

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 234**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7088** (2006.01)  
**A61K 38/00** (2006.01)  
**A61K 38/16** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 38/17** (2006.01)  
**A61K 31/51** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2014 PCT/US2014/059699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15054390**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2014 E 14851638 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3054959**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de cánceres fibróticos**

30 Prioridad:

**08.10.2013 US 201361888269 P**  
**13.05.2014 US 201461992807 P**  
**29.05.2014 US 201462004828 P**  
**29.05.2014 US 201462004836 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.09.2020**

73 Titular/es:

**PROMEDIOR INC. (100.0%)**  
**101 Hartwell Avenue**  
**Lexington, MA 02421-3125, US**

72 Inventor/es:

**BRUHN, SUZANNE;**  
**TREHU, ELIZABETH y**  
**LUPHER, MARK**

74 Agente/Representante:

**ILLESCAS TABOADA, Manuel**

**Observaciones:**

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

ES 2 784 234 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

Métodos para el tratamiento de cánceres fibróticos

5 **Antecedentes**

Determinados cánceres y afecciones proliferativas se caracterizan por el crecimiento de tejido conectivo denso dentro y alrededor de una neoplasia, reemplazando el tejido normal. Dichos cánceres fibróticos son difíciles de tratar porque a menudo los agentes quimioterapéuticos no pueden entrar en el denso estroma fibrótico que rodea las células cancerosas. En otros tipos de cáncer, tales como la mielofibrosis, el reemplazo de tejido orgánico sano por fibrosis produce una función orgánica inadecuada, que contribuye a los síntomas del cáncer. A pesar de los regímenes de tratamiento agresivos, la resistencia de los cánceres fibróticos a los agentes quimioterapéuticos ha dado como resultado un mal resultado clínico. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de los cánceres fibróticos.

15 **Sumario**

La presente invención queda definida por las reivindicaciones. Más detalladamente, la presente invención se refiere a un agonista de amiloide sérico P (SAP, siglas del inglés *serum amyloid P*) para su uso en el tratamiento de la mielofibrosis, o para mejorar la eficacia de un agente terapéutico contra el cáncer, en un paciente con mielofibrosis, en donde a dicho paciente se le debe administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho agonista de amiloide sérico P (SAP); en donde el agonista de SAP es un polipéptido de SAP; en donde el agonista de SAP debe administrarse una o más veces en una dosis de carga inicial durante una primera semana de administración, seguido de una vez cada una a cuatro semanas, y en donde cada administración del agonista de SAP es de 0,1-40 mg/kg.

En determinados aspectos, la divulgación también proporciona un método para el tratamiento de un cáncer fibrótico o para mejorar la eficacia de un agente terapéutico contra el cáncer en un paciente, que comprende, administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de amiloide sérico P (SAP).

En determinados aspectos, la divulgación proporciona un método para el tratamiento de un cáncer fibrótico o para mejorar la eficacia de un agente terapéutico contra el cáncer en un paciente, comprendiendo el método, administrar a dicho paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agonistas de SAP en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

El agonista de SAP puede seleccionarse de un anticuerpo anti-FcyRI, un anticuerpo anti-FcyRII, un anticuerpo anti-FcyRIII, un anticuerpo anti-FcyR entrecruzado, un anticuerpo IgG agregado, o un anticuerpo IgG entrecruzado.

El agonista de SAP puede seleccionarse de una molécula pequeña, un ácido nucleico o un polipéptido.

El agonista de SAP puede ser un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP humano glucosilado. Como ejemplo, el agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP humano glucosilado, tal como un polipéptido de SAP humano glucosilado que tiene glucosilación que difiere de la del SAP aislado de suero humano (p. ej., SAP humano que comprende una cadena de oligosacáridos ligada a N, en donde al menos una rama de la cadena de oligosacáridos termina con un residuo de ácido siálico ligado a  $\alpha 2,3$ ). El agonista de SAP puede ser SAP humano recombinante (por ejemplo, rhSAP). El agonista de SAP puede comprender el SAP humano recombinante también conocido en la técnica como PRM-151. Duffield (2010) Drug News & Perspectives, 23(5): 305-315. Opcionalmente, el rhSAP puede prepararse en células CHO o en otra línea celular adecuada. Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede comprender administrar el SAP humano recombinante conocido como PRM-151.

El agonista de SAP puede ser un polipéptido de SAP humano glucosilado que comprende una cadena de oligosacáridos ligada a N, en donde al menos una rama de la cadena de oligosacáridos termina con un residuo de ácido siálico ligado a  $\alpha 2,3$ . Todas las ramas sialiladas de la cadena de oligosacáridos pueden terminar con residuos de ácido siálico ligados a  $\alpha 2,3$ . La cadena de oligosacáridos puede carecer sustancialmente de residuos de ácido siálico ligados a  $\alpha 2,6$ . Como ejemplo, el agonista de SAP puede comprender dicho polipéptido de SAP humano glucosilado. El SAP humano glucosilado puede comprender SAP humano recombinante también denominado pentraxina-2 humana recombinante (hPTX-2), como se describe en Duffield y Lupher, Drug News & Perspectives 2010, 23 (5): 305-315.

El polipéptido de SAP puede comprender una secuencia de aminoácidos al menos 85 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. El polipéptido de SAP puede comprender una secuencia de aminoácidos al menos 95 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. El polipéptido de SAP puede ser un polipéptido de SAP glucosilado que tiene glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero. El polipéptido de SAP puede comprender cinco cadenas polipeptídicas, comprendiendo cada una de ellas una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 % (al menos 90 %, 95 %, 98 % o incluso 100 %) idéntica a la SEQ ID NO: 1.

El polipéptido de SAP puede ser una proteína de fusión que comprende un dominio de SAP y uno o más dominios heterólogos. El uno o más dominios heterólogos pueden mejorar uno o más de estabilidad *in vivo*, semivida *in vivo*, captación/administración, localización o distribución tisular, formación de complejos proteicos, y/o purificación.

- 5 El polipéptido de SAP puede comprender uno o más restos de aminoácidos modificados. El uno o más restos de aminoácidos modificados pueden comprender un aminoácido PEGilado, un aminoácido prenilado, un aminoácido acetilado, un aminoácido biotinilado y/o un aminoácido conjugado con un agente derivatizante orgánico.

- 10 El agonista de SAP puede administrarse mediante un modo seleccionado de: vía tópica, inyección, inyección intravenosa, inyección subcutánea, inhalación, liberación continua por depósito o bomba, o una combinación de los mismos.

El método puede comprender además administrar al paciente un agente terapéutico contra el cáncer (p. ej., un agente terapéutico adicional contra el cáncer).

- 15 El agente terapéutico contra el cáncer puede seleccionarse de: agentes quimioterapéuticos, agentes basados en anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, agentes inmunomoduladores, agentes biológicos y combinaciones de los mismos. Se puede coadministrar un único agente adicional o múltiples agentes adicionales o modalidades de tratamiento (a la vez o a diferentes momentos y/o a través de las mismas o diferentes vías de administración y/o con la misma o diferente pauta posológica). El tratamiento con el agonista de SAP puede mejorar la seguridad y/o eficacia y/o puede reducir uno o más efectos secundarios del agente terapéutico adicional contra el cáncer, en relación con los que se presentan cuando el agente terapéutico adicional contra el cáncer se administra sin el agonista de SAP. Antes de la adición del agonista de SAP, un paciente (el paciente que necesita tratamiento) puede ser insensible o resistente o refractario, o el paciente puede recibir un beneficio subóptimo o decreciente del tratamiento con el agente terapéutico contra el cáncer, y la adición de un agonista de SAP al régimen terapéutico puede hacer que aumente el beneficio clínico debido al agonista de SAP y/o puede mejorar la capacidad de respuesta del agente terapéutico adicional contra el cáncer. El tratamiento con el agonista de SAP puede ser tal que el agente terapéutico adicional contra el cáncer pueda administrarse a una dosis diferente a la recomendada cuando el agente terapéutico adicional contra el cáncer se administre solo, por ejemplo, el agente terapéutico contra el cáncer puede administrarse (o se administra) a una dosis más baja o a una dosis más alta. Esta diferencia de dosis se puede evaluar en relación con el régimen de un paciente específico o con la dosis recomendada o el intervalo de dosis. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido de SAP glucosilado que tiene glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero. La combinación de un agonista de SAP y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede estar indicada para una afección, población o subpoblación de pacientes para la cual no está indicada el agente terapéutico adicional contra el cáncer solo.
- 20  
25  
30  
35

- El agente quimioterapéutico puede seleccionarse, pero sin limitación, de: actinomicina D, aldesleucina, alitretinoína, ácido holo trans retinoico/ATRA, altretamina, amascrina, asparaginasa, azacitidina, azatioprina, bacilo de Calmette-Guerin/BCG, clorhidrato de bendamustina, bexaroteno, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, busulfán, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, clorambucilo, cisplatino/cisplatino, cladribina, ciclofosfamida/citofosfano, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina/daunomicina, denileucina diftotox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, goserelina, hidrocortisona, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, irinotecán CPT-11, lapatinib, lenalidomida, leuprolida, mecloretamina/clormetina/mustina/HN2, mercaptopurina, metotrexato, metilprednisolona, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, octreotida, oprelvekina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pegaspargasa, pegfilgrastim, interferón pegilado, pemetrexed, pentostatina, mostaza de fenilalanina, plicamicina/mitramicina, prednisona, prednisolona, procarbazona, raloxifeno, romiplostim, sargramostim, estreptozocina, , tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, talidomida, tioguanina, tiofosfoamida/tiotepa, tiotepa, clorhidrato de topotecán, toremifeno, tretinoína, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vorinostat, ácido zoledrónico y combinaciones de los mismos. El método puede comprender la administración del agonista de SAP y de un agente terapéutico adicional contra el cáncer, cuyo agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente quimioterapéutico, tal como un solo agente quimioterapéutico o una combinación de dos o más agentes quimioterapéuticos. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido SAP que tiene glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que tiene un cáncer que es refractario, insensible, o que responde de manera subóptima a la quimioterapia sola, y el método mejora la eficacia y/o la capacidad de respuesta a la quimioterapia. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que anteriormente ya haya obtenido un beneficio terapéutico solo con quimioterapia, pero para el cual el beneficio terapéutico del tratamiento solo con quimioterapia se ha estabilizado o sustancialmente estabilizado, o para el cual dicho tratamiento ya no es eficaz o su eficacia está disminuyendo. El paciente que lo necesita puede ser un paciente con cáncer de páncreas.
- 40  
45  
50  
55  
60

- El agente basado en anticuerpos puede seleccionarse, pero in limitación, de: alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, fresolimumab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, trastuzumab DM1 y combinaciones de los mismos. El método puede comprender la administración del agonista de SAP y de un agente terapéutico adicional contra el cáncer, cuyo agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente basado en anticuerpos. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido
- 65

de SAP, tal como un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido SAP que tiene glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que tiene un cáncer que es refractario, insensible, o que responde de manera subóptima al agente basado en anticuerpos en particular solo, y el método puede mejorar la eficacia y/o capacidad de respuesta a ese agente. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que anteriormente ya haya obtenido un beneficio terapéutico solo con el agente basado en anticuerpos, pero para el cual el beneficio terapéutico del tratamiento solo con el agente basado en anticuerpos se ha estabilizado o sustancialmente estabilizado, o para el cual dicho tratamiento ya no es eficaz o su eficacia está disminuyendo. La combinación está indicada para el tratamiento de pacientes para los cuales no está indicado el agente basado en anticuerpos solo.

El inhibidor de tirosina cinasa puede seleccionarse, pero sin limitación, de: axitinib, bafetinib, bosutinib, cediranib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, neratinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vatalanib y combinaciones de los mismos. El método puede comprender la administración del agonista de SAP y de un agente terapéutico adicional contra el cáncer, cuyo agente terapéutico adicional contra el cáncer es un inhibidor de tirosina cinasa. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido SAP que tiene glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que tiene un cáncer que es refractario, insensible, o que responde de manera subóptima al inhibidor de tirosina cinasa particular, y el método mejora la eficacia y/o capacidad de respuesta a ese agente. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que anteriormente ya haya obtenido un beneficio terapéutico solo con el inhibidor de tirosina cinasa, pero para el cual el beneficio terapéutico del tratamiento solo con el inhibidor de tirosina cinasa se ha estabilizado o sustancialmente estabilizado, o para el cual dicho tratamiento ya no es eficaz o su eficacia está disminuyendo. La combinación puede estar indicada para el tratamiento de pacientes para los cuales no está indicado el inhibidor de tirosina cinasa solo.

El agente inmunomodulador puede seleccionarse, pero sin limitación, de: talidomida, lenalidomida, pomalidomida, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, minociclina, azatioprina, tacrolimus, metilprednisolona, micofenolato de mofetilo, rapamicina, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), lactoferrina, poli AU, polil:poliC12U, poli-ICLC, imiquimod, resiquimod, dinucleótido CpG no metilado (CpG-ODN) e ipilimumab. El método puede comprender la administración del agonista de SAP y de un agente terapéutico adicional contra el cáncer, cuyo agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente inmunomodulador. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido SAP que tiene glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido SAP que tiene glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que tiene un cáncer que es refractario, insensible, o que responde de manera subóptima al inhibidor de tirosina cinasa particular, y el método mejora la eficacia y/o capacidad de respuesta a ese agente. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que anteriormente ya haya obtenido un beneficio terapéutico solo con el agente inmunomodulador, pero para el cual el beneficio terapéutico del tratamiento solo con el agente inmunomodulador se ha estabilizado o sustancialmente estabilizado, o para el cual dicho tratamiento ya no es eficaz o su eficacia está disminuyendo. La combinación puede estar indicada para el tratamiento de pacientes para los cuales no está indicado el agente inmunomodulador solo.

El inhibidor de tirosina cinasa puede ser un inhibidor de Janus cinasa seleccionado, pero sin limitación, de: AC-430, AZD1480, baricitinib, BMS-911453, CEP-33779, CYT387, GLPG-0634, INCB18424, lestaurtinib, LY2784544, NS-018, pacritinib, ruxolitinib, TG101348 (SAR302503), tofacitinib, VX-509, R-348, R723 y combinaciones de los mismos. El método puede comprender la administración del agonista de SAP y de un agente terapéutico adicional contra el cáncer, cuyo agente terapéutico adicional contra el cáncer es un inhibidor de Janus cinasa. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido SAP que tiene glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero. El inhibidor de Janus cinasa puede ser ruxolitinib. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP y el inhibidor de Janus cinasa comprende ruxolitinib. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que tiene un cáncer que es refractario, insensible, o que responde de manera subóptima al inhibidor de Janus cinasa particular, y el método mejora la eficacia y/o la capacidad de respuesta a ese agente. El paciente que necesita tratamiento puede ser un paciente que anteriormente ya haya obtenido un beneficio terapéutico solo con el inhibidor de Janus cinasa, pero para el cual el beneficio terapéutico del tratamiento solo con el inhibidor de Janus cinasa se ha estabilizado o sustancialmente estabilizado, o para el cual dicho tratamiento ya no es eficaz o su eficacia está disminuyendo. La combinación puede estar indicada para el tratamiento de pacientes para los cuales no está indicado el inhibidor de Janus cinasa solo. El cáncer puede ser mielofibrosis.

El agente biológico puede seleccionarse, pero sin limitación, de: IL-2, IL-3, eritropoyetina, G-CSF, filgrastim, interferón alfa, bortezumib y combinaciones de los mismos.

El agente terapéutico contra el cáncer puede seleccionarse, pero sin limitación, de: AB0024, AZD1480, AT-9283, BMS-911453, CYT387, everolimus, givinostat, imetelstat, lestaurtinib, LY2784544, NS-018, arsénico oral, pacritinib, panobinostat, peginterferón alfa-2a, pomalidomida, pracinostat, ruxolitinib, TAK-901 y TG101438 (SAR302503).

El agente terapéutico contra el cáncer puede ser ruxolitinib.

El paciente que necesita tratamiento puede ser uno no expuesto anteriormente y puede que no se haya tratado anteriormente con otro agente terapéutico contra el cáncer antes de comenzar el tratamiento con un agonista de SAP.

5 Una vez iniciada la terapia, ésta puede ser una monoterapia con un agonista de SAP o una politerapia con uno o más agentes terapéuticos adicionales contra el cáncer.

El agonista de SAP y el uno o más agentes activos adicionales (p. ej., el agente terapéutico adicional contra el cáncer) pueden formularse conjuntamente. El agonista de SAP y el uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse simultáneamente. El agonista de SAP y el uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse con un intervalo de tiempo entre ellos para producir efectos terapéuticos solapantes en el paciente. Cuando el agonista de SAP y el uno o más agentes activos adicionales se administran simultáneamente o con un intervalo de tiempo entre ellos para producir efectos terapéuticos solapantes, los agentes pueden administrarse por la misma, o diferente, vía de administración (p. ej., oral frente a infusión).

10  
15 El cáncer puede seleccionarse, pero sin limitación, de cáncer gástrico, cáncer de páncreas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricoleucemia, mieloma múltiple, meduloblastoma, leucemia mieloide y leucemia linfocítica aguda.

20 El cáncer puede ser mielofibrosis. La mielofibrosis puede ser mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial.

El cáncer puede ser cáncer de páncreas.

25 El tratamiento de cualquiera de lo anterior o posterior (p. ej., de cualquiera de los cánceres anteriores o posteriores) puede ser con monoterapia usando SAP, como se describe en el presente documento. El tratamiento de cualquiera de lo anterior o posterior (p. ej., de cualquiera de los cánceres anteriores o posteriores) puede ser con una politerapia que comprenda un agonista de SAP y un agente adicional contra el cáncer, como se describe en el presente documento. El sujeto que necesita tratamiento puede ser uno no expuesto anteriormente al tratamiento, y con tratamiento con un agonista de SAP, tal como un agonista de SAP que comprende un polipéptido de SAP, ya sea solo o en combinación con un agente adicional contra el cáncer, puede ser la primera terapia contra el cáncer recibida. El sujeto que necesita tratamiento puede haber tenido uno o más tratamientos anteriores con una terapia o terapias que no son con SAP. El sujeto puede haber recibido una o más terapias anteriores que no son con SAP y puede (i) no haber respondido o (ii) inicialmente haber respondido pero no pudo responder más o (iii) después de responder inicialmente, puede que ahora tenga una capacidad de respuesta que está disminuyendo. Independientemente de si el sujeto ha dejado de responder a un agente adicional contra el cáncer, la divulgación también puede contemplar la administración continua de ese agente contra el cáncer en combinación con un agonista de SAP, tal como un agonista de SAP como se describe en el presente documento.

40 El método puede comprender el tratamiento de un cáncer fibrótico, tal como el tratamiento de uno cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento, sin inducir o producir mielosupresión relacionada con el tratamiento. En otras palabras, los métodos de la presente divulgación pueden no inducir o producir un empeoramiento de la mielosupresión en comparación, por ejemplo, con lo observado antes de iniciar el tratamiento. La mielosupresión puede evaluarse según la terminología habitual de codificación de acontecimientos adversos (CTCAE, siglas del inglés *Common Terminology for Coding of Adverse Events*) en una escala de Grado 0 a Grado 5 (véase National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0, NCI, NIH, DHHS. 29 de mayo de 2009, publicación NIH n.º 09-7473). Como resultado del tratamiento, es posible que una o más medidas de mielosupresión, tal como anemia, puedan no deteriorarse (por ejemplo, a partir de un acontecimiento adverso de grado 3 a grado 4; de un acontecimiento adverso de grado 2 a grado 3).

50 El tratamiento con un agonista de SAP de la divulgación puede tener un perfil de seguridad que respalde su uso como monoterapia o politerapia.

55 El tratamiento puede comprender la administración del agonista de SAP según una pauta posológica, tal como cualquiera de las pautas posológicas descritas en el presente documento. La administración y/o la cantidad terapéuticamente eficaz puede entenderse en la técnica, que comprende la administración según una dosis y una pauta posológica eficaz para producir un beneficio terapéutico como se define en un protocolo de estudio clínico, información completa de la prescripción, el prospecto del investigador, o mejorando las medidas generalmente entendidas por los expertos en el campo, como beneficiosas para los pacientes con la enfermedad respectiva. El agonista de SAP, ya sea administrado solo o como parte de una politerapia, puede administrarse según una pauta posológica que proporciona administración menos de una vez por semana. Dicha dosificación menos frecuente puede producirse después de una fase de carga inicial en donde, por ejemplo, durante la primera semana de un ciclo de tratamiento, el agonista de SAP se administra varias veces.

65 El tratamiento puede mejorar la función orgánica (por ejemplo, la eficacia terapéutica comprende una mejoría en la función orgánica; el agonista de SAP se administra solo o en combinación y mejora la función orgánica). El órgano puede ser la médula ósea y la mejoría en la función orgánica se evalúa evaluando la mejoría en la hemoglobina y/o

las plaquetas (p. ej., la mejoría en una o ambas de estas mediciones demuestra una mejoría en la función orgánica; en el caso de las plaquetas, la mejoría en plaquetas se refiere al aumento de plaquetas en sujetos que presentan niveles bajos de plaquetas; en el caso de la hemoglobina, la mejoría en la hemoglobina se refiere al aumento de la hemoglobina en sujetos que presentan niveles bajos de hemoglobina). El tratamiento puede restablecer tejido normal, tal como disminuyendo la fibrosis (p. ej., la eficacia terapéutica comprende restablecer tejido normal). El restablecimiento de tejido normal puede evaluarse evaluando la fibrosis de la médula ósea.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama en cascada que representa el porcentaje de cambio en el tamaño del bazo en sujetos con bazo palpable a los que se hizo un seguimiento hasta el C6D29 (Ciclo 6, Día 29) o al final del estudio. El eje Y indica el porcentaje de cambio en el tamaño del bazo desde el inicio del estudio. Los sujetos evaluados se muestran en el eje X. Como resulta obvio en la figura 1, se observó una disminución del tamaño del bazo desde el inicio del estudio, incluso por encima de este período de tiempo, en al menos un paciente de cada grupo de tratamiento (p. ej., monoterapia y politerapia en dos pautas posológicas diferentes).

La figura 2 es un diagrama en cascada que representa el porcentaje de cambio en la TSS (siglas del inglés *Total Symptom Score*, puntuación total de síntomas) del MPN-SAF (siglas del inglés *Myeloproliferative Neoplasms - Symptom Assessment Form*, formulario de evaluación de síntomas de neoplasias mieloproliferativas) en sujetos en los que se hizo un seguimiento hasta el C6D29 (Ciclo 6, Día 29) o al final del estudio. El eje Y indica el porcentaje de cambio en la TSS del MPN-SAF desde el inicio del estudio. Los sujetos evaluados se muestran en el eje X. Como resulta obvio en la figura 2, en al menos un paciente de cada grupo de tratamiento (p. ej., monoterapia y politerapia con dos pautas posológicas diferentes), se observó una mejoría en la evaluación clínica con respecto al inicio del estudio, incluso por encima de este período de tiempo.

La figura 3 muestra gráficos de dispersión con líneas de tendencia que representan (A) la respuesta de hemoglobina, (B) la respuesta plaquetaria, (C) la respuesta de la puntuación total de síntomas (TSS) del MPN-SAF y (D) la respuesta del tamaño del bazo en el paciente 101-005 a lo largo de 24-30 semanas de tratamiento con PRM-151 como monoterapia. Durante el tratamiento, este paciente presentó un aumento en la hemoglobina y las plaquetas y una disminución en la puntuación TSS del MPN-SAF y el tamaño del bazo, según lo evaluado durante el período indicado.

La figura 4A muestra la tinción con reticulina de biopsias de médula ósea del paciente 101-005 al inicio del estudio (panel izquierdo de 4A) y después de tres meses de tratamiento con PRM-151 como monoterapia (panel derecho de 4A). A lo largo del tratamiento, este paciente presentó una disminución en la fibrosis de la médula ósea del grado 2 al grado 0, según lo evaluado en estos dos momentos. La figura 4B muestra la tinción con reticulina de biopsias de médula ósea del paciente 108-003 al inicio del estudio (panel izquierdo de 4B), después de tres meses de tratamiento con PRM-151 (panel central de 4B) y después de 6 meses de tratamiento con PRM-151 (panel derecho de 4B). A lo largo del tratamiento, este paciente presentó una disminución en la fibrosis de la médula ósea del grado 3 al grado 2 y después del grado 2 al grado 1, según lo evaluado en estos tres momentos.

### Descripción detallada

#### Generalidades

La presente invención queda definida por las reivindicaciones. De manera más general, en el presente documento se proporcionan regímenes terapéuticos para tratar cánceres fibróticos y fibrosis asociada a cáncer usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP, como agente solo, o en combinación con un agente terapéutico contra el cáncer.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que un polipéptido de SAP o agonista de SAP puede tratar eficazmente algunos cánceres fibróticos como un solo agente, y que puede explicarse una combinación de estrategias para tratar algunos cánceres fibróticos. Diversos cánceres y afecciones proliferativas se caracterizan por la presencia de tejido fibrótico denso. La presente invención se basa en el descubrimiento de que puede explicarse una combinación de estrategias para tratar los cánceres fibróticos y la fibrosis asociada al cáncer. Un objetivo de la intervención terapéutica es impedir o reducir la acumulación excesiva de tejido fibrótico, para permitir que el agente terapéutico contra el cáncer acceda a las células cancerosas. Otro objetivo de la intervención terapéutica es restablecer la función orgánica normal impidiendo o reduciendo el exceso de tejido fibrótico.

La regulación de acontecimientos que conducen a la fibrosis implica al menos dos acontecimientos principales. Uno es la proliferación y diferenciación de fibrocitos. Los fibrocitos son una población distinta de células similares a fibroblastos que proceden de monocitos de sangre periférica que normalmente entran en sitios de lesión tisular para promover la angiogénesis y la cicatrización de heridas. Los fibrocitos son importantes en la formación de tumores, particularmente en tejido estromal en tumores. Los fibrocitos se diferencian de los monocitos CD14+ de sangre periférica, y pueden diferenciarse de otras células CMNSP (células mononucleares de sangre periférica). La presencia de SAP, IL-12, laminina-1, anticuerpos anti-FcyR, IgG entrecruzada y/o IgG agregada, puede inhibir o al menos retrasar parcialmente este proceso.

El segundo acontecimiento importante es la formación y el mantenimiento del tejido fibrótico. El tejido fibrótico puede formarse y mantenerse mediante la diferenciación de monocitos en fibrocitos, fibroblastos, macrófagos o miofibroblastos, el reclutamiento y la proliferación de células de fibroblastos, la formación de nueva matriz extracelular y el crecimiento de nuevo tejido vascular. En fibrosis patológica, tal como después de inflamación crónica, lesión, neoplasia maligna o fibrosis idiopática, es este exceso de tejido fibrótico el que puede provocar daños y destrucción tisular.

Recientemente, se ha sugerido que el amiloide sérico P (SAP) o la pentraxina-2 (PTX-2) pueden usarse como agentes terapéuticos para tratar diversos trastornos, incluyendo trastornos relacionados con fibrosis, trastornos de hipersensibilidad, trastornos autoinmunitarios, mucositis y trastornos inflamatorios tales como los causados por infección microbiana. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N.º 8.247.370 y 8.497.243 y las solicitudes de patente de Estados Unidos N.º 12/720.845 y 12/720.847. La unión de SAP a FcyR proporciona una señal inhibitoria para los fibrocitos, precursores de fibrocitos, precursores de miofibroblastos y/o diferenciación de precursores de monocitos hematopoyéticos. El uso de SAP y de agonistas de SAP como tratamiento terapéutico para la fibrosis se describe en las patentes de Estados Unidos N.º 7.763.256 y 8.247.370. En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el método puede comprender la administración de SAP, tal como SAP que comprende un polipéptido SAP (véanse los ejemplos). El SAP puede ser SAP humano recombinante, también conocido como pentraxina-2 humana recombinante, tal como SAP recombinante humano producido en células CHO. El polipéptido de SAP puede comprender un polipéptido de SAP humano, tal como un polipéptido de SAP humano que tiene glucosilación que difiere de la del SAP purificado de suero humano.

La presente divulgación proporciona métodos para tratar cánceres fibróticos o fibrosis asociada a cáncer. El método generalmente implica administrar una cantidad eficaz de un agente antifibrótico tal como un polipéptido de SAP o agonista de SAP, como agente único, o en combinación con una cantidad eficaz de un agente terapéutico contra el cáncer. El polipéptido de SAP o el agonista de SAP y el agente terapéutico contra el cáncer pueden dirigirse a diferentes poblaciones celulares. Por ejemplo, el polipéptido de SAP o el agonista de SAP puede dirigirse a células implicadas en la regulación de la fibrosis, mientras que el agente terapéutico contra el cáncer se dirige a células cancerosas. Estos componentes pueden formularse o administrarse como una composición combinada, o pueden administrarse por separado y/o administrarse independientemente, por ejemplo, sistémicamente o en uno o más lugares diana. Los métodos incluyen métodos para tratar fibrosis asociada a cáncer o cánceres fibróticos (p. ej., cánceres fibróticos tales como mielofibrosis, cánceres de mama, útero, páncreas o colon, incluyendo fibroides, fibroma, fibroadenomas y fibrosarcomas).

Una cantidad eficaz de un polipéptido de SAP o agonista de SAP puede ser una cantidad que, cuando se administra sola o en politerapia, es eficaz para reducir la fibrosis al menos aproximadamente un 10 %, y más preferentemente al menos aproximadamente un 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, o incluso al menos aproximadamente un 50 %, o mayor, en comparación con el grado de fibrosis en el individuo antes del tratamiento con el polipéptido de SAP o agonista de SAP. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede ser SAP que comprende un polipéptido de SAP, y se administra según una pauta posológica, y cuando se administra solo o en una politerapia, es eficaz para reducir la fibrosis al menos aproximadamente un 10 %, y más preferentemente al menos aproximadamente un 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, o incluso al menos aproximadamente un 50 %, o mayor, en comparación con el grado de fibrosis en el individuo antes del tratamiento con SAP.

En el presente documento también se proporcionan métodos que implican administrar una combinación sinérgica de un polipéptido de SAP o agonista de SAP y un agente terapéutico contra el cáncer. Como se usa en el presente documento, una "combinación sinérgica" de un polipéptido de SAP o un agonista de SAP y un agente terapéutico contra el cáncer es una dosificación combinada que es más eficaz en el tratamiento terapéutico o profiláctico que la mejoría incremental en el resultado del tratamiento que podría predecirse o esperarse a partir de una combinación simplemente aditiva de (i) el beneficio terapéutico o profiláctico de un polipéptido de SAP o agonista de SAP cuando se administra a la misma dosificación que una monoterapia y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del agente contra el cáncer cuando se administra a la misma dosificación que una monoterapia.

En un ejemplo del presente documento, se muestra que la administración de un polipéptido de SAP o agonista de SAP, el agonista de SAP comprende un polipéptido de SAP glucosilado (por ejemplo, SAP que comprende un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido de SAP glucosilado que tiene glucosilación que difiere de la del SAP purificado de suero humano; SAP humano recombinante, tal como pentraxina-2 humana recombinante o PRM-151), produjo mejora de los síntomas del cáncer fibrótico (por ejemplo, mielofibrosis), hallazgos físicos y anomalías en el hemograma, incluyendo anemia, trombocitopenia, trombocitosis y leucocitosis en relación con los niveles iniciales al inicio de la terapia. También se muestra que la administración de una combinación de un polipéptido de SAP o agonista de SAP, tal como un agonista de SAP que comprende un polipéptido de SAP glucosilado (por ejemplo, SAP que comprende un polipéptido de SAP glucosilado, tal como un polipéptido de SAP glucosilado que tiene glucosilación que difiere de la del SAP purificado de suero humano; SAP humano recombinante, tal como pentraxina-2 humana recombinante o PRM-151), y un agente terapéutico contra el cáncer (por ejemplo, un inhibidor de Jak cinasa, tal como ruxolitinib) produjo una mejora de los síntomas de cáncer fibrótico (por ejemplo, mielofibrosis), esplenomegalia y anomalías en el hemograma, incluyendo anemia, trombocitopenia, trombocitosis y leucocitosis, en relación con los niveles iniciales. Los métodos de la divulgación también se basan en el hallazgo de que un polipéptido

de SAP o agonista de SAP de la divulgación fue bien tolerado tanto solo como en combinación con otro agente terapéutico contra el cáncer, sin pruebas de mielosupresión clínicamente significativa inducida o relacionada con el tratamiento con SAP (p. ej., sin pruebas de mielosupresión relacionada con el tratamiento). De hecho, después del tratamiento pueden obtenerse mejoras en las medidas indicativas de mielosupresión, tal como anemia. La politerapia no solo fue eficaz, sino que fue adecuada para pacientes para quienes los beneficios del agente terapéutico adicional contra el cáncer habían comenzado a disminuir. Además, la politerapia también produjo una mejoría en algunos de los efectos secundarios que a menudo se presentan en los pacientes tratados solo con el agente terapéutico contra el cáncer. En este caso, en pacientes que antes de la adición de SAP a su régimen terapéutico se estaban tratando con ruxolitinib (un inhibidor de Janus cinasa), se observaron mejoras en anemia y trombocitopenia, según lo evaluado por el aumento de los niveles de hemoglobina y número de plaquetas, en relación con los efectos secundarios que se presentan en esos pacientes antes de la adición de SAP (p. ej., con respecto al tratamiento solo con inhibidor de Janus cinasa). Estos resultados no solo demuestran la eficacia de SAP como monoterapia o como politerapia para un cáncer fibrótico, sino también el uso de SAP para ampliar la ventana terapéutica y la población de pacientes para otros agentes terapéuticos, para proporcionar modalidades de tratamiento para pacientes y subpoblaciones de pacientes para quienes los tratamientos disponibles fracasaron o son inadecuados, y para mejorar el perfil de seguridad de las terapias disponibles al mismo tiempo que tiene eficacia terapéutica. Además, en el presente documento se muestra que la administración de un polipéptido de SAP o agonista de SAP, tal como SAP que comprende un polipéptido de SAP glucosilado, como agente único o como parte de una politerapia, produjo una disminución de la fibrosis orgánica, que conduce al restablecimiento de la función orgánica y a mejorar los síntomas del cáncer fibrótico. La capacidad de SAP para dirigirse con precisión a la patología fibrótica fundamental valida su amplio potencial para tratar e invertir la fibrosis en una amplia gama de cánceres fibróticos.

### Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la técnica. Generalmente, la nomenclatura y los procedimientos de laboratorio que se utilizan en el presente documento, en cultivo celular, genética molecular, química orgánica y química e hibridación de ácidos nucleicos, es la habitual y la que conocen bien los expertos en la técnica. Para la síntesis de ácidos nucleicos y péptidos se utilizan técnicas estándar. Las técnicas y procedimientos se realizan generalmente según métodos convencionales de la técnica y varias referencias generales (p. ej., Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2ª ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.), que se proporcionan a lo largo de este documento.

En el presente documento, los artículos "un" y "uno(a)" se usan para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. Como ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa más o menos el 10 % del valor numérico del número que se está utilizando. Por lo tanto, aproximadamente 50 % significa el intervalo de 45 %-55 %.

Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente" significa que es, en gran medida, pero no totalmente, lo que se especifica. Por ejemplo, la expresión "sustancialmente similar" con respecto a una secuencia de nucleótidos indica que la secuencia es, en gran medida, idéntica a otra secuencia notificada para la misma proteína o péptido; sin embargo, la secuencia de nucleótidos puede incluir cualquier diversidad de variaciones o mutaciones que no afecten a la estructura o función de la proteína resultante.

Cuando la expresión "administración" se usa junto con un agente terapéutico, significa administrar un agente terapéutico directamente en un tejido diana, o sobre el mismo, o administrar un agente terapéutico a un paciente, donde el agente terapéutico repercute positivamente en el tejido al que está dirigido. Por tanto, como se usa en el presente documento, cuando la expresión "administración" se usa junto con un polipéptido de SAP o un agonista de SAP, ésta puede incluir, pero sin limitación, proporcionar un polipéptido de SAP o agonista de SAP a un sujeto por vía sistémica, por ejemplo, inyección intravenosa (que puede ser, p. ej., infusión intravenosa), por lo que el agente terapéutico alcanza el tejido diana. La "administración" de una composición puede realizarse, por ejemplo, mediante inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intralesional, administración oral, administración tópica, o mediante estos métodos en combinación con otras técnicas conocidas. Dichas técnicas de combinación incluyen calor, radiación, ultrasonido y el uso de agentes de suministro. Cuando se administra más de un agente terapéutico diferente, los agentes pueden administrarse por las mismas o diferentes vías de administración y/o a la vez o en diferentes momentos. Como se entiende en la técnica, un agente puede administrarse según una pauta posológica.

Cuando la expresión "proporcionar" se usa junto con un agente terapéutico, significa administrar un agente terapéutico directamente en un tejido diana, o sobre el mismo, o administrar un agente terapéutico a un paciente, donde el agente terapéutico repercute positivamente en el tejido al que está dirigido.

El término "mejora" se usa para transmitir que la presente divulgación cambia las características y/o los atributos físicos del tejido al que se está proporcionando, aplicando o administrando. El término "mejora" también puede usarse junto con una patología, de tal manera que cuando una patología se "mejora", los síntomas o las características físicas

asociadas a la patología disminuyen, se reducen o eliminan.

Como se usa en el presente documento, "aislado" significa alterado o extraído del estado natural a través de la intervención humana. Por ejemplo, el SAP que está presente de manera natural en un animal vivo no está "aislado" pero un polipéptido de SAP sintético, o un polipéptido de SAP parcial o completamente separado de los materiales con lo que coexiste de su estado natural está "aislado". Un polipéptido de SAP aislado puede existir en forma sustancialmente purificada, o puede existir en un entorno no nativo tal como, por ejemplo, una célula en la cual se ha suministrado el polipéptido de SAP.

Los términos "mimético" "péptido mimético" y "peptidomimético" se usan indistintamente en el presente documento, y generalmente se refieren a un péptido, a un péptido parcial o a una molécula no peptídica que imita la estructura de unión terciaria o la actividad de un dominio funcional de proteína o péptido nativo seleccionado (por ejemplo, motivo de unión o sitio activo). Estos péptidos miméticos incluyen péptidos modificados de manera recombinante o química, así como agentes no peptídicos tales como miméticos de fármacos de molécula pequeña, como se describe con detalle más adelante.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido nucleico" se refiere a un polinucleótido, tal como ácido desoxirribonucleico (ADN), y cuando sea adecuado, a un ácido ribonucleico (ARN). También debe entenderse que la expresión incluye, como equivalentes, análogos de ARN o ADN creados a partir de análogos de nucleótidos, y, según sea aplicable al aspecto que se esté describiendo, de un polinucleótido monocatenario (tal como en sentido o antisentido) y bicatenario.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o la circunstancia que se describe posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no.

En el presente documento, los términos "péptido", "proteínas" y "polipéptidos" se usan indistintamente. La expresión "proteína purificada" se refiere a una preparación de una o más proteínas que están, preferentemente, aisladas o que, de otra manera, carecen sustancialmente de otras proteínas que están normalmente asociadas con la proteína o proteínas en una célula o lisado celular. La expresión "carece sustancialmente de otras proteínas celulares" o "carece sustancialmente de otras proteínas contaminantes" se define como que abarca preparaciones individuales de cada una de las proteínas que comprenden menos del 20 % (en peso seco) de proteína contaminante, y preferentemente, que comprenden menos del 5 % de proteína contaminante. Como se sabe bien en la técnica, las formas funcionales de cada una de las proteínas pueden prepararse como preparaciones purificadas usando un gen clonado. Por "purificada", se entiende que la molécula indicada está presente en ausencia sustancial de otras macromoléculas biológicas, tales como otras proteínas (particularmente otras proteínas que pueden enmascarar disminuir, confundir o alterar sustancialmente las características de las proteínas componentes como preparaciones purificadas o su función en la mezcla reconstituida del sujeto). El término "purificado", como se usa en el presente documento, significa preferentemente al menos 80 % en peso seco, más preferentemente en el intervalo de 85 % en peso, más preferentemente de 95-99 % en peso, y lo más preferentemente al menos 99,8 % en peso, de macromoléculas biológicas del mismo tipo presente (aunque también puede haber agua, tampones y otras moléculas pequeñas, especialmente moléculas que tienen un peso molecular menor de 5000). El término "puro", como se usa en el presente documento, tiene, preferentemente, los mismos límites numéricos que el término "purificado" comentado en líneas anteriores.

Por "farmacéuticamente aceptable", "fisiológicamente tolerable", y variaciones gramaticales de estas expresiones, dado que se refieren a composiciones, vehículos, diluyentes y reactivos u otros principios de la formulación, puede usarse indistintamente e indicar que los materiales pueden administrarse sin producir efectos fisiológicos no deseables tales como náuseas, mareos, erupciones, malestar gástrico u otros efectos nocivos, a su receptor.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición de ácidos y de bases. "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente, o de otra manera indeseables y están formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos pueden seleccionarse de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales, ésteres, amidas y profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a esas sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, amidas y profármacos de los compuestos que, dentro del ámbito del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, en consonancia con una relación razonable entre beneficio/riesgo y que son eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas,

cuando sea posible, de los compuestos de la divulgación.

Como se usa en el presente documento, el término "terapéutico" significa un agente utilizado para tratar, combatir, recuperar, impedir o mejorar una afección o enfermedad no deseada de un paciente. En parte, los aspectos de la presente divulgación están dirigidos al tratamiento del cáncer, a enfermedades mieloproliferativas o a la proliferación aberrante de células.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de una composición es una cantidad predeterminada calculada para obtener el resultado deseado. La actividad contemplada por los presentes métodos incluye tratamiento médico terapéutico y/o profiláctico, según sea apropiado. La dosis específica de un compuesto administrado según esta divulgación para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos, por supuesto, está determinada por las circunstancias particulares entorno al caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración y la afección a tratar. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta divulgación es normalmente una cantidad tal que es suficiente cuando se administra en una composición de excipiente fisiológicamente tolerable. Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden administrarse según una pauta posológica.

Los oligosacáridos "ligados a N" son aquellos oligosacáridos que están ligados a un esqueleto peptídico a través de asparagina, mediante un enlace de asparagina-N-acetilglucosamina. Los oligosacáridos ligados a N también se denominan "N-glucanos". Los oligosacáridos ligados a N de origen natural, tienen un núcleo de pentasacárido común de  $\text{Man}[(\alpha 1,6-)(\text{Man}(\alpha 1,3))-\text{Man}(\beta 1,4)-\text{GlcNAc}(\beta 1,4)-\text{GlcNAc}(\beta 1,N)]$ . Difieren en la presencia y en el número de ramas (también denominadas antenas) de azúcares periféricos tales como la N-acetilglucosamina, galactosa, N-acetilgalactosamina, fucosa y ácido siálico. Opcionalmente, esta estructura también puede contener una molécula de fucosa y/o una molécula de xilosa núcleo.

La expresión "ácido siálico" se refiere a cualquier miembro de una familia de azúcares carboxilados de nueve carbonos. El miembro más común de la familia del ácido siálico es el ácido N-acetil-neuramínico (a menudo abreviado como Neu5Ac, NeuAc o NANA). Un segundo miembro de la familia es el ácido N-glicolil-neuramínico (Neu5Gc o NeuGc), en donde el grupo N-acetilo de NeuAc está hidroxilado. Un tercer miembro de la familia del ácido siálico es el ácido 2-ceto-3-desoxi-nonulosónico (KDN) (Nadano et al. (1986) J. Biol. Chem. 261: 11550-11557; Kanamori et al., J. Biol. Chem. 265: 21811-21819 (1990)). También se incluyen ácidos siálicos sustituidos en la posición 9, tales como un 9-O-C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>-acil-Neu5Ac como 9-O-lactil-Neu5Ac o 9-O-acetil-Neu5Ac, 9-desoxi-9-fluoro-Neu5Ac y 9-azido-9-desoxi-Neu5Ac. Para una revisión de la familia del ácido siálico, véase, p. ej., Varki, Glycobiology 2: 25-40 (1992); Sialic Acids: Chemistry, Metabolism and Function, R. Schauer, Ed. (Springer-Verlag, Nueva York (1992)).

Una célula "genomodificada" o "recombinante" es una célula que tiene una o más modificaciones en el material genético de la célula. Dichas modificaciones incluyen, pero sin limitación, inserciones de material genético, deleciones de material genético e inserción de material genético que es extracromosómico, independientemente de si dicho material se mantiene estable o no.

Como se usa en el presente documento, la expresión "azúcar modificado", se refiere a un hidrato de carbono de origen natural o no natural que se añade enzimáticamente a un aminoácido o a un resto de glucosilo de un péptido en un proceso de la divulgación. El azúcar modificado se selecciona de diversos sustratos enzimáticos que incluyen, pero sin limitación, nucleótidos de azúcar (mono-, di- y trifosfatos), azúcares activados (p. ej., haluros de glucosilo, mesilatos de glucosilo) y azúcares que ni están activados ni son nucleótidos. Un "azúcar modificado" puede funcionalizarse de manera covalente con un "grupo modificador". Los grupos modificadores útiles incluyen, pero sin limitación, polímeros solubles e insolubles en agua, residuos terapéuticos, residuos de diagnóstico y biomoléculas. El locus de funcionalización con el grupo modificador se selecciona de tal manera que no impida que el "azúcar modificado" se añada enzimáticamente a un péptido o resto de glucosilo del péptido.

### **Polipéptidos de SAP y agonistas de SAP**

Un aspecto de la divulgación proporciona polipéptidos de SAP o agonistas de SAP útiles en el tratamiento de cánceres fibróticos y fibrosis asociada al cáncer. Los agonistas de SAP abarcan todos los compuestos y composiciones que aumentan o de otra manera imitan la señalización endógena de SAP, incluidos compuestos que aumentan la actividad de SAP. A lo largo de la divulgación, se hace referencia a "polipéptidos de SAP o agonistas de SAP" o a "polipéptidos de SAP o agonistas de SAP de la divulgación". A menos que se especifique otra cosa, dicha referencia contempla el uso de cualquiera de los agonistas de SAP desvelados en el presente documento, incluido el uso de SAP recombinante, tal como SAP metamérico que comprende un polipéptido de SAP que comprende SAP humano, cuyo polipéptido de SAP tiene una glucosilación que difiere de la del SAP aislado de suero humano. En el presente documento también se contempla el uso de cualquiera de los polipéptidos de SAP y agonistas de SAP desvelados en el presente documento en cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento, incluido su uso solo o como politerapia.

SAP

El SAP (amiloide sérico P) o la pentraxina-2, es una proteína sérica de origen natural presente en mamíferos compuesta por cinco subunidades o proteómeros idénticos, que están asociados de manera no covalente en un complejo de tipo disco. SAP pertenece a la superfamilia de las proteínas de pentraxina, que se caracterizan por esta estructura pentamérica cíclica. Las pentraxinas cortas clásicas incluyen SAP, así como la proteína C-reactiva (Osmand, A.P., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 74: 739-743, 1997). Las pentraxinas largas incluyen pentraxina-3. Normalmente el SAP se sintetiza en el hígado y tiene una semivida fisiológica de veinticuatro horas. El SAP humano (hSAP) circula en plasma como un homopentámero a aproximadamente 20-40 µg/ml. La secuencia de la subunidad del SAP humano se describe en la SEQ ID NO: 1, que corresponde a los aminoácidos 20-223 de Genbank con el n.º de registro NP\_001630 (secuencia señal no representada).

Investigaciones anteriores demuestran que el SAP tiene un papel importante en las fases tanto de inicio como de resolución de la respuesta inmunitaria. El hSAP funciona en la resistencia innata a los microbios y en la depuración y fagocitosis de los desechos celulares y parece desempeñar un papel en la regulación de la cicatrización de heridas y la fibrosis. Estas funciones pueden implicar (i) la unión a ligandos asociados a microbios y desechos celulares, como se especificó anteriormente, y a varias proteínas de la matriz extracelular de una manera dependiente de  $Ca^{2+}$ , (ii) la unión a Clq para la activación del complemento promoviendo la opsonización por C3b e iC3b, (iii) la unión a receptores de Fcγ para iniciar la opsonización directa y la posterior fagocitosis o endocitosis y (iv) la regulación posterior de la función y diferenciación de monocitos. Por consiguiente, las moléculas de hSAP se localizan en sitios de lesión y reparación y pueden dirigirse y/o concentrarse en estos lugares a través de la unión con estas moléculas.

La estructura 3D del hSAP se ha determinado mediante cristalografía de rayos X y también se han comunicado diversas estructuras cristalinas formando complejo con diferentes ligandos. La estructura pentamérica del hSAP tiene una simetría rotacional de 5 veces y es bastante rígida con un poro. El diámetro del pentámero del hSAP es de aproximadamente 100 Å, y el poro central tiene 20 Å de diámetro y 35 Å de profundidad. Cada protómero está construido por cadenas β antiparalelas dispuestas en dos láminas, con un núcleo hidrófobo con una topología de remolino. El pentámero del hSAP tiene 2 caras, una cara A, que posee cinco hélices α, una en cada protómero, y una cara B con 5 juegos de sitios dobles de unión al calcio. Se cree que la cara B proporciona una cara de unión a ligando dependiente de calcio, y se han identificado varios ligandos dependientes de calcio que se unen a la cara B, incluyendo fosforiletanolamina, ADN, sulfato de heparán, sulfato de dermatán y sulfato de dextrano, laminina y colágeno IV. La cara A del hSAP también parece unirse a moléculas tales como Clq y puede mediar en la fagocitosis a través de la unión con receptores de Pcy. Cada protómero puede estar glucosilado en un solo sitio, Asn32 (resto de asparagina en la posición 32).

Los extremos N y C son accesibles con disolventes y se localizan en el borde interno de cada molécula de protómero. El extremo N se localiza en el borde externo de cada protómero y en el perímetro del anillo formado por los 5 protómeros. El extremo C se localiza más hacia el perímetro interno y el poro del anillo del pentámero, pero se dirige afuera hacia la cara A. Los extremos N y C dentro de un protómero están separados por aproximadamente 25 Å. Los extremos no parecen estar implicados en interacciones de subunidades y están lejos de la cadena de glucano unida a Asn32. Las subunidades del hSAP se sujetan entre sí de manera no covalente, con aproximadamente un 15 % de la superficie de cada subunidad implicado en estas interacciones. Estas amplias interacciones explican la considerable estabilidad del pentámero del hSAP.

El SAP que se incluye en la divulgación descrita en el presente documento, incluye SAP de cualquier fuente, tal como, por ejemplo, SAP humano o isómeros o análogos de otras fuentes de vertebrados o mamíferos. El SAP incluye además moléculas de SAP que tienen modificaciones de la secuencia de aminoácidos nativa de PTX-2 introducidas, por ejemplo, por mutagénesis dirigida. Dichas modificaciones pueden alterar aminoácidos específicos y/u otras características de la molécula, conservando al mismo tiempo la naturaleza general de pentraxina pentamérica de la molécula. Puede utilizarse "SAP" que incluya tanto pentámeros de SAP como protómeros de SAP. Las expresiones "pentámero de SAP" o "SAP pentamérico" se refieren a un complejo de proteínas que incluye al menos cinco protómeros de SAP, y "protómero de SAP" se refiere a una unidad de proteína individual del pentámero de SAP. En cualquiera de los aspectos de la divulgación, un agonista de SAP puede estar compuesto por un pentámero de SAP que comprende un polipéptido de SAP que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1. El polipéptido de SAP puede comprender SAP humano recombinante. Un ejemplo de SAP humano recombinante comprende PRM-151. El agonista de SAP puede comprender SAP recombinante. En la técnica se conocen métodos para crear, de manera recombinante, proteínas en general, y específicamente, pentraxina-2 humana. Para la expresión recombinante es posible seleccionar células adecuadas, tales como células de insecto o de mamífero.

La modificación de una estructura de glucano en un polipéptido de SAP humano puede aumentar la actividad biológica del polipéptido de SAP en relación con una muestra correspondiente de SAP de tipo silvestre aislada de suero humano. El SAP aislado de suero humano solo contiene restos de ácido siálico ligados a α2,6. En cambio, el SAP humano recombinante (rhSAP) producido en células CHO solo contiene restos de ácido siálico ligados a α2,3. En bioensayos *in vitro* basados en células, los polipéptidos de SAP de ácido siálico ligados a α2,3, demuestran una actividad sistemáticamente más alta que la del SAP de tipo silvestre (es decir, ácido siálico ligado a α2,6) aislado de suero humano. Los polipéptidos variantes de SAP de la divulgación serían más eficaces como agentes terapéuticos debido a su mayor fuerza biológica. Por ejemplo, las variantes de SAP más fuertes pueden requerir una dosificación más baja y/o una dosificación menos frecuente en relación con el SAP de tipo silvestre aislado de suero humano. La divulgación

proporciona tanto polipéptidos SAP humanos variantes como métodos para crearlos. En particular, la presente divulgación incluye métodos y composiciones para la adición, delección o modificación de restos de azúcar *in vitro* e *in vivo* para producir un polipéptido de SAP humano que tenga un patrón de glucosilación deseado.

##### 5 Polipéptidos variantes de SAP

En parte, la divulgación proporciona polipéptidos variantes de amiloide sérico P (SAP) para su uso en el tratamiento de cánceres fibróticos y fibrosis asociada a cáncer. En particular, las variantes de SAP de la divulgación incluyen polipéptidos de SAP humanos glucosilados que comprenden una o más cadenas de oligosacáridos ligadas a N o ligadas a O, teniendo cada una de ellas independientemente una, dos, tres, cuatro o cinco ramas que terminan con un residuo de ácido siálico ligado a  $\alpha$ 2,3. Todas las ramas sialiladas de las cadenas de oligosacáridos ligadas a N o ligadas a O pueden terminar en residuos ligados a  $\alpha$ 2,3. Otras variantes de SAP de la divulgación incluyen polipéptidos de SAP humanos glucosilados que contienen cadenas de oligosacáridos ligadas a N o ligadas a O que tienen al menos 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 75 %, 80 %, 85 %, o incluso al menos 95 %, menor cantidad de residuos de ácido siálico ligados a  $\alpha$ 2,6 que un polipéptido de SAP de tipo silvestre procedente de suero humano. Las cadenas de oligosacáridos ligadas a N o ligadas a O, pueden carecer sustancialmente de residuos de ácido siálico ligados a  $\alpha$ 2,6. Los polipéptidos glucovariantes de SAP de la divulgación pueden comprender un oligosacárido ligado a N o una cadena ligada a O que tenga una o más ramificaciones (por ejemplo, que tenga una estructura biantenaria, triantenaria, tetraantenaria, pentaantenaria, etc.). Los polipéptidos de SAP de la divulgación pueden comprender una cadena de oligosacáridos ligada a N o ligada a O en donde una, dos, tres, cuatro o cinco ramas de la cadena de oligosacáridos carecen sustancialmente de galactosa y N-acetilglucosamina. Determinados polipéptidos de SAP de la divulgación tienen cadenas de oligosacáridos ligadas a N o ligadas a O que carecen sustancialmente de galactosa y N-acetilglucosamina. Los polipéptidos de SAP de la divulgación pueden comprender una cadena de oligosacáridos ligada a N o ligada a O en donde una, dos, tres, cuatro o cinco ramas de la cadena de oligosacáridos contienen uno o más restos de manosa. El polipéptido de SAP de la divulgación puede comprender un oligosacárido ligado a N que tenga un núcleo de pentasacárido de Man $[(\alpha$ 1,6)-](Man $(\alpha$ 1,3)]-Man $(\beta$ 1,4)-GlcNAc $(\beta$ 1,4)-GlcNAc $(\beta$ 1,N)-Asn. Este núcleo de pentasacárido también puede comprender uno o más restos de fucosa o xilosa. Los polipéptidos de SAP de la divulgación pueden comprender una cadena de oligosacáridos ligada a N en donde una, dos, tres, cuatro o cinco ramas de la cadena de oligosacáridos tienen la estructura NeuNAc2 $\alpha$ 3Gal $\beta$ 4GlcNAc $\beta$ 2Man $\alpha$ 6. Los polipéptidos de SAP de la divulgación también pueden comprender una cadena de oligosacáridos ligada a N en donde todas las ramas tienen la estructura NeuNAc2 $\alpha$ 3Gal $\beta$ 4GlcNAc $\beta$ 2Man $\alpha$ 6.

Los polipéptidos variantes de SAP de la divulgación pueden comprender uno o más restos de azúcar "modificados". Los azúcares modificados se sustituyen en cualquier posición que permita la fijación del residuo o grupo modificador, pero que siga permitiendo que el azúcar funcione como un sustrato para la enzima utilizada para acoplar al péptido el azúcar modificado. Un grupo modificador puede fijarse a un residuo de azúcar por medios enzimáticos, medios químicos o una combinación de los mismos, produciendo así un azúcar modificado, p. ej., galactosa modificada, fucosa modificada o ácido siálico modificado. En el siguiente apartado se describen grupos modificadores adecuados para su uso en la presente divulgación, así como métodos para conjugar estos grupos modificadores con restos de azúcar.

Los polipéptidos de SAP de la divulgación pueden comprender secuencias de aminoácidos que son al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %, idénticas a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, según lo determinado usando el programa informático FASTDB basado en el algoritmo de Brutlag et al. (Comp. App. Biosci., 6:237-245 (1990)). Los parámetros empleados para calcular el porcentaje de identidad y similitud de un alineamiento de aminoácidos pueden comprender: Matriz = PAM 150, k-tupla = 2, Penalización por emparejamiento incorrecto = 1, Penalización por unión = 20, Longitud del grupo de aleatorización = 0, Puntuación límite = 1, Penalización por hueco = 5 y Penalización de tamaño de hueco = 0,05.

Los polipéptidos que comparten al menos un 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 1 pueden incluir polipéptidos que tengan sustituciones conservativas en estas áreas de divergencia. La expresión "polipéptido de SAP" incluye fragmentos funcionales y proteínas de fusión que comprenden cualquiera de lo anterior. Generalmente, un polipéptido de SAP será soluble en soluciones acuosas a temperaturas, niveles de pH y osmolaridad, biológicamente pertinentes. Los protómeros de SAP que se asocian de manera no covalente para formar un complejo de SAP pentamérico pueden tener idénticas secuencias de aminoácidos y/o modificaciones postraduccionales o, como alternativa, los protómeros de SAP individuales dentro de un solo complejo pueden tener diferentes secuencias y/o modificaciones. La expresión polipéptido de SAP incluye polipéptidos que comprenden cualquier polipéptido de SAP de origen natural, así como cualquier variante del mismo (incluidos mutantes, fragmentos y fusiones). Un polipéptido de SAP de la divulgación puede ser un polipéptido recombinante. El polipéptido de SAP de la divulgación puede ser un polipéptido de SAP humano.

Se pueden proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan un polipéptido variante de SAP de la divulgación, o un fragmento funcional del mismo. En algunos aspectos, la secuencia de aminoácidos de una variante de SAP puede diferir de la SEQ ID NO: 1 en una o más sustituciones conservativas o no conservativas. En otros aspectos, la secuencia de aminoácidos de una variante de SAP puede diferir de la SEQ ID NO: 1 en una o más sustituciones conservativas. Como se usa en el presente documento, "sustituciones conservativas" son restos que son

físicamente o funcionalmente similares a los restos de referencia correspondientes, es decir, una sustitución conservativa y su resto de referencia tienen tamaño, forma, carga eléctrica y propiedades químicas similares, incluida la capacidad de formar enlaces covalentes o de hidrógeno, o similares. Las sustituciones conservativas preferidas incluyen aquellas que cumplen los criterios definidos para una mutación puntual aceptada en Dayhoff et al., Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 (1978 & Supp.). Como ejemplos de sustituciones conservativas se incluyen sustituciones en los siguientes grupos: (a) valina, glicina; (b) glicina, alanina; (c) valina, isoleucina, leucina; (d) ácido aspártico, ácido glutámico; (e) asparagina, glutamina; (f) serina, treonina; (g) lisina, arginina, metionina; y (h) fenilalanina, tirosina. En Bowie et al., Science 247:1306-1310 (1990), puede encontrarse orientación adicional sobre qué cambios de aminoácidos pueden ser fenotípicamente silenciosos.

Los polipéptidos variantes de SAP y fragmentos de los mismos, que conservan la función biológica, son útiles en las composiciones farmacéuticas y en los métodos descritos en el presente documento. Un polipéptido variante de SAP o fragmento del mismo, puede unirse a FcyRI, FcyRIIA y/o FcyRIIB. Un polipéptido variante de SAP o fragmento del mismo, puede inhibir uno o más de diferenciación de fibrocitos, precursor de fibrocitos, precursor de miofibroblastos y/o precursor de monocitos hematopoyéticos. Las variantes de SAP pueden generarse modificando la estructura de un polipéptido de SAP para fines tales como potenciar la eficacia o estabilidad terapéutica (p. ej., vida útil *ex vivo* y resistencia a la degradación proteolítica *in vivo*).

En determinados aspectos, los polipéptidos variantes de SAP de la divulgación también pueden comprender modificaciones postraduccionales además de cualquiera que esté naturalmente presente en el polipéptido de SAP. Dichas modificaciones incluyen, pero sin limitación, acetilación, carboxilación, glucosilación (p. ej., oligosacáridos ligados a O, oligosacáridos ligados a N, etc.), fosforilación, lipidación y acilación. Como resultado, los polipéptidos de SAP modificados pueden contener elementos no aminoacídicos, tales como polietilenglicol, lípidos, polisacáridos o monosacáridos y fosfatos.

En la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 12/794.132, se describen métodos de producción de polipéptidos variantes de hSAP con N-glucosilación alterada.

En determinados aspectos, una o más modificaciones en el polipéptido de SAP descrito en el presente documento, pueden mejorar la estabilidad del polipéptido de SAP. Por ejemplo, dichas modificaciones pueden mejorar la semivida *in vivo* del polipéptido de SAP o reducir la degradación proteolítica del polipéptido de SAP.

En determinados aspectos, los polipéptidos variantes de SAP de la divulgación incluyen proteínas de fusión que tienen al menos una parte del polipéptido de SAP humano y uno o más dominios de fusión o partes heterólogas. Los ejemplos bien conocidos de dichos dominios de fusión incluyen, pero sin limitación, polihistidina, Glu-Glu, glutatión S transferasa (GST), tiorredoxina, proteína A, proteína G y una región constante (Fc) de la cadena pesada de inmunoglobulina, proteína de unión a maltosa (MBP, por las siglas del inglés *maltose binding protein*) o seroalbúmina humana. Se puede seleccionar un dominio de fusión para conferir una propiedad deseada. Por ejemplo, algunos dominios de fusión son particularmente útiles para el aislamiento de las proteínas de fusión por cromatografía de afinidad. Con fines de purificación por afinidad, se usan matrices pertinentes para cromatografía de afinidad, tales como resinas conjugadas con glutatión, amilasa y níquel o cobalto. Como otro ejemplo, para facilitar la detección de los polipéptidos de SAP, se puede seleccionar un dominio de fusión. Como ejemplos de dichos dominios de detección se incluyen las diversas proteínas fluorescentes (p. ej., GFP) así como las "etiquetas epitópicas", que habitualmente son secuencias peptídicas cortas para las que se dispone de un anticuerpo específico. Como etiquetas epitópicas bien conocidas para las que se dispone fácilmente de anticuerpos monoclonales específicos, se incluyen las etiquetas FLAG, hemaglutinina (HA) del virus de la gripe y c-myc. En algunos casos, los dominios de fusión tienen un sitio de escisión de proteasa que permite que la proteasa pertinente digiera parcialmente las proteínas de fusión y, por lo tanto, libere la proteína recombinante de las mismas. Después, las proteínas liberadas pueden aislarse del dominio de fusión por separación cromatográfica posterior. En algunos casos, el polipéptido de SAP puede fusionarse con un dominio heterólogo que establezca el polipéptido de SAP *in vivo*. Por "estabilización" se entiende cualquier cosa que aumente la semivida en suero, independientemente de si esto se debe a una disminución de la destrucción, disminución de la eliminación por el hígado y/o riñón o a otro efecto farmacocinético. Se sabe que las fusiones con la parte Fc de una inmunoglobulina y seroalbúmina confieren mayor estabilidad.

Se entiende que diferentes elementos de las proteínas de fusión se pueden disponer de cualquier manera que esté en consonancia con la funcionalidad deseada. Por ejemplo, un polipéptido de SAP puede colocarse en el extremo C en un dominio heterólogo, o como alternativa, un dominio heterólogo puede colocarse en el extremo C en un polipéptido de SAP. El polipéptido de SAP y el dominio heterólogo no tienen por qué estar adyacentes en una proteína de fusión, y se pueden incluir dominios o secuencias de aminoácidos adicionales (por ejemplo, secuencias enlazadoras) en el extremo C o N-terminal en cualquiera de los dominios o entre los dominios.

Los polipéptidos de SAP de la divulgación pueden comprender uno o más restos de azúcar "modificados". Un grupo modificador puede fijarse a un residuo de azúcar por medios enzimáticos, medios químicos o una combinación de los mismos, produciendo así un azúcar modificado, p. ej., galactosa modificada, fucosa modificada o ácido siálico modificado. Cuando en estos métodos se usa un ácido siálico modificado, se puede usar una sialiltransferasa o una trans-sialidasa. Los azúcares pueden sustituirse en cualquier posición que permita la fijación del residuo modificador,

pero que siga permitiendo que el azúcar funcione como un sustrato para la enzima utilizada para acoplar al péptido el azúcar modificado.

5 En general, el residuo de azúcar y el grupo modificador están ligados entre sí usando grupos reactivos, que normalmente se transforman mediante el proceso de unión en un nuevo grupo funcional orgánico o especie no reactiva. El grupo o grupos funcionales reactivos con el azúcar puede localizarse en cualquier posición en el residuo de azúcar. Los grupos reactivos y las clases de reacciones útiles en la práctica de la presente divulgación son generalmente los que son bien conocidos en la técnica de la química de bioconjugados. Las clases de reacciones actualmente favorecidas disponibles con residuos de azúcar reactivos son aquellas que prosiguen en condiciones relativamente suaves. Estas incluyen, pero sin limitación, sustituciones nucleófilas (p. ej., reacciones de aminas y alcoholes con haluros de acilo, ésteres activos), sustituciones electrófilas (p. ej., reacciones de enaminas) y adiciones a enlaces múltiples de carbono-carbono y carbono-heteroátomo (p. ej., reacción de Michael, adición de Diels-Alder). Estas y otras reacciones útiles se analizan, por ejemplo, en Smith y March, *Advanced Organic Chemistry*, 5ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 2001; Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego, 1996; y Feeney et al., *Modification of Proteins; Advances in Chemistry Series*, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982.

20 Los grupos funcionales reactivos útiles ligados a un núcleo de azúcar o grupo modificador incluyen, aunque sin limitación: (a) grupos carboxilo y diversos derivados de los mismos (p. ej., ésteres de N-hidroxisuccinimida, ésteres de N-hidroxibenzotriazol, haluros de ácido, imidazoles de acilo, tioésteres, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres alquilo, alquenilo, alquinilo y aromáticos); (b) grupos hidroxilo, que pueden transformarse, p. ej., en ésteres, éteres, aldehídos, etc.; (c) grupos haloalquilo, en donde el haluro puede desplazarse posteriormente con un grupo nucleófilo tal como, por ejemplo, una amina, un anión carboxilato, un anión tiol, un carbanion o un ion alcóxido, dando así como resultado la fijación covalente de un nuevo grupo en el grupo funcional del átomo de halógeno; (d) grupos dienófilo, que son capaces de participar en reacciones de Diels-Alder tales como, por ejemplo, grupos maleimido (e) grupos aldehído o cetona, de tal manera que la derivatización posterior sea posible mediante la formación de derivados de carbonilo tales como, por ejemplo, iminas, hidrazonas, semicarbazonas u oximas, o mediante mecanismos tales como adición de Grignard o adición de alquil litio; (f) grupos haluro de sulfonilo para su posterior reacción con aminas, por ejemplo, para formar sulfonamidas; (g) grupos tiol, que pueden transformarse, por ejemplo, en disulfuros o reaccionar con haluros de alquilo y acilo; (h) grupos amina o sulfhidrilo, que pueden, por ejemplo, acilarse alquilarse u oxidarse; (i) alquenos, que pueden someterse, por ejemplo, a cicloadiciones, acilación, adición de Michael, metátesis, reacción de Heck, etc.; (j) epóxidos, que pueden reaccionar, por ejemplo, con aminas y compuestos de hidroxilo.

35 Los grupos funcionales reactivos se pueden seleccionar de forma que no participen en, o interfieran con, las reacciones necesarias para ensamblar el núcleo de azúcar reactivo o el grupo modificador. Como alternativa, un grupo funcional reactivo puede protegerse de participar en la reacción por la presencia de un grupo protector. Los expertos en la materia saben cómo proteger un grupo funcional particular de modo que no interfiera con un conjunto seleccionado de condiciones de reacción. Para ejemplos de grupos protectores útiles, véase, por ejemplo, Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

40 El azúcar modificado puede ser un azúcar activado. Los azúcares modificados activados útiles en la presente divulgación, son normalmente glucósidos que se han alterado sintéticamente para incluir un grupo saliente activado. Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente activado" se refiere a aquellos residuos que se desplazan fácilmente en reacciones de sustitución nucleófila reguladas por enzimas. En la técnica se conocen muchos azúcares activados. Véase, por ejemplo, Voadlo et al., In *Carbohydrate Chemistry and Biology*, Vol. 2, Ernst et al. Ed., Wiley-VCH Verlag: Weinheim, Alemania, 2000; Kodama et al., *Tetrahedron Lett.* 34: 6419 (1993); Loughheed, et al., *J. Biol. Chem.* 274: 37717 (1999)). Como ejemplos de dichos grupos salientes se incluyen flúor, cloro, bromo, tosilato, mesilato, triflato y similares. Los grupos salientes activados preferidos para su uso en la presente divulgación son aquellos que no impiden significativamente de forma estérica la transferencia enzimática del glucósido al aceptor. Por consiguiente, los derivados de glucósidos activados pueden incluir fluoruros de glucosilo y mesilatos de glucosilo, prefiriéndose particularmente los fluoruros de glucosilo. Entre los fluoruros de glucosilo, los más preferidos son fluoruro de  $\alpha$ -galactosilo, fluoruro de  $\alpha$ -manosilo, fluoruro de  $\alpha$ -glucosilo, fluoruro de  $\alpha$ -fucosilo, fluoruro de  $\alpha$ -xilosilo, fluoruro de  $\alpha$ -sialilo, fluoruro de  $\alpha$ -N-acetilglucosaminilo, fluoruro de  $\alpha$ -N-acetilgalactosaminilo, fluoruro de  $\beta$ -galactosilo, fluoruro de  $\beta$ -manosilo, fluoruro de  $\beta$ -glucosilo, fluoruro de  $\beta$ -fucosilo, fluoruro de  $\beta$ -xilosilo, fluoruro de  $\beta$ -sialilo, fluoruro de  $\beta$ -N-acetilglucosaminilo y fluoruro de  $\beta$ -N-acetilgalactosaminilo.

60 En determinados aspectos, un resto de azúcar modificado se conjuga con uno o más polímeros solubles en agua. Los expertos en la materia conocen muchos polímeros solubles en agua y son útiles para la práctica de la presente descripción. La expresión polímero soluble en agua, abarca especies tales como sacáridos (p. ej., dextrano, amilosa, ácido hialurónico, poli(ácido siálico), heparanos, heparinas, etc.); poli(aminoácidos); ácidos nucleicos; polímeros sintéticos (p. ej., poli(ácido acrílico), poli(éteres), p. ej., poli(etilenglicol)); péptidos, proteínas y similares. La presente divulgación puede ponerse en práctica con cualquier polímero soluble en agua con la única limitación de que el polímero debe incluir un punto en donde pueda fijarse el resto del conjugado.

65 En la bibliografía se describen métodos y procesos químicos para la activación de polímeros y sacáridos solubles en agua, así como métodos para conjugar sacáridos y polímeros con diversas especies. Los métodos comúnmente

utilizados para la activación de polímeros incluyen la activación de grupos funcionales con bromuro de cianógeno, peryodato, glutaraldehído, biepóxidos, epíclorhidrina, divinilsulfona, carbodiimida, haluros de sulfonilo, triclorotriazina, etc. (véase, R. F. Taylor, (1991), Protein Immobilisation, Fundamentals and Applications, Marcel Dekker, N.Y.; S. S. Wong, (1992), Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking, CRC Press, Boca Ratón; G. T. Hermanson et al., (1993), Immobilized Affinity Ligand Techniques, Academic Press, N.Y.; Dunn, R. L., et al., Eds. Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems, ACS Symposium Series Vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C. 1991).

En determinados aspectos, un resto de azúcar modificado se conjuga con uno o más polímeros insolubles en agua. Para suministrar un péptido terapéutico de manera controlada, puede usarse la conjugación con un polímero insoluble en agua. En la técnica se conocen sistemas de suministro de fármacos poliméricos. Véase, por ejemplo, Dunn et al., Eds. Polymeric drugs and Drug Delivery Systems, ACS Symposium Series Vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C. 1991. Los expertos en la materia apreciarán que sustancialmente cualquier sistema conocido de suministro de fármacos es aplicable a los conjugados de la presente divulgación.

Los polímeros insolubles en agua representativos incluyen, pero sin limitación, polifosfazinas, poli(alcoholes de vinilo), poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, poli(acrilamidas), polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, éteres de polivinilo, ésteres de polivinilo, haluros de polivinilo, polivinilpirrolidona, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo) polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(acetato de vinilo), cloruro de polivinilo, poliestireno, polivinilpirrolidona, pluronics, y copolímeros de los mismos.

Estos y los otros polímeros indicados en el presente documento pueden obtenerse fácilmente en fuentes comerciales tales como Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO), Polysciences (Warrenton, Pa.), Aldrich (Milwaukee, Wis.), Fluka (Ronkonkoma, NY) y BioRad (Richmond, California), o sintetizarse a partir de monómeros obtenidos de estos proveedores utilizando técnicas estándar. Los polímeros biodegradables representativos útiles en los conjugados de la divulgación incluyen, pero sin limitación, poliláctidos, poliglicólidos y copolímeros de los mismos, poli(tereftalato de etileno), poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(láctido-co-caprolactona), poli(láctido-co-glicólido), polianhídridos, poliortoésteres, mezclas y copolímeros de los mismos. De uso particular son las composiciones que forman geles, tales como las que incluyen colágeno y pluronics.

Uno o más restos de azúcar modificados pueden conjugarse con una o más moléculas de PEG.

En determinados aspectos, el azúcar modificado se conjuga con una biomolécula. La biomolécula de la divulgación puede incluir, pero sin limitación, proteínas funcionales, enzimas, antígenos, anticuerpos, péptidos, ácidos nucleicos (p. ej., nucleótidos o nucleósidos sencillos, oligonucleótidos, polinucleótidos y ácidos nucleicos de cadena sencilla y superior), lectinas, receptores o una combinación de los mismos.

Algunas biomoléculas preferidas son esencialmente no fluorescentes, o emiten una cantidad mínima de fluorescencia tal que son inapropiadas para su uso como un marcador fluorescente en un ensayo. Otras biomoléculas pueden ser fluorescentes.

La biomolécula puede ser un residuo dirigido. Un "residuo dirigido" y un "agente dirigido", como se usa en el presente documento, se refiere a especies que se localizarán selectivamente en un tejido o región particular del cuerpo. Se puede seleccionar una biomolécula para dirigir el polipéptido de SAP de la divulgación a un compartimento intracelular específico, potenciando de este modo el suministro del péptido en ese compartimento intracelular en relación con la cantidad de péptido no derivatizado que se suministra al tejido. La localización está mediada por el reconocimiento específico de determinantes moleculares, el tamaño molecular del agente o conjugado dirigido, interacciones iónicas, interacciones hidrófobas y similares. Los expertos en la técnica conocen otros mecanismos para dirigir un agente a un tejido o región particular.

El azúcar modificado puede incluir un residuo terapéutico. Los expertos en la materia apreciarán que existe un solapamiento entre la categoría de los residuos terapéuticos y las biomoléculas, es decir, muchas biomoléculas tienen propiedades terapéuticas o potencial terapéutico.

Las clases de residuos terapéuticos útiles incluyen, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; fármacos antiinflamatorios esteroideos; adyuvantes; fármacos antihistamínicos; fármacos antitusivos; fármacos antiprurícticos; fármacos anticolinérgicos; antieméticos y fármacos antieméticos; fármacos anorexígenos; fármacos estimulantes del sistema nervioso central; fármacos antiarrítmicos; fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos; fármacos cardiotónicos; fármacos antihipertensivos; fármacos diuréticos; fármacos vasodilatadores; fármacos vasoconstrictores; fármacos antiulcerosos; fármacos anestésicos; fármacos antidepresivos; fármacos tranquilizantes y sedantes; fármacos antipsicóticos; y fármacos antimicrobianos.

Otros residuos de fármacos útiles en la práctica de la presente divulgación incluyen fármacos antineoplásicos, agentes citocidas, antiestrógenos y antimetabolitos. También se incluyen dentro de esta clase los agentes basados en

radioisótopos para el diagnóstico (p. ej., obtención de imágenes) y la terapia, y toxinas conjugadas.

El residuo terapéutico también puede ser una hormona, un relajante muscular, un antiespasmódico, un agente de activación ósea, un agente modulador endocrino, un modulador de diabetes, andrógenos, antiidiuréticos o calcitonina.

5 Otros grupos modificadores útiles incluyen fármacos inmunomoduladores, inmunosupresores, etc. Grupos con actividad antiinflamatoria, tales como sulindaco, etodolaco, ketoprofeno y ketorolaco, también son de utilidad. Otros fármacos de uso junto con la presente divulgación serán obvios para los expertos en la materia.

10 Los polipéptidos de SAP con N-glucosilación alterada producidos por los métodos de la divulgación, pueden ser homogéneos (es decir, la muestra de polipéptido de SAP es uniforme en la estructura específica de N-glucano) o sustancialmente homogéneos. Por "sustancialmente homogéneo" se entiende que al menos aproximadamente el 25 % (p. ej., al menos aproximadamente el 27 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 % o al menos aproximadamente el 95 % o al menos aproximadamente el 99 %) de los polipéptidos de SAP contienen la misma estructura específica de N-glucano.

20 Los polipéptidos variantes de SAP de la divulgación pueden tener una  $CI_{50}$  para inhibir la diferenciación de monocitos en fibrocitos *in vitro* que es menor que 1/2, menor que 1/3, menor que 1/4, menor que 1/10 o menor que 1/100 en comparación con la de una muestra correspondiente de SAP de tipo silvestre aislado de suero humano. Los polipéptidos variantes de SAP de la divulgación pueden tener una  $CI_{50}$  para inhibir la diferenciación de monocitos en fibrocitos *in vitro* que es menor que la mitad en comparación con la de una muestra correspondiente de SAP de tipo silvestre aislado de suero humano. Para la diferenciación de fibrocitos, existen muchos métodos bien caracterizados para determinar la capacidad de respuesta al SAP de las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) o células monocíticas. Estos métodos pueden usarse para determinar la fuerza relativa de cualquiera de los polipéptidos variantes de SAP de la divulgación en comparación con la de una muestra de SAP procedente de suero humano, cualquier otro polipéptido variante de SAP u otro agente supresor o activador de fibrocitos. A partir de diversas líneas de cultivo tisular, pueden obtenerse CMSP o monocitos adecuados para su uso en estos métodos. Como alternativa, a partir de cualquier muestra biológica que contenga CMSP o células monocíticas, pueden obtenerse células adecuadas para ensayos de diferenciación de fibrocitos. La muestra biológica se puede obtener de suero, plasma, tejido sano o tejido fibrótico. En general, para determinar el grado de diferenciación de fibrocitos, se realizan ensayos de diferenciación de fibrocitos incubando CMSP o células monocíticas en medios con diversas concentraciones de un polipéptido de SAP. La concentración de SAP puede variar de 0,0001  $\mu\text{g/ml}$  a 1  $\text{mg/ml}$ , y quizás 0,001  $\mu\text{g/ml}$ , 1,0  $\mu\text{g/ml}$ , 5  $\mu\text{g/ml}$ , 10  $\mu\text{g/ml}$ , 15  $\mu\text{g/ml}$ , 20  $\mu\text{g/ml}$ , 25  $\mu\text{g/ml}$ , 30  $\mu\text{g/ml}$ , 35  $\mu\text{g/ml}$ , 40  $\mu\text{g/ml}$ , 45  $\mu\text{g/ml}$ , 50  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{g/ml}$ , 200  $\mu\text{g/ml}$ , 300  $\mu\text{g/ml}$  o 500  $\mu\text{g/ml}$ . En algunos ensayos, los medios pueden complementarse con hMCSF a una concentración entre 1-100  $\text{ng/ml}$ ; siendo la concentración preferida de hMCSF de 25  $\text{ng/ml}$ . Un experto en la materia puede determinar la señal de que las CMSP y los monocitos se han diferenciado en fibrocitos. En general, los fibrocitos se definen morfológicamente como células adherentes con forma de huso alargado y la presencia de un núcleo ovalado. En algunos ensayos, las células se fijan y se tiñen con Hema 3 antes de enumerar los fibrocitos por recuento directo, p. ej., usando un microscopio invertido. Un experto en la materia interpreta la cantidad de diferenciación de fibrocitos como una señal de la capacidad de respuesta de una célula a SAP. Como se indica en los ejemplos de la divulgación, una mayor supresión de la diferenciación de fibrocitos indica un mayor grado de respuesta a SAP. Un método alternativo para medir la diferenciación de fibrocitos implica determinar la expresión de marcadores de superficie celular específicos de fibrocitos o factores secretados, por ejemplo, citocinas (tales como IL-1ra, ENA-78/CXCL-5, PAI-1), fibronectina, colágeno-1). En la técnica se conocen bien métodos para detectar y/o cuantificar marcadores de superficie celular o factores secretados, incluidas, pero sin limitación, diversas técnicas basadas en ELISA y FACS que usan anticuerpos inmunorreactivos contra uno o más marcadores específicos de fibrocitos. Como se describe en los ejemplos de la divulgación, la medición de la expresión de quimiocina procedente de macrófagos (MDC, siglas del inglés *Macrophage Derived Chemokine*) es un método eficaz para determinar la diferenciación de fibrocitos.

55 Como métodos para detectar y/o caracterizar la N-glucosilación (p. ej., N-glucosilación alterada) de un polipéptido de SAP se incluyen secuenciador de ADN asistido (DSA, siglas del inglés *DNA sequencer-assisted*), electroforesis de hidratos de carbono asistida por fluoróforo (FACE, siglas del inglés *fluorophore-assisted carbohydrate electrophoresis*) o espectrometría de masas en tiempo de vuelo de desorción/ionización por láser mejorada en superficie (SELDI-TOF MS, siglas del inglés *surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*). Por ejemplo, un análisis puede utilizar DSA-FACE en el cual, por ejemplo, las glucoproteínas se desnaturalizan y después se inmovilizan, p. ej., una membrana. A continuación, las glucoproteínas pueden reducirse con un agente reductor adecuado tal como ditioneitol (DTT) o  $\beta$ -mercaptoetanol. Los grupos sulfhidrilo de las proteínas pueden carboxilarse usando un ácido tal como ácido yodoacético. A continuación, los N-glucanos pueden liberarse de la proteína utilizando una enzima tal como N-glucosidasa F. Los N-glucanos, opcionalmente, pueden reconstituirse y derivatizarse por aminación reductora. Los N-glucanos derivatizados pueden después concentrarse. La instrumentación adecuada para el análisis de N-glucanos incluye, por ejemplo, el secuenciador de ADN ABI PRISM® 377 (Applied Biosystems). El análisis de datos se puede realizar usando, por ejemplo, el programa informático GENESCAN® 3.1 (Applied

Biosystems). Opcionalmente, las manoproteínas aisladas se pueden tratar adicionalmente con una o más enzimas para confirmar su estado de N-glucano. Como ejemplos de enzimas se incluyen, por ejemplo,  $\alpha$ -manosidasa o  $\alpha$ -1,2 manosidasa. Como métodos adicionales de análisis de N-glucano se incluyen, por ejemplo, espectrometría de masas (p. ej., MALDI-TOF-MS), cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en fase normal, fase inversa y cromatografía de intercambio iónico (p. ej., con detección amperométrica pulsada cuando los glucanos no están marcados y con absorbancia UV o fluorescencia si los glucanos están marcados adecuadamente). Véase también Callewaert et al. (2001) *Glycobiology* 11 (4): 275-281 y Freire et al. (2006) *Bioconjug. Chem.* 17(2):559-564.

#### *Anticuerpos anti-FcyR como agonistas de SAP*

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan uno o más compuestos que imitan la señalización de SAP. Los agonistas de señalización de SAP pueden ser anticuerpos anti-FcyR, en donde los anticuerpos se seleccionan de una clase de anticuerpos anti-FcyRI, anti-FcyRIIA y anti-FcyRIII que pueden unirse a cualquiera de FcyRI, FcyRIIA o FcyRIII, respectivamente. Los anticuerpos anti-FcyR son anticuerpos de IgG que se unen a receptores para la parte Fc de los anticuerpos de IgG (FcyR). Los anticuerpos anti-FcyR se unen a través de su región variable, y no a través de su región constante (Fc). Los anticuerpos anti-FcyR pueden incluir cualquier isotipo de anticuerpo. Los anticuerpos anti-FcyR pueden entrecruzarse o agregarse adicionalmente con o sin anticuerpos adicionales u otros medios. Este proceso inicia acontecimientos de señalización intracelular en consonancia con la activación de FcyR. El agonista de señalización de SAP puede ser un FcyR entrecruzado.

#### *Dominios Fc agregados y anticuerpos que contienen Fc*

Los agonistas de señalización de SAP pueden ser IgG entrecruzada o agregada. La IgG entrecruzada o agregada puede incluir cualquier IgG capaz de unirse al FcyR diana a través de su región Fc, siempre que al menos dos de dichos anticuerpos de IgG estén físicamente conectados entre sí.

La IgG entrecruzada o agregada puede incluir anticuerpos completos o una parte de los mismos, preferentemente la parte funcional en la supresión de trastornos fibróticos. Por ejemplo, pueden incluir cualquier parte de anticuerpo capaz de entrecruzar FcyR. Esto puede incluir anticuerpos agregados o entrecruzados o fragmentos de los mismos, tales como anticuerpos completos agregados o entrecruzados, fragmentos  $F(ab')_2$  y posiblemente incluso fragmentos Fc.

La agregación o entrecruzamiento de anticuerpos puede realizarse mediante cualquier método conocido, tal como agregación con calor o química. Cualquier nivel de agregación o entrecruzamiento puede ser suficiente, aunque el aumento de la agregación puede provocar un aumento de la supresión del trastorno fibrótico. Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales, tales como anticuerpos producidos a partir de células de hibridoma. Las composiciones y los métodos pueden emplear mezclas de anticuerpos, tales como mezclas de múltiples anticuerpos monoclonales, que pueden entrecruzarse o agregarse a anticuerpos similares o diferentes.

#### *Peptidomimético de SAP*

Los agonistas de SAP pueden incluir peptidomiméticos. Como se usa en el presente documento, el término "peptidomimético" incluye péptidos modificados químicamente y moléculas similares a péptidos que contienen aminoácidos que no son de origen natural, peptoides y similares. En la técnica se conocen bien métodos para identificar un peptidomimético e incluyen la exploración de bases de datos que contienen bibliotecas de posibles peptidomiméticos. Por ejemplo, la base de datos estructural de Cambridge contiene una colección de más de 300 000 compuestos que tienen estructuras cristalinas conocidas (Allen et al., *Acta Crystallogr. Sección B*, 35:2331 (1979)). Cuando no se dispone de la estructura cristalina de una molécula diana, puede generarse una estructura usando, por ejemplo, el programa CONCORD (Rusinko et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 29:251 (1989)). Otra base de datos, el Available Chemicals Directory (Molecular Design Limited, Informations Systems; San Leandro Calif.), contiene aproximadamente 100 000 compuestos que están disponibles en el comercio y también puede hacerse una búsqueda para identificar posibles peptidomiméticos de polipéptidos de SAP.

#### *Aumento de la actividad de SAP*

Un agonista de SAP puede aumentar la actividad de SAP. La actividad de SAP puede aumentarse aumentando la concentración de SAP, por ejemplo, aumentando la transcripción de SAP, aumentando la traducción, aumentando la secreción de SAP, aumentando la estabilidad del ARN de SAP, aumentando la estabilidad de la proteína SAP, o disminuyendo la degradación de la proteína SAP. La actividad de SAP también puede aumentarse aumentando específicamente la "concentración libre" de SAP, o más bien la forma no unida, por ejemplo, disminuyendo los compañeros de unión endógenos de SAP.

#### *Entrecruzadores de FcyR*

Las proteínas de dominio estructural basadas en fibronectina, pueden usarse como agonistas de SAP para entrecruzar los FcyR. Las proteínas de dominio estructural basadas en fibronectina pueden comprender un dominio de fibronectina de tipo III (Fn3), en particular un décimo dominio de fibronectina de tipo III ( $^{10}$ Fn3).

Para entrecruzar los FcyR, se pueden generar multímeros de dominios Fn3 de unión a FcyR como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 7.115.396.

Los dominios de fibronectina de tipo III (Fn3) comprenden, en orden desde el extremo N al extremo C, una cadena beta o de tipo beta, A; un bucle, AB; una cadena beta o de tipo beta, B; un bucle, BC; una cadena beta o de tipo beta C; un bucle CD; una cadena beta o de tipo beta D; un bucle DE; una cadena beta o de tipo beta, E; un bucle, EF; una cadena beta o de tipo beta F; un bucle FG; y una cadena beta o de tipo beta G. Los bucles BC, DE y FG son estructural y funcionalmente análogos a las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, *complementarity-determining regions*) de las inmunoglobulinas. Los dominios Fn3 pueden diseñarse para unirse a casi cualquier compuesto alterando la secuencia de uno o más de los bucles BC, DE y FG. En la patente de Estados Unidos N.º 7.115.396, se han descrito métodos para generar aglutinantes específicos, que desvela aglutinantes de TNF $\alpha$  de alta afinidad, y en la publicación de Estados Unidos N.º 2007/0148126 se desvelan aglutinantes de VEGFR2 de alta afinidad. Un ejemplo de proteínas estructurales basadas en fibronectina son las Adnectinas™ (Adnexus, una compañía de investigación y desarrollo de Bristol-Myers Squibb).

El agonista de SAP puede ser un aptámero. Para entrecruzar los FcyR, se pueden generar multímeros de aptámeros de unión a FcyR.

Los aptámeros son oligonucleótidos, que puede ser sintéticos o naturales, que se unen a una molécula diana particular, tal como una proteína o metabolito. Normalmente, la unión es a través de interacciones distintas del emparejamiento de bases de Watson y Crick clásico. Los aptámeros representan una clase prometedora de agentes terapéuticos actualmente en desarrollo preclínico y clínico. Al igual que los productos biológicos, p. ej., péptidos o anticuerpos monoclonales, los aptámeros son capaces de unirse específicamente a dianas moleculares y, a través de la unión, inhibir la función de la diana. Un aptámero típico tiene un tamaño de 10-15 kDa (es decir, 30-45 nucleótidos) y se une a su diana con afinidad subnanomolar y discrimina entre dianas estrechamente relacionadas (por ejemplo, normalmente no se unirá a otras proteínas de la misma familia de genes) (Griffin, et al. (1993), *Gene* 137(1): 25-31; Jenison, et al. (1998), *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 8(4): 265-79; Bell, et al. (1999), *In vitro Cell. Dev. Biol. Anim* 35(9): 533-42; Watson, et al. (2000), *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 10(2): 63-75; Daniels, et al. (2002), *Anal. Biochem.* 305(2): 214-26; Chen, et al. (2003), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100(16): 9226-31; Khati, et al. (2003), *J. Virol.* 77(23): 12692-8; Vaish, et al. (2003), *Biochemistry* 42(29): 8842-51).

Los aptámeros tienen diversas características atractivas para su uso como agentes terapéuticos. Además de la alta afinidad y especificidad por la diana, los aptámeros han mostrado poca o ninguna toxicidad o inmunogenicidad en ensayos estándar (Wlotzka, et al. (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99(13): 8898-902). De hecho, varios aptámeros terapéuticos se han optimizado y fomentado a través de diferentes fases de desarrollo preclínico, incluido el análisis farmacocinético, caracterización de la eficacia biológica en modelos de enfermedades celulares y animales, y evaluación preliminar de farmacología de seguridad (Reyderman y Stavchansky (1998), *Investigación Farmacéutica* 15 (6): 904-10; Tucker et al., (1999), *J. Chromatography B.* 732: 203-212; Watson, et al. (2000), *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 10(2): 63-75).

Un método adecuado para generar un aptámero para una diana de interés es con el proceso titulado "Evolución sistemática de ligandos por enriquecimiento exponencial" ("SELEX™", siglas del inglés *Systematic Evolution of Ligands by EXponential Enrichment*). El proceso SELEX™ es un método de evolución *in vitro* de moléculas de ácido nucleico con una unión muy específica a moléculas diana y se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos de N.º 07/536.428, presentada el 11 de junio de 1990, actualmente abandonada, en la patente de Estados Unidos N.º 5.475.096 titulada "Nucleic Acid Ligands (Ligandos de ácido nucleico)" y en la patente de Estados Unidos N.º 5.270.163 (véase también el documento WO 91/19813) titulada "Ligandos de ácido nucleico". Cada ligando de ácido nucleico identificado por SELEX™ es un ligando específico de un compuesto o una molécula diana dada. El proceso SELEX™ se basa en la idea de que los ácidos nucleicos pueden formar una variedad de estructuras bidimensionales y tridimensionales y tienen suficiente versatilidad química disponible dentro de sus monómeros para actuar como ligandos (formar pares de unión específicos) prácticamente con cualquier compuesto químico, ya sea monomérico o polimérico. Las moléculas de cualquier tamaño o composición pueden servir como dianas. El método SELEX™ aplicado a la aplicación de la unión de alta afinidad implica la selección de una mezcla de oligonucleótidos candidatos e iteraciones escalonadas de unión, división y amplificación, usando el mismo esquema de selección general, para obtener prácticamente cualquier criterio de afinidad y selectividad de unión deseado. Partiendo de una mezcla de ácidos nucleicos, que comprende, preferentemente, un segmento de secuencia aleatoria, el método SELEX™ incluye etapas para poner en contacto la mezcla con la diana en condiciones favorables para la unión, dividiendo ácidos nucleicos no unidos de aquellos ácidos nucleicos que se han unido específicamente a moléculas diana, disociando los complejos de ácido nucleico-diana, amplificando los ácidos nucleicos disociados de los complejos de ácido nucleico-diana para producir una mezcla de ácidos nucleicos rica en ligando, y después repetir las etapas de unión, separación, disociación y amplificación a través de tantos ciclos como se desee para producir ligandos de ácido nucleico de alta afinidad muy específicos para la molécula diana. SELEX™ es un método para crear un ligando de ácido nucleico para cualquier diana deseada, como se ha descrito, p. ej., en las patentes de Estados Unidos N.º 5.475.096 y 5.270.163 y en el documento PCT/US91/04078.

Los agonistas de SAP pueden ser Nanobodies®. Los Nanobodies® son proteínas terapéuticas procedentes de

anticuerpos que contienen las propiedades estructurales y funcionales únicas de los anticuerpos de cadena pesada de origen natural. La tecnología Nanobody® se desarrolló originalmente después del descubrimiento de que los camélidos (camellos y llamas) poseen anticuerpos completamente funcionales que carecen de cadenas ligeras. Estos anticuerpos de cadena pesada contienen un solo dominio variable (VHH) y dos dominios constantes (CH2 y CH3). Cabe destacar que, el dominio VHH clonado y aislado es un polipéptido estable que alberga la capacidad completa de unión a antígeno del anticuerpo de cadena pesada original. Estos dominios VHH con sus propiedades estructurales y funcionales únicas forman la base de una nueva generación de anticuerpos terapéuticos.

### Fibrosis asociada a cáncer

Diversos cánceres se caracterizan por la presencia de fibrosis. En parte, los polipéptidos de SAP o los agonistas de SAP de la divulgación se utilizan solos o en combinación con un agente terapéutico contra el cáncer, para tratar un cáncer caracterizado por dicha fibrosis (p. ej., cánceres fibróticos tales como mielofibrosis, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricoleucemia, mieloma múltiple, meduloblastoma, leucemia mieloide, leucemia linfocítica aguda y cánceres de mama, útero o colon, incluyendo fibroides, fibroma, fibroadenomas y fibrosarcomas). Además, un agonista de SAP de la divulgación, tal como un polipéptido de SAP (tal como un polipéptido de SAP humano recombinante, tal como un polipéptido de SAP glucosilado) puede usarse como monoterapia.

Los polipéptidos de SAP o agonistas de SAP de la divulgación (por ejemplo, un agonista de SAP que comprende un polipéptido de SAP glucosilado; SAP que comprende un polipéptido de SAP glucosilado; SAP humano recombinante; etc.) pueden utilizarse, solos o en combinación con un agente terapéutico contra el cáncer, para tratar un cáncer fibrótico (p. ej., cánceres fibróticos tales como mielofibrosis, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tricoleucemia, mieloma múltiple, meduloblastoma, leucemia mieloide, leucemia linfocítica aguda y cánceres de mama, útero o colon, incluyendo fibroides, fibroma, fibroadenomas y fibrosarcomas) disminuyendo la fibrosis para restablecer la función orgánica. En el presente documento se muestra que la administración de un polipéptido de SAP o un agonista de SAP de la divulgación como un solo agente o como parte de una politerapia, produjo una disminución de la fibrosis en órganos (p. ej., fibrosis de la médula ósea), que condujo a mejorías y/o al restablecimiento de la función orgánica y a mejorar los síntomas del cáncer fibrótico (p. ej., mejorar el hemograma completo (HC)). La mejoría de la función orgánica puede evaluarse, por ejemplo, evaluando la mejoría en los niveles de plaquetas y/o hemoglobina en el sujeto durante el tratamiento, tal como durante 12, 20, 24 o más de 24 semanas de tratamiento. El órgano puede ser la médula ósea, y el tratamiento disminuye la fibrosis orgánica y/o mejora la función orgánica. El órgano fibrótico puede ser el pulmón, estómago, páncreas, colon, hígado, riñón, vejiga, mama, útero, cuello uterino, ovario o cerebro. El cáncer fibrótico puede ser mielofibrosis.

Como se describe en el presente documento, la adición de SAP a un régimen terapéutico puede usarse en un sujeto que es insensible, resistente, o de otra manera, refractario a un tratamiento (en ausencia del SAP) o para el cual la eficacia del tratamiento está en decadencia o ha decaído. La adición de SAP puede usarse para ampliar la población de pacientes para la cual el tratamiento con otro agente terapéutico es adecuado (por ejemplo, SAP amplía la ventana terapéutica o la población de pacientes para otro fármaco). Como ejemplo, se sabe que determinados cánceres son insensibles a la quimioterapia. Sin quedar ligados a ninguna teoría, la fibrosis puede dificultar el acceso eficaz de los fármacos al tumor.

Como se describe en el presente documento, la adición de SAP a un régimen terapéutico puede usarse para mejorar la seguridad del tratamiento, tal como reduciendo uno o más efectos secundarios observados en sujetos tratados solo con el agente terapéutico adicional contra el cáncer.

Un agonista de SAP o polipéptido de SAP puede usarse como monoterapia y/o usarse para tratar pacientes no expuestos anteriormente. Se puede usar un agonista de SAP o un polipéptido de SAP en pacientes cuya enfermedad tiene una determinada puntuación fibrótica, tal como fibrosis de la médula ósea de grado 2 o de grado 3, según lo evaluado por el grupo de consenso europeo sobre la clasificación de la fibrosis de la médula ósea.

En el presente documento también se incluye el uso de un polipéptido de SAP o agonista de SAP, como agente único o en combinación con otros agentes, para el tratamiento de la mielofibrosis. La mielofibrosis ("MF") es una neoplasia mieloproliferativa ("NPM") BCR-ABL1 negativa, que se presenta de novo (primaria) o que puede estar precedida por policitemia vera ("PV") o trombocitemia esencial ("TE"). La mielofibrosis primaria (MFP) (también conocida en la bibliografía como metaplasia mieloide idiopática y metaplasia mieloide agnogénica) es un trastorno clonal de células progenitoras hematopoyéticas multipotentes de linaje monocítico (revisado en Abdel-Wahab, O. et al. (2009) Annu. Rev. Med. 60:233-45; Varicchio, L. et al. (2009) Expert Rev. Hematol. 2(3):315-334; Agrawal, M. et al. (2011) Cancer 117(4):662-76). La enfermedad se caracteriza por anemia, esplenomegalia y hematopoyesis extramedular, y se caracteriza por fibrosis medular progresiva e hiperplasia megacariocítica atípica. Las células madre/progenitoras CD34+ transitan de manera anómala en la sangre periférica y la eritropoyesis extramedular multiorgánica es un sello distintivo de la enfermedad, especialmente en el bazo y el hígado. La estructura de la médula ósea se altera debido a la fibrosis progresiva, neoangiogénesis y aumento de los depósitos óseos. La mediana de supervivencia varía de menos de 2 años a más de 15 años según los factores pronósticos actualmente identificados (Cervantes F et al., Blood 113: 2895-2901, 2009; Hussein K et al. Blood 115:496-499, 2010; Patnaik M M et al., Eur J Haematol 84:105-108,

2010). Un porcentaje significativo de pacientes con MFP tiene mutaciones de ganancia de función en genes que regulan la hematopoyesis, incluyendo Janus cinasa 2 (JAK2) (aproximadamente 50 %) (por ejemplo, JAK2 V617F) o el receptor de trombopoyetina (MPL) (5-10 %), produciendo un crecimiento y una diferenciación anómalos de megacariocitos. Los estudios han sugerido que el trastorno hematopoyético clonal conduce a la proliferación secundaria de fibroblastos y al depósito excesivo de colágeno. La disminución de la fibrosis de la médula ósea puede mejorar los signos y síntomas clínicos, incluyendo anemia, trombocitopenia, leucopenia y esplenomegalia.

Gracias a la bibliografía, se sabe que los inhibidores de JAK2 son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos mieloproliferativos. Véase, p. ej., Tefferi, A. y Gilliland, D. G. Mayo Clin. Proc. 80(7): 947-958 (2005); Fernandez-Luna, J. L. et al. Haematologica 83(2): 97-98 (1998); Harrison, C. N. Br. J. Haematol. 130(2): 153-165 (2005); Leukemia (2005) 19, 1843-1844; y Tefferi, A. y Barbui, T. Mayo Clin. Proc. 80(9): 1220-1232 (2005). Sin embargo, las opciones de tratamiento de la MF son actualmente para satisfacer las necesidades de todos los pacientes. Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar opciones de terapia adicionales para pacientes con MF.

En algunos aspectos de los métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto tiene mielofibrosis primaria. En algunos aspectos de las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto tiene mielofibrosis posterior a policitemia vera (MF post PV). El sujeto puede tener mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial (MF post TE). El sujeto puede tener mielofibrosis de alto riesgo. El sujeto puede tener mielofibrosis de riesgo intermedio (tal como, riesgo intermedio de nivel 1 o riesgo intermedio de nivel 2). El sujeto puede tener mielofibrosis de bajo riesgo. El sujeto puede tener PV o TE sin fibrosis. El sujeto puede ser positivo para la mutación de valina 617 a fenilalanina de Janus cinasa 2 humana (JAK2) o positivo para la mutación correspondiente a la mutación de valina 617 a fenilalanina de JAK2 humana. El sujeto puede ser negativo para la mutación de valina 617 a fenilalanina de Janus cinasa 2 humana (JAK2) o negativo para la mutación correspondiente a la mutación de valina 617 a fenilalanina de JAK2 humana. Antes del inicio del tratamiento con un agonista de SAP o polipéptido de SAP de la divulgación, el sujeto puede tener fibrosis de médula ósea y la fibrosis puede medirse según el sistema de clasificación del grupo de consenso europeo sobre la clasificación de la fibrosis de médula ósea. Antes del inicio del tratamiento con un agonista de SAP o polipéptido de SAP de la divulgación, el sujeto puede tener fibrosis de médula ósea de Grado mayor o igual a 2. Antes del inicio del tratamiento con un agonista de SAP o polipéptido de SAP de la divulgación, el sujeto puede tener fibrosis de médula ósea de Grado 3.

En determinados aspectos, el cáncer fibrótico es un tumor desmoplásico, tal como cáncer de páncreas y/o tumores neuroendocrinos. El cáncer de páncreas se caracteriza por una reacción desmoplásica prominente, una característica histopatológica clave del cáncer de páncreas que contribuye a su conocida resistencia a los agentes quimioterapéuticos. Actualmente, esta característica del cáncer de páncreas se considera como una diana terapéutica alternativa en el cáncer de páncreas. Se cree que los polipéptidos de SAP y los agonistas de SAP de la divulgación son eficaces para agotar o reducir el estroma desmoplásico y/o la fibrosis, haciendo que el tumor sea más accesible a la quimioterapia.

En determinados aspectos, la fibrosis asociada al cáncer es fibrosis de médula ósea. La condición fibrótica de la médula ósea puede ser una característica intrínseca de una neoplasia mieloproliferativa crónica de la médula ósea, tal como mielofibrosis primaria. La fibrosis de la médula ósea puede estar asociada a una afección maligna o una afección causada por una enfermedad proliferativa clonal o un trastorno hematológico tal como, pero sin limitación, tricoleucemia, linfoma (p. ej., linfoma de Hodgkin o no Hodgkin), mieloma múltiple o leucemia mielógena crónica (LMC). Además, la fibrosis de la médula ósea puede estar asociada a una metástasis tumoral sólida en la médula ósea.

La fibrosis puede estar asociada a un cáncer que incluye, pero sin limitación, cáncer biliar (p. ej., colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, cáncer de mama (p. ej., adenocarcinoma mamario, carcinoma inflamatorio mamario, carcinoma papilar mamario, carcinoma medular mamario), cáncer de cerebro (p. ej., meningioma; glioma, p. ej., astrocitoma, oligodendroglioma; meduloblastoma), cáncer de cuello uterino (p. ej., carcinoma de células escamosas del cuello uterino, adenocarcinoma de cuello uterino), cáncer colorrectal (p. ej., cáncer de colon, cáncer de recto, adenocarcinoma colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), cáncer de cabeza y cuello (p. ej., carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer bucal (p. ej., carcinoma bucal de células escamosas (CBCE)), queloides, cáncer de riñón (p. ej., nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales), cáncer de hígado (p. ej., cáncer hepatocelular (CHC), hepatoma maligno), cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), adenocarcinoma de pulmón), leucemia (p. ej., leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC)), linfoma (p. ej., linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH) que incluye, pero sin limitación, linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma de células del manto (LCM)), meduloblastoma, mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (SMD), trastorno mieloproliferativo (TMP) (p. ej., policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mielóide agnógena (MMA) también conocida como mielofibrosis primaria (MFP), leucemia neutrófila crónica (LNC), síndrome hipereosinofílico (SHE)), neuroblastoma, neurofibroma (p. ej., neurofibromatosis (NF) de tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis), cáncer neuroendocrino (p. ej., tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (TNE-GEP), tumor carcinoide), osteosarcoma, cáncer de ovario (p. ej., cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario), cáncer pancreático (p. ej., adenocarcinoma pancreático, neoplasia papilar-mucinoso intraductal (NPMI)), cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma de próstata), cáncer de piel (p. ej., carcinoma

de células escamosas (CCE), queratoacantoma (QA), melanoma, carcinoma basocelular (CBC), dermatofibroma), tumores de tejidos blandos (p. ej., angioliipoma, angioliomioma, histiocitoma fibroso maligno (HFM), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma) y cualquier otro tumor asociado a desmoplasia. En el presente documento, los polipéptidos de SAP o el agonista de SAP pueden disminuir la fibrosis, lo que conduce a mejorar el suministro de fármacos y/o la supervivencia.

### Métodos de tratamiento

En un aspecto, la divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer fibrótico o fibrosis asociada al cáncer en un paciente mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de SAP o agonista de SAP de la divulgación, como agente único o en combinación con un agente terapéutico contra el cáncer, a un paciente que lo necesite. Un experto en la materia puede determinar la dosificación y la frecuencia del tratamiento y variarán según los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, y según naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar o prevenir. La presente divulgación ha identificado regímenes de dosificación que son eficaces en el tratamiento de la mielofibrosis.

La administración de un polipéptido de SAP o agonista de SAP de la divulgación, individualmente o en combinación con otro agente terapéutico contra el cáncer, según una pauta posológica semanal o menos frecuente (p. ej., menor que semanalmente, tal como cada 4 semanas), produjo mejoras significativas en los síntomas del cáncer fibrótico. Además, los métodos de la divulgación también se basan en el hallazgo de que un polipéptido de SAP o agonista de SAP de la divulgación fue bien tolerado tanto solo como en combinación con otro agente terapéutico contra el cáncer, sin pruebas de mielosupresión clínicamente significativa inducida por el tratamiento con SAP, p. ej., mielosupresión relacionada con el tratamiento.

En determinados aspectos, la divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer fibrótico o fibrosis asociada a cáncer en un paciente mediante la administración a un paciente que lo necesite de un polipéptido SAP o agonista de SAP de la divulgación, como agente único o en combinación con un agente terapéutico contra el cáncer, en una cantidad eficaz para mejorar el funcionamiento del órgano afectado. La mejoría de la función puede evaluarse, por ejemplo, evaluando una disminución en la fibrosis orgánica, una mejoría en los niveles de plaquetas y/o un aumento en la hemoglobina. El órgano fibrótico puede ser la médula ósea. El cáncer fibrótico puede ser mielofibrosis. El órgano fibrótico puede ser el pulmón, estómago, páncreas, colon, hígado, riñón, vejiga, mama, útero, cuello uterino, ovario o cerebro.

Un polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse a un paciente una o dos veces al día, una o dos veces a la semana, una o dos veces al mes, o justo antes de aparecer los síntomas o cuando aparecen. Para impedir el desarrollo de fibrosis, un polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse un paciente con PV o TE que aún no ha desarrollado fibrosis.

Las dosificaciones pueden determinarse fácilmente mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia o como se enseña en el presente documento. La toxicidad y la eficacia terapéutica de un polipéptido de SAP o agonista de SAP pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en animales de laboratorio, por ejemplo, determinando los valores de DL<sub>50</sub> y DE<sub>50</sub>. La DE<sub>50</sub> (dosis eficaz 50) es la cantidad de fármaco necesaria para producir un efecto específico en el 50 % de una población animal. La DL<sub>50</sub> (dosis letal 50) es la dosis de fármaco que produce la muerte al 50 % de una población de muestra.

En determinados aspectos, un polipéptido de SAP o agonista de SAP se administra como un agente único para tratar un cáncer fibrótico o fibrosis asociada a cáncer en un sujeto. En determinados aspectos, la administración de una combinación de un polipéptido de SAP o agonista de SAP (p. ej., un polipéptido variante de SAP de la divulgación) y un agente terapéutico contra el cáncer (p. ej., un agente quimioterapéutico o un inhibidor de tirosina cinasa) proporciona efectos sinérgicos para el tratamiento de un cáncer fibrótico, p. ej., mielofibrosis o cáncer pancreático en un sujeto. Dicho enfoque, combinación o coadministración de los dos tipos de agentes, puede ser útil para tratar a personas que padecen cánceres fibróticos que no responden o son resistentes a las terapias disponibles actualmente. La politerapia proporcionada en el presente documento también es útil para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos secundarios de las terapias contra el cáncer disponibles actualmente para las personas que responden a dichas terapias.

Una politerapia analizada produjo una mejoría de los efectos secundarios negativos (p. ej., anemia y trombocitopenia) observados en los pacientes que, antes de iniciar el tratamiento con SAP, se estaban tratando solo con un inhibidor de JAK cinasa.

La divulgación también proporciona métodos de tratamiento de la mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, a un sujeto que lo necesite según un régimen de dosificación (p. ej., una dosis y una pauta posológica) y/o una pauta posológica eficaz para mejorar uno o más síntomas de mielofibrosis, en donde el sujeto que lo necesitaba fue tratado previamente con y ha dejado de responder al tratamiento con un inhibidor de JAK cinasa. Esto puede aplicarse de manera similar más ampliamente a pacientes que tienen otros cánceres fibróticos y/o que se están tratando con otros agentes terapéuticos contra el cáncer.

La divulgación también proporciona métodos de tratamiento de la mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, a un sujeto que lo necesite según un régimen de dosificación (p. ej., una dosis y una pauta posológica) y/o una pauta posológica eficaz para mejorar uno o más síntomas de mielofibrosis, en donde el sujeto que lo necesitaba se está tratando actualmente con un inhibidor de JAK cinasa.

5 Por consiguiente, la presente divulgación proporciona, en parte, métodos en los que un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, puede usarse en combinación con un inhibidor de JAK cinasa para obtener un mayor efecto terapéutico en cuanto a la mejoría de uno o más síntomas de mielofibrosis que el que se observa cuando se trata a un paciente con mielofibrosis solo con un inhibidor de JAK cinasa. Los métodos de la divulgación pueden no inducir mielosupresión relacionada con el tratamiento (p. ej., el agonista de SAP puede no inducir mielosupresión clínicamente  
10 significativa y/o puede no aumentar (e incluso disminuir) la mielosupresión presente al inicio del estudio. En otras palabras, los métodos de la presente divulgación pueden no inducir o producir un empeoramiento de la mielosupresión en comparación, por ejemplo, con lo observado antes del inicio del tratamiento. La mielosupresión puede evaluarse según la terminología habitual de codificación de acontecimientos adversos (CTCAE, siglas del inglés *Common Terminology for Coding of Adverse Events*) en una escala de Grado 0 a Grado 5 (véase National Cancer Institute  
15 Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0, NCI, NIH, DHHS del 29 de mayo de 2009, publicación NIH n.º 09-7473). Una o más medidas de mielosupresión, tal como anemia, puede no deteriorarse (p. ej., de un acontecimiento adverso de Grado 3 a Grado 4; de un acontecimiento adverso de Grado 2 a Grado 3) como resultado del tratamiento.

20 Por "dejó de responder al tratamiento" se entiende que el sujeto ya no tiene ninguna respuesta al tratamiento o ha disminuido la capacidad de respuesta al tratamiento, de manera que necesita aumentar la dosis o recibir menor beneficio. El sujeto que lo necesita puede haber sido tratado previamente con, y puede haber dejado de responder al tratamiento, con ruxolitinib, o con otro inhibidor de JAK cinasa. El método puede comprender además administrar una terapia adicional contra el cáncer. La terapia adicional contra el cáncer puede ser la misma terapia a la que el sujeto  
25 ha dejado de responder previamente.

En un aspecto, la divulgación proporciona métodos para el tratamiento de la fibrosis asociada al cáncer o cánceres fibróticos mediante la administración de un polipéptido de SAP o agonista de SAP en combinación con un agente terapéutico contra el cáncer. Como se usa en el presente documento, "en combinación con" o "administración conjunta" se refiere a cualquier forma de administración de tal manera que el segundo compuesto siga siendo eficaz en el cuerpo (p. ej., los dos compuestos son simultáneamente eficaces en el paciente, lo que puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). La eficacia puede no correlacionarse con una concentración medible del agente en la sangre, suero o plasma. Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos se pueden administrar bien en la misma formulación o en formulaciones distintas, ya sea de manera simultánea o secuencial, y a diferentes horarios.  
30 Por tanto, un individuo que recibe dicho tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes agentes terapéuticos. El polipéptido de SAP o el agonista de SAP puede administrarse simultáneamente con, antes que o después de, uno o más agentes adicionales distintos.

El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse a pacientes que ya están recibiendo terapia estable contra el cáncer. Los pacientes pueden haber estado recibiendo terapia estable contra el cáncer durante al menos 3 meses. Los pacientes pueden haber estado recibiendo terapia estable contra el cáncer durante menos de 3 meses. Los pacientes han estado recibiendo terapia estable contra el cáncer durante al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses o al menos un año. La terapia estable contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa, tal como ruxolitinib.  
45

En general, cada agente terapéutico se administrará a una dosis y/o según un cronograma determinado para ese agente particular. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del polipéptido de SAP o agonista de SAP con el agente y/o el efecto terapéutico que se desea conseguir.  
50

Los agentes terapéuticos contra el cáncer de la divulgación pueden incluir, aunque sin limitación, agentes quimioterapéuticos, agentes basados en anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, agentes inmunomoduladores y agentes biológicos o combinaciones de los mismos. Los agentes quimioterapéuticos incluyen, aunque sin limitación,  
55 azacitidina, azatioprina, bacilo de Calmette-Guerin/BCG, clorhidrato de bendamustina, bexaroteno, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, busulfán, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, clorambucilo, cisplatin/cisplatino, cladribina, ciclofosfamida/citofosfano, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina/daunomicina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, goserelina, hidroclortisona, hidroxurea, idarrubicina, ifosfamida, interferón alfa, irinotecán CPT-11, lapatinib, lenalidomida, leuprolida, mecloretamina/clormetina/mustina/HN2, mercaptopurina, metotrexato, metilprednisolona, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, octeotida, oprelvekina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pazopanib, pegaspargasa, pegfilgrastim, interferón pegilado, pemetrexed, pentostatina, mostaza de fenilalanina, plicamicina/mitramicina, prednisona, prednisolona, procarbazona, raloxifeno, romiplostim, sargramostim, estreptozocina, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, talidomida, tioguanina, tiosfosfoamida/tiotepa,  
60 tiotepa, clorhidrato de topotecán, toremifeno, tretinoína, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vorinostat, ácido zoledrónico, o combinaciones de los mismos. Los agentes basados en anticuerpos incluyen, pero sin

limitación, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, fresolimumab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, trastuzumab DM1 y combinaciones de los mismos. Los compuestos inmunomoduladores incluyen, aunque sin limitación, moléculas orgánicas pequeñas que inhiben la producción de TNF $\alpha$ , monocitos inducidos por LPS y de IL1 $\beta$ , L12 e IL6. Los compuestos inmunomoduladores pueden

5 incluir, aunque sin limitación, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, minociclina, azatioprina, un antibiótico (p. ej., tacrolimus), metilprednisolona, un corticoesteroide, un esteroide, micofenolato de mofetilo, rapamicina, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, un modulador de receptores de linfocitos T, o un modulador de receptores de citocinas y un agonista de receptores de tipo Toll (TLR, por las siglas del inglés *Toll-like receptor*). Los

10 compuestos inmunomoduladores pueden incluir ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), talidomida, lenalidomida, pomalidomida, lactoferrina, ácido poliadenosin poliuridílico (poli AU), rintatolimod (poli: poliC12U; Hemispherx Biopharma), ácido poliinosínico-policitidílico estabilizado con poli-L-lisina y carboximetilcelulosa (Poli-ICLC, Hiltonol®), imiquimod (3M) y resiquimod (R848; 3M), dinucleótido CpG no metilado (CpG-ODN) e ipilimumab. Los agentes biológicos incluyen anticuerpos monoclonales (MAB), CSF, interferones e interleucinas. El agente biológico puede ser IL-2, IL-3, eritropoyetina, G-CSF, filgrastim, interferón alfa, alemtuzumab, bevacizumab,

15 cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab o trastuzumab.

Los inhibidores de tirosina cinasa incluyen, aunque sin limitación, acrilato de hidroximetilo, bafetinib, bosutinib, cediranib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, neratinib, nilotinib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vatalanib y combinaciones de los mismos.

20

El agente terapéutico contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa tal como, aunque sin limitación, AC-430, AZD1480, baricitinib, BMS-911453, CEP-33779, CYT387, GLPG-0634, lestaurtinib, LY2784544, NS-018, pacritinib, R-348, R723, ruxolitinib, TG101348 (SAR302503), tofacitinib y VX-509.

25

El agente terapéutico contra el cáncer puede incluir, pero sin limitación, antimetabolitos (p. ej., 5-fluorouracilo, citarabina, metotrexato, fludarabina y otros), agentes antimicrotúbulos (p. ej., alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxourea), agentes de platino (p. ej. cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino y CI-973), antraciclinas (p. ej., doxorrubicina y daunorrubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, idarrubicina, adriamicina y daunomicina), inhibidores de topoisomerasa (p. ej., etopósido y camptotecinas), agentes antiangiogénesis (p. ej., sunitinib, sorafenib y bevacizumab) o cualquier otro agente citotóxico, (por ejemplo, fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas de hormonas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de cinasa (tal como imatinib) y tratamiento con radiación.

30

35

Cualquier método de tratamiento de la divulgación puede repetirse según sea necesario o se requiera. Por ejemplo, el tratamiento puede realizarse periódicamente. La frecuencia de la administración del tratamiento puede determinarla un experto en la materia. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse una vez a la semana durante un período de

40 semanas o varias veces a la semana durante un período de tiempo (por ejemplo, 3 veces durante la primera semana de tratamiento). Después de un período de dosis de carga inicial puede realizarse una dosis de mantenimiento. La dosis de carga puede repetirse periódicamente. El período de dosis de carga inicial puede incluir la administración del tratamiento varias veces a la semana (por ejemplo, 3 veces durante la primera semana de tratamiento). La dosis de carga puede repetirse cada dos semanas, cada mes, cada dos meses, cada 3 meses, o cada 6 meses, o según sea

45 necesario, con o sin dosificación periódica continua entre las dosis de carga. Generalmente, la mejora de la fibrosis asociada al cáncer persiste durante un período de tiempo, preferentemente al menos durante meses, pero el mantenimiento del efecto antifibrótico y/o la prevención de la recurrencia de la fibrosis puede requerir la dosificación periódica continua de un polipéptido de SAP o agonista de SAP durante un período de tiempo ilimitado. Con el paso del tiempo, el paciente puede experimentar una recaída de los síntomas, momento en el cual, los tratamientos pueden

50 repetirse.

En determinados aspectos, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar, retrasar el desarrollo y/o prevenir la mielofibrosis en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un polipéptido de SAP o agonista de SAP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un agente terapéutico contra el cáncer. El sujeto puede tener mielofibrosis. El sujeto puede estar en riesgo de desarrollar mielofibrosis. El sujeto puede ser un ser humano. Cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, tales como cápsulas o formas de dosificación unitarias descritas en el presente documento, pueden usarse para tratar a un sujeto con mielofibrosis.

55

La mielofibrosis que puede tratarse mediante los métodos descritos en el presente documento incluye mielofibrosis primaria (MFP) y mielofibrosis secundaria (p. ej., mielofibrosis resultante de policitemia vera anterior (MF post PV) o de trombocitemia esencial (MF post TE)). La mielofibrosis que puede tratarse con los métodos descritos en el presente documento también incluye mielofibrosis de alto riesgo, de riesgo intermedio, tal como riesgo intermedio de nivel 1 o riesgo intermedio de nivel 2, y de bajo riesgo. En la técnica se conocen métodos para diagnosticar diversos tipos de mielofibrosis. Véase, p. ej., Cervantes et al., Blood 2009, 113(13):2895-901. Puede resultar útil un modelo de pronóstico dinámico que tenga en cuenta las modificaciones del perfil de riesgo después del diagnóstico. Véase, p.

60

65

- ej., Passamonti et al., Blood 2010, 115:1703-1708. El sujeto puede tener esplenomegalia palpable. El sujeto con mielofibrosis puede tener un bazo de al menos 5 cm por debajo del margen costal, medido por palpación. El sujeto puede tener anemia y/o trombocitopenia y/o leucopenia. El sujeto puede no tener anemia o trombocitopenia o leucopenia. El sujeto puede depender de transfusiones. El sujeto puede no depender de transfusiones. El sujeto puede tener un diagnóstico de MFP confirmado patológicamente de acuerdo con los criterios de diagnóstico de la OMS o de MF post TE/PV, incluida la presencia de fibrosis medular de al menos Grado 2 con enfermedad de riesgo intermedio de nivel 1, de riesgo intermedio de nivel 2, o de alto riesgo, según el sistema de puntuación de pronóstico dinámico internacional del IWG-MRT. El sujeto puede tener un diagnóstico de MFP confirmado patológicamente de acuerdo con los criterios de diagnóstico de la OMS o de MF post TE/PV, con fibrosis de médula ósea de Grado 0 o 1 y enfermedad de bajo riesgo, de riesgo intermedio de nivel 1, de riesgo intermedio de nivel 2, de alto riesgo o de bajo riesgo de acuerdo con el sistema de puntuación de pronóstico dinámico internacional del IWG-MRT. El sujeto puede tener mielofibrosis "prefibrótica". El sujeto puede tener PV o TE y recibe un polipéptido de SAP o agonista de SAP para impedir el desarrollo de mielofibrosis.
- Si el sujeto es un ser humano, dicho sujeto puede tener una mutación puntual de valina por fenilalanina en la posición 617 en la Janus cinasa 2 (JAK2 cinasa) (JAK2V617F) o una mutación puntual correspondiente de valina por fenilalanina en la posición 617 en la Janus cinasa 2 (JAK2 cinasa) si el sujeto no es un ser humano. Si el sujeto es un ser humano, dicho sujeto puede ser negativo para la mutación de valina por fenilalanina en la posición 617 en JAK2, o puede ser negativo para una mutación correspondiente de valina por fenilalanina en la posición 617 en la Janus cinasa 2 (JAK2 cinasa) si el sujeto no es un ser humano. Se puede determinar si un sujeto es positivo o negativo para la mutación JAK2V617F mediante un análisis de reacción en cadena de la polimerasa ("PCR" siglas del inglés, *polymerase chain reaction*) usando ADN genómico de células de médula ósea o de células sanguíneas (p. ej., leucocitos de sangre completa). El análisis con PCR puede ser un análisis con PCR específica de alelo (p. ej., PCR cuantitativa específica de alelo) o puede ser un análisis de secuenciación con PCR. Véase Kittur J et al., Cancer 2007, 109(11):2279-84 y McLornan D et al., Ulster Med J. 2006, 75(2): 112-9.

El sujeto tratado con los métodos descritos en el presente documento ha recibido anteriormente, o está recibiendo actualmente, otra terapia o tratamiento para la mielofibrosis. El sujeto puede no responder a la otra terapia para la mielofibrosis o tener una recaída después de recibir la otra terapia para la mielofibrosis. La terapia previa puede ser un inhibidor de JAK2 (p. ej., INCB018424 (también conocido como ruxolitinib, disponible en Incyte), CEP-701 (lestaurtinib, disponible en Cephalon) o XL019 (disponible en Exelixis)) (Véase Verstovsek S., Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009: 636-42) o un inhibidor que no sea de JAK2 (tal como hidroxiurea). La terapia previa puede ser un inhibidor de JAK cinasa tal como, aunque sin limitación, AC-430, AZD1480, baricitinib, BMS-911453, CEP-33779, CYT387, GLPG-0634, INCB18424, lestaurtinib, LY2784544, NS-018, pacritinib, ruxolitinib, TG101348 (SAR302503), tofacitinib, VX-509, R-348 o R723. El sujeto puede haber recibido tratamiento con ruxolitinib para mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera (MF post PV), mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial (MF post TE), policitemia vera o trombocitemia esencial, durante al menos tres meses. El sujeto puede haber recibido tratamiento con ruxolitinib para mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera (MF post PV), mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial (MF post TE), policitemia vera o trombocitemia esencial, durante al menos tres meses. El sujeto puede haber recibido tratamiento con ruxolitinib para mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera (MF post PV), mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial (MF post TE), policitemia vera o trombocitemia esencial, durante al menos tres meses. Al menos uno o más síntomas puede haber dejado de mejorar con la terapia continuada de ruxolitinib. Es posible que el sujeto ya no responda a ruxolitinib. El sujeto puede haber recibido anteriormente otra terapia para la mielofibrosis durante al menos 6 meses, al menos 5 meses, al menos 4 meses, al menos 3 meses, al menos 2 meses, al menos 1 mes, al menos 3 semanas o al menos 2 semanas. Es posible que el sujeto ya no responda a la otra terapia para la mielofibrosis. La terapia previa puede ser un agente terapéutico contra el cáncer descrito en el presente documento y la terapia previa puede haberse suspendido después de signos de uno o más niveles elevados de amilasa, lipasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y/o creatinina en el suero del sujeto, y/o después de signos de una afección hematológica seleccionada del grupo que consiste en anemia, trombocitopenia y neutropenia, o por cualquier otro motivo fundamentado en la decisión del médico tratante o solicitado por el paciente. La dosis del compuesto en el segundo tratamiento puede ser igual o menor que la dosis en la terapia previa. El sujeto puede no haber recibido ninguna otra terapia que no sean transfusiones. El sujeto puede no haber recibido ninguna terapia previa.

El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse en combinación con un inhibidor de JAK cinasa, tal como, aunque sin limitación, AC-430, AZD1480, baricitinib, BMS-911453, CEP-33779, CYT387, GLPG-0634, INCB18424, lestaurtinib, LY2784544, NS-018, pacritinib, ruxolitinib, TG101348 (SAR302503), tofacitinib, VX-509, R-348 o R723 (véase Kontzias et al. Curr Opin Pharmacol. 2012, 12(4):464-470). El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse en combinación con un agente que se sabe que reduce los síntomas de mielofibrosis, tal como, aunque sin limitación, AB0024, AZD1480, AT-9283, BMS-911543, CYT387, everolimus, givinostat, imetelstat, lestaurtinib, LY2784544, arsénico oral, NS-018, pacritinib, panobinostat, peginterferón alfa-2a, pomalidomida, pracinostat, ruxolitinib, TAK-901 y TG101438 (SAR302503) (Mesa, Leuk Lymphoma 2013, 54(2):242-251; Gupta et al. 2012, 2(3):170-186; Kucine y Levine 2011, 2(4):203-211).

El sujeto (tal como un ser humano) puede tratarse administrando el polipéptido de SAP o agonista de SAP a una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede

administrarse a una dosis de 10 mg/kg. El compuesto puede administrarse a una dosis de aproximadamente cualquiera de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg, 18 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg o 40 mg/kg. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0,1-0,3, 0,3-0,5, 0,5-0,8, 0,8-1, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-35 o 35-40 mg/kg. El compuesto puede estar en una cápsula y/o en una forma de dosificación unitaria descrita en el presente documento. El compuesto puede administrarse por vía intravenosa (IV). El compuesto puede administrarse por inyección (p. ej., Subc, IM, IP), por inhalación o insuflación (ya sea por la boca o la nariz) o la administración es por vía oral, bucal, sublingual, transdérmica, nasal, parenteral o rectal. El agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, puede administrarse por infusión intravenosa. Para cada dosis, la infusión puede ser durante un periodo de aproximadamente una hora. Sin embargo, pueden usarse periodos de infusión más largos o más cortos (p. ej., 30 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 1 hora diez minutos, 1 hora quince minutos, 90 minutos y periodos similares). Cuando el método comprende administrar un agente terapéutico adicional contra el cáncer, ese agente terapéutico puede administrarse por la misma vía de administración o por una vía de administración diferente. Un agente terapéutico adicional contra el cáncer puede administrarse por vía oral.

En el presente documento también se proporcionan métodos para mejorar uno o más signos o síntomas asociados a mielofibrosis. Por ejemplo, usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento es eficaz para reducir el tamaño del bazo, mejorar síntomas constitucionales (tales como saciedad precoz, astenia, sudores nocturnos, tos y prurito), reducir la puntuación total de síntomas del MPN-SAF, reducir la leucocitosis, reducir la trombocitosis, mejorar la anemia, mejorar trombocitopenia, mejorar la leucopenia, reducir la dependencia transfusional, disminuir la carga alélica de la mutación JAK2V617F, disminuir blastos de sangre periférica, disminuir blastos en la médula ósea, reducir la fibrosis de la médula ósea, mejorar el prurito, mejorar la caquexia y/o reducir o aumentar la celularidad de la médula ósea. La reducción, disminución, mejora o mejoría puede ser de al menos un 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. La fibrosis de la médula ósea puede reducirse en el sujeto después del tratamiento. La fibrosis de la médula ósea puede convertirse en Grado 0 después del tratamiento. La fibrosis de la médula ósea puede convertirse en Grado 1 después del tratamiento. El bazo puede volverse no palpable en el sujeto después del tratamiento. El sujeto puede tener una resolución completa de leucocitosis y/o trombocitosis después del tratamiento. El sujeto puede tener resolución completa de anemia, trombocitopenia y/o leucopenia después del tratamiento. Después del tratamiento, el sujeto puede volverse independiente de transfusión. El sujeto puede tener una resolución completa del prurito después del tratamiento. La eficacia del tratamiento puede evaluarse evaluando la tasa de respuesta global (TRG) clasificada de acuerdo con los criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) modificados para incluir una enfermedad estable con mejoría en la fibrosis de la médula ósea en al menos un grado como respuesta. La eficacia del tratamiento puede evaluarse evaluando la mejoría en la puntuación de la fibrosis de la médula ósea en al menos un grado de acuerdo con el grupo de consenso europeo sobre la clasificación de la fibrosis de la médula ósea. La eficacia del tratamiento puede evaluarse evaluando cambios en niveles de niveles de citocinas circulantes en plasma, incluyendo, aunque sin limitación, CRP, IL-1Ra, MIP-1  $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 y VEGF. La eficacia del tratamiento puede evaluarse evaluando cambios en niveles de niveles de expresión de ARNm y miARN de CMSP. La eficacia del tratamiento puede evaluarse por la ausencia de progresión de PV o TE a mielofibrosis. La eficacia del tratamiento puede evaluarse por la ausencia de aumento de la fibrosis de la médula ósea en al menos un grado.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para reducir el volumen del bazo al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 % o al menos un 70 %, en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento (p. ej., en comparación con el inicio del estudio). El tratamiento puede ser eficaz para reducir el volumen del bazo al menos un 25 %. El tratamiento puede ser eficaz para reducir el volumen del bazo al menos un 50 %. El tratamiento puede ser eficaz para reducir el volumen del bazo aproximadamente un 20-70 %, aproximadamente un 20-60 %, aproximadamente un 25-60 %, aproximadamente un 25-55 % o aproximadamente un 25 %-50 %. El volumen del bazo puede medirse por palpación manual. Un experto en la materia entenderá que para medir el volumen del bazo también pueden emplearse otros métodos conocidos, tales como la medición por resonancia magnética. La divulgación también proporciona métodos para disminuir el volumen del bazo en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para disminuir el volumen del bazo al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 50 % o al menos un 55 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. El volumen del bazo puede disminuir aproximadamente un 25-55 %, aproximadamente un 25-50 % o aproximadamente un 25-40 %.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para reducir la puntuación total de síntomas del formulario de evaluación de síntomas de neoplasias mieloproliferativas (MPN-SAF) al menos un 20 %, al menos un 25 %, al

- menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 % o al menos un 70 % en comparación con la puntuación antes de comenzar el tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. Véase Emanuel et al., 2012, Journal of Clinical Oncology, volumen 30, número 33, páginas 4098-4013, para una descripción y análisis de la evaluación de la puntuación total de síntomas del formulario de evaluación de síntomas de neoplasias mieloproliferativas. El tratamiento puede ser eficaz para reducir la puntuación total de síntomas del MPN-SAF al menos un 25 %. El tratamiento puede ser eficaz para reducir la puntuación total de síntomas del MPN-SAF al menos un 50 %. Los síntomas pueden evaluarse utilizando la herramienta de resultados comunicados por el paciente en el MPN-SAF (Emanuel et al. 2012, Journal of Clinical Oncology 30 (33): 4098-4103. La divulgación también proporciona métodos para reducir la puntuación total de síntomas del MPN-SAF en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para reducir la puntuación total de síntomas del MPN-SAF al menos aproximadamente un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 55 % o al menos un 60 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. La puntuación total de síntomas del MPN-SAF puede reducirse aproximadamente un 25-60 %, aproximadamente un 25-55 % o aproximadamente un 25-50 %.
- Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para aumentar los niveles de hemoglobina en al menos aproximadamente 500 mg/l, 1 g/l, 2 g/l, 3 g/l o 5 g/l en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento (p. ej., en comparación con el inicio del estudio). El tratamiento puede ser eficaz para aumentar los niveles de hemoglobina en 500-1000 mg/l, 1-2 g/l, 2-3 g/l o 3-5 g/l en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento (p. ej., en comparación con el inicio del estudio). El tratamiento puede ser eficaz para aumentar los niveles de hemoglobina en 1 g/l. El tratamiento puede ser eficaz para aumentar los niveles de hemoglobina a al menos 80 g/l, al menos 90 g/l, al menos 100 g/l, al menos 110 g/l, al menos 120 g/l, al menos 130 g/l o al menos 140 g/l. El tratamiento puede ser eficaz para aumentar los niveles de hemoglobina a al menos 100 g/l. Los niveles de hemoglobina pueden medirse como parte de un hemograma completo (HC) habitual. Un experto en la materia entenderá que para medir los niveles de hemoglobina también pueden emplearse otros métodos conocidos. La divulgación también proporciona métodos para aumentar los niveles de hemoglobina en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para aumentar los niveles de hemoglobina al menos aproximadamente 500 mg/l, 1 g/l, 2 g/l, 3 g/l o 5 g/l. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. Los niveles de hemoglobina pueden aumentarse en aproximadamente 500-1000 mg/l, 1-2 g/l, 2-3 g/l o 3-5 g/l. Los niveles de hemoglobina pueden aumentarse a al menos aproximadamente 80 g/l, 90 g/l, 100 g/l, 110 g/l, 120 g/l, 130 g/l o 140 g/l.
- Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para reducir las transfusiones de glóbulos rojos (GR) al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 % o al menos un 60 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede ser eficaz para reducir las transfusiones de GR al menos un 25 %. El tratamiento puede ser eficaz para reducir las transfusiones de GR al menos un 50 %. El tratamiento puede ser eficaz obteniendo independencia transfusional de GR. La divulgación también proporciona métodos para reducir las transfusiones de GR en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para reducir las transfusiones de GR al menos aproximadamente un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 55 % o al menos un 60 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. Las transfusiones de GR pueden reducirse aproximadamente un 25-60 %, aproximadamente un 25-55 % o aproximadamente un 25-50 %. Después del tratamiento, el paciente puede volverse independiente de transfusión.
- Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para mejorar la trombocitopenia cuando está presente. El tratamiento puede aumentar las plaquetas al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o al menos un 100 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede aumentar las plaquetas al menos un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 %, al menos un 60 %-70 %, al menos un 70 %-80 %, al menos un 80 %-90 % o al menos un 90 %-100 % en comparación con el nivel anterior al

comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede ser eficaz para aumentar las plaquetas al menos un 100 %. El tratamiento puede aumentar las plaquetas a al menos a  $40 \times 10^9/l$ ,  $50 \times 10^9/l$ ,  $60 \times 10^9/l$ ,  $70 \times 10^9/l$ ,  $80 \times 10^9/l$ ,  $90 \times 10^9/l$  o  $100 \times 10^9/l$ . El tratamiento puede aumentar las plaquetas a al menos  $50 - 75 \times 10^9/l$ ,  $75-100 \times 10^9/l$  o  $100-150 \times 10^9/l$ . El tratamiento puede aumentar las plaquetas a  $50 \times 10^9/l$ . El tratamiento puede aumentar las plaquetas a  $100 \times 10^9/l$ . Las plaquetas pueden medirse como parte de un hemograma completo (HC) habitual. Un experto en la materia entenderá que para medir plaquetas también pueden emplearse otros métodos conocidos. La divulgación puede proporcionar métodos para aumentar las plaquetas en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para aumentar las plaquetas al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o al menos un 100 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. Las plaquetas pueden aumentar aproximadamente un 50 %-60 %, un 60 %-70 %, un 70 %-80 %, un 80 %-90% o un 90%-100%.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz disminuyendo las transfusiones de plaquetas al menos un 25 %, un 30 %, un 40 %, un 50 %, un 60 %, un 75 % o un 100 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede disminuir las transfusiones de plaquetas al menos un 50 %. La divulgación también proporciona métodos para disminuir las transfusiones de plaquetas en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para disminuir las transfusiones de plaquetas al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. Las transfusiones de plaquetas pueden reducirse aproximadamente un 25 %-40 %, un 25 %-50 %, un 50 %-70 % o un 70 %-100%.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para mejorar la trombocitosis cuando está presente. El tratamiento puede disminuir las plaquetas en al menos un 10%, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede disminuir las plaquetas en un 25 %. El tratamiento puede disminuir las plaquetas a los niveles normales. Las plaquetas pueden medirse como parte de un hemograma completo (HC) habitual. Un experto en la materia entenderá que para medir plaquetas también pueden emplearse otros métodos conocidos. La divulgación también proporciona métodos para disminuir las plaquetas en un paciente que lo necesita, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para disminuir las plaquetas al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 % o al menos un 50 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. Las plaquetas pueden disminuir aproximadamente un 10 %-15 %, al menos un 15 %-25 % o al menos un 25 %-35 %.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para mejorar la neutropenia cuando está presente. El tratamiento aumenta la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o al menos un 100 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede aumentar la CAN al menos un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 %, al menos un 60 %-70 %, al menos un 70 %-80 %, al menos un 80 %-90 % o al menos un 90 %-100 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede ser eficaz para aumentar la CAN al menos un 50 %. El tratamiento puede aumentarla la CAN a al menos  $1000 \mu l$ , a al menos  $1250 \mu l$ , a al menos  $1500 \mu l$ , a al menos  $1750 \mu l$  o a al menos  $2000 \mu l$ . El tratamiento puede aumentar la CAN a al menos  $1250-1500 \mu l$ , a al menos  $1500-1750 \mu l$  o a al menos  $1750-2000 \mu l$ . El tratamiento puede aumentar la CAN a al menos  $1500 \mu l$ . La CAN (cifra absoluta de neutrófilos) puede medirse como parte de un hemograma completo (HC) habitual. Un experto en la materia entenderá que para medir la CAN también pueden emplearse otros métodos conocidos. La divulgación también proporciona métodos para aumentar la CAN en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo

o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para aumentar la CAN al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o al menos un 100 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. La CAN puede aumentarse aproximadamente un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 %, al menos un 60 %-70 %, al menos un 70 %-80 %, al menos un 80 %-90 % o al menos un 90 %-100 %.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para mejorar la leucopenia cuando está presente. El tratamiento puede aumentar los glóbulos blancos (GB) al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o al menos un 100 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede aumentar los GB al menos un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 %, al menos un 60 %-70 %, al menos un 70 %-80 %, al menos un 80 %-90 % o al menos un 90 %-100 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede ser eficaz para aumentar los GB al menos un 50 %. El tratamiento puede aumentar los GB a al menos  $4 \times 10^9/l$ ,  $5 \times 10^9/l$ ,  $7,5 \times 10^9/l$  o  $10 \times 10^9/l$ . El tratamiento puede aumentar los GB a  $10 \times 10^9/l$ . El tratamiento puede aumentar los GB al intervalo normal. Los GB pueden medirse como parte de un hemograma completo (HC) habitual. Un experto en la materia entenderá que para medir los GB también pueden emplearse otros métodos conocidos. La divulgación también proporciona métodos para aumentar los GB en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para aumentar los GB al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o al menos un 100 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. Los GB pueden aumentarse aproximadamente un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 %, al menos un 60 %-70 %, al menos un 70 %-80 %, al menos un 80 %-90 % o al menos un 90 %-100 %.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para mejorar la leucocitosis cuando está presente. El tratamiento puede disminuir la CAN al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento, sin disminuir la CAN por debajo de  $1500/\mu l$ . El tratamiento puede disminuir la CAN un 25 %. El tratamiento puede disminuir la CAN un 50 %. El tratamiento puede disminuir la CAN a niveles normales. El tratamiento puede disminuir los glóbulos blancos (GB) al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento, sin disminuir los GB por debajo del límite inferior de lo normal. El tratamiento puede disminuir los GB un 25 %. El tratamiento puede disminuir los GB un 50 %. El tratamiento puede disminuir los GB a  $< 35 \times 10^9/l$ ,  $< 30 \times 10^9/l$ ,  $< 25 \times 10^9/l$ ,  $< 20 \times 10^9/l$  o  $< 15 \times 10^9/l$ . El tratamiento puede disminuir los GB a  $< 25 \times 10^9/l$ . El tratamiento puede disminuir los GB al intervalo normal. La cifra absoluta de neutrófilos (CAN) y los glóbulos blancos (GB) pueden medirse como parte de un hemograma completo (HC) habitual. Un experto en la materia entenderá que para medir la CAN y los GB también pueden emplearse otros métodos conocidos. La divulgación también proporciona métodos para disminuir la CAN o los GB en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para disminuir la CAN o los GB al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 % sin disminuir los GB por debajo del límite inferior de lo normal. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. La CAN o los GB pueden reducirse aproximadamente un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 % o al menos un 60 %-70 % sin disminuir los GB por debajo del límite inferior de lo normal.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para disminuir blastos de sangre periférica al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 % o al menos un 70 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. El tratamiento puede ser eficaz para disminuir

los blastos de sangre periférica al menos un 50 %. El tratamiento puede ser eficaz para disminuir los blastos de sangre periférica de  $\geq 1$  a  $< 1$ . Un experto en la materia entenderá que para medir los blastos de sangre periférica puede emplearse cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. La divulgación también proporciona métodos para disminuir los blastos de sangre periférica en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para disminuir los blastos de sangre periférica al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 % o al menos un 70 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. Los blastos de sangre periférica pueden reducirse aproximadamente un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 % o al menos un 60 %-70 %. Los blastos de sangre periférica pueden disminuir de  $\geq 1$  a  $< 1$ .

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para disminuir la fibrosis de la médula ósea de Grado 3 a Grado 2 (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP). El tratamiento puede ser eficaz para disminuir la fibrosis de la médula ósea de Grado 3 a Grado 1. El tratamiento puede ser eficaz para disminuir la fibrosis de la médula ósea de Grado 2 a Grado 0. El tratamiento puede ser eficaz para disminuir la fibrosis de la médula ósea al menos un 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. Un experto en la materia entenderá que para evaluar la fibrosis de la médula ósea puede emplearse cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. La divulgación también proporciona métodos para disminuir la fibrosis de la médula ósea en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para disminuir la fibrosis de la médula ósea al menos un 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. La fibrosis de la médula ósea puede disminuir aproximadamente un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 % o al menos un 60 %-70 %.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede ser eficaz para disminuir blastos en la médula ósea de  $\geq 5$  % a  $< 5$  %. Un experto en la materia entenderá que para medir blastos en la médula ósea puede emplearse cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. La divulgación también proporciona métodos para disminuir blastos en la médula ósea en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para disminuir blastos en la médula ósea al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 % o al menos un 70 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. Los blastos en la médula ósea pueden reducirse aproximadamente un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 % o al menos un 60 %-70 %.

El tratamiento puede ser eficaz para mejorar la celularidad de la médula ósea. La mejoría puede ser de al menos un 20, 30, 40, 50, 60 o 70 % en comparación con el nivel anterior al comienzo del tratamiento con los métodos proporcionados en el presente documento. La divulgación también proporciona métodos para mejorar la celularidad de la médula ósea en un paciente que lo necesite, en donde el paciente que lo necesita tiene mielofibrosis, que comprenden administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica eficaz para mejorar la celularidad de la médula ósea al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 % o al menos un 70 %. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, y el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede ser un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. La celularidad de la médula ósea puede mejorarse aproximadamente un 20 %-30 %, al menos un 30 %-40 %, al menos un 40 %-50 %, al menos un 50 %-60 % o al menos un 60 %-70 %.

Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede producir al menos uno de los efectos descritos en el presente documento

(p. ej., reducción del volumen del bazo, reducción de la puntuación total de síntomas del MPN-SAF, aumento de la hemoglobina, reducción de transfusiones de GR, mejoría de la trombocitopenia, disminución de las transfusiones de plaquetas, mejoría de la trombocitosis, mejoría de la neutropenia, mejoría de la leucocitosis, disminuir blastos de sangre periférica, disminución de la fibrosis de la médula ósea, disminución de blastos en la médula ósea o mejoría de la celularidad de la médula ósea). Usando los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento puede producir al menos dos de los efectos descritos en el presente documento. Usando los métodos descritos anteriormente, el tratamiento puede producir al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de los efectos descritos en el presente documento. En determinados aspectos de cualquiera de lo anterior, la evaluación de si se ha obtenido un grado particular de mejoría de un síntoma o efecto terapéutico, se evalúa en uno o más puntos a lo largo del tiempo, tal como realizando un seguimiento durante al menos 12, 18, 20 o al menos 24 semanas de tratamiento, o durante más de 24 semanas de tratamiento.

Usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento (p. ej., agente único o politerapia usando un polipéptido de SAP o agonista de SAP) puede producir al menos uno de los efectos descritos en el presente documento (p. ej., reducción del volumen del bazo, reducción de la puntuación total de síntomas del MPN-SAF, aumento de la hemoglobina, reducción de transfusiones de GR, obtención de independencia transfusional, mejoría de la trombocitopenia, disminución de las transfusiones de plaquetas, mejoría de la trombocitosis, mejoría de la neutropenia, mejoría de la leucocitosis, disminuir blastos de sangre periférica, disminución de la fibrosis de la médula ósea, disminución de blastos en la médula ósea o mejoría de la celularidad de la médula ósea), sin ocasionar ni inducir mielosupresión clínicamente significativa. Usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento puede producir al menos dos de los efectos descritos en el presente documento, sin ocasionar ni inducir mielosupresión clínicamente significativa. Usando uno o más de los métodos descritos anteriormente, el tratamiento puede producir al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de los efectos descritos en el presente documento, sin ocasionar ni inducir mielosupresión clínicamente significativa. Usando uno o más de los métodos descritos en el presente documento, el tratamiento puede producir la ausencia de mielosupresión. Cualquiera de los métodos anteriores puede comprender la administración de SAP que comprende un polipéptido de SAP que tiene glucosilación que difiere de la del SAP purificado de suero humano, tal como SAP humano recombinante (por ejemplo, pentraxina-2 humana recombinante producida en células CHO). Cualquiera de los métodos anteriores puede comprender administrar el agonista de SAP o el polipéptido de SAP según una pauta posológica, en donde cualquiera de los efectos terapéuticos anteriores se logra después de la administración según la pauta posológica. Se pueden lograr uno o más de los efectos terapéuticos anteriores después de la administración según una pauta posológica (p. ej., la administración comprende la administración según una pauta posológica). La mejoría de cualquiera de los parámetros anteriores (p. ej., reducción de los síntomas) se evalúa a uno o más momentos durante el tratamiento, por ejemplo, después de al menos 12, al menos 18, al menos 20, al menos 24 o más de 24 semanas de tratamiento.

En cualquiera de los ejemplos anteriores de mejoría en un paciente, tal como una mejoría de uno o más síntomas, la divulgación también estipula que el tratamiento puede comprender la administración de un agonista de SAP o polipéptido de SAP a una dosis y una pauta posológica eficaz para tener el efecto terapéutico. Esa dosis y pauta posológica también pueden disminuir uno o más efectos secundarios que se presentan con otra terapia contra el cáncer.

Además, el tratamiento puede mejorar, en lugar de, o además de, uno o más otros síntomas de un cáncer fibrótico. El tratamiento puede disminuir el dolor, el tamaño del tumor, la pérdida de peso, mejorar el aumento de peso, aumentar la supervivencia sin progresión, o de otra manera, mejorar la calidad de vida del paciente.

El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse al sujeto a una pauta posológica que comprenda la administración del polipéptido de SAP o agonista de SAP al menos una vez a la semana durante al menos 1 ciclo, al menos 2 ciclos, al menos 3 ciclos, al menos 4 ciclos, al menos 5 ciclos, al menos 6 ciclos, al menos 7 ciclos o al menos 8 ciclos de un ciclo de 28 días. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse al sujeto al menos una vez a la semana durante al menos 6 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 8 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 10 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 12 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 15 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 18 ciclos de un ciclo de 28 días o al menos 24 ciclos de un ciclo de 28 días. El compuesto puede administrarse al sujeto una vez a la semana durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses, al menos seis meses, al menos ocho meses, al menos un año o al menos dos años. Adicionalmente, el compuesto puede administrarse cada dos días la primera semana de tratamiento. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse a una pauta posológica eficaz que comprenda la administración del polipéptido de SAP o agonista de SAP cada 4 semanas durante al menos 1 ciclo, al menos 2 ciclos, al menos 3 ciclos, al menos 4 ciclos, al menos 5 ciclos, al menos 6 ciclos, al menos 7 ciclos o al menos 8 ciclos de un ciclo de 28 días o 4 semanas. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse al sujeto una vez cada 4 semanas durante al menos 6 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 8 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 10 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 12 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 15 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 18 ciclos de un ciclo de 28 días o al menos 24 ciclos de un ciclo de 28 días. El compuesto puede administrarse al sujeto una vez cada 4 semanas durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses, al menos seis meses, al menos ocho meses, al menos un año o al menos dos años, y posiblemente administrarse de forma crónica en lo que viva el paciente. Adicionalmente, el polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse cada dos días la primera semana de tratamiento. El polipéptido de SAP o el agonista de SAP

puede administrarse durante varios días (p. ej., los Días 1, 3 y 5) cada 4 semanas durante al menos 6 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 8 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 10 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 12 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 15 ciclos de un ciclo de 28 días, al menos 18 ciclos de un ciclo de 28 días o al menos 24 ciclos de un ciclo de 28 días. El compuesto puede administrarse al sujeto durante varios días (p. ej., los Días 1, 3 y 5) cada 4 semanas durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses, al menos seis meses, al menos ocho meses, al menos un año o al menos dos años, y posiblemente administrarse de forma crónica en lo que viva el paciente. La pauta posológica puede producir al menos uno de los efectos (p. ej., mejoría de uno o más síntomas o parámetros) descritos en el presente documento (p. ej., reducción del volumen del bazo, reducción de la puntuación total de síntomas del MPN-SAF, aumento de la hemoglobina, reducción de transfusiones de GR, obtención de independencia transfusional, mejoría de la trombocitopenia, disminución de las transfusiones de plaquetas, mejoría de la trombocitosis, mejoría de la neutropenia, mejoría de la leucocitosis, disminuir blastos de sangre periférica, disminución de la fibrosis de la médula ósea, disminución de blastos en la médula ósea o mejoría de la celularidad de la médula ósea). La pauta posológica puede producir al menos dos de los efectos descritos en el presente documento. La pauta posológica puede producir al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de los efectos descritos en el presente documento. El agonista de SAP puede comprender SAP humano recombinante.

La divulgación también proporciona métodos para administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa o un agente quimioterapéutico) según una pauta posológica que comprende administrar un polipéptido de SAP o agonista de SAP usando un régimen de dosificación que comprende administrar 10 mg/kg de un polipéptido de SAP, tal como un polipéptido de SAP con glucosilación que difiere de la del SAP humano purificado de suero, los días 1, 3, 5, 8, 15 y 22 del Ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo posterior de 28 días. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP y el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib.

La divulgación también proporciona métodos para administrar una cantidad de un agonista de SAP, tal como un polipéptido de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de JAK cinasa) según una pauta posológica que comprende administrar un polipéptido de SAP o agonista de SAP usando un régimen de dosificación que comprende administrar 10 mg/kg de un polipéptido de SAP o agonista de SAP los Días 1, 3 y 5 del Ciclo 1 y el Día 1 de cada ciclo posterior de 28 días. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP y el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un inhibidor de JAK cinasa. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib.

El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse varias veces durante la primera semana (p. ej., los días 1, 3 y 5), seguido de administración cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada 4 semanas. El agonista de SAP puede administrarse varias veces a la semana, cada dos semanas, cada tres semanas, cada mes, cada dos meses, cada tres meses, cada seis meses, o según sea necesario. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse por infusión IV. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse a una dosis de 10 mg/kg. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse a cualquiera de las dosificaciones descritas en el presente documento. El polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse en combinación con una terapia contra el cáncer. El sujeto puede haber recibido una dosis estable de la terapia contra el cáncer durante al menos 6 meses, al menos 5 meses, al menos 4 meses, al menos 3 meses, al menos 2 meses, al menos 1 mes, al menos 3 semanas o al menos 2 semanas. El sujeto puede haber recibido en una dosis estable de terapia contra el cáncer durante al menos 3 meses. Es posible que el sujeto no muestre ninguna mejoría de uno o más síntomas durante al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses cuando se trata con la terapia contra el cáncer. La terapia contra el cáncer puede un inhibidor de JAK cinasa como se describe en el presente documento. El inhibidor de JAK cinasa puede ser ruxolitinib. La terapia contra el cáncer puede administrarse a una dosis que anteriormente se ha determinado que es eficaz. Los regímenes de dosificación descritos en el presente documento pueden ajustarse según sea necesario para obtener uno de los resultados del tratamiento descritos en el presente documento.

Los métodos desvelados en el presente documento pueden comprender administrar una o más dosis adicionales del polipéptido de SAP o agonista de SAP después de obtener una respuesta inicial. Se puede obtener una respuesta posterior después de la administración de una o más dosis adicionales del polipéptido de SAP o agonista de SAP después de obtener una respuesta inicial en un sujeto. Una respuesta posterior puede ser una respuesta adicional (p. ej., ninguna de las respuestas descritas en el presente se observó inicialmente), el mantenimiento de la respuesta inicial, o una mejoría sobre la respuesta inicial. La administración de una o más dosis adicionales puede mantener sustancialmente la respuesta inicial. La administración de una o más dosis adicionales puede proporcionar una mejoría adicional en relación con la respuesta inicial. La administración de una o más dosis adicionales puede proporcionar una o más respuestas adicionales que no se observaron inicialmente. El agonista de SAP puede comprender un polipéptido de SAP, tal como SAP humano recombinante.

Después de la administración a un sujeto, tal como un sujeto humano, de un polipéptido de SAP o agonista de SAP o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la  $C_{\text{máx}}$  (concentración máxima de fármaco) del compuesto, puede obtenerse en aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5

horas, aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas o aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 horas después de la dosis. Después de la administración del compuesto a un sujeto humano, la semivida de eliminación del compuesto puede ser de aproximadamente 11 a 110 horas, de 20 a 72 horas, de 12 a aproximadamente 40 horas, de aproximadamente 16 a aproximadamente 34 horas o de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 horas. El ABC media del compuesto puede aumentar más que proporcionalmente con dosis en aumento que varían de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg por kg. La acumulación del compuesto puede ser de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 4,0 veces, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 veces, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 veces en estado estacionario cuando el compuesto se dosifica una vez a la semana. El compuesto puede no acumularse cuando se dosifica semanalmente.

La divulgación también proporciona kits para el tratamiento de cánceres fibróticos o fibrosis asociada a cáncer, que comprenden uno o más polipéptidos de SAP o agonistas de SAP. El kit puede incluir un agente terapéutico contra el cáncer como se describe en el presente documento para administrarse conjuntamente con uno o más polipéptidos de SAP o agonistas de SAP. Los polipéptidos de SAP o agonistas de SAP y agentes terapéuticos contra el cáncer pueden formularse para administrarse conjuntamente. Los agentes activos del kit pueden administrarse por separado o en una formulación combinada. Los agentes activos pueden administrarse simultáneamente o a diferentes pautas posológicas. En determinados aspectos de cualquiera de lo anterior, el agonista de SAP puede comprender SAP humano recombinante.

### Preparaciones y formulaciones farmacéuticas

Los métodos descritos en el presente documento pueden implicar la administración a un sujeto de al menos un agonista de SAP (p. ej., un polipéptido variante de SAP) de la divulgación como agente terapéutico. Los agentes terapéuticos de la divulgación pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Por ejemplo, los agentes terapéuticos y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, pueden formularse para su administración, por ejemplo, mediante infusión intravenosa (IV), inyección (por ejemplo, SubQ, IM, IP), inhalación o insuflación (ya sea por la boca o la nariz) o administración oral, bucal, sublingual, transdérmica, nasal, parenteral o rectal. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía local, en el lugar donde están las células diana, es decir, en un tejido, órgano o líquido específico (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo, masa tumoral, etc.).

La presente divulgación proporciona además el uso de cualquier polipéptido de SAP o agonista de SAP de la divulgación en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno o una afección, como se describe en el presente documento, en un paciente, por ejemplo, el uso de un polipéptido de SAP o agonista de SAP en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o afección descrito en el presente documento. En algunos aspectos, un polipéptido de SAP o agonista de SAP de la divulgación puede usarse para hacer una preparación farmacéutica para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección descrita en el presente documento.

Los agentes terapéuticos pueden formularse para una variedad de modos de administración, que incluyen administración sistémica y tópica o localizada. Técnicas y formulaciones en general se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA. Para la administración parenteral, se prefiere la inyección, que incluye la intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para la inyección, los compuestos pueden formularse en soluciones líquidas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y se vuelven a disolver o suspender inmediatamente antes de su uso. También se incluyen formas liofilizadas. Los agentes terapéuticos pueden administrarse a las células mediante diversos métodos conocidos por personas familiarizadas con la técnica, incluyendo, aunque sin restricción, encapsulación en liposomas, por iontoforesis, o por incorporación en otros vehículos, tales como hidrogeles, ciclodextrinas, nanocápsulas biodegradables y microesferas bioadhesivas.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener forma, por ejemplo, de comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tener forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, aromatizantes, colorantes y agentes edulcorantes, según corresponda. Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar

la liberación controlada del compuesto activo.

Para administración por inhalación (p. ej., suministro pulmonar), los agentes terapéuticos pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol en envases presurizados o en un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insufador, pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

En los métodos de la divulgación, los compuestos farmacéuticos también pueden administrarse por vía intranasal o intrabronquial, incluida la insufación, polvos y formulaciones en aerosol (para ejemplos de inhalantes de esteroides, véase Rohatagi (1995) *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193; Tjwa (1995) *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111). Por ejemplo, las formulaciones de aerosol pueden colocarse en propulsores aceptables presurizados, tal como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas tal como en un nebulizador o atomizador. Normalmente, dicha administración se realiza en un tampón acuoso farmacológicamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro en el sistema respiratorio (p. ej., intranasal, inhalación, etc.) de polipéptidos de SAP o agonistas de SAP, pueden prepararse en forma sólida o líquida.

Los polipéptidos de SAP o los agonistas de SAP de la divulgación pueden formularse para administración parenteral por inyección, p. ej., mediante inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede encontrarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Además, los polipéptidos de SAP o los agonistas de SAP de la divulgación también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los agentes terapéuticos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble. Las fórmulas de liberación controlada también incluyen parches.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse para el suministro al sistema nervioso central (SNC) (revisado en Begley, *Pharmacology & Therapeutics* 104: 29-45 (2004)). Los enfoques convencionales para el suministro de fármacos al SNC incluyen: estrategias neuroquirúrgicas (p. ej., inyección intracerebral o infusión intracerebroventricular); manipulación molecular del agente (p. ej., producción de una proteína de fusión química que comprende un péptido de transporte que tiene una afinidad por una molécula de superficie celular endotelial en combinación con un agente que en sí mismo es incapaz de atravesar la BHE en un intento de aprovechar una de las rutas de transporte endógenas de la barrera hematoencefálica); estrategias farmacológicas diseñadas para aumentar la solubilidad en lípidos de un agente (p. ej., conjugación de agentes hidrosolubles con vehículos lipídicos o de colesterol); y la alteración transitoria de la integridad de la BHE mediante alteración hiperosmótica (resultante de la infusión de una solución de manitol en la arteria carótida o el uso de un agente biológicamente activo tal como un péptido de angiotensina).

Los polipéptidos de SAP o los agonistas de SAP de la divulgación pueden incorporarse en una formulación tópica que contenga un vehículo tópico que generalmente es adecuado para la administración tópica de fármacos y que comprende cualquier material conocido en la técnica. El vehículo tópico puede seleccionarse para proporcionar la composición en la forma deseada, p. ej., en forma de una pomada, loción, crema, microemulsión, gel, aceite, solución, o similar, y puede estar compuesto por un material de origen natural o sintético. Se prefiere que el vehículo seleccionado no afecte negativamente al agente activo u otros componentes de la formulación tópica. Los ejemplos de vehículos tópicos adecuados para su uso en el presente documento incluyen agua, alcoholes y otros disolventes orgánicos no tóxicos, glicerina, aceite mineral, silicona, gelatina de petróleo, lanolina, ácidos grasos, aceites vegetales, parabenos, ceras y similares.

Las composiciones farmacéuticas (incluidas las preparaciones cosméticas) pueden comprender de aproximadamente 0,00001 a 100 %, tal como de 0,001 a 10 % o de 0,1 % a 5 % en peso de uno o más de los polipéptidos de SAP o agonistas de SAP descritos en el presente documento. En determinadas formulaciones tópicas, el agente activo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,25 % en peso a 75 % en peso de la formulación, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,25 % en peso a 30 % en peso de la formulación, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente del 0,5 % en peso al 15 % en peso de la formulación, y lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1,0 % en peso al 10 % en peso de la formulación.

Las afecciones oculares pueden tratarse o prevenirse, por ejemplo, mediante inyección sistémica, tópica, intraocular de agentes terapéuticos, o mediante la inserción de un dispositivo de liberación sostenida que libera agentes terapéuticos. Los polipéptidos de SAP o los agonistas de SAP de la divulgación pueden suministrarse en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, de modo que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto entre en las regiones de la córnea e internas del ojo, como por ejemplo, la cámara anterior, la conjuntiva, la cámara posterior, el cuerpo vítreo, el humor acuoso, el humor vítreo, la córnea, el iris/cuerpo ciliar, el cristalino, la coroides/retina y esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, una pomada, un aceite vegetal o un material encapsulante. Como alternativa, los compuestos pueden inyectarse directamente en el humor vítreo y acuoso. En una alternativa adicional, los compuestos pueden administrarse por vía sistémica, tal como por infusión o inyección intravenosa, para el tratamiento del ojo.

Los agentes terapéuticos descritos en el presente documento pueden conservarse en un entorno sin oxígeno según los métodos de la técnica.

Las composiciones ejemplares comprenden un polipéptido de SAP o agonista de SAP con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros principios terapéuticos. El (los) vehículo(s) debe(n) ser "farmacéuticamente aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros principios de la composición y no provocar un efecto perjudicial inaceptable en el sujeto. Dichos vehículos se describen en el presente documento o son muy conocidos por los expertos en la técnica de la farmacología. Las composiciones farmacéuticas pueden estar exentas de pirógenos y son adecuadas para la administración a un paciente humano. Las composiciones farmacéuticas pueden estar exentas de irritantes y son adecuadas para la administración a un paciente humano. Las composiciones farmacéuticas pueden estar exentas de alérgenos y son adecuadas para la administración a un paciente humano. Las composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Un polipéptido de SAP o agonista de SAP puede administrarse en una formulación de liberación prolongada, por ejemplo, en una composición que incluya un polímero de liberación lenta. Un polipéptido de SAP o agonista de SAP puede prepararse con vehículos que protegerán contra la liberación rápida. Los ejemplos incluyen un vehículo de liberación controlada, tal como un polímero, sistema de suministro microencapsulado o gel bioadhesivo. Como alternativa, la administración prolongada de un polipéptido de SAP o agonista de SAP puede realizarse incluyendo en la composición agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio, hidrogeles y gelatina.

En la técnica se conocen métodos para suministrar compuestos de ácido nucleico (véase, p. ej., Akhtar et al., 1992, Trends Cell Bio., 2, 139; and Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics, ed. Akhtar, 1995; Sullivan et al., publicación PCT N° WO 94/02595). Estos protocolos pueden utilizarse para el suministro de prácticamente cualquier compuesto de ácido nucleico. Los compuestos de ácido nucleico pueden administrarse a las células mediante diversos métodos conocidos por personas familiarizadas con la técnica, incluyendo, aunque sin restricción, encapsulación en liposomas, por iontoforesis, o por incorporación en otros vehículos, tales como hidrogeles, ciclodextrinas, nanocápsulas biodegradables y microesferas bioadhesivas. Como alternativa, la combinación de ácido nucleico/vehículo se administra por vía localmente mediante inyección directa o usando una bomba de infusión. Otras vías de suministro incluyen, pero sin limitación, suministro oral (en forma de comprimido o píldora) y/o intratecal (Gold, 1997, Neuroscience, 76, 1153-1158). Otros enfoques incluyen el uso de diversos sistemas transportadores y vehículos, por ejemplo, usando conjugados y polímeros biodegradables. Para una revisión exhaustiva sobre las estrategias de suministro de fármacos, véase Ho et al., 1999, Curr. Opin. Mol. Ther., 1, 336-343 y Jain, Drug Delivery Systems: Technologies and Commercial Opportunities, Decision Resources, 1998 y Groothuis et al., 1997, J. NeuroVirol., 3, 387-400. En los siguientes documentos se proporcionan descripciones más detalladas sobre el suministro y la administración de ácido nucleico: Sullivan et al., mencionado anteriormente, Draper et al., PCT WO93/23569, Beigelman et al., publicación PCT N.º WO99/05094 y Klimuk et al., publicación PCT N.º WO99/04819.

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de usar la divulgación descrita anteriormente. Se entiende que estos ejemplos de ninguna manera sirven para limitar el verdadero alcance de esta invención, sino que se presentan con fines ilustrativos.

## Ejemplos

### **Ejemplo 1: Tratamiento de mielofibrosis con SAP que contiene ácido siálico $\alpha$ 2,3 solo y en combinación con ruxolitinib: Resultados de la fase 1 a las 12 semanas**

Para evaluar la seguridad y la eficacia en el tratamiento de la fibrosis de la médula ósea (FMO), se administró SAP humano recombinante, en este caso SAP humano recombinante, conocido como PRM-151, a pacientes con mielofibrosis (MF), solo y en combinación con ruxolitinib (RUX). En este estudio, participaron pacientes con MF de riesgo intermedio de nivel 1, riesgo intermedio de nivel 2 o de alto riesgo con grado  $\geq 2$  de FMO, o que no recibieron terapia o con una dosis estable de RUX.

Veintisiete pacientes fueron asignados a una de las cuatro cohortes según la administración de PRM-151 como

monoterapia o como parte de una politerapia. Cohorte 1: i) pacientes que no recibieron tratamiento para MF en al menos dos semanas, ii) se les administró una dosis de carga inicial de SAP a 10 mg/kg por infusión intravenosa (~ 1 hora de infusión) los días 1, 3 y 5, y iii) posteriormente se les administró una dosis de SAP cada cuatro semanas a 10 mg/kg por infusión intravenosa (~ 1 hora de infusión). Cohorte 2: i) pacientes que no recibieron tratamiento para MF en al menos dos semanas, ii) se les administró una dosis de carga inicial de SAP a 10 mg/kg por infusión intravenosa (~ 1 hora de infusión) los días 1, 3 y 5, y iii) posteriormente se les administró una dosis de SAP cada semana a 10 mg/kg por infusión intravenosa (~ 1 hora de infusión). Cohorte 3: i) pacientes con una dosis estable (p. ej., con ruxolitinib durante al menos 3 meses sin modificaciones de dosis) de ruxolitinib durante al menos 12 semanas sin mejoría en el bazo durante las últimas cuatro semanas, ii) se les administró una dosis de carga inicial de SAP a 10 mg/kg por infusión intravenosa (~ 1 hora de infusión) los días 1, 3 y 5, iii) posteriormente se les administró una dosis de SAP cada semana a 10 mg/kg por infusión intravenosa (~ 1 hora de infusión), y iv) se les administró RUX por vía oral a la dosis a la que se incorporaron en el estudio. Cohorte 4: i) pacientes con una dosis estable (p. ej., con ruxolitinib durante al menos 3 meses sin modificaciones de dosis) de ruxolitinib durante al menos 12 semanas sin mejoría en el bazo durante las últimas cuatro semanas, ii) se les administró una dosis de carga inicial de SAP a 10 mg/kg por infusión intravenosa (~ 1 hora de infusión) los días 1, 3 y 5 iii) posteriormente se les administró una dosis de SAP cada cuatro semanas a 10 mg/kg por infusión intravenosa (~ 1 hora de infusión), y iv) se les administró RUX por vía oral a la dosis a que se incorporaron en el estudio.

Los pacientes de cada cohorte se monitorizaron con respecto a las mejorías en la FMO y otras complicaciones relacionadas con la MF, incluyendo, por ejemplo, parámetros anómalos de células sanguíneas, esplenomegalia y síntomas evaluados por el MPN-SAF. En particular, la tasa de respuesta global de los pacientes se monitorizó de acuerdo con los criterios del grupo de consenso del Grupo de Trabajo Internacional para la respuesta al tratamiento en mielofibrosis con metaplasia mieloide (Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood. 2013; 122:1395-1398). La frecuencia de acontecimientos adversos de los pacientes también se controló, así como los cambios en la fibrosis de la médula ósea según el consenso europeo de clasificación de la fibrosis de la médula ósea (Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica 2005; 90:1128-1132.), los cambios en la puntuación modificada del formulario de evaluación de síntomas de neoplasias mieloproliferativas (MPN-SAF) (Emanuel et al. 2012, Journal of Clinical Oncology 30 (33): 40984103), así como parámetros farmacocinéticos que incluyen, por ejemplo, concentración máxima (C<sub>máx</sub>) del fármaco, tiempo hasta la concentración máxima (T<sub>máx</sub>), área bajo la curva (ABC), eliminación y volumen de distribución.

Después de 24 semanas de terapia, no hubo mielosupresión aparente relacionada con el tratamiento, y a continuación en la Tabla 1, se enumeran los acontecimientos adversos de Grado ≥ 2 en ≥ 2 sujetos, producidos independientemente del parentesco. Los números indicados en cada columna debajo del grado indican el número de pacientes en los que se comunicó el acontecimiento adverso. Una celda en blanco indica que en ninguno de los sujetos de esa cohorte se observó el acontecimiento adverso.

40

Tabla 1.

Acontecimiento adverso	Cohorte 2			Cohorte 1			Cohorte 3			Cohorte 4		
	Gr2	Gr3	Gr4									
Anemia								1		1	1	
Astenia				2						2		
Neuropatía Periférica				1			1					
Infección de las vías respiratorias altas							1			2		
Aumento de alanina aminotransferasa	1									1		
Dolor abdominal		1			1							

Se obtuvieron biopsias de médula ósea al inicio del estudio y después de tres meses de terapia y se analizaron. En 5 de los 27 sujetos examinados, se observó mejoría de la FMO. Específicamente, se observó que un paciente tratado con SAP semanalmente (un paciente de la Cohorte 2) tenía una mejoría de Grado 3 a Grado 2 después de 12 semanas de tratamiento, se observó que un paciente tratado con SAP cada cuatro semanas (un paciente de la Cohorte 1) tenía una mejoría de Grado 2 a Grado 0 después de 12 semanas de tratamiento, se observó que un paciente tratado con SAP cada 4 semanas además de ruxolitinib (un paciente de la cohorte 4) con 11 biopsias previas de médula ósea que mostraban fibrosis de Grado 3, mostró una mejoría de grado 3 a grado 1 a las 12 semanas y a grado 2 a las 24 semanas, y se observó que un paciente tratado con SAP cada 4 semanas además de ruxolitinib (un paciente de la Cohorte 4) tenía una mejoría de Grado 3 a Grado 2 a las 12 semanas y una mejoría de Grado 2 a Grado 1 a las 24 semanas. Por consiguiente, los pacientes con MF han demostrado buena tolerabilidad a SAP, tanto solo como en

50

combinación con RUX. Los datos indican, además, que la administración de SAP humano recombinante, tanto como una monoterapia y como una terapia conjunta con RUX, puede usarse para mejorar la FMO en pacientes con MF. Como se detalla a continuación, estas mejoras en la FMO se confirmaron con el análisis posterior de los datos a través de períodos de tratamiento adicionales. Estos resultados no solo respaldan el uso de SAP en la disminución de la fibrosis de la médula ósea en la MF, sino que también proporcionan un respaldo más general para el uso de SAP en la disminución de la fibrosis y el restablecimiento de la función tisular normal en otros cánceres fibróticos.

No solo fue eficaz la politerapia, sino que puede ser adecuada en pacientes para quienes los beneficios de la terapia adicional contra el cáncer sola habían comenzado a disminuir. Además, la politerapia también produjo una mejoría en algunos de los efectos secundarios que a menudo se presentan en los pacientes tratados solo con el agente terapéutico contra el cáncer. En este caso, en pacientes que antes de la adición de SAP a su régimen terapéutico se estaban tratando con ruxolitinib (un inhibidor de Janus cinasa), se observaron mejoras en anemia y trombocitopenia, según lo evaluado por el aumento de los niveles de hemoglobina y número de plaquetas, en relación con los efectos secundarios que se presentan en esos pacientes antes de la adición de SAP (p. ej., con respecto al tratamiento solo con inhibidor de Janus cinasa). En el Ejemplo 3 se muestran datos representativos. También se observaron mejoras en las puntuaciones de los síntomas y el tamaño del bazo en pacientes con SAP y ruxolitinib en comparación con su estado solo con ruxolitinib. Estos resultados no solo demuestran la eficacia de SAP como monoterapia o como politerapia para un cáncer fibrótico, sino también el uso de SAP para ampliar la ventana terapéutica y la población de pacientes para otros agentes terapéuticos, para proporcionar modalidades de tratamiento para pacientes y subpoblaciones de pacientes para quienes los tratamientos disponibles fracasaron o son inadecuados, y para mejorar el perfil de seguridad de las terapias disponibles al mismo tiempo que tiene eficacia terapéutica.

#### **Ejemplo 2: Tratamiento de la mielofibrosis con PRM-151 solo y en combinación con ruxolitinib: Resultados de la Fase 1 a las 24 semanas**

Los datos demográficos de los 27 pacientes inscritos en los cuatro grupos de tratamiento del estudio descrito anteriormente en el Ejemplo 1, se resumen más adelante en la Tabla 2. Los pacientes inscritos en el estudio incluían pacientes con mielofibrosis primaria (MFP), mielofibrosis posterior a policitemia vera (MF post PV) o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial (MF post TE), clasificada como MF de riesgo intermedio de nivel 1, de riesgo intermedio de nivel 2 o de alto riesgo de acuerdo con el sistema de puntuación de pronóstico dinámico internacional (DIPSS, siglas del inglés *Dynamic International Prognostic Scoring System*). Antes del estudio en curso, 15 de los 27 pacientes se habían tratado con un inhibidor de JAK. De los 27 pacientes que se inscribieron en el estudio y que comenzaron el tratamiento, 18 pacientes finalizaron las 24 semanas y la evaluación de 3 de ellos prosiguió al no haber alcanzado la marca a las 24 semanas. Las cohortes de pacientes son como se ha descrito anteriormente.

Tabla 2.

Información demográfica	PRM-151 CS (Cohorte 2)	PRM-151 C4S (Cohorte 1)	PRM-151 CS + RUX (Cohorte 3)	PRM-151 C4S + RUX (Cohorte 4)
N	8	7	6	6
Mediana de edad, años (intervalo)	62 (51-85)	71 (60-78)	68 (52-72)	65,5 (57-78)
Sexo (H, M)	3H, 5M	5H, 2M	3H, 3M	1H, 5M
Mediana de años desde el diagnóstico (intervalo)	1,25(0-3)	6,4(1-11)	2,8 (1-8)	4,7 (1-9)
Fase DIPPS				
riesgo intermedio nivel 1, n	3	2	2	1
riesgo intermedio nivel 2, n	5	4	2	5
riesgo alto, n	0	1	2	0
Tipo de MF				
MFP, n	6	3	3	2

(continuación)

Información demográfica	PRM-151 CS (Cohorte 2)	PRM-151 C4S (Cohorte 1)	PRM-151 CS + RUX (Cohorte 3)	PRM-151 C4S + RUX (Cohorte 4)
N	8	7	6	6
MF post PV, n	1	2	3	3
MF post ET, n	1	2	0	1
Grado de fibrosis				
Grado 2, n	3	3	1	1
Grado 3, n	5	4	5	5
Inhibidor de JAK anterior	5	4	3	2
Hgb <100 g/l (n)	4	5	3	3
Plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (n)	2	5	1	2
Mediana de bazo, cm (intervalo)	21 (0-30)	14,5 (0-24)	12,5 (0-20)	16 (0-23)

La evaluación de la respuesta clínica, incluida la evaluación del tamaño del bazo, el MPN-SAF y el HC, se realizó cada 4 semanas. Las biopsias de MO se realizaron al inicio del estudio, a las 12 semanas y 24 semanas. Los síntomas del IWG-MRT y las respuestas de la médula ósea observadas a las 24 semanas de este estudio se resumen a continuación en la Tabla 3. En cada uno de los cuatro grupos de tratamiento, se produjeron una o más respuestas de síntomas del IWG-MRT, con un total de 5 respuestas de síntomas del IWG-MRT confirmadas a las 24 semanas del análisis. Se observa que la magnitud de la respuesta necesaria para puntuar la respuesta confirmada del IWG-MRT es muy alta (reducción del 50 % en la puntuación de síntomas que dura al menos 12 semanas), y 6 pacientes más obtuvieron una mejoría de uno o más parámetros que fue significativa pero que no alcanzó este umbral particular. Incluso a pesar del alto umbral establecido en este experimento, la tasa de respuesta está en consonancia con la obtenida con otros agentes terapéuticos contra el cáncer y es indicativa de la eficacia terapéutica en un porcentaje de pacientes clínicamente significativo. Además, todos los pacientes evaluados tenían una enfermedad significativa en el momento del tratamiento y todos menos dos ya habían estado expuestos a, y habían fracasado con, al menos una terapia anterior. En este contexto, el nivel de capacidad de respuesta alcanzado es particularmente notable.

En cinco pacientes, se observaron reducciones en la fibrosis de la médula ósea en  $\geq 1$  grado. En tres de los cuatro grupos de tratamiento, se observaron una o más respuestas de la médula ósea, es decir, disminución de al menos 1 grado en la fibrosis de la médula ósea. Por ejemplo, se observaron 2 respuestas de la médula ósea cada una en el grupo tratado con SAP humano recombinante cada cuatro semanas (Cohorte 1) y en el grupo tratado con SAP humano recombinante cada 4 semanas además de ruxolitinib (Cohorte 4). Se observó una reducción  $\geq 20$  % en el volumen del bazo en cinco pacientes, con una reducción del 50 % que duraba 8 semanas en el grupo tratado semanalmente con SAP humano recombinante (Cohorte 2).

Tabla 3.

Grupo de tratamiento	Respuesta
Cohorte 2	2 respuestas de síntomas confirmadas ( $\geq 12$ semanas) 1 respuesta de síntomas $\geq 8$ semanas 1 respuesta de bazo $\geq 8$ semanas 1 respuesta de médula ósea
Cohorte 1	2 respuestas de médula ósea 1 respuesta de síntomas $\geq 8$ semanas
Cohorte 3	1 respuesta de síntomas confirmada ( $\geq 12$ semanas)
Cohorte 4	2 respuestas de síntomas confirmadas ( $\geq 12$ semanas) 2 respuestas de médula ósea confirmadas ( $\geq 12$ semanas)
Fase 1: 27 pacientes; Criterios para pasar a la fase 2 = $\geq 1$ respuesta	

En la figura 1 se muestra el porcentaje de cambio en el tamaño del bazo en sujetos con bazo palpable a los que se hizo un seguimiento hasta el C6D29 (Ciclo 6, Día 29) o más allá. La mayoría de los pacientes evaluados (10 de 13 pacientes, de los cuatro grupos de tratamiento) mostró una reducción en el tamaño del bazo en comparación con el inicio del estudio. De los 10 pacientes que mostraron una disminución apreciable en el tamaño del bazo, 2 pacientes pertenecían al grupo tratado semanalmente con rhSAP (Cohorte 2), 3 pacientes pertenecían al grupo tratado cada 4

semanas con rhSAP (Cohorte 1), 1 paciente pertenecía al grupo tratado semanalmente con rhSAP en combinación con ruxolitinib (Cohorte 3) y 4 pacientes pertenecían al grupo tratado cada 4 semanas con rhSAP en combinación con ruxolitinib (Cohorte 4). Los pacientes de las Cohortes 3 y 4 estaban con una dosis estable (p. ej., con ruxolitinib durante al menos 3 meses sin ninguna modificación de dosis) de ruxolitinib durante al menos 12 semanas antes del estudio y había dejado de mostrar una mejora en el tamaño del bazo en las últimas cuatro semanas antes del inicio de la terapia con SAP. Por lo tanto, cabe señalar que los pacientes sensibles en las Cohortes 3 y 4 (101-012, 103-001, 101-010, 101-002 y 103-004) ya habían alcanzado su respuesta máxima en la terapia previa (ruxolitinib), pero sin embargo mostraron una mejoría adicional en los síntomas después del tratamiento con terapia SAP en combinación con ruxolitinib. De hecho, los pacientes 101-012, 103-001 y 101-010 con politerapia, presentaron una mejoría de  $\geq 20\%$  en el tamaño del bazo.

En la figura 2 se muestra el porcentaje de cambio en la puntuación total de síntomas (TSS) del MPN-SAF en sujetos en los que se hizo un seguimiento hasta el C6D29 (ciclo 6, día 29), al final del estudio, o más allá. La mayoría de los pacientes evaluados (10 de 18 pacientes, de los cuatro grupos de tratamiento) mostró una reducción  $\geq 50\%$  en la puntuación total de síntomas en 5 de estos pacientes en el Ciclo 6 Día 29. Dos sujetos más tuvieron una disminución del 50 % en la puntuación de los síntomas que duró  $\geq 8$  semanas, pero fue inferior al 50 % en el Ciclo 6 Día 29. De los 10 pacientes que mostraron una respuesta de síntomas medible, 1 paciente pertenecía al grupo tratado semanalmente con rhSAP (Cohorte 2), 4 pacientes pertenecían al grupo tratado cada 4 semanas con rhSAP (Cohorte 1), 3 pacientes pertenecían al grupo tratado semanalmente con rhSAP en combinación con ruxolitinib (Cohorte 3) y 2 pacientes pertenecían al grupo tratado cada 4 semanas con rhSAP en combinación con ruxolitinib (Cohorte 4). Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes sensibles de las Cohortes 3 y 4 (108-002, 101-011, 108-001, 101-010 y 103-001) ya habían alcanzado su respuesta máxima en la terapia previa (ruxolitinib), pero sin embargo mostraron una mejoría adicional en los síntomas después del tratamiento con SAP en combinación con ruxolitinib. De hecho, los pacientes 108-002 y 101-010, de las Cohortes 3 y 4 respectivamente, estaban entre los pacientes que mostraron una mejoría en la TSS  $\geq 50\%$ .

También se observó mejoría de los niveles de hemoglobina y plaquetas, disminución en las transfusiones de glóbulos rojos y disminución en la fibrosis de la médula ósea en diversos pacientes de los 4 grupos de tratamiento. En 5 pacientes, se observó una disminución  $\geq 1$  grado de la fibrosis de la médula ósea a las 12 o 24 semanas o ambas.

El análisis de los resultados después de 24 semanas indica la eficacia terapéutica de rhSAP, solo o en combinación con otro agente contra el cáncer, con un perfil de seguridad excelente. Los resultados demostraron actividad biológica en pacientes con mielofibrosis con mejorías en todas las medidas clínicamente relevantes, incluida la fibrosis de la médula ósea, hemoglobina, plaquetas, síntomas y volumen del bazo, con pautas posológicas tanto semanales como cada 4 semanas. A pesar de la gravedad de la enfermedad en los pacientes evaluados, se observaron respuestas positivas en los 4 grupos de tratamiento, incluso en esta etapa temprana del estudio e incluso cuando se utilizan umbrales altos para evaluar las respuestas confirmadas. El tratamiento con rhSAP fue seguro y bien tolerado solo y en combinación con ruxolitinib, sin pruebas de mielosupresión clínicamente significativa inducida o como resultado de la terapia con SAP, como se observa comúnmente con otros tratamientos (p. ej., mielosupresión relacionada con el tratamiento). La tasa de respuesta observada estaba en consonancia con la eficacia observada con otras terapias para el cáncer. Se observaron mejoras en pacientes que habían progresado después del tratamiento con uno o más inhibidores de JAK anteriores o que no obtenían ningún beneficio adicional de una dosis estable de ruxolitinib. La reversión de la patología de la fibrosis en pacientes que reciben SAP valida el mecanismo central de esta proteína y respalda el uso de agonistas de SAP en otros cánceres fibróticos.

Asimismo, se observaron 3 respuestas de médula ósea en 10 pacientes más, evaluados a las 36 semanas de terapia con rhSAP, y los pacientes identificados como sensibles a la terapia en la marca de 12 o 24 semanas continuaron respondiendo después de 36 semanas de tratamiento. Esto proporciona validación adicional de que la terapia prolongada con rhSAP, solo o en combinación con otro agente contra el cáncer, produce una respuesta duradera (p. ej., continúa confirmando efectos beneficiosos). Además, cuanto más tiempo se trata y observa a los pacientes, más respuestas positivas se identifican; lo que indica una tasa de respuesta aún mayor que la estimada basándose en las observaciones después de 24 semanas de tratamiento.

### Ejemplo 3: Datos representativos de pacientes individuales

En el presente documento se muestra un ejemplo representativo de datos de respuesta de un paciente sensible. En las figuras 3A-D, se muestran las tendencias de la respuesta de la hemoglobina, las plaquetas, la TSS del MPN-SAF y del bazo, al tratamiento con rhSAP durante 24 semanas del paciente 101-005. El paciente 101-005 se trató con SAP cada 4 semanas (Cohorte 1). Las características del paciente se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4.

Tipo	Grupo de riesgo del DIPSS	Años desde el diagnóstico inicial	n.º de terapias anteriores
MFP	riesgo intermedio de nivel 2	7	3

Como se observa en la figura 3, el paciente 101-005 mostró una mejoría de los niveles de hemoglobina y plaquetas, una reducción de la TSS del MPN-SAF y una reducción en el tamaño del bazo durante el tratamiento. Además, a las 12 semanas (figura 4), el paciente 101-005 mostró una disminución de la fibrosis de la médula ósea de Grado 2 a Grado 0.

5

#### Ejemplo 4: Datos representativos de fibrosis de médula ósea

En 5 pacientes se observó una disminución de la fibrosis de la médula ósea en  $\geq 1$  grado. En las figuras 4A y 4B, se muestran datos representativos de tinción con reticulina de los pacientes 101-005 y 108-003, respectivamente. Los pacientes 101-005 y 108-003 eran parte de las cohortes 1 y 4, respectivamente. Se obtuvieron biopsias de médula ósea al inicio del estudio y después de tres y seis meses de terapia. En la figura 4A se muestran los resultados de la tinción con reticulina para evaluar la fibrosis de la médula ósea en el paciente 101-005 al inicio del estudio y después de tres meses de tratamiento. Como se observa en la figura 4A, en el paciente 101-005 se observó una disminución en la fibrosis de la médula ósea de Grado 2 a Grado 0 a los tres meses. En la figura 4B se muestran resultados de la tinción con reticulina para evaluar la fibrosis de la médula ósea en el paciente 108-003 al inicio del estudio, después de tres meses de tratamiento y después de seis meses de tratamiento. Como se observa en la figura 4B, en el paciente 108-003 se observó una disminución en la fibrosis de la médula ósea de Grado 3 a Grado 2 a los tres meses y una disminución adicional de Grado 2 a Grado 1 a los seis meses. La fibrosis es la formación de exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido en un proceso reparativo o reactivo. El componente principal de la fibrosis es el colágeno. El colágeno aparece como un tejido amorfo de color rosa en patología estándar con hematoxilina y eosina. La tinción con reticulina muestra las fibras de colágeno de tipo 3 como hebras negras y los patólogos la utilizan para identificar la presencia de fibrosis en todos los órganos. La tinción con reticulina es un elemento principal de la clasificación de la fibrosis de la médula ósea (Thiele et al, Hematologica 2005; 90: 1128-1132.) En la médula ósea normal hay alguna tinción con reticulina, particularmente en las paredes de los vasos sanguíneos.

10

15

20

25

30

La reversión observada de (p. ej., disminución de) la fibrosis de la médula ósea es indicativa de restablecimiento y/o mejoría de la función orgánica, en este caso de la función de la médula ósea. El restablecimiento de la función de la médula ósea se pone de manifiesto además gracias a la mejoría del hemograma completo (HC) de este y otros pacientes.

35

#### Ejemplo 5: Tratamiento de mielofibrosis con SAP humano recombinante (rhSAP) y terapia combinada con ruxolitinib

Pacientes diagnosticados con mielofibrosis, incluyendo MFP, MF post PV o MF post TE y que habían estado con una dosis estable de ruxolitinib durante al menos tres meses sin mejoría en el bazo, recibieron SAP humano que contenía ácido siálico  $\alpha 2,3$  expresado de manera recombinante en células CHO (rhSAP expresado en células CHO; SAP que comprende al menos un enlace  $\alpha 2,3$  y que difiere en la glucosilación del SAP procedente de suero humano) en combinación con ruxolitinib. La eficacia se evaluará evaluando la tasa de respuesta global (TRG) clasificada de acuerdo con los Criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) modificados para incluir una enfermedad estable con mejoría en la fibrosis de la médula ósea en al menos un grado como respuesta. Los sujetos que responden a la terapia continuarán recibéndola mientras haya un beneficio.

40

#### Ejemplo 6: Tratamiento de mielofibrosis con SAP humano recombinante (rhSAP)

Pacientes diagnosticados con mielofibrosis, incluyendo MFP, MF post PV o MF post TE, recibieron SAP humano que contenía ácido siálico  $\alpha 2,3$  expresado de manera recombinante en células CHO (rhSAP expresado en células CHO; SAP que comprende al menos un enlace  $\alpha 2,3$  y que difiere en la glucosilación de SAP procedente de suero humano). La eficacia se evaluará evaluando la tasa de respuesta global (TRG) clasificada de acuerdo con los Criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) modificados para incluir una enfermedad estable con mejoría en la fibrosis de la médula ósea en al menos un grado como respuesta. Los sujetos que responden a la terapia continuarán recibéndola mientras haya un beneficio.

45

50

#### LISTADO DE SECUENCIAS

55

SEQ ID NO: 1 proteína amiloide sérica P humana

HTDLSGKVFVFPRESVTDHVNLIPTLEKPLQNFTLCFRAYSDDLRAYSLFSYNTQGRD  
 NELLVYKERVGEYSLYIGRHKVTSKVIEKFPAPVHICVSWESSSGIAEFWINGTPLVK  
 KGLRQGYFVEAQPKIVLGQEQDSYGGKFDRSQSFVGEIGDLYMWDSVLPENILSAY  
 QGTPLPANILDWQALNYEIRGYVIKPLVWV

60

SEQ ID NO: 2 proteína amiloide sérica P de *Gallus gallus*

QEDLYRKVFVFREDPSDAYVLLQVQLERPLLNFTVCLRSYDLTRPHSLFSYATKAQ  
DNEILLFKPKPGEYRFYVGGKYVTFRVPENRGEWEHVCASWESGSGIAEFWLNCRP  
WPRKGLQKGYEVGNEAVVMLGQEQDAYGGGFDVYNSFTGEMADVHLWDAGLSP  
DKMRSAYLALRLPPAPLAWGRLRYEAKGDVVVKPRLREALGA

SEQ ID NO: 3 proteína amiloide sérica P de *Bos taurus*

QTDLRGKVFVFPRESSTDHVTLITKLEKPLKNLTLCLRAYSDLSRGYSLFSYNIHSD  
NELLVFKNGIGEYSLYIGKTKVTVRATEKFPSPVHICTSWESSTGIAEFWINGKPLVKR  
GLKQGYAVGAHPKIVLGQEQDSYGGGFDKNQSFMGEIGDLYMWDSVLSPEEILLVY  
5 QGSSSISPTILDWQALKYEIKGYVIVKPMVWG

SEQ ID NO: 4 proteína amiloide sérica P de *Cricetulus migratorius*

QTDLTGKVFVFPRESESDYVKLIPRLEKPLENFTLCFRITYDLSRPHSLFSYNTKNKD  
NELLIYKERMGEYGLYIENVGAIVRGVVEEFASPVHFCTSWESSSGIADFVWVNGIPWV  
KKGLKKGTYVKTQPSIILGQEQDNYGGGFDKQSFSVGMGDLNMWDSVLTPEEIKS  
10 VYEGSWLEPNILDWRALNYEMSGYAVIRPRVWH

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> PROMEDIOR, INC.

15 <120> MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCERES FIBRÓTICOS

<130> 104112-0022-WO1

<140>

20 <141>

<150> 62/004.836

<151> 29/05/2014

25 <150> 62/004.828

<151> 29/05/2014

<150> 61/992.807

<151> 13/05/2014

30 <150> 61/888.269

<151> 08/10/2013

<160> 4

35 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 204

40 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

ES 2 784 234 T3

His Thr Asp Leu Ser Gly Lys Val Phe Val Phe Pro Arg Glu Ser Val  
 1 5 10 15

Thr Asp His Val Asn Leu Ile Thr Pro Leu Glu Lys Pro Leu Gln Asn  
 20 25 30

Phe Thr Leu Cys Phe Arg Ala Tyr Ser Asp Leu Ser Arg Ala Tyr Ser  
 35 40 45

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

Lys Glu Arg Val Gly Glu Tyr Ser Leu Tyr Ile Gly Arg His Lys Val  
 65 70 75 80

Thr Ser Lys Val Ile Glu Lys Phe Pro Ala Pro Val His Ile Cys Val  
 85 90 95

Ser Trp Glu Ser Ser Ser Gly Ile Ala Glu Phe Trp Ile Asn Gly Thr  
 100 105 110

Pro Leu Val Lys Lys Gly Leu Arg Gln Gly Tyr Phe Val Glu Ala Gln  
 115 120 125

Pro Lys Ile Val Leu Gly Gln Glu Gln Asp Ser Tyr Gly Gly Lys Phe  
 130 135 140

Asp Arg Ser Gln Ser Phe Val Gly Glu Ile Gly Asp Leu Tyr Met Trp  
 145 150 155 160

Asp Ser Val Leu Pro Pro Glu Asn Ile Leu Ser Ala Tyr Gln Gly Thr  
 165 170 175

Pro Leu Pro Ala Asn Ile Leu Asp Trp Gln Ala Leu Asn Tyr Glu Ile  
 180 185 190

Arg Gly Tyr Val Ile Ile Lys Pro Leu Val Trp Val  
 195 200

<210> 2  
 <211> 208  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus  
 <400> 2

5

ES 2 784 234 T3

Gln Glu Asp Leu Tyr Arg Lys Val Phe Val Phe Arg Glu Asp Pro Ser  
 1 5 10 15

Asp Ala Tyr Val Leu Leu Gln Val Gln Leu Glu Arg Pro Leu Leu Asn  
 20 25 30

Phe Thr Val Cys Leu Arg Ser Tyr Thr Asp Leu Thr Arg Pro His Ser  
 35 40 45

Leu Phe Ser Tyr Ala Thr Lys Ala Gln Asp Asn Glu Ile Leu Leu Phe  
 50 55 60

Lys Pro Lys Pro Gly Glu Tyr Arg Phe Tyr Val Gly Gly Lys Tyr Val  
 65 70 75 80

Thr Phe Arg Val Pro Glu Asn Arg Gly Glu Trp Glu His Val Cys Ala  
 85 90 95

Ser Trp Glu Ser Gly Ser Gly Ile Ala Glu Phe Trp Leu Asn Gly Arg  
 100 105 110

Pro Trp Pro Arg Lys Gly Leu Gln Lys Gly Tyr Glu Val Gly Asn Glu  
 115 120 125

Ala Val Val Met Leu Gly Gln Glu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Gly Phe  
 130 135 140

Asp Val Tyr Asn Ser Phe Thr Gly Glu Met Ala Asp Val His Leu Trp  
 145 150 155 160

Asp Ala Gly Leu Ser Pro Asp Lys Met Arg Ser Ala Tyr Leu Ala Leu  
 165 170 175

Arg Leu Pro Pro Ala Pro Leu Ala Trp Gly Arg Leu Arg Tyr Glu Ala  
 180 185 190

Lys Gly Asp Val Val Val Lys Pro Arg Leu Arg Glu Ala Leu Gly Ala  
 195 200 205

<210> 3  
 <211> 205  
 <212> PRT  
 <213> Bos taurus

5

<400> 3

ES 2 784 234 T3

Gln Thr Asp Leu Arg Gly Lys Val Phe Val Phe Pro Arg Glu Ser Ser  
 1 5 10 15

Thr Asp His Val Thr Leu Ile Thr Lys Leu Glu Lys Pro Leu Lys Asn  
 20 25 30

Leu Thr Leu Cys Leu Arg Ala Tyr Ser Asp Leu Ser Arg Gly Tyr Ser  
 35 40 45

Leu Phe Ser Tyr Asn Ile His Ser Lys Asp Asn Glu Leu Leu Val Phe  
 50 55 60

Lys Asn Gly Ile Gly Glu Tyr Ser Leu Tyr Ile Gly Lys Thr Lys Val  
 65 70 75 80

Thr Val Arg Ala Thr Glu Lys Phe Pro Ser Pro Val His Ile Cys Thr  
 85 90 95

Ser Trp Glu Ser Ser Thr Gly Ile Ala Glu Phe Trp Ile Asn Gly Lys  
 100 105 110

Pro Leu Val Lys Arg Gly Leu Lys Gln Gly Tyr Ala Val Gly Ala His  
 115 120 125

Pro Lys Ile Val Leu Gly Gln Glu Gln Asp Ser Tyr Gly Gly Gly Phe  
 130 135 140

Asp Lys Asn Gln Ser Phe Met Gly Glu Ile Gly Asp Leu Tyr Met Trp  
 145 150 155 160

Asp Ser Val Leu Ser Pro Glu Glu Ile Leu Leu Val Tyr Gln Gly Ser  
 165 170 175

Ser Ser Ile Ser Pro Thr Ile Leu Asp Trp Gln Ala Leu Lys Tyr Glu  
 180 185 190

Ile Lys Gly Tyr Val Ile Val Lys Pro Met Val Trp Gly  
 195 200 205

<210> 4  
 <211> 204  
 <212> PRT  
 <213> Cricetulus migratorius

5

<400> 4

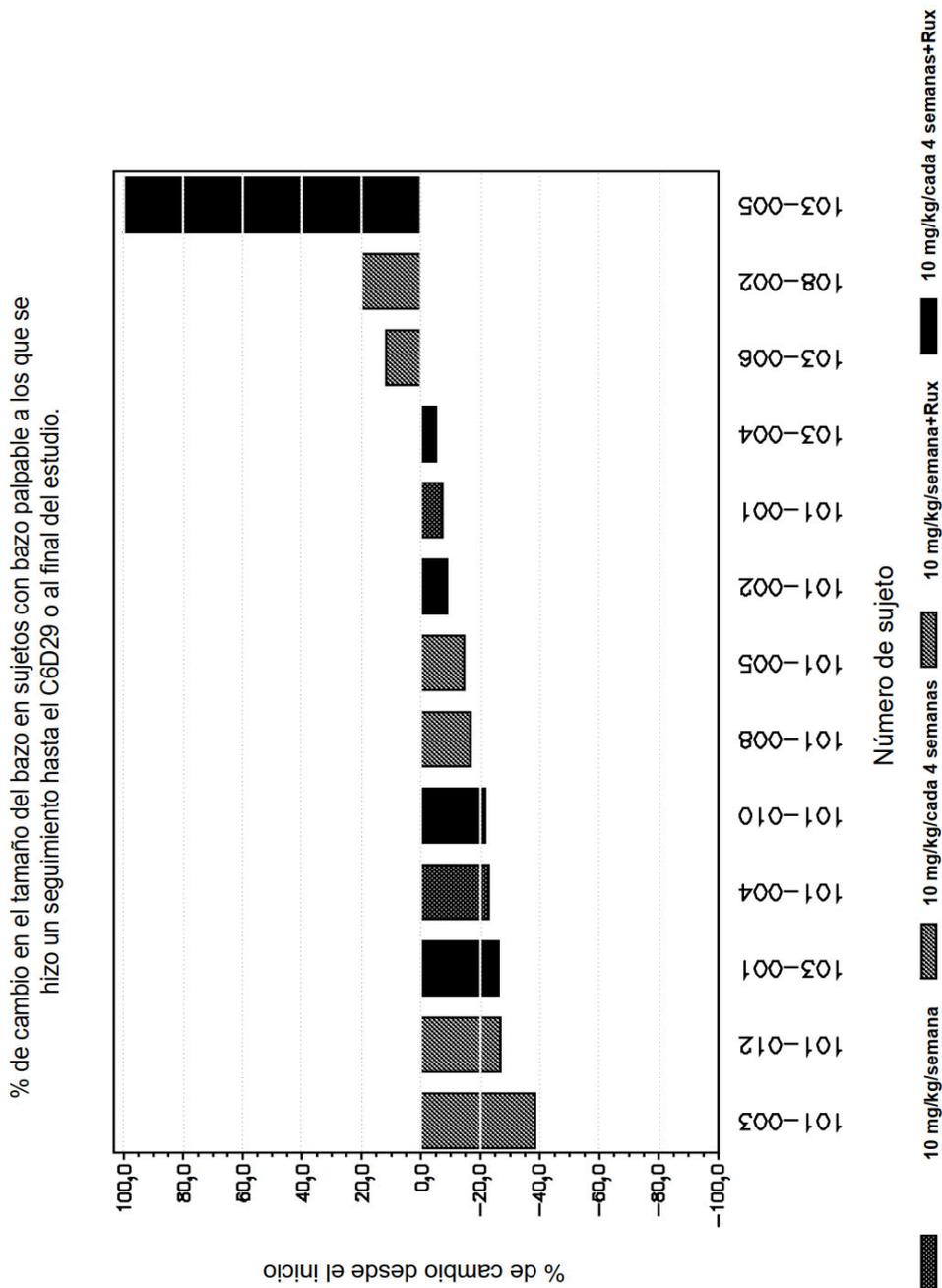
ES 2 784 234 T3

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

## REIVINDICACIONES

1. Un agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso en el tratamiento de la mielofibrosis o para mejorar la eficacia de un agente terapéutico contra el cáncer, en un paciente con mielofibrosis, en donde a dicho paciente se le debe administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho agonista de amiloide sérico P (SAP); en donde el agonista de SAP es un polipéptido de SAP; en donde el agonista de SAP debe administrarse una o más veces en una dosis de carga inicial durante una primera semana de administración, seguido de una vez cada una a cuatro semanas, y en donde cada administración del agonista de SAP es de 0,1-40 mg/kg.
2. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según la reivindicación 1, en donde el agonista de SAP debe administrarse múltiples veces durante una primera semana de administración seguido de una administración cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas.
3. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el agonista de SAP es un polipéptido de SAP humano glucosilado que comprende una cadena de oligosacáridos ligada a N, en donde al menos una rama de la cadena de oligosacáridos termina con un residuo de ácido siálico ligado a  $\alpha$ 2,3.
4. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según la reivindicación 3, en donde todas las ramas de la cadena de oligosacáridos terminan con residuos de ácido siálico ligados a  $\alpha$ 2,3.
5. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según la reivindicación 3, en donde la cadena de oligosacáridos carece sustancialmente de residuos de ácido siálico ligados a  $\alpha$ 2,6.
6. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos al menos 85 % idéntica a la SEQ ID NO: 1.
7. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95 % idéntica a la SEQ ID NO: 1.
8. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el polipéptido es una proteína de fusión que comprende un dominio de SAP y uno o más dominios heterólogos.
9. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según la reivindicación 8, en donde el uno o más dominios heterólogos mejoran uno o más de: estabilidad *in vivo*, semivida *in vivo*, captación/administración, localización o distribución tisular, formación de complejos proteicos, y/o purificación.
10. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el polipéptido comprende uno o más restos de aminoácidos modificados.
11. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según la reivindicación 10, en donde el uno o más restos de aminoácidos modificados comprenden un aminoácido PEGilado, un aminoácido prenilado, un aminoácido acetilado, un aminoácido biotilado y/o un aminoácido conjugado con un agente derivatizante orgánico.
12. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el agonista de SAP se administrará mediante un modo seleccionado de: vía tópica, inyección, inyección intravenosa, inyección subcutánea, inhalación, liberación continua por depósito o bomba, o una combinación de los mismos.
13. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde al paciente se le va a administrar un agente terapéutico adicional contra el cáncer.
14. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional contra el cáncer se selecciona de: agentes quimioterapéuticos, agentes basados en anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, agentes inmunomoduladores, agentes biológicos y combinaciones de los mismos.
15. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según la reivindicación 14, en donde
- (a) el agente quimioterapéutico se selecciona, pero sin limitación, de: actinomicina D, aldesleucina, alitretinoína, ácido holo trans retinoico/ATRA, altretamina, amascrina, asparaginasa, azacitidina, azatioprina, bacilo de Calmette-Guerin/BCG, clorhidrato de bendamustina, bexaroteno, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, busulfán, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, clorambucilo, cisplatino/cisplatino, cladribina, ciclofosfamida/citofosfano, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina/daunomicina, denileucina, diftiox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, goserelina, hidrocortisona, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, irinotecán CPT-11, lapatinib, lenalidomida, leuprolida, mecloretamina/clormetina/mustina/HN2, mercaptopurina, metotrexato, metilprednisolona, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, octreotida, oprelvekina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pegaspargasa, pegfilgrastim, interferón pegilado, pemetrexed, pentostatina, mostaza de fenilalanina, plicamicina/mitramicina,

- prednisona, prednisolona, procarbazona, raloxifeno, romiplostim, sargramostim, estreptozocina, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, talidomida, tioguanina, tiofosfoamida/tiotepa, tiotepa, clorhidrato de topotecán, toremifeno, tretinoína, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vorinostat, ácido zoledrónico y combinaciones de los mismos;
- 5 (b) el agente basado en anticuerpos se selecciona, pero sin limitación, de: alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, fresolimumab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab, tiuxetan, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, trastuzumab DM1 y combinaciones de los mismos;
- 10 (c) el inhibidor de tirosina cinasa se selecciona, pero sin limitación, de: axitinib, bafetinib, bosutinib, cediranib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, neratinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vatalanib y combinaciones de los mismos;
- 15 (d) el agente inmunomodulador se selecciona, pero sin limitación, de: talidomida, lenalidomida, pomalidomida, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, minociclina, azatioprina, tacrolimus, metilprednisolona, micofenolato, mofetilo, rapamicina, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), lactoferrina, poli AU, polil:poliC12U, poli-ICLC, imiquimod, resiquimod, dinucleótido CpG no metilado (CpG-ODN) e ipilimumab;
- 20 (e) el inhibidor de tirosina cinasa es un inhibidor de Janus cinasa seleccionado, pero sin limitación, de: AC-430, AZD1480, baricitinib, BMS-911453, CEP-33779, CYT387, GLPG-0634, INCB18424, lestaurtinib, LY2784544, NS-018, pacritinib, ruxolitinib, TG101348 (SAR302503), tofacitinib, VX-509, R-348, R723 y combinaciones de los mismos;
- 25 (f) el agente biológico se selecciona, pero sin limitación, de: IL-2, IL-3, eritropoyetina, G-CSF, filgrastim, interferón alfa, bortezumib y combinaciones de los mismos; o
- 30 (g) el agente terapéutico contra el cáncer se selecciona, pero sin limitación, de: AB0024, AZD1480, AT-9283, BMS-911453, CYT387, everolimus, givinostat, imetelstat, lestaurtinib, LY2784544, NS-018, arsénico oral, pacritinib, panobinostat, peginterferón alfa-2a, pomalidomida, pracinostat, ruxolitinib, TAK-901 y TG101438 (SAR302503).
- 35 16. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional contra el cáncer es ruxolitinib.
- 30 17. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la mielofibrosis es mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial.
- 35 18. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el agonista de SAP, solo o en combinación con un agente terapéutico adicional contra el cáncer, debe administrarse según un régimen de dosificación eficaz para obtener uno o más de lo siguiente:
- 40 (a) reducir el volumen del bazo al menos un 25 % en relación con el inicio del estudio;
- (b) reducir la puntuación total de síntomas del MPN-SAF al menos un 25 % en relación con el inicio del estudio;
- (c) aumentar los niveles de hemoglobina al menos 1 g/l en relación con el inicio del estudio;
- 45 (d) aumentar los niveles de hemoglobina a al menos 100 g/l en donde la hemoglobina inicial era inferior a 100 g/l al inicio del estudio;
- (e) reducir las transfusiones de glóbulos rojos (GR) al menos un 25 % en relación con el inicio el estudio;
- (f) obtener independencia transfusional de glóbulos rojos; o
- (g) reducir las transfusiones de plaquetas al menos un 25 %.
- 50 19. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el agonista de SAP y un agente terapéutico adicional contra el cáncer se administrarán según un régimen de dosificación de tal manera que uno o más efectos secundarios se reduzcan en relación con el tratamiento solo con el agente terapéutico adicional contra el cáncer.
- 55 20. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la administración del agonista de SAP no produce o no induce mielosupresión relacionada con el tratamiento.
- 60 21. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el paciente, antes de iniciar el tratamiento con el agonista de SAP:
- (a) es insensible, resistente o refractario a la quimioterapia;
- (b) es insensible, resistente o refractario al tratamiento con un inhibidor de Jak cinasa, o para el cual la eficacia de un inhibidor de Jak cinasa ha disminuido;
- 65 (c) tiene fibrosis de médula ósea de grado 3, según lo evaluado por el grupo de consenso europeo sobre la clasificación de la fibrosis de la médula ósea; y/o
- (d) tiene fibrosis de médula ósea de grado 2, según lo evaluado por el grupo de consenso europeo sobre la clasificación de la fibrosis de la médula ósea.
- 70 22. El agonista de amiloide sérico P (SAP) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde cada administración del agonista de SAP es de 10 mg/kg.



Nota: % de cambio desde el inicio hasta el C6D29, y si no se dispone de datos del C6D29, % de cambio desde el inicio hasta el último valor en estudio, si existe.

**FIGURA 1**



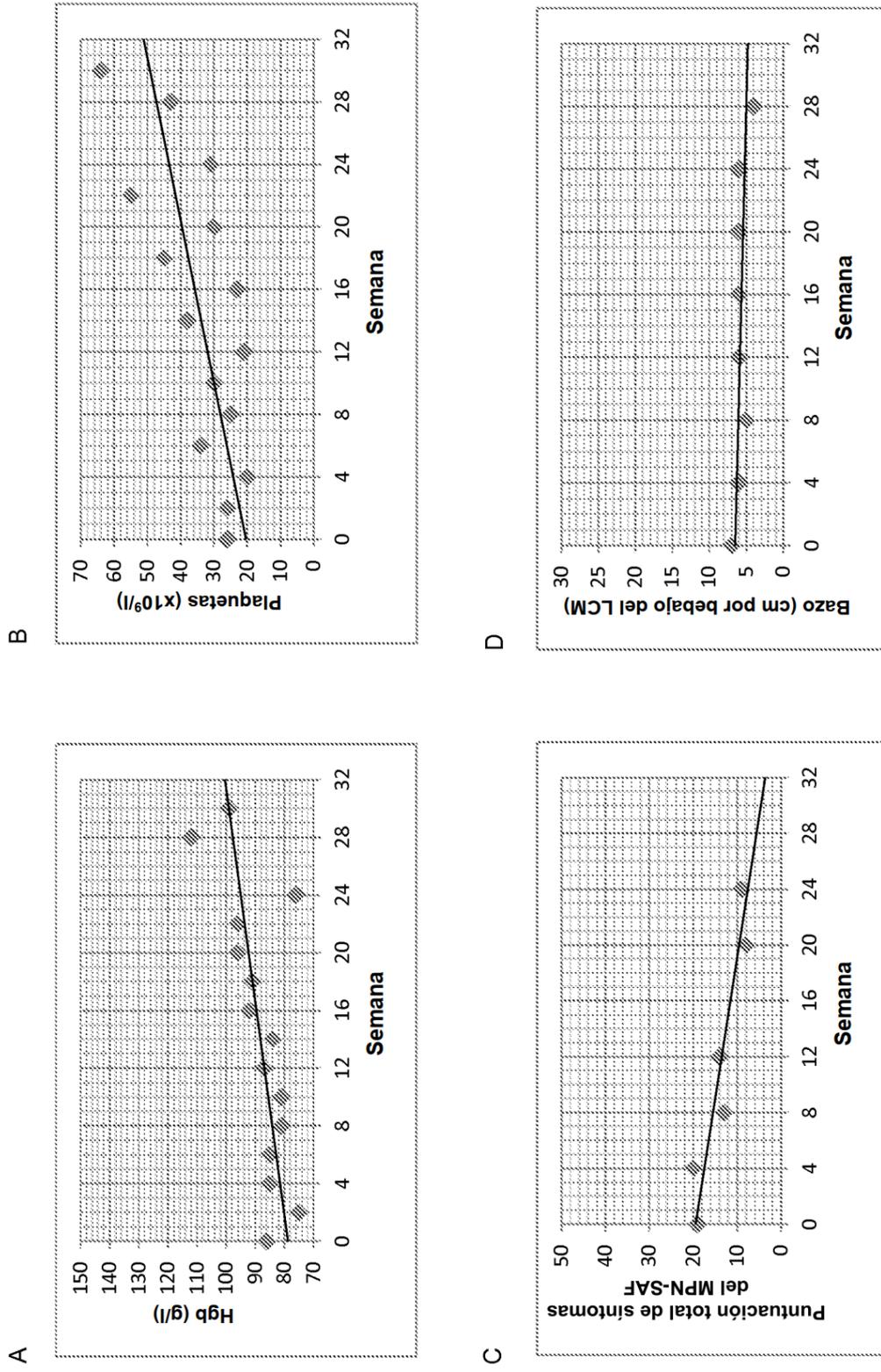


FIGURA 3

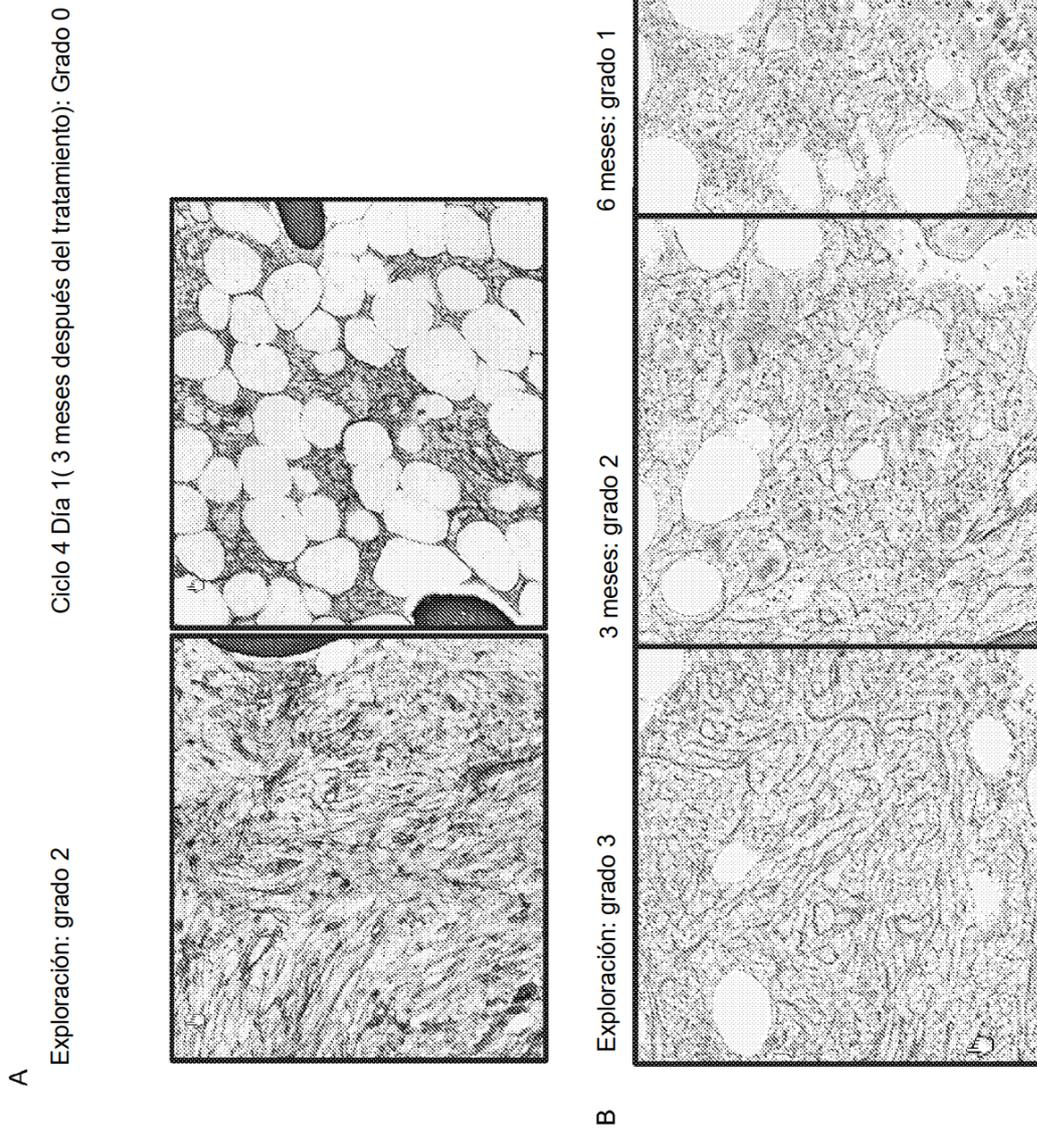


FIGURA 4

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al recopilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

### Documentos de patente citados en la descripción

- US 8247370 B [0038]
- US 8497243 B [0038]
- US 720845 [0038]
- US 12720847 B [0038]
- US 7763256 B [0038]
- US 794132 [0078]
- US 7115396 B [0111] [0112]
- US 20070148126 A [0112]
- US 53642890 [0116]
- US 5475096 A [0116]
- US 5270163 A [0116]
- WO 9119813 A [0116]
- US 9104078 W [0116]
- WO 9402595 A, Sullivan [0195]
- WO 9323569 A, Draper [0195]
- WO 9905094 A, Beigelman [0195]
- WO 9904819 A, Klimuk [0195]
- WO 62004836 A [0218]
- WO 62004828 A [0218]
- WO 61992807 A [0218]
- WO 61888269 A [0218]

### Literatura no patente citada en la descripción

- DUFFIELD. *Drug News & Perspectives*, 2010, vol. 23 (5), 305-315 [0007]
- DUFFIELD ; LUPHER. *Drug News & Perspectives*, 2010, vol. 23 (5), 305-315 [0008]
- National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NIH, 29 May 2009 [0029] [0137]
- SAMBROOK et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 [0043]
- NADANO et al. *J. Biol. Chem.*, 1986, vol. 261, 11550-11557 [0061]
- KANAMORI et al. *J. Biol. Chem.*, 1990, vol. 265, 21811-21819 [0061]
- VARKI. *Glycobiology*, 1992, vol. 2, 25-40 [0061]
- Sialic Acids: Chemistry, Metabolism and Function. Springer-Verlag, 1992 [0061]
- OSMAND, A.P. et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1997, vol. 74, 739-743 [0065]
- BRUTLAG et al. *Comp. App. Biosci.*, 1990, vol. 6, 237-245 [0073]
- DAYHOFF et al. *Atlas of Protein Sequence and Structure*, 1978, vol. 5, 345-352 [0075]
- BOWIE et al. *Science*, 1990, vol. 247, 1306-1310 [0075]
- SMITH ; MARCH. *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, 2001 [0083]
- HERMANSON. *Bioconjugate Techniques*. Academic Press, 1996 [0083]
- FEENEY et al. *Modification of Proteins; Advances in Chemistry Series*. American Chemical Society, 1982, vol. 198 [0083]
- GREENE et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1991 [0085]
- VOCADLO et al. *Carbohydrate Chemistry and Biology*. Wiley-VCH Verlag, 2000, vol. 2 [0086]
- KODAMA et al. *Tetrahedron Lett.*, 1993, vol. 34, 6419 [0086]
- LOUGHEED et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 37717 [0086]
- R. F. TAYLOR. *Protein Immobilisation, Fundamentals and Applications*. Marcel Dekker, 1991 [0088]
- S. S. WONG. *Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking*. CRC Press, 1992 [0088]
- G. T. HERMANSON et al. *Immobilized Affinity Ligand Techniques*. Academic Press, 1993 [0088]
- *Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems*. ACS Symposium Series, 1991, vol. 469 [0088]
- *Polymeric drugs and Drug Delivery Systems*. ACS Symposium Series, 1991, vol. 469 [0089]
- CALLEWAERT et al. *Glycobiology*, 2001, vol. 11 (4), 275-281 [0103]
- FREIRE et al. *Bioconjug. Chem.*, 2006, vol. 17 (2), 559-564 [0103]
- ALLEN et al. *Acta Crystallogr.*, 1979, vol. 35, 2331 [0108]
- RUSINKO et al. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1989, vol. 29, 251 [0108]
- GRIFFIN et al. *Gene*, 1993, vol. 137 (1), 25-31 [0114]
- JENISON et al. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 1998, vol. 8 (4), 265-79 [0114]
- BELL et al. *In vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*, 1999, vol. 35 (9), 533-42 [0114]
- WATSON et al. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 2000, vol. 10 (2), 63-75 [0114] [0115]
- DANIELS et al. *Anal. Biochem.*, 2002, vol. 305 (2), 214-26 [0114]

- **CHEN et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, vol. 100 (16), 9226-31 [0114]
- **KHATI et al.** *J. Virol.*, 2003, vol. 77 (23), 12692-8 [0114]
- **VAISH et al.** *Biochemistry*, 2003, vol. 42 (29), 8842-51 [0114]
- **WLOTZKA et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, vol. 99 (13), 8898-902 [0115]
- **REYDERMAN ; STAVCHANSKY.** *Pharmaceutical Research*, 1998, vol. 15 (6), 904-10 [0115]
- **TUCKER et al.** *J. Chromatography B*, 1999, vol. 732, 203-212 [0115]
- **ABDEL-WAHAB, O. et al.** *Annu. Rev. Med.*, 2009, vol. 60, 233-45 [0123]
- **VARICCHIO, L. et al.** *Expert Rev. Hematol.*, 2009, vol. 2 (3), 315-334 [0123]
- **AGRAWAL, M. et al.** *Cancer*, 2011, vol. 117 (4), 662-76 [0123]
- **CERVANTES F et al.** *Blood*, 2009, vol. 113, 2895-2901 [0123]
- **HUSSEIN K et al.** *Blood*, 2010, vol. 115, 496-499 [0123]
- **PATNAIK M M et al.** *Eur J Haematol*, 2010, vol. 84, 105-108 [0123]
- **TEFFERI, A. ; GILLILAND, D. G.** *Mayo Clin. Proc.*, 2005, vol. 80 (7), 947-958 [0124]
- **FERNANDEZ-LUNA, J. L. et al.** *Haematologica*, 1998, vol. 83 (2), 97-98 [0124]
- **HARRISON, C. N.** *Br. J. Haematol.*, 2005, vol. 130 (2), 153-165 [0124]
- *Leukemia*, 2005, vol. 19, 1843-1844 [0124]
- **TEFFERI, A. ; BARBUI, T.** *Mayo Clin. Proc.*, 2005, vol. 80 (9), 1220-1232 [0124]
- **CERVANTES et al.** *Blood*, 2009, vol. 113 (13), 2895-901 [0148]
- **PASSAMONTI et al.** *Blood*, 2010, vol. 115, 1703-1708 [0148]
- **KITTUR J et al.** *Cancer*, 2007, vol. 109 (11), 2279-84 [0149]
- **MCLORNAN D et al.** *Ulster Med J.*, 2006, vol. 75 (2), 112-9 [0149]
- **VERSTOVSEK S.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*, 2009, 636-42 [0150]
- **KONTZIAS et al.** *Curr Opin Pharmacol.*, 2012, vol. 12 (4), 464-470 [0151]
- **MESA.** *Leuk Lymphoma*, 2013, vol. 54 (2), 242-251 [0151]
- **EMANUEL et al.** *Journal of Clinical Oncology*, 2012, vol. 30 (33), 4098-4103 [0155]
- **EMANUEL et al.** *Journal of Clinical Oncology*, 2012, vol. 30 (33), 4098-4103 [0155] [0199]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Meade Publishing Co, [0181]
- **ROHATAGI.** *J. Clin. Pharmacol.*, 1995, vol. 35, 1187-1193 [0184]
- **TJWA.** *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1995, vol. 75, 107-111 [0184]
- **BEGLEY.** *Pharmacology & Therapeutics*, 2004, vol. 104, 29-45 [0188]
- **AKHTAR et al.** *Trends Cell Bio.*, 1992, vol. 2, 139 [0195]
- Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics. 1995 [0195]
- **GOLD.** *Neuroscience*, 1997, vol. 76, 1153-1158 [0195]
- **HO et al.** *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 1999, vol. 1, 336-343 [0195]
- **JAIN.** *Drug Delivery Systems: Technologies and Commercial Opportunities, Decision Resources*, 1998 [0195]
- **GROOTHUIS et al.** *J. NeuroVirol.*, 1997, vol. 3, 387-400 [0195]
- **TEFFERI A ; CERVANTES F ; MESA R et al.** Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*, 2013, vol. 122, 1395-1398 [0199]
- **THIELE J ; KVASNICKA HM ; FACCHETTI F et al.** European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*, 2005, vol. 90, 1128-1132 [0199]
- **THIELE et al.** *Hematologica*, 2005, vol. 90, 1128-1132 [0213]