjugado para uso de la reivindicación 13, en donde dicho agente a base de platino es carboplatino o cisplatino.
15. El conjugado para uso de la reivindicación 13 o 14, en donde dicho paciente recibió previamente una terapia combinada de carboplatino-paclitaxel.
16. El conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho cáncer es un carcinoma epitelial de ovario o adenocarcinoma de ovario, o una forma metastásica del mismo.



**TxIA n2 (3:1) conjugado (MWs=5106)  
ANG1005**

**Figura 1**

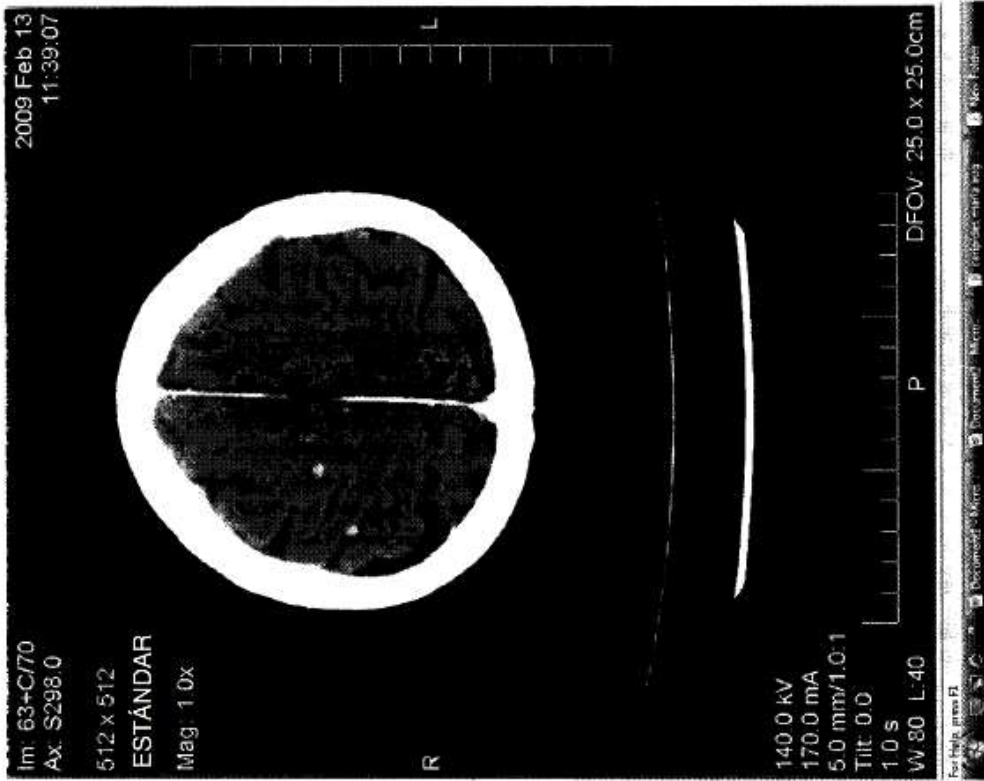


Figura 2B

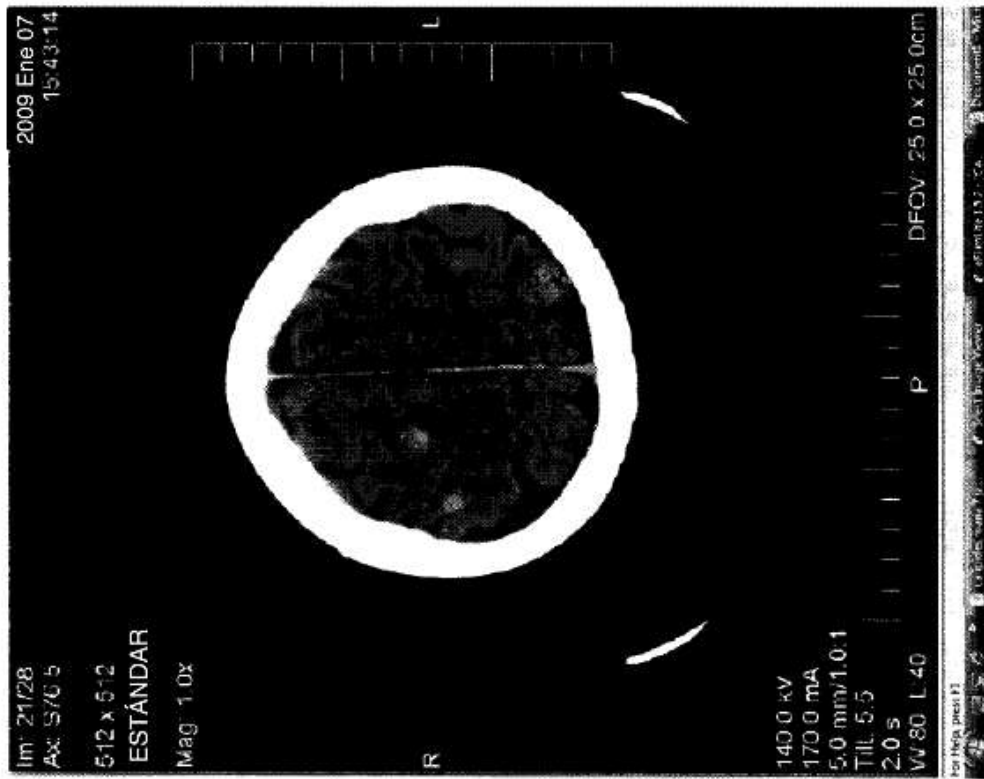


Figura 2A

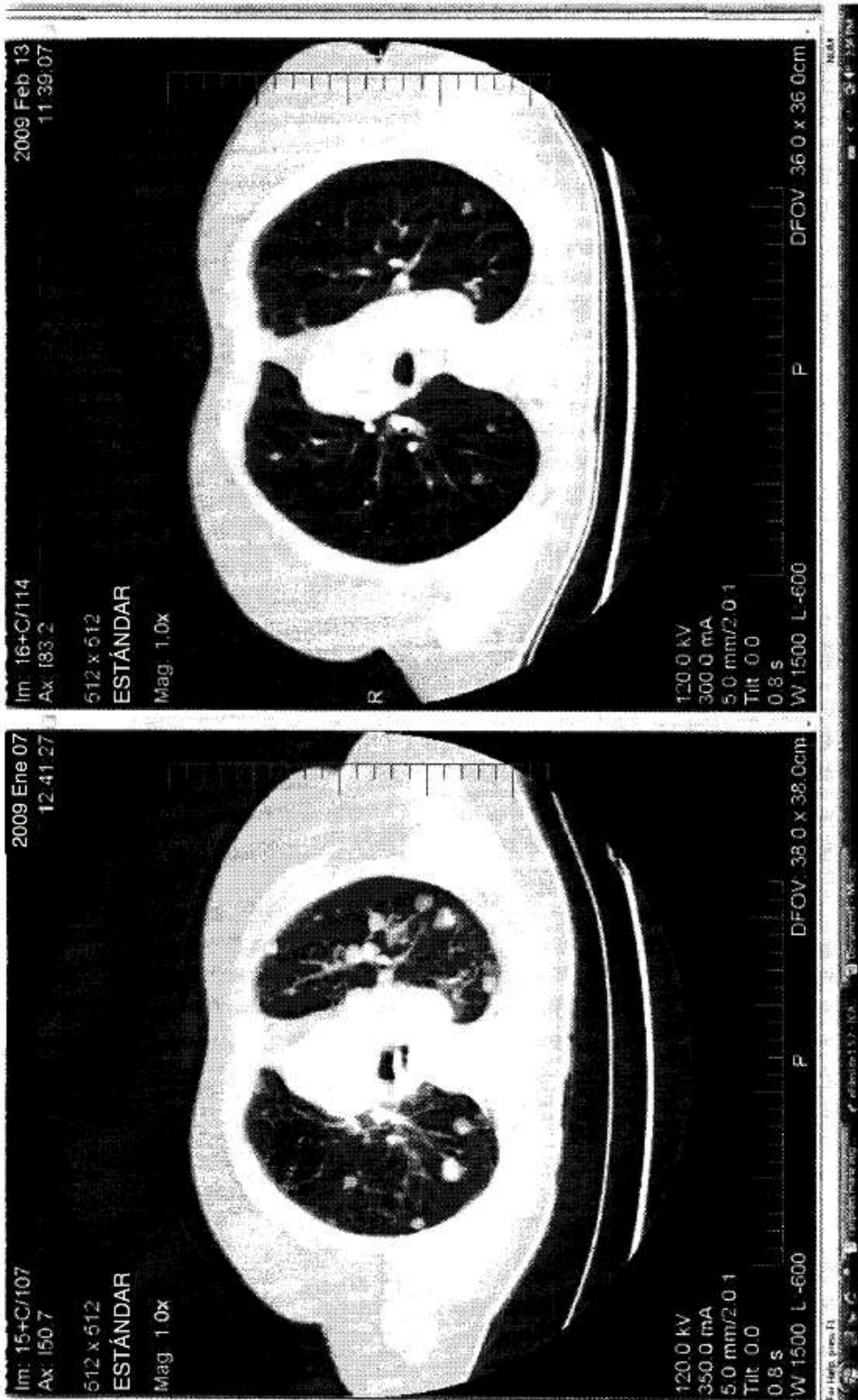


Figura 3A

Figura 3B



Figura 3D

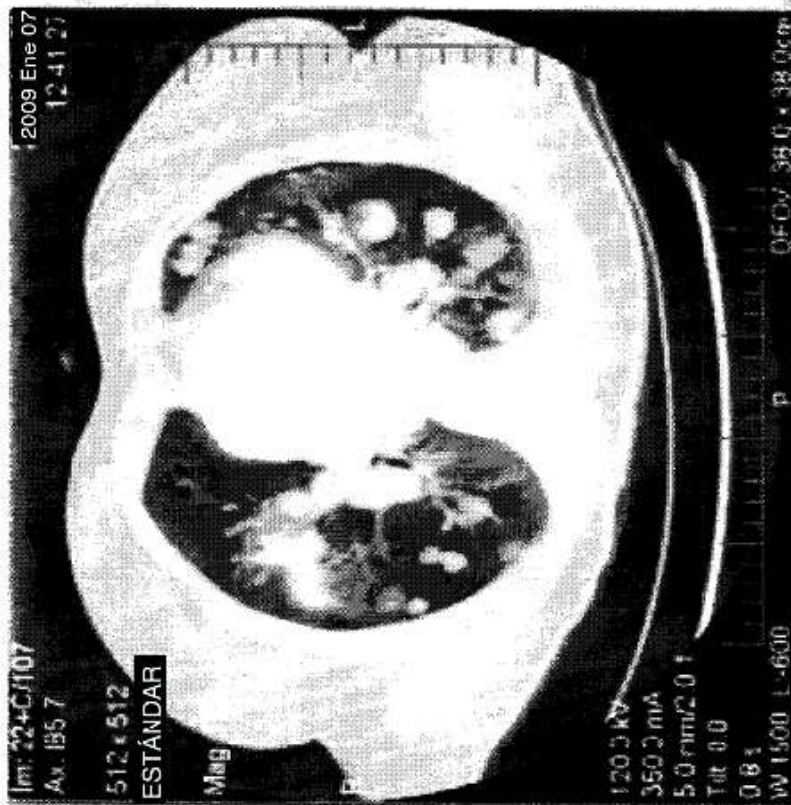


Figura 3C



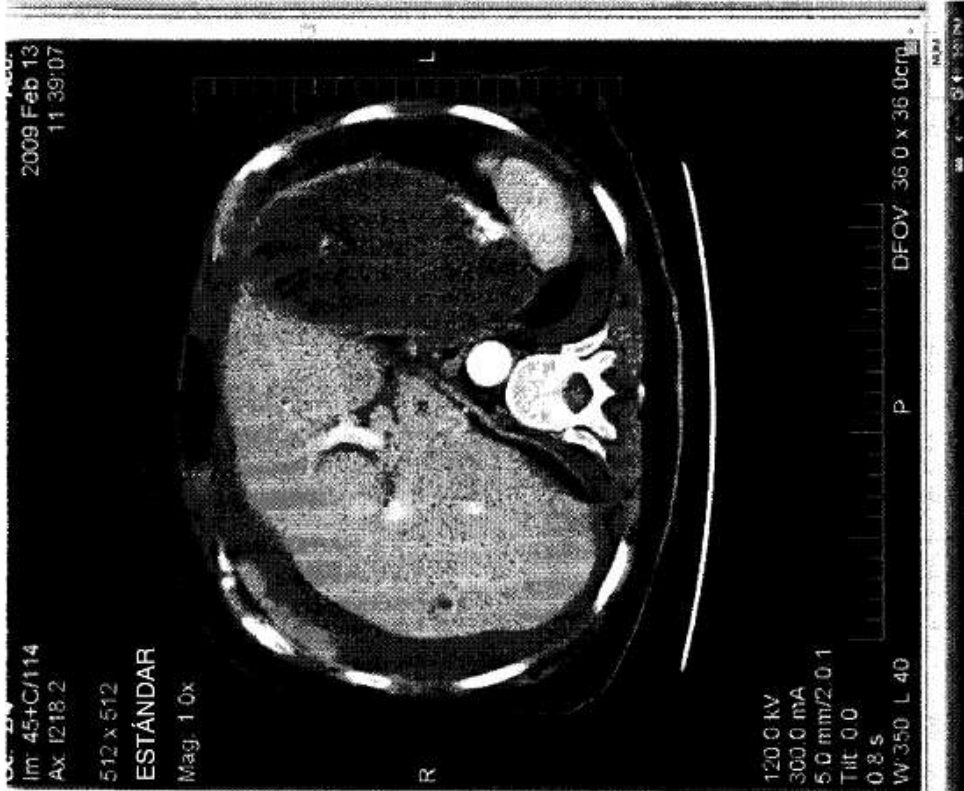


Figura 4B

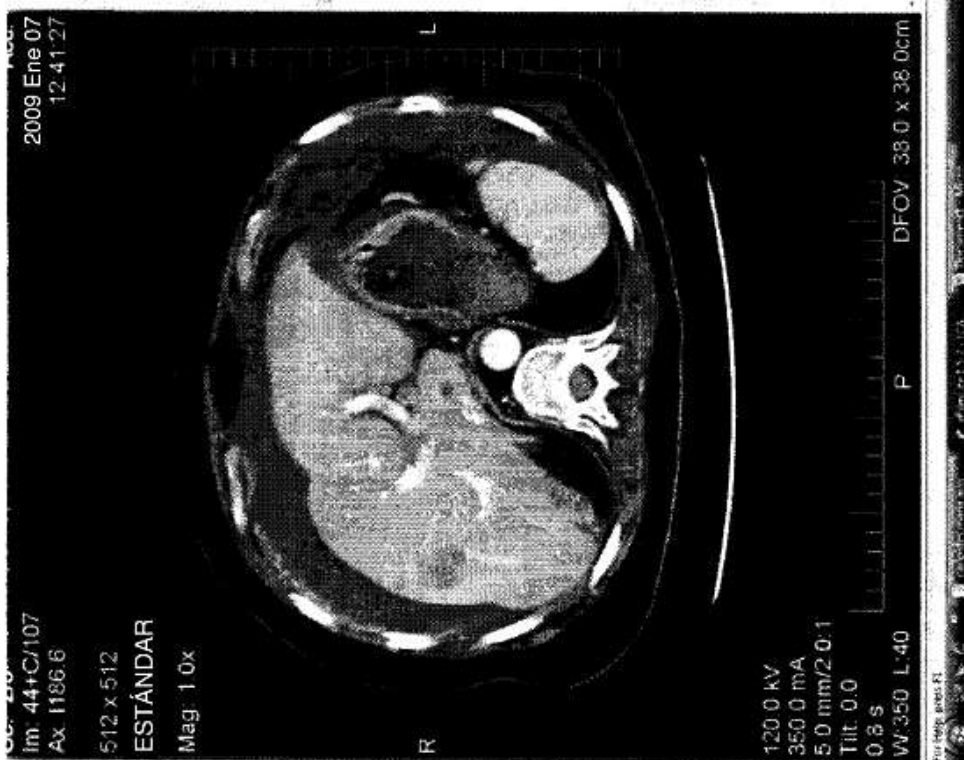


Figura 4A

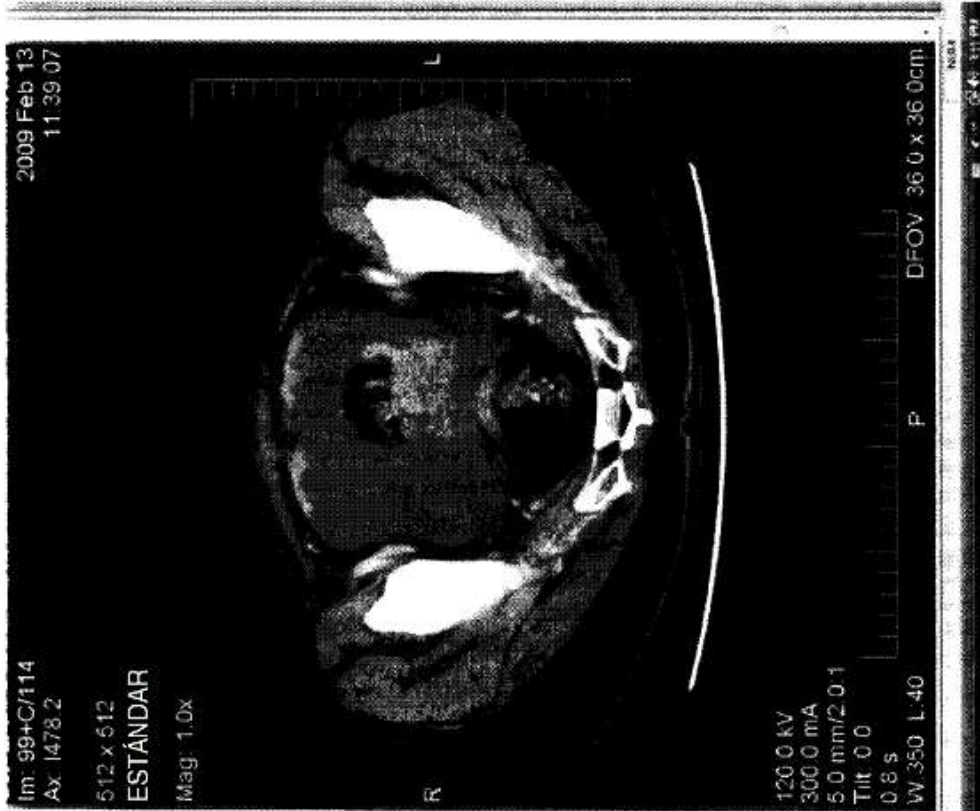


Figura 5B



Figura 5A

**[<sup>125</sup>I]ANG1005: Efecto con competencia de Angiopep-2**

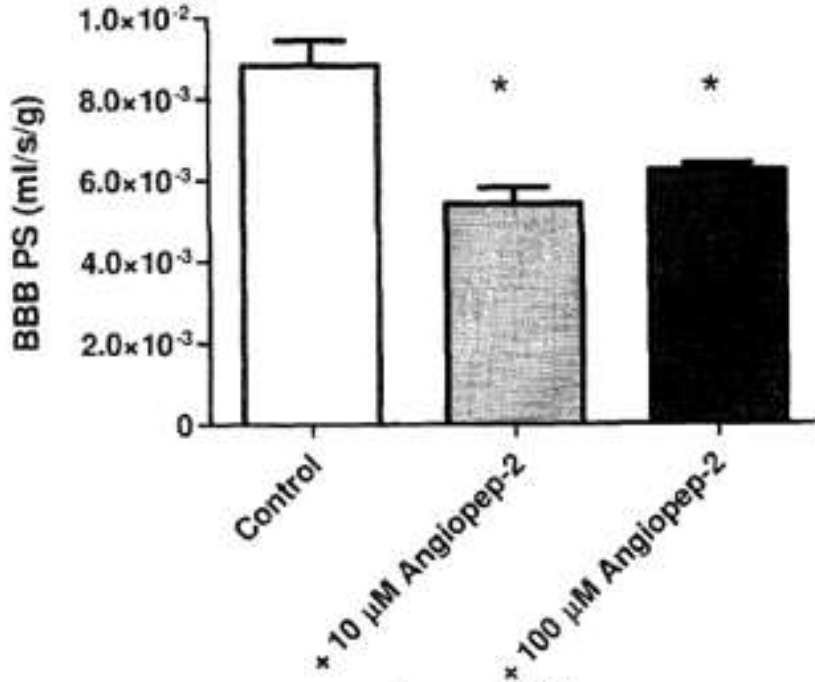


Figura 6A

**[<sup>125</sup>I]ANG1005: Inhibición con sustratos de LRP**

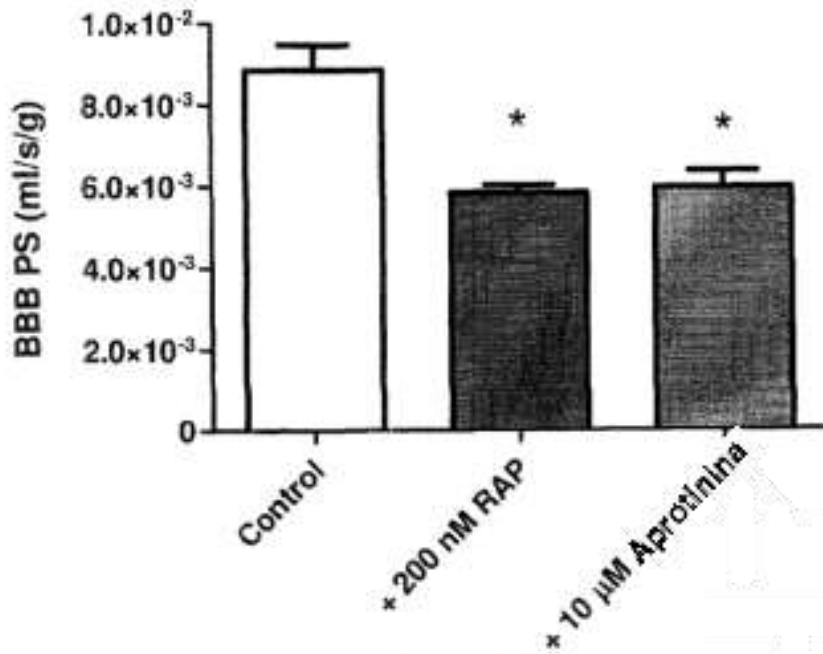
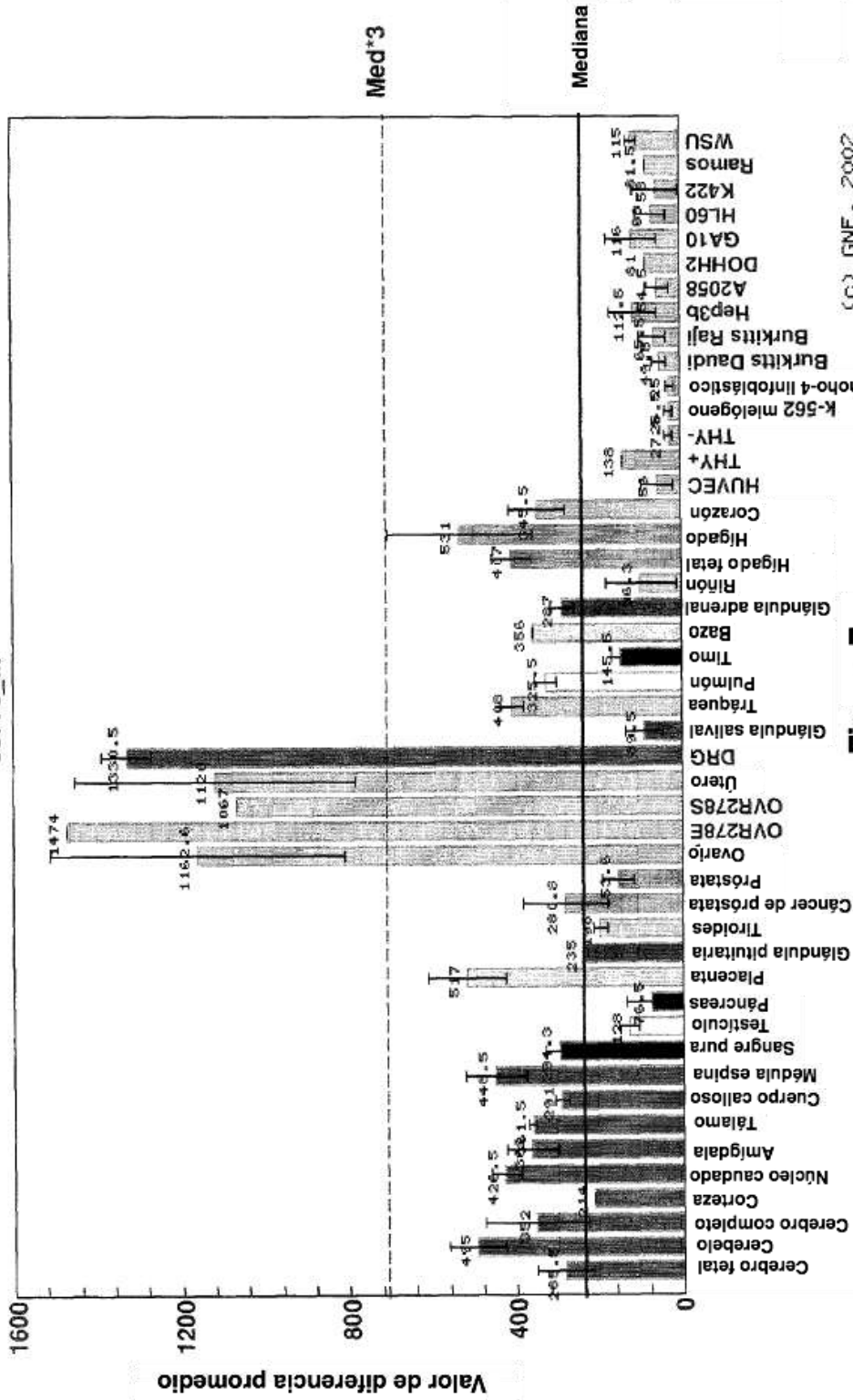


Figura 6B

Hs.89137  
LRP1

Proteína 1 relacionada con lipoproteína de baja densidad (receptor de alfa-2-macroglobulina)  
38775\_at



(C) GNF, 2002

Figura 7