

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 073**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/FR2012/053067**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13093379**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12819106 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2793942**

54 Título: **Nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une al receptor humano de la hormona antimulleriana de tipo II**

30 Prioridad:

23.12.2011 FR 1162424

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

16.02.2021

73 Titular/es:

**LABORATOIRE FRANÇAIS DU
FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES
(25.0%)**

**3, avenue des Tropiques, BP 305 ZA de
Courtaboeuf
91958 Les Ulis, FR;**

**INSTITUT RÉGIONAL DU CANCER DE
MONTPELLIER (25.0%);
INSERM - INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE (25.0%) y
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER (25.0%)**

72 Inventor/es:

**GAUCHER, CHRISTINE y
NAVARRO-TEULON, ISABELLE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 806 073 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

Nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une al receptor humano de la hormona antimulleriana de tipo II

5 La presente invención tiene por objeto nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden, a título de sustancia activa, un anticuerpo que se une al receptor humano de la hormona antimulleriana de tipo II (AMHR-II), así como los usos terapéuticos de estas composiciones.

10 La hormona antimulleriana humana es una glicoproteína de 560 aminoácidos, miembro de la familia de las TGF- β . Es una hormona emitida por las células de Sertoli del testículo fetal, que provoca la degeneración del canal de Müller. Se expresa en el adulto en las células de Sertoli y de Leydig (testículo) y las células de la granulosa (ovario). Desempeña un papel en la actividad del ovario adulto de regulación de la foliculogénesis.

15 El receptor de la hormona antimulleriana de tipo II (AMHR-II) es un péptido de 573 aminoácidos y posee una actividad serina-treonina quinasa. Está implicado en la regresión del canal de Müller asociada al desarrollo del sistema de reproducción del ser humano. El canal de Müller se atrofia en el hombre, en el que forma sólo el utrículo prostático y la hidátide sésil, pero persiste en la mujer, en la que está en el origen de las trompas, del útero y de la mayor parte de la vagina. Este receptor se expresa frecuentemente en las células epiteliales tumorales de ovaros humanos.

20 La solicitud internacional WO 2008/053330 describe un anticuerpo monoclonal murino 12G4 dirigido contra AMHR-II para el tratamiento de los cánceres ováricos.

25 La solicitud internacional WO 2011/141653 describe unos anticuerpos humanizados 12G4 mutados, o unos fragmentos de estos, que poseen una afinidad al menos igual a la del anticuerpo quimérico correspondiente no mutado, una especificidad frente al receptor AMHR-II, y que no inicia ninguna reacción inmune.

30 La presente invención tiene como objetivo proponer una alternativa terapéutica ventajosa para los pacientes que padecen una patología relacionada con el receptor humano de la hormona antimulleriana de tipo II (AMHR-II).

35 Una patología asociada al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) puede ser especialmente: el cáncer ovárico, en particular el cáncer de ovario metastásico, el cáncer seroso, la hipernefoma, la endometrioide, el epitelio coloidal, puede también ser: el cáncer de la próstata, el cáncer de las células germinales, el cáncer del endometrio, el tumor maligno mulleriano mixto del útero, el leiomiomasarcoma, y el sarcoma estromal del endometrio.

El cáncer ovárico es la causa principal de los cánceres ginecológicos y es la quinta causa de mortalidad por cáncer en la mujer. Sus tres orígenes histológicos son los siguientes:

- 40 * el epitelio de superficie (tumor epitelial con diferentes subtipos) que representa el 85-90% de los cánceres ováricos,
- * los cordones sexuales/estroma (tumor de la granulosa (el 3% de los cánceres ováricos totales)), que representa aproximadamente el 10% de los tumores ováricos,
- 45 * las células germinales que representan el 5% de los cánceres ováricos.

Es generalmente asintomático durante las primeras fases, lo que le da el apodo de "silent killer" (La Marca A., Volpe A. The Antimullerian hormone and ovarian cancer. Human Reproduction Update, Vol.13, N°3 p. 265-273, 2007).

50 Existen cuatro fases y pronóstico (clasificación FIGO): Federación internacional de ginecología y de obstétrica) para las cuales el porcentaje de supervivencia disminuye significativamente a partir de la fase 2:

Fase I: Tumor limitado a los ovarios (porcentaje de supervivencia a 5 años: un 90-70%),

55 Fase II: Tumor en uno o dos ovarios con extensión pélvica (porcentaje de supervivencia a 5 años: un 70-40%),

Fase III: Tumor en uno o dos ovarios con extensión extra-pélvica (porcentaje de supervivencia a 5 años: un 20%);

60 Fase IV: Metástasis a distancia con la exclusión de las metástasis peritoneales (porcentaje de supervivencia a 5 años: <10%),

(Fauci, Braunwald *et al.* Principles of internai medicine. Harrison's 17ª edición/National Cancer Institute cancer.gov/CNGOF (Colegios Nacionales de Ginecologos y Obstetras Franceses).

65 En lo que se refiere al cáncer ovárico, las principales estrategias utilizadas para el tratamiento son la cirugía y la quimioterapia, en particular en primera línea, tal como una mezcla carboplatino y paclitaxel.

Recientemente, se han desarrollado también unos anticuerpos monoclonales tales como el cetuximab, que está dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, Ozols R. F. *et al.*, Focus on epithelial ovarian cancer, Cancer Cell. 2004, Enero; 5(1):19-24). Otros anticuerpos monoclonales están actualmente en fase III, tales como el abagovomab dirigido contra CA-125, el avastin dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), o el farletuzumab, dirigido contra el receptor alfa fólico (FRA).

La presente invención tiene como objetivo proponer una terapia dirigida contra una diana diferente de las dianas de los anticuerpos actualmente desarrollados. La invención presenta la ventaja de proponer un tratamiento contra diferentes enfermedades asociadas a AMHR-II. Además, en el caso del cáncer ovárico, la invención ofrece la posibilidad de una terapia más eficaz que la terapia de referencia para reducir el volumen tumoral, permitiendo así una mejora más rápida del estado del paciente.

Este objetivo se realiza gracias a una composición según la invención.

La presente invención tiene como objetivo una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable,

- un agente anticanceroso, y

- un anticuerpo que se une al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II).

En la invención, el término "anticuerpo" se refiere a una inmunoglobulina, proteína multimérica constituida de 4 cadenas, es decir 2 cadenas ligeras y 2 cadenas pesadas, que comprenden cada una región variable y una región constante. Más precisamente, cada cadena ligera está constituida de una región variable (V_L) y de una región constante (C_L). Cada cadena pesada está constituida de una región variable (V_H) y de una región constante constituida de tres dominios constantes C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . Los dominios C_{H2} y C_{H2} componen el dominio Fc. La región variable de la cadena ligera está constituida de tres regiones que determinan el reconocimiento del antígeno (CDR) rodeadas de cuatro dominios estructurales. El repliegue tridimensional de la región variable es tal que los 3 CDR se exponen del mismo lado de la proteína y permiten la formación de una estructura específica que reconoce un antígeno determinado.

Un "agente anticanceroso" se define como cualquier molécula que puede o interferir con la biosíntesis de macromoléculas (ADN, ARN, proteínas, etc.) o inhibir la proliferación celular, o provocar la muerte celular por apoptosis o citotoxicidad, por ejemplo. Entre los agentes anticancerosos, se pueden citar los agentes alquilantes, los inhibidores de topoisomerasas y agentes intercalantes, los antimetabolitos, los agentes de escisión, los agentes que interfieren con la tubulina, los anticuerpos monoclonales.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, un cultivo celular, un tejido o un organismo.

Según un aspecto particular, la invención tiene como objetivo una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo que se une a AMHR-II es un anticuerpo policlonal.

El término "anticuerpo policlonal" designa una mezcla de anticuerpos, susceptibles de reconocer unos determinantes antigénicos diferentes de una proteína diana.

Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, y preferentemente un anticuerpo monoclonal 12G4 quimérico o humanizado.

Un "anticuerpo monoclonal" se define como un anticuerpo que reconoce sólo un determinante antigénico de la proteína diana.

Por "anticuerpo monoclonal quimérico" se entiende un anticuerpo cuyas regiones variables de las cadenas ligeras y de las cadenas pesadas pertenecen a una especie diferente de la de las regiones constantes de las cadenas ligeras y de las cadenas pesadas. Por extensión o uso, un anticuerpo quimérico hace referencia a un anticuerpo con unas partes constantes de origen humano.

Los anticuerpos quiméricos según la invención pueden prepararse utilizando las técnicas de recombinación genética. Por ejemplo, un anticuerpo quimérico puede realizarse construyendo un gen quimérico que comprende una secuencia nucleotídica de ADN complementario (ADNc) o genómico con intrones que codifican la región variable de la cadena pesada de un anticuerpo monoclonal murino, relacionada con una secuencia nucleotídica que codifica para la región constante de la cadena pesada de un anticuerpo humano, y construyendo un gen quimérico que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la región variable de la cadena ligera de un anticuerpo monoclonal murino,

relacionada con una secuencia nucleotídica que codifica la región constante de la cadena ligera de un anticuerpo humano. Transfectando dichos genes quiméricos, por fusión de protoplastos o cualquier otra técnica, en una línea celular, de mieloma murino por ejemplo, se obtiene la producción de anticuerpos quiméricos ratón-humano por las células transformadas. Es el documento Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, p. 6851-55 (1984) el que ha descrito por primera vez la preparación de tales anticuerpos. Los documentos Boulianne, G. L. *et al.*, Nature, 312:643-646 (1984), Sun, L.K., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984), 214-218, US 4,816,567, US 6,331,415, US 6,808,901 y EP 125023 podrán también utilizarse como referencia por el experto en la materia, así como Bobrzecka, K., *et al.*, Immunology Letters 2, p. 151-155 que describe un procedimiento de fraccionamiento de los puentes disulfuros intercatenarios de las inmunoglobulinas seguido de una reorganización ordenada de estos mismos puentes disulfuros a fin de obtener unos anticuerpos formados de fragmentos Fab de conejo y de fragmentos Fc humano.

Otro enfoque de preparación de anticuerpos quiméricos, tal como se describe en el documento FR 2 641 468, puede ser injertar unos fragmentos Fab' de un anticuerpo monoclonal murino sobre unas inmunoglobulinas policlonales humanas, especialmente IgG, o sobre unos fragmentos Fc, con la ayuda de un agente de acoplamiento, por ejemplo una diimida. Se pueden obtener así unos anticuerpos quiméricos de tipo Ig-Fab' (también denominado Fab'-Ig), Fc-Fab' o (Fab')₂. Tales anticuerpos quiméricos se caracterizan por el injerto del conjunto del fragmento Fab', y no sólo de las partes variables.

Alternativamente, otros autores han descrito la obtención de anticuerpos quiméricos monovalentes por injerto de fragmentos Fab' de anticuerpos policlonales sobre IgG o sobre unos fragmentos Fc (G.T. Stevenson *et al.*, Med. Oncol. & Tumor, 1985, Pharmacother, vol. 1, n°4, 275-278, 1984).

La recombinación homóloga *in vivo* entre las porciones de los genes que codifican las regiones constantes de las cadenas ligeras y de las cadenas pesadas de una inmunoglobulina murina por unas porciones de los genes que codifican para las regiones constantes de las cadenas ligeras y de las cadenas pesadas de una inmunoglobulina humana es también un medio que puede utilizarse a fin de obtener tales anticuerpos (US 5,204,244 o US 5,202,238). Esta lista no es exhaustiva.

Por "anticuerpo monoclonal humanizado" se entiende un anticuerpo, del cual todo o parte de las secuencias de las regiones implicadas en el reconocimiento del antígeno (las regiones hipervariables (CDR: Complementarity Determining Region), y a veces algunos aminoácidos de las regiones FR (regiones Framework)), son de origen no humano (preferentemente murino) mientras que las secuencias de las regiones variables no implicadas en el reconocimiento del antígeno son de origen humano.

Los anticuerpos humanizados según la invención pueden prepararse mediante técnicas bien conocidas, tales como las descritas por primera vez en el documento Jones *et al.*, Nature, 1986, 321-522-525. Se trataba de la sustitución de las regiones hipervariables (CDRs) de un anticuerpo humano por regiones hipervariables de origen murino, tanto a nivel de las cadenas ligeras como también de las cadenas pesadas. Esta técnica, hoy bien conocida por el experto en la técnica bajo el nombre de "CDR grafting" (injerto de CDR), se ha descrito en numerosos documentos tales como Singer *et al.*, J. Immun. 150:2844-2857 (1993), Riechman *et al.*, Nature, vol. 332, 323:326 (1988), o también las patentes US 5,225,539; US 5,585,089; EP 0682040 que podrán también utilizarse como referencia.

La mayoría de los anticuerpos humanizados realizados por injerto de las regiones CDRs presentan no obstante una afinidad reducida con respecto a un anticuerpo murino, esto debido al papel principal de algunos aminoácidos de las regiones estructurales en el posicionamiento espacial de los aminoácidos no humanos que incluyen los CDRs así como en la unión al antígeno. Es por eso que hoy el experto en la materia sustituye en la Ig receptora humana, muchas veces, no sólo los CDRs, sino también los restos de las regiones estructurales susceptibles de contribuir al sitio de unión del antígeno.

Otra técnica que permite humanizar unos anticuerpos es la técnica de injerto de los restos determinantes específicos (Specificity Determining Région, SDR), que consiste en injertar ya no todas las regiones CDRs, sino únicamente las regiones SDRs del anticuerpo no humano en las regiones variables humanas (Tamura *et al.*, J Immunol. 2000; 164: 1432-41). Las regiones SDRs se definen como las regiones de los CDRs en contacto directo con el antígeno (Padlan *et al.* (1995), FASEB J. 9: 133-139). Esta técnica necesita, por lo tanto, la identificación de las SDRs. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante una determinación de la estructura 3D del complejo antígeno-anticuerpo, utilizando la base de datos de SDRs ya identificadas (<http://paradox.harvard.edu/sdr>), o bien gracias a comparaciones de las secuencias variables humanas con las de la especie no humana, esto con la ayuda de programas informáticos tales como DomainGapAlign, CLUSTALW2, CLUSTALX, BLAST o FASTA.

Otra alternativa para obtener unos anticuerpos humanizados consiste en injertar unas regiones denominadas "CDRs abreviadas" (Grafting of abbreviated CDRs). Se trata del injerto de las regiones SDRs y de algunos restos adyacentes, aguas arriba y aguas abajo de la secuencia. Los documentos de Pascalis *et al.*, The Journal of Immunology, 2002, 169: 3076-3084; Kashmiri Syed V.S *et al.*, Methods, Volumen 36, Issue, mayo de 2005, páginas 25-34 podrán utilizarse como referencia.

La tecnología de humanización compuesta desarrollada por Antitope (WO 2006082406) es una técnica de injerto de CDR (CDR grafting) que considera las regiones estructurales de manera independiente y tiene como objetivo seleccionar los equivalentes humanos separadamente de tal manera que la presentación de los restos en interacción con el antígeno se conserva mejor en su orientación.

También se puede utilizar la técnica denominada de renovación de la superficie "variable domaine resurfacing", también denominada "veneering" tal como se ha desarrollado por ImmunoGen (US 5,639,641) o Xoma (EP 0571613, US 5,766,886, US 5,770,196, US 5,821,123, US 5,869,619). Esta tecnología consiste en dar un "perfil" humano a un dominio variable de ratón sustituyendo los restos expuestos en la superficie de las regiones estructurales de los anticuerpos murinos por los restos habitualmente encontrados en la superficie de los anticuerpos humanos. Los documentos Roguska *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 1994; Mark G. E. *et al.* (1994) en Handbook of Experimental Pharmacology vol. 113: The pharmacology of monoclonal Antibodies, Springer-Verlag, p. 105-134 podrán también servir de referencia.

También puede utilizarse la plataforma Germliner™ desarrollada por AvantGen (<http://www.avantgen.com/AvantGensTechnologiesandServices.pdf>). Esto permite obtener unos anticuerpos humanizados en los que sólo unos CDR3 son de origen no humano.

Esta lista no es exhaustiva. La obtención de dichos anticuerpos humanizados estará, además, preferiblemente, acoplada con un proceso de maduración de afinidad.

La obtención del anticuerpo monoclonal 12G4 humanizado se describe en detalle en la solicitud internacional WO 2011/141653. Los anticuerpos descritos en la invención se aíslan y se purifican. Estos anticuerpos son maduros, es decir que poseen una estructura tridimensional *ad hoc* que les permite reconocer el antígeno, y poseen todas las modificaciones post-traduccionales esenciales para su reconocimiento antigénico, especialmente la glicosilación y la formación de puentes disulfuros intra- e inter-moleculares.

Según otro aspecto, la invención se refiere a un fragmento de un anticuerpo monoclonal 12G4 humanizado mutado tal como se ha definido anteriormente, seleccionado del grupo de fragmentos constituido de: Fc, Fab'-SH, Fd, Fv, Fab, F(ab')₂, Fab', dsFv, scFv, sc(Fv)₂, diabody, triabody o tetrabody o también nanobody.

Según un aspecto aún más particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo monoclonal 12G4 quimérico o humanizado está mutado, y comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada.

Según un aspecto aún más particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo monoclonal 12G4 quimérico o humanizado está mutado, comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada, y posee una afinidad para AMHR-II caracterizada por un K_D preferiblemente inferior a 10^{-7} M, especialmente inferior a 10^{-8} M, en particular comprendida de 10^{-9} M a 10^{-11} M.

Más particularmente, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo monoclonal que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo humanizado 12G4, o un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado 12G4, estando dicho anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 mutado, y comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada, poseyendo dicho anticuerpo mutado una afinidad para el receptor de tipo II de la hormona antimülleriana humana (AMHRII), caracterizada por un K_D preferiblemente inferior a 10^{-7} M, especialmente inferior a 10^{-8} M, en particular comprendida de 10^{-9} M a 10^{-11} M.

Por "anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 mutado" se entiende un anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 en el que se ha efectuado al menos una mutación en la región variable de la cadena ligera y/o de la región constante de la cadena ligera y/o de la región variable de la cadena pesada o la región constante de la cadena pesada. Un anticuerpo humanizado 12G4 mutado, en una composición según la invención, posee una afinidad al menos igual a la del anticuerpo quimérico correspondiente no mutado, una especificidad frente a AMHR-II y no inicia ninguna reacción inmune.

De manera aún más particular, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo monoclonal que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo monoclonal humanizado mutado comprende, o está constituido de:

a) una cadena ligera que comprende o que está constituida:

- de una región variable cuya secuencia en aminoácidos está representada mediante la SEQ ID nº 1 o la SEQ ID nº 2, y

5 - de una región constante cuya secuencia en aminoácidos está representada mediante la SEQ ID nº 3 o por una secuencia que presenta al menos un 80% de homología con la SEQ ID nº 3.

b) una cadena pesada que comprende o que está constituida:

10 - de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID nº 4 o la SEQ ID nº 5, y

- de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID nº 6 o por una secuencia que presenta al menos un 80% de homología con SEQ ID nº 6,

15 en la que el anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada, y presenta un K_D para el receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) preferiblemente inferior a 10^{-7} M, especialmente inferior a 10^{-8} M, en particular comprendido de 10^{-9} M a 10^{-11} M. Según un aspecto aún más particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo monoclonal 12G4 quimérico o humanizado está mutado, y comprende al menos
20 una mutación en la cadena ligera y/o pesada.

Las referencias de las secuencias en aminoácidos de las diferentes partes de los anticuerpos se reúnen en la tabla siguiente:

	Referencias de la secuencia en la presente invención	Referencia de la secuencia en la solicitud WO 2011/141653
Anticuerpo 12G4 humanizado, cadena ligera, región variable, sin líder	SEQ ID Nº 1	SEQ ID Nº 2
Anticuerpo 12G4 humanizado, cadena ligera, región variable, con líder	SEQ ID Nº 2	SEQ ID Nº 4
Anticuerpo 12G4 humanizado, cadena ligera, región constante,	SEQ ID Nº 3	SEQ ID Nº 6
Anticuerpo 12G4 humanizado, cadena pesada, región variable, sin líder	SEQ ID Nº 4	SEQ ID Nº 8
Anticuerpo 12G4 humanizado, cadena pesada, región variable, con líder	SEQ ID Nº 5	SEQ ID Nº 10
Anticuerpo 12G4 humanizado, cadena pesada, región constante	SEQ ID Nº 6	SEQ ID Nº 12
Anticuerpo 3C23K, cadena ligera, región variable, sin líder	SEQ ID Nº 7	SEQ ID Nº 34
Anticuerpo 3C23K, cadena ligera, región variable, con líder	SEQ ID Nº 8	SEQ ID Nº 36
Anticuerpo 3C23K, cadena pesada, región variable, sin líder	SEQ ID Nº 9	SEQ ID Nº 38
Anticuerpo 3C23K, cadena pesada, región variable, con líder	SEQ ID Nº 10	SEQ ID Nº 40
Anticuerpo 3C23K, cadena ligera, sin líder	SEQ ID Nº 11	SEQ ID Nº 82
Anticuerpo 3C23K, cadena ligera, con líder	SEQ ID Nº 12	SEQ ID Nº 84
Anticuerpo 3C23K, cadena pesada, sin líder	SEQ ID Nº 13	SEQ ID Nº 86
Anticuerpo 3C23K, cadena pesada, con líder	SEQ ID Nº 14	SEQ ID Nº 88

25 De manera aún más particular, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo monoclonal que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo monoclonal humanizado mutado comprende o está constituido:

30 a) de una cadena ligera que comprende o constituida:

* de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID Nº 7 o la SEQ ID Nº 8,

35 * de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID Nº 3

b) de una cadena pesada que comprende o que está constituida:

* de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 9 o la SEQ ID N° 10

* de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 6

De manera aún más particular, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo monoclonal que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo monoclonal humanizado mutado comprende o está constituido:

a) de una cadena ligera constituida de la secuencia en aminoácidos representada mediante la SEQ ID N° 11 (sin líder) o la SEQ ID N° 12 (con líder), y

b) de una cadena pesada que comprende o constituida por la secuencia en aminoácidos representada mediante la SEQ ID N° 13 (sin líder), o la SEQ ID N° 14 (con líder).

De manera aún más particular, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo monoclonal que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo monoclonal humanizado mutado se produce por el clon 3C23K.

El anticuerpo monoclonal humanizado mutado producido por el clon 2C23K se describe en detalle en la solicitud internacional WO 2011/141653. Por referencia al anticuerpo monoclonal humanizado 12G4, el anticuerpo 3C23K posee las mutaciones del anticuerpo 3C_23, así como una mutación suplementaria, en el CDR de la región variable de la cadena ligera (E184K) en la que un ácido glutámico se sustituye por una lisina, es decir la sustitución de un aminoácido ácido por un aminoácido básico que tiene, como consecuencia, una carga totalmente diferente desde el signo opuesto, presenta sin embargo todavía una actividad pero, sobre todo, una afinidad sustancialmente mejor que la del anticuerpo humanizado 12G4 no mutado, y superior a la del anticuerpo quimérico 12G4 no mutado, y no provoca reacción inmune.

El anticuerpo monoclonal humanizado mutado producido por el clon 3C23K presenta una fucosilación de un contenido de aproximadamente un 50%.

Según otro aspecto, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso y un anticuerpo monoclonal que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo monoclonal humanizado mutado se produce por un clon descrito en la solicitud WO 2011/141653 y seleccionado del grupo constituido por: 3C_23, 6B_78, 4C_35 y 5B_42.

En un modo de realización particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo recombinante producido por transgénesis animal.

Este anticuerpo recombinante puede así producirse mediante cualquier técnica conocida por el experto en la materia, por ejemplo por recombinación en una célula hospedante, transformada con uno o varios vectores que permiten la expresión y/o la secreción de las secuencias nucleotídicas que codifican la cadena pesada y/o la cadena ligera del anticuerpo. El vector comprende generalmente un promotor, unas señales de iniciación y de terminación de la traducción, así como unas regiones apropiadas de regulación de la transcripción. Se mantiene de manera estable en la célula hospedante y puede eventualmente poseer unas señales particulares que especifican la secreción de la proteína traducida. Estos diferentes elementos se seleccionan y optimizan por el experto en la materia en función del hospedante celular utilizado. Tales vectores se preparan mediante métodos habitualmente utilizados por el experto en la materia, y los clones resultantes pueden introducirse en un hospedante apropiado mediante métodos estándar. El hospedante celular se puede seleccionar entre unos sistemas procariotas o eucariotas, por ejemplo las células bacterianas, pero también las células de levadura o las células animales, en particular las células de mamíferos. Las células de mamífero preferidas para la producción del anticuerpo monoclonal son la línea de rata YB2/0, la línea de hámster CHO, PER.C6TM (Crucell), 293, K562, NS0, SP2/0, BHK o COS. Se pueden también utilizar células de insectos. Otro modo de producción es la expresión del anticuerpo recombinante en organismos transgénicos, por ejemplo en las plantas o, sobre todo, en la leche de animales transgénicos tales como la coneja, la cabra o el cerdo. Según un modo de realización preferido, el anticuerpo se produce en la leche de mamíferos transgénicos no humanos, modificados genéticamente para producir esta glicoproteína. Preferentemente, se trata de la leche de una coneja o de una cabra transgénica, preferentemente en la leche de una cabra transgénica. De manera ventajosa, el anticuerpo producido por transgénesis animal, en particular en las glándulas mamarias de una cabra transgénica, presenta una glicosilación con un porcentaje de galactosilación elevado, por ejemplo superior al 70%.

De manera particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el agente anticanceroso es el paclitaxel o una sal de platino seleccionada del grupo constituido por: oxoplatino, cisplatino y carboplatino.

El agente anticanceroso puede también seleccionarse entre unos agentes quimioterapéuticos diferentes de las sales de platino, de las pequeñas moléculas, de los anticuerpos monoclonales o también de los peptidocuerpos (peptibody) anti-angiogénesis.

Entre los agentes quimioterapéuticos diferentes de las sales de platino, se encuentran los agentes intercalantes (que bloquean la replicación y transcripción del ADN), tales como las antraciclinas (doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada) los inhibidores de la topoisomerasa (camptotecina y derivados: Karenitecina, Topotecan, Irinotecán) o también SJJG-136, los inhibidores de histona deacetilasa (vorinostat, belinostat, ácido valproico), los agentes alquilantes (bendamustina, glufosfamida, Temozolomida), los alcaloides vegetales anti-mitóticos, tales como los taxanos (Docetaxel, paclitaxel), los alcaloides de la vinca (vinorelbina), las epotilonas (ZK-Epotilona, Ixabepilona), los anti-metabolitos (Gemcitabina, Elacitarabina, Capecitabina), los inhibidores de la proteína del huso de quinesina ("kinesin spindle protein") (KSP) (Ispinesib), la trabectedina o también la ombrabulina (derivado de la combretastatina A-4).

Entre las pequeñas moléculas, se encuentran las poli(ADP-ribosa)polimerasas (PARP) inhibidores: olaparib, iniparib, veliparib, rucaparib, CEP-9722, MK-4827, BMN-673, los inhibidores de quinasa, tales como los inhibidores de Tirosina quinasa (TKI) entre los cuales se pueden citar las moléculas anti-VEGFR (sorafenib, sunitinib, cediranib, vandetanib, pazopanib, BIBF 1120, semaxanib, Cabozantinib, motesanib), las moléculas anti-HER2/EGFR (erlotinib, gefitinib, lapatinib), las moléculas anti-PDGFR (imatinib, BIBF 1120), las moléculas anti-FGFR (BIBF 1120), los inhibidores de aurora quinasa/tirosina quinasa (ENMD-2076), los inhibidores de quinasa Src/Abl (Saracatinib), o también la Perifosina, el Temsirolimus (inhibidor de mTOR), alvocidib (inhibidor de quinasa dependiente de ciclina), el Volasertib (inhibidor de PLK1 (polo-like quinasa 1) proteína, LY2606368 (inhibidor de quinasa de punto de control 1(chk 1), GDC-0449 (Inhibidor de la vía Hedgehog), Zibotentan (antagonista del receptor ETA), Bortezomib, Carfilzomib (inhibidor de proteasoma), unas citoquinas tales como IL-12, IL-18, IL-21, INF-alfa, INF-gamma.

Entre los anticuerpos, se pueden citar el anti-VEGF: bevacizumab, el anti-VEGFR: ramucirumab, los anti-HER2/EGFR: trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, panitumumab, MGAH22, matuzumab, el anti-PDGFR alfa : IMC-3G3, el receptor anti-folato: farletuzumab, el anti-CD27: CDX-1127, el anti-CD56: BB-10901, el anti-CD105: TRC105, el anti-CD276: MGA271, el anti-AGS-8: AGS-8M4, el anti-DR5: TRA-8, el anti-HB-EGF: KHK2866, las anti-mesotelina: amatuximab, BAY 94-9343 (inmunotoxina), el catumaxomab (anticuerpo biespecífico EpCAM/CD3), el anti-IL2R: daclizumab, el anti-IGF-1R: ganitumab, el anti-CTLA-4: ipilimumab, el anti-Lewis Y: Hu3S193, SGN-15 (inmunotoxina), el anti-CA125: oregovomab, el anti-HGF: rilotumumab, el anti-IL6: siltuximab, el anti-TR2: tigatuzumab, el anti-alfa5 beta1 integrina: volociximab, el anti-HB-EGF: KHK2866.

Los peptidocuerpos (peptibody) anti-angiogénesis se seleccionan entre AMG 386 y CVX-241.

De manera más particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el agente anticanceroso es el carboplatino.

De manera aún más particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo monoclonal humanizado mutado se produce por el clon 3C23K y el agente anticanceroso es el carboplatino.

En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el agente anticanceroso es el paclitaxel.

En un aspecto más particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo monoclonal humanizado mutado se produce por el clon 3C23K y el agente anticanceroso es el paclitaxel.

En un aspecto particular, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso, y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en una formulación destinada a una administración por vía intra-venosa o intra-peritoneal.

La composición farmacéutica de la invención se puede administrar mediante cualquier vía de administración apropiada, por ejemplo por vía parenteral, oral, sublingual, vaginal, rectal, transdérmica, preferentemente por inyección intravenosa, sub-cutánea o intradérmica. Una inyección intramuscular, intraperitoneal, intrasinoval, intratecal o intratumoral es también posible. Las inyecciones se pueden realizar en forma de bolo, o por perfusión continua.

5 Cuando la composición de anticuerpo y la composición de agente anticanceroso se administran por separado, estas composiciones pueden estar en forma de administración idéntica o diferente.

Las preparaciones para una administración parenteral pueden incluir unas soluciones acuosas o no acuosas estériles, unas suspensiones o emulsiones. Unos ejemplos de disolventes no acuosos son el propilenglicol, el polietilenglicol, unos aceites vegetales, tal como el aceite de oliva, o unos ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Unos vehículos acuosos comprenden el agua, unas soluciones alcohol/agua, unas emulsiones o unas suspensiones.

10

Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden ventajosamente uno o varios excipientes o vehículos, aceptables farmacéuticamente. Se pueden citar, por ejemplo, unas soluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc., compatibles con un uso farmacéutico y conocidas por el experto en la materia. Las composiciones pueden contener uno o varios agentes o vehículos seleccionados entre los dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, etc. Unos agentes o vehículos utilizables en unas formulaciones (líquidas y/o inyectables y/o sólidas) son especialmente la metilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el polisorbato 80, el manitol, la gelatina, la lactosa, unos aceites vegetales, la acacia, etc. Las composiciones pueden formularse en forma de suspensiones inyectables, geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas duras, cápsulas, etc.

15

20

Según un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpos administrada a un paciente está comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 35000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1400 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 700 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 70 mg.

25

La dosificación de la sustancia activa depende particularmente del modo de administración, y se determina fácilmente por el experto en la materia. Una cantidad terapéuticamente (dosis unitaria) eficaz de anticuerpos puede variar de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 500 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, y más preferiblemente de 1 mg/kg a 10 mg/kg, en una o varias administraciones semanal, durante varias semanas o meses. La dosis unitaria eficaz puede, por lo tanto, deducirse fácilmente de una dosis calculada para un paciente "promedio" cuyo peso es de 70 kg.

30

35

Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de agente anticanceroso administrada a un paciente está comprendida en un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 700 mg, preferentemente en un intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 350 mg, y preferentemente de aproximadamente 110 mg.

40

La dosificación del agente anticanceroso depende particularmente del modo de administración, y se determina fácilmente por el experto en la materia. Una cantidad terapéuticamente (dosis unitaria) eficaz puede variar de 0,2 mg/m² a 10 g/m², preferiblemente de 0,2 mg/m² a 1 g/m², preferiblemente de 2 mg/m² a 1 g/m², preferiblemente de 20 mg/m² a 1 g/m², y más preferiblemente de 20 mg/m² a 0,5 g/m², en una o varias administraciones semanales, durante varias semanas o meses. La dosis unitaria eficaz puede, por lo tanto, deducirse de una dosis calculada para un paciente "promedio" cuyo tamaño corporal es de aproximadamente 1,8 m².

45

50

Según un aspecto aún más particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de agente anticanceroso administrada a un paciente es de aproximadamente 110 mg, y la cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo administrada al paciente es de aproximadamente 70 mg.

55

La invención tiene también por objeto una composición que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II), para su utilización como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II).

60

Por tratamiento, se entiende el medio para tratar una patología declarada, cuyos síntomas son visibles. Por prevención, se entiende el medio de impedir que dicha patología se declare.

Una patología asociada al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) puede ser, en particular:

65

- el cáncer ovárico, en particular el cáncer de ovario metastásico, y sus diferentes subtipos, especialmente: serosos, de células claras, endometroide, mucinosos,

5 - el cáncer de las células germinales,

- el cáncer de endometrio,

- el tumor maligno mulleriano mixto del útero,

10 - el leiomioma,

- el sarcoma estromal del endometrio,

- el cáncer de la próstata,

15 - el cáncer de testículo.

Los tumores que expresan el antígeno AMHR-II son preferiblemente dirigidos, es decir los tumores en los que se observa un nivel significativo de la expresión del antígeno AMHR-II en una célula, preferentemente sobre la superficie de las células.

20 Conforme a la invención, los dos agentes terapéuticos se utilizan en combinación a fin de potencializar los efectos antiproliferativos del uno y del otro.

25 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo policlonal.

30 Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, y preferentemente un anticuerpo monoclonal 12G4 quimérico o humanizado.

35 Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado 12G4 mutado, o un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 mutado, en la que dicho anticuerpo monoclonal comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada.

40 Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado 12G4 mutado, o un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 mutado, en la que dicho anticuerpo monoclonal comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada y posee una afinidad AMHR-II caracterizada por un K_D

45 preferiblemente inferior a 10^{-7} M, en particular inferior a 10^{-8} M, en particular comprendido de 10^{-9} M a 10^{-11} M. Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado 12G4 mutado, o un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 mutado, en la que dicho anticuerpo monoclonal comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada.

50 Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que dicho anticuerpo 12G4 comprende o está constituido:

55 a) de una cadena ligera que comprende o que está constituida:

* de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 1 o la SEQ ID N° 2, y

60 * de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 3 o que presenta al menos un 80% de homología con la SEQ ID N° 3,

b) de una cadena pesada que comprende o constituida:

65 * de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 4, o la SEQ ID N° 5, y

* de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 6 o mediante una secuencia que presenta al menos un 80% de homología con la SEQ ID N° 6,

5 en la que el anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 está mutado, comprende al menos una mutación en la cadena ligera y/o pesada, y presenta un K_D para el receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) preferiblemente inferior a 10^{-7} M, especialmente inferior a 10^{-8} M, en particular comprendido de 10^{-9} M a 10^{-11} M.

10 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo monoclonal humanizado comprende o está constituido

a) de una cadena ligera que comprende o que está constituida:

15 * de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 7 o la SEQ ID N° 8,

* de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 3

b) de una cadena pesada que comprende o que está constituida:

20 * de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 9 o la SEQ ID N° 10, y

* de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 6.

25 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 se produce por el clon 3C-23K.

30 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 es un fragmento del anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 producido por el clon 3C-23K.

35 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo es un anticuerpo recombinante producido por transgénesis animal.

40 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que la patología asociada al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) es el cáncer, y particularmente el cáncer ovárico.

45 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el agente anticanceroso es el paclitaxel o una sal de platino seleccionada del grupo constituido por: oxaloplatino, cisplatino, carboplatino.

50 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el agente anticanceroso es el carboplatino.

55 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el agente anticanceroso es el paclitaxel.

60 En un aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende el anticuerpo monoclonal 12G4 producido por el clon 3C23K y carboplatino.

65 En otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende el anticuerpo monoclonal 12G4 producido por el clon 3C23K y paclitaxel.

En otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un

anticuerpo que se une a AMHR-II, en una formulación destinada a una administración por vía intra-venosa o intra-peritoneal.

5 En otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, estando el anticuerpo monoclonal y el agente anticanceroso destinados a una administración separada, simultánea o secuencial.

10 El anticuerpo y el agente anticanceroso pueden combinarse dentro de una misma composición farmacéutica, o utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas separadas, administrables de manera simultánea o secuencial. En particular, los productos pueden ser administrados separadamente, es decir, o de forma concomitante o de forma independiente, por ejemplo, con un desplazamiento en el tiempo.

15 Más particularmente, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que el anticuerpo y el agente anticanceroso se combinan dentro de la misma composición farmacéutica.

20 Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo administrada a un paciente está comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 35.000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1400 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 700 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 70 mg.

30 Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de agente anticanceroso administrada a un paciente está comprendida en un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 700 mg, preferentemente en un intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 350 mg, y preferentemente de aproximadamente 110 mg.

35 Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto una composición para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento de una patología asociada a AMHR-II, que comprende un agente anticanceroso y un anticuerpo que se une a AMHR-II, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo administrada a un paciente es de aproximadamente 70 mg y la dosis de agente anticanceroso administrada al paciente es de aproximadamente 110 mg.

40 En un modo de realización preferido, la dosificación de agente anticanceroso, especialmente el carboplatino o el paclitaxel, está comprendida en un intervalo que va de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, por ejemplo 0,1 mg/kg a 300 mg/kg, o bien aproximadamente de 0,1 mg a 20 g por día.

45 En una variante, también puede administrarse una dosis de carga inicial más elevada, seguida por una o varias dosis inferiores. En otra variante, también se puede administrar una dosis de carga inicial menos elevada, seguida por una o varias dosis superiores.

50 En un modo de realización particular, se puede utilizar el anticuerpo anti-AMHR-II y el carboplatino en una relación anticuerpo/carboplatino comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 10/1 a aproximadamente 0,1/1, especialmente entre aproximadamente 10/1 y aproximadamente 1/1, o entre aproximadamente 1/1 a aproximadamente 0,1/1.

55 En otro modo de realización particular, se puede utilizar el anticuerpo anti-AMHR-II y el paclitaxel en una relación anticuerpo/paclitaxel comprendida en un intervalo de entre aproximadamente 10/1 a aproximadamente 0,1/1, especialmente entre aproximadamente 10/1 y aproximadamente 1/1, o entre aproximadamente 1/1 a aproximadamente 0,1/1.

60 La invención tiene por otro lado por objeto un producto que comprende un anticuerpo que se une al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) y un agente anticanceroso, en forma de una preparación combinada, para un uso simultáneo, secuencial o separado como medicamento destinado a prevenir o tratar una patología asociada al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II), en particular el cáncer, y más particularmente el cáncer ovárico.

65 Según un aspecto particular, la invención tiene por objeto un producto que comprende un anticuerpo que se une al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) y un agente anticanceroso, en forma de una preparación combinada, para una utilización simultánea, secuencial o separada como medicamento destinado a

prevenir o tratar una patología asociada al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II), en particular el cáncer, y más particularmente el cáncer ovárico, para un uso simultáneo del anticuerpo y del agente anticanceroso.

5 Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto un producto que comprende un anticuerpo que se une al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) y un agente anticanceroso, en forma de una preparación combinada, para un uso simultáneo, secuencial o separado como medicamento destinado a prevenir o tratar una patología asociada al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II), en particular el
10 cáncer, y más particularmente el cáncer ovárico, para un uso secuencial del anticuerpo y del agente anticanceroso, en la que el anticuerpo se administra previamente al agente anticanceroso.

Según otro aspecto particular, la invención tiene por objeto un producto que comprende un anticuerpo que se une al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II) y un agente anticanceroso, en forma de una preparación combinada, para un uso simultáneo, secuencial o separado como medicamento destinado a prevenir o
15 tratar una patología asociada al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II), en particular el cáncer, y más particularmente el cáncer ovárico, para un uso secuencial del anticuerpo y del agente anticanceroso, en la que el agente anticanceroso se administra previamente al anticuerpo.

20 Las figuras, tablas y ejemplos siguientes ilustran la invención, sin limitar el alcance.

La figura 1A representa la evolución de los medios de los volúmenes tumorales, expresados en mm^3 , según el eje de las ordenadas, en función del número de días contados a partir del día de la inyección de las células tumorales. La figura 1B representa la curva de las medianas de los volúmenes tumorales en mm^3 , según el eje de las ordenadas, en función del número de días contados a partir del día de la inyección de las células tumorales. En cada uno de los
25 gráficos, la curva que une los cuadrados llenos representa la media de los ratones del grupo control, la curva continua que une los rombos representa el grupo de los ratones tratados por el anticuerpo irrelevante LFB-R565, la curva que une los triángulos llenos representa el grupo de los ratones tratados por el anticuerpo 3C23K, la curva continua que une los círculos llenos representa el grupo de los ratones tratados por el carboplatino, la curva en línea de puntos que une los círculos llenos representa el grupo de los ratones tratados por carboplatino y por el anticuerpo irrelevante LFB-R565, la curva de línea de puntos que une los triángulos llenos representa el grupo de los ratones tratados por carboplatino y por el anticuerpo 3C23K.

Las figuras 2A a 2F representan las curvas de los volúmenes tumorales individuales, por grupos. Para cada uno de los gráficos 2A a 2F, el eje de las abscisas representa el número de días contados a partir del día de la inyección de las células tumorales, y el eje de las ordenadas representa el volumen tumoral, cada una de las curvas representa la evolución del volumen tumoral para un animal. La figura 2A representa el grupo de los ratones control, la figura 2B
35 representa el grupo de los ratones tratados por el anticuerpo irrelevante LFB-R565, la figura 2C representa el grupo de los ratones tratados por el anticuerpo 3C23K, la figura 2D representa el grupo de los ratones tratados por carboplatino, la figura 2E representa el grupo de los ratones tratados por carboplatino y por el anticuerpo irrelevante, la figura 2F representa el grupo de los ratones tratados por carboplatino y por el anticuerpo 3C23K.

Las figuras 3A, 3B y 3C representan la evolución de las medianas de los volúmenes tumorales (3A) o de las medianas de los volúmenes tumorales (3B) y el porcentaje de supervivencia, en 4 grupos de ratones tratados respectivamente por el anticuerpo 3C23K en monoterapia, del paclitaxel en monoterapia, o la combinación de anticuerpo 3C23K y del paclitaxel. Una solución de NaCl se utilizaba como control. La figura 3A representa la evolución de las medianas de los volúmenes tumorales, expresados en mm^3 , según el eje de las ordenadas, en función del número de días contados a partir del día de la inyección de las células tumorales. La figura 3B representa la curva de las medianas de los volúmenes tumorales en mm^3 , según el eje de las ordenadas, en función del número de días contados a partir del día de la inyección de las células tumorales. La figura 3C representa el porcentaje respectivo de supervivencia para los cuatro grupos, según el eje de las ordenadas, en función del número de días contados a partir del día de la inyección de las células tumorales. En las figuras 3A a 3C: las curvas que unen los rombos corresponden al grupo tratado por la solución control; las curvas que unen los cuadrados corresponden al grupo tratado por el anticuerpo 3C23K en monoterapia; las curvas que unen los puntos circulares corresponden al grupo tratado por paclitaxel; las curvas que unen los triángulos corresponden al grupo tratado por la combinación del anticuerpo 3C23K y paclitaxel.
50

Las figuras 4A, 4B, 4C y 4D representan respectivamente la curva de los volúmenes tumorales individuales en 4 grupos de ratones tratados respectivamente por la solución control (4A), el anticuerpo 3C23K en monoterapia (4B), paclitaxel en monoterapia (4C), o la combinación del anticuerpo 3C23K y del paclitaxel (4D).
55

60 La tabla 1 presenta un resumen del esquema de tratamiento.

La tabla 2 presenta un resumen de los datos brutos de volumen tumoral individual.

La tabla 3 presenta un resumen de los datos brutos de volumen tumoral medio y de la desviación estándar (SD).
65

La tabla 4 presenta los datos brutos de los volúmenes tumorales medianos y de las relaciones T/C.

La tabla 5 presenta un análisis estadístico de los volúmenes tumorales.

La tabla 6 presenta un resumen de los datos brutos de peso corporal individual.

La tabla 7 representa un resumen de los datos brutos de medias de peso corporal y de la desviación estándar (SD).

La tabla 8 representa un resumen de los datos brutos de peso corporal individual.

La tabla 9 representa un resumen de los datos brutos de volumen tumoral individual.

La tabla 10 representa un resumen de los datos brutos de cambio de las medias de peso corporal.

La tabla 11 representa un resumen de los datos brutos de las medias de los volúmenes tumorales.

La tabla 12 representa un resumen de los datos brutos de los volúmenes tumorales medianos y de las relaciones T/C.

La tabla 13 representa los resultados de análisis estadístico.

La tabla 14 representa un resumen de los datos brutos de parámetro de supervivencia.

La tabla 15 representa los parámetros de supervivencia.

Ejemplo

Evaluación de la actividad del anticuerpo producido por el clon 3C23K (anticuerpo 3C23K), en monoterapia o en asociación con el carboplatino, en un modelo de cáncer ovárico humano Cov434-AMHR11 Asc1a5 en el ratón hembra Swiss desnudo.

1. Protocolo

Se inyectaron ratones hembra swiss desnudos (Harlan Laboratories) por vía subcutánea (s.c.) con $7 \cdot 10^6$ células de Cov434-AMHR11 Asc1a5 (línea celular de cáncer ovárico humano transfectada con ADNc AMHR11) en matrigel (relación 1:1) bajo un volumen de 150 μ l en el día 0 (D0).

Se evaluó el anticuerpo 3C23K según el esquema siguiente; 2 veces por semana durante 6 semanas, para un total de 12 inyecciones a aproximadamente 10mg/kg/inyección, designándose dicho régimen de administración a continuación por "Q3-4D12". Se ha tratado otro grupo de ratones por un anticuerpo irrelevante LFB-R565, administrados a aproximadamente 10 mg/kg/inyección, según el régimen Q3-4D12.

Se evaluó el carboplatino, a una dosis sub-optimal, es decir aproximadamente 60 mg/kg/inyección, según el esquema siguiente: una vez por semana, durante 4 semanas, designándose dicho régimen de administración a continuación por "Q7D4".

Se evaluó también el carboplatino en combinación con el anticuerpo 3C23K o con el anticuerpo irrelevante LFB-R565. Se administró el carboplatino a aproximadamente 60 mg/kg/inyección según el régimen Q7D4 y el anticuerpo 3C23K o el anticuerpo irrelevante LFB-R565 a aproximadamente 10 mg/kg/inyección según el régimen Q3-4D12.

Se aleatorizaron los ratones en D11, cuando el volumen de los tumores estaba comprendido entre 50 y 158 mm³, y los tratamientos empezaron en D13 (9 ratones por grupo). La descripción de las fechas de tratamiento se presenta en la tabla 1.

En el ámbito de la evaluación de la actividad de la combinación del anticuerpo 3C23K y del paclitaxel con respecto a la del anticuerpo 3C23K en monoterapia o del paclitaxel en monoterapia, se inyectó el anticuerpo 3C23K según el régimen siguiente: una vez por semana durante 4 semanas, para un total de 4 inyecciones, a una dosis de aproximadamente 10mg/kg/inyección según el régimen Q7D4; se inyectó el paclitaxel según el régimen siguiente: una vez por semana durante 4 semana, para un total de 4 inyecciones, a una dosis de aproximadamente 15mg/kg/inyección (el régimen Q7D4).

Se aleatorizaron los ratones en D13, cuando el volumen de los tumores estaba comprendido entre 58 y 150 mm³, y los tratamientos empezaron en D14 (8 ratones por grupo).

a. Seguimiento de los experimentos *in vivo*

Se ha realizado la medición de los tumores habitualmente dos veces por semana. Se ha calculado el volumen tumoral (TV) utilizando la fórmula siguiente, en la que la longitud corresponde al mayor de los diámetros tumorales, la anchura corresponde al menor de los diámetros tumorales y la altura tumoral: $TV (mm^3) = (longitud \times anchura \times altura)/2$

5 Se han trazado las curvas de volumen individual de los tumores.

Por otro lado, para cada grupo, se han trazado unas curvas de crecimiento tumoral utilizando la media calculada de los volúmenes tumorales o la mediana de los volúmenes tumorales.

10 Se sacrificaron los animales cuando los volúmenes de tumores alcanzaron 200 mm^3 o por razones éticas. Las curvas de promedios y medianas, así como los análisis estadísticos se detuvieron cuando el 20% de los ratones del grupo estaban muertos.

15 En un experimento con 9 ratones por grupo, las curvas y análisis se detuvieron, por lo tanto, cuando se obtuvieron menos de 8 valores por grupo se obtuvieron (8 ratones vivos).

En un experimento con 8 ratones por grupo, las curvas y análisis se detienen cuando se han obtenido menos de 7 valores por grupo (7 ratones vivos).

20 **b. Evaluación de la eficacia del tratamiento**

La inhibición del crecimiento tumoral, definida como la relación entre los volúmenes tumorales medianos de los ratones tratados frente a grupos control tratados (T/C) se ha calculado de la siguiente manera:

25 $T/C = (\text{promedio TV del grupo tratado} / \text{promedio TV del grupo control}) \times 100$

El National Cancer Institute utilizaba los criterios siguientes para evaluar la actividad antitumoral de un producto (Bissery *et al.*, 1991):

30 - T/C superior al 42%, el producto se considera como ineficaz

- T/C entre el 42% y el 10%, el producto presenta un efecto antitumoral

35 - T/C inferior al 10%, el producto es realmente eficaz.

Además, para identificar si el tratamiento tiene un efecto tóxico, se ha seguido el peso de los ratones individualmente una vez por semana. El promedio del peso corporal de los ratones se ha calculado para cada grupo, hasta que el 20% de los ratones del grupo estaban muertos.

40 **c. Análisis estadísticos**

Se han analizado las diferencias estadísticas entre los diferentes grupos por comparación ANOVA utilizando el programa Statgraphics centurion XV.

45 La tabla ANOVA descompone la variancia en dos componentes: un componente inter-grupo y un componente intra-grupo. La relación F es la relación entre la estimación inter-grupo y la estimación intra-grupo. Cuando el valor P del ensayo F es superior o igual a 0,05, no hay diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de los dos grupos, con un nivel de confianza del 95%. Unos valores P inferiores a 0,05 indican una diferencia significativa entre los promedios de los dos grupos con un nivel de confianza del 95%.

50 Los datos brutos de los análisis estadísticos durante los experimentos con la relación F y el valor P se presentan en apéndice para todos los experimentos.

55 Se realizó también una prueba de Kruskal-Wallis. Cuando el valor P es superior o igual a 0,05, no hay diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de los dos grupos, con un nivel de confianza del 95%. Unos valores P inferiores a 0,05 indican una diferencia significativa entre los promedios de los dos grupos con un nivel de confianza del 95%.

60 **2. Resultados**

60 2.1 Evaluación de actividad antitumoral del anticuerpo 3C23K en combinaciones con el carboplatino.

65 Parece que el anticuerpo 3C23K o 3C23K presenta una actividad antitumoral significativa comparada con el control (una solución NaCl) y al anticuerpo LFB-R565 (o LFB-R565) (Figuras 1 y 2; tablas 2, 3, 4 y 5). Con respecto al control, las relaciones T/C 3C23K disminuían de D14 a D36, en D18 la relación T/C era del 33% y fue constantemente inferior

al 23% hasta D36 (tabla 4). Con respecto al anticuerpo irrelevante LFB-R565, las relaciones T/C disminuían de D14 a D36, en D18 la relación T/C era del 41% y fue constantemente inferior a 26% hasta D36 (tabla 4).

5 Además, el tratamiento con el anticuerpo irrelevante LFB-R565 no presenta actividad anti-tumoral con respecto al control (Figura 1 y 2; tablas 2, 3, 4 y 5) ya que las relaciones T/C no eran nunca inferiores al 68% (tabla 4).

10 El carboplatino presenta también una actividad antitumoral significativa comparada con el control o al anticuerpo irrelevante LFB-R565 (Figura 1 y 2; tablas 2, 3, 4 y 5). De D18 a D36, las relaciones T/C frente al control disminuían progresivamente y el valor era del 40% en D36, lo que indicaba una actividad antitumoral (tabla 4). De manera similar, cuando se compara con un grupo tratado con el anticuerpo irrelevante LFB-R565, la relación T/C disminuía de D25 a D36 para alcanzar el 35% en D36 (tabla 4).

15 Se obtuvieron unos resultados similares a los del grupo tratado por el carboplatino con la combinación carboplatino + LFB-R565, comparado con el grupo control. De D18 a D36, las relaciones T/C disminuyeron progresivamente y, en D36, la relación T/C era del 40%, lo que demuestra una actividad antitumoral (tabla 4).

20 Cuando el grupo tratado por carboplatino + LFB-R565 se consideró como el grupo tratado y comparado con LFB-R565 solo, se observó una disminución de las relaciones T/C a partir de D22 y se encontraron dos relaciones T/C inferiores al 42%, en D25 y D36 (tabla 4).

Además, no había diferencia entre los grupos tratados por carboplatino + LFB-R565 o por carboplatino solo (Figura 1; tablas 2, 3, 4 y 5).

25 El 3C23K (10 mg/kg, Q3-4D12) y el carboplatino (60 mg/kg, Q7D4) utilizados en monoterapia han mostrado un efecto antitumoral en este modelo de tumor Cov434-AMHR11 Asc1a5 xenoinjertado y a las dosis probadas (Figura 1 y 2; tablas 2, 3, 4 y 5).

30 Además, en las condiciones oribadas, 3C23K mostró un efecto antitumoral superior al carboplatino. En efecto, la relación T/C del grupo tratado por 3C23K con respecto al grupo tratado por el carboplatino disminuyó de D14 a D39, y de D22 a D39, las relaciones T/C eran inferiores al 42%, lo que indica una actividad antitumoral de 3C23K superior a la del carboplatino (Tabla 4).

35 Cuando el grupo tratado por el carboplatino asociado a 3C23K se comparó con un grupo control, la combinación mostró un efecto antitumoral muy fuerte: en D18 la relación T/C era del 24% y de D22 a D36 las relaciones T/C eran inferiores al 10% (Figura 1 y 2; Tablas 2, 3, 4 y 5).

40 Además, la combinación del carboplatino (60 mg/kg, Q7D4) y de 3C23K (10 mg/kg, Q3-4D12) mostró un efecto antitumoral más fuerte que cada uno de los componentes, 3C23K (10 mg/kg, Q3-4D12) o carboplatino (60 mg/kg, Q7D4) utilizado en monoterapia (Figura 1 y 2; Tablas 2, 3, 4 y 5).

En efecto, cuando el grupo tratado por carboplatino + 3C23K se comparó con el grupo tratado por el carboplatino, la asociación mostró una mayor actividad antitumoral: en D14 la relación T/C empezó a disminuir y de D25 a D43 la relación calculada fue inferior al 11%.

45 Por otro lado, cuando el grupo tratado por 3C23K y carboplatino se comparó con el grupo tratado por 3C23K, la combinación mostró una actividad antitumoral superior a la de la monoterapia con 3C23K. En D18, la relación T/C empezó a disminuir, se ha encontrado inferior al 42% entre D22 y D29, lo que indica una ventaja antitumoral y se encontró inferior al 11% entre D32 y D49, lo que indica una gran ventaja antitumoral (Figura 1 y 2; Tablas 2, 3, 4 y 5).

50 Además, el grupo tratado por el carboplatino y 3C23K mostró también una ventaja antitumoral en comparación con el carboplatino asociado a un anticuerpo irrelevante LFB-R565 (Tabla 4).

55 Los tratamientos no tuvieron efecto hasta el día 32 (tablas 6 y 7). En D32, se observó una disminución transitoria del peso corporal para los grupos tratados con carboplatino, carboplatino + LFB-R565 y carboplatino + 3C23K. Esta disminución, después de la tercera inyección de carboplatino, en D28, no era superior al 15%, en comparación con las mediciones anteriores al D25. La disminución era similar para los grupos tratados con carboplatino o carboplatino + LFB-R565 (aproximadamente un 15%) y era de aproximadamente un 1% para el grupo tratado por carboplatino + 3C23K. En estos tres grupos, la disminución de peso, ligera y transitoria, no se consideró como un efecto tóxico, ya que no se confirmó después de la 4ª inyección de carboplatino, en D34 (tablas 6 y 7).

60

3. Conclusiones

65 En el presente estudio, los inventores han evaluado la asociación de 3C23K a 10 mg/kg, Q3-4D12, y la dosis sub-óptima de carboplatino 60 mg/kg, Q7D4, sobre modelos de ratones desnudos hembra xenoinjertadas por el tumor Cov434-AMHR11 Asc1a5, comparado con un grupo control. Se ha ensayado también un anticuerpo irrelevante, LFB-R565 (10 mg/kg, Q3-4D12), solo o en asociación con el carboplatino.

Los resultados demuestran que el carboplatino (60 mg/kg Q7D4) ejerce una actividad antitumoral sobre Cov434-AMHR11 Asc1a5. Los resultados demuestran también que el 3C23K (10 mg/kg Q3-4D12) ejerce una actividad antitumoral sobre Cov434-AMHR11 Asc1a5.

5 Sin embargo, la actividad antitumoral observada con el carboplatino solo era más débil que la observada con 3C23K solo (10 mg/kg, Q3-4D12).

10 La combinación de 3C23K y carboplatino se ha demostrado como ventajosa cuando se compara con 3C23K o con carboplatino solos y proporciona como mínimo un efecto aditivo.

Finalmente, la actividad antitumoral de 3C23K solo o en asociación con el carboplatino es específica, ya que no se ha observado ninguna eficacia con un anticuerpo irrelevante, ya esté solo o en combinación.

15 **Tabla 1: Resumen del esquema de tratamiento**

Esquema de tratamiento										
Fecha	Producto	control vehículo	LFB-R565	3C23K	carboplatino o carboplatino	carboplatino +LFB-R565		carboplatino + 3C23K		
19-sept	D11	Randomización de los animales								

ES 2 806 073 T3

Tabla 2: Resumen de los datos brutos de volumen tumoral individual

Volumen tumoral individual													
Grupo	Número de ratones	9/19/11	9/22/11	9/26/11	9/30/11	10/3/11	10/7/11	10/10/11	10/14/11	10/17/11	10/21/11	10/24/11	10/27/11
		D11	D14	D18	D22	D25	D29	D32	D36	D39	D43	D46	D49
NaCl	1-SM	91	126	250	504	819	952	1020	2404				
	1-OD	72	169	143	297	303	1320	891	1260	1848	1564	2622	
	1-OG	96	147	216	520	700	588	2993					
	1-2O	107	180	240	468	480	644	864	1540	1560	2625		
	1-2OD	99	192	144	216	330	462	660	1144	2280			
	2-SM	60	163	248	252	336	504	1045	1617	2070			
	2-OD	74	120	135	392	441	936	1053	1589	2024			
	2-OG	158	234	324	672	495	819	1181	1607	1386	2178		
LFB-R565	2-2O	77	123	108	180	264	420	490	630	828	912	1485	2080
	3-SM	90	203	173	378	432	792	1287	2321				
	3-OD	72	110	140	126	216	792	356	588	720	995	1215	1672
	3-OG	96	154	297	360	465	840	1140	2166	2166			
	3-2O	153	175	460	324	520	588	690	1824	1790	2112		
	3-2OD	108	154	192	363	504	980	1536	2052				
	4-SM	58	176	216	270	385	585	1122	1980	2576			
	4-OD	72	110	140	197	410	693	616	774	528	624	413	630
3C23K	4-OG	81	95	108	216	297	504	569	1584	1454	2079		
	4-2O	60	95	160	270	288	504	660	1144	1073	1672	1785	2321
	5-SM	98	104	72	60	0	0	0	0	0	0	0	0
	5-OD	90	179	88	150	126	322	501	653	784	1171	1683	1870
	5-OG	61	60	36	30	0	27	27	87	210	420	598	1188
	5-2O	80	72	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5-2OD	57	67	41	36	24	48	15	0	0	0	0	0
	6-SM	147	216	140	131	180	225	275	363	315	631	504	784
carbop latino	6-OD	113	166	80	77	74	146	180	182	182	393	275	655
	6-OG	72	84	72	158	216	385	644	784	1200	1403	1650	2646
	6-2O	72	53	53	70	88	210	350	432	546	731	518	945
	7-SM	53	104	98	378	140	270	351	630	660	864	1071	1568
	7-OD	142	210	173	126	240	200	243	424	484	592	501	819
	7-OG	61	162	112	360	270	360	578	1148	1134	1881	2205	
	7-2O	102	210	336	324	616	768	864	1610	1495	2112		
	7-2OD	90	126	248	363	152	360	653	893	1488	2038		
LFB-R565 + carbop latino	8-SM	72	123	140	270	358	363	504	462	447	882	810	1125
	8-OD	81	75	90	156	98	168	220	308	347	438	378	480
	8-OG	70	134	112	198	243	420	462	774	910	1105	1450	1650
	8-2O	114	168	90	168	210	187	275	594	423	672	878	980
	9-SM	116	203	216	297	298	420	518	720	936	1323	1440	2112
	9-OD	72	90	123	126	112	180	385	594	608	900	965	1233
	9-OG	63	90	126	112	91	144	180	350	501	429	592	686
	9-2O	102	150	180	220	170	330	336	726	564	675	570	936
3C23K + carbop latino	9-2OD	98	168	299	420	432	1040	1134	2288				
	10-SM	51	210	193	210	264	410	455	704	774	1008	1378	1881
	10-OD	130	180	338	280	193	865	798	1232	1449	1783	1320	2185
	10-OG	68	72	85	135	123	192	266	462	840	1081	995	995
	10-2O	81	90	98	108	117	210	248	216	378	293		
	11-SM	63	168	140	120	105	96	88	70	45	165	175	189
	11-OD	123	102	54	38	24	40	18	0	24	66	69	90
	11-OG	83	95	45	24	23	35	45	48	50			
LFB-R565 + carbop latino	11-2O	83	96	53	24	18	81	18	18	0	18	23	24
	11-2OD	123	112	112	24	0	0	0	18	0	18	34	81
	12-SM	50	84	18	0	0	0	0	18	11	24	23	28
	12-OD	72	77	47	72	54	108	88	140	100	242	250	325
	12-OG	107	158	21	0	0	32	0	0	0	24	42	45
12-2O	65	60	72	98	132	112	105	160	184	357	273	539	

Tabla 3: Resumen de los datos brutos de volumen tumoral medio y de la desviación estándar (SD)

Volumen tumoral medio													
Grupo	Día	11	14	18	22	25	29	32	36	39	43	46	49
Control	Promedio	93	161	201	389	463	738	1133	1474				
	SD	10	13	25	58	67	104	258	191				
LFB-R565	Promedio	10	14	38	31	37	58	140	222				
	SD	10	21	12	20	29	51	84	105	146	181	233	321
3C23K	Promedio	88	111	67	79	79	151	221	278	360	528	581	899
	SD	10	21	12	20	29	51	84	105	146	181	233	321
carboplatino	Promedio	87	146	155	260	258	344	461	760	821	1176		
	SD	10	16	30	35	55	65	76	145	161	232		
LFB-R565 + carboplatino	Promedio	87	139	184	212	200	421	480	810	756	936		
	SD	9	19	31	37	40	113	108	221	127	183		
3C23K + carboplatino	Promedio	85	106	62	44	40	56	40	53	46	114	111	165
	SD	9	12	13	14	16	15	14	20	21	46	38	65

Tabla 4: Datos brutos de los volúmenes tumorales medianos y de las relaciones T/C

Volumen tumoral medio													
Día	11	14	18	22	25	29	32	36	39	43	46	49	
Control	91	163	216	392	441	644	1020	1564					
LFB-R565	81	154	173	270	410	693	690	1824					
3C23K	80	84	72	70	74	146	180	182	210	420	504	784	
carboplatino	81	134	112	270	240	360	462	630	660	882			
LFB-R565 + carboplatino	81	150	180	210	170	330	385	704	691	954			
3C23K + carboplatino	83	96	53	24	23	40	18	18	24	45	55	86	
Relación TC (%)													
Control - LFB-R565	89	95	80	69	93	108	68	117					
Control - 3C23K	88	52	33	18	17	23	18	12					
Control - carboplatino	89	82	52	69	54	56	45	40					
Control - LFB-R565 + carboplatino	89	92	83	54	39	51	38	45					
Control - 3C23K + carboplatino	91	59	24	6	5	6	2	1					
LFB-R565 - 3C23K	99	55	41	26	18	21	26	10					
LFB-R565 - carboplatino	100	87	65	100	59	52	67	35					
LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	100	97	104	78	42	48	56	39					
LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	102	63	30	9	5	6	3	1					
carboplatino - 3C23K	99	63	64	26	31	41	39	29	32	48			
carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	100	112	161	78	71	92	83	112	105	108			
carboplatino - 3C23K + carboplatino	102	72	47	9	9	11	4	3	4	5			
3C23K - 3C23K + carboplatino	103	115	73	34	31	27	10	10	11	11	11	11	
LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	102	64	29	11	13	12	5	3	3	5			

Tabla 5: Análisis estadístico de los volúmenes tumorales

Análisis estadístico de los volúmenes tumorales							
Día	Grupos	Relación F	Valor P	Signo	Estadística de ensayo	Valor P	Signo
	Control - LFB-R565	0,13	0,73		0,44	0,51	
	Control - 3C23K	0,13	0,72		0,33	0,57	
	Control - carboplatino	0,16	0,69		0,28	0,60	
	Control - LFB-R565 + carboplatino	0,21	0,66		0,12	0,72	
	Control - 3C23K + carboplatino	0,31	0,59		0,24	0,63	
	LFB-R565 - 3C23K	0,00	1,00		0,00	1,00	
	LFB-R565 - carboplatino	0,00	0,97		0,00	0,96	

ES 2 806 073 T3

	LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	0,01	0,94		0,01	0,93	
	LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	0,03	0,86		0,00	0,96	
	carboplatino - 3C23K	0,00	0,97		0,00	0,96	
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,00	0,97		0,00	1,00	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	0,02	0,89		0,00	1,00	
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	0,01	0,94		0,01	0,93	
	3C23K - 3C23K + carboplatino	0,03	0,86		0,00	0,96	
D11	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	0,01	0,92		0,00	0,96	
	Control - LFB-R565	1,23	0,28		1,22	0,27	
	Control - 3C23K	4,54	0,05	*	3,60	0,06	
	Control - carboplatino	0,64	0,44		0,57	0,45	
	Control - LFB-R565 + carboplatino	1,03	0,32		0,63	0,43	
	Control - 3C23K + carboplatino	10,41	0,01	*	7,74	0,01	*
	LFB-R565 - 3C23K	1,57	0,23		1,88	0,17	
	LFB-R565 - carboplatino	0,05	0,83		0,10	0,76	
	LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	0,01	0,93		0,20	0,66	
	LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	3,96	0,06		2,98	0,08	
	carboplatino - 3C23K	1,88	0,19		2,00	0,16	
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,08	0,79		0,13	0,72	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	4,26	0,06		3,78	0,05	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	1,08	0,31		1,76	0,18	
	3C23K - 3C23K + carboplatino	0,05	0,82		0,10	0,76	
D14	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	2,39	0,14		1,13	0,29	
	Control - LFB-R565	0,04	0,84		0,05	0,83	
	Control - 3C23K	25,29	0,00	*	11,57	0,00	*
	Control - carboplatino	1,51	0,24		2,26	0,13	
	Control - LFB-R565 + carboplatino	0,19	0,67		0,63	0,43	
	Control - 3C23K + carboplatino	25,53	0,00	*	10,96	0,00	*
	LFB-R565 - 3C23K	14,01	0,00	*	11,62	0,00	*
	LFB-R565 - carboplatino	1,39	0,26		2,27	0,13	
	LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	0,29	0,59		0,20	0,66	
	LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	14,50	0,00	*	11,01	0,00	*
	carboplatino - 3C23K	8,37	0,01	*	9,59	0,00	*
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,50	0,49		0,78	0,38	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	8,86	0,01	*	7,54	0,01	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	13,69	0,00	*	9,84	0,00	*
	3C23K - 3C23K + carboplatino	0,07	0,80		0,20	0,66	
D18	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	14,18	0,00	*	9,28	0,00	*
	Control - LFB-R565	3,19	0,09		2,00	0,16	
	Control - 3C23K	28,51	0,00	*	12,79	0,00	*
	Control - carboplatino	4,01	0,06		3,28	0,07	
	Control - LFB-R565 + carboplatino	7,35	0,02	*	5,28	0,02	*
	Control - 3C23K + carboplatino	36,82	0,00	*	12,86	0,00	*
	LFB-R565 - 3C23K	33,73	0,00	*	10,98	0,00	*
	LFB-R565 - carboplatino	0,17	0,69		0,13	0,72	
	LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	2,12	0,16		1,76	0,18	
	LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	52,97	0,00	*	12,87	0,00	*
	carboplatino - 3C23K	22,58	0,00	*	10,39	0,00	*
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,99	0,33		1,12	0,29	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	35,55	0,00	*	12,86	0,00	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	11,13	0,00	*	6,79	0,01	*
	3C23K - 3C23K + carboplatino	2,19	0,16		2,14	0,14	
D22	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	19,45	0,00	*	11,62	0,00	*
	Control - LFB-R565	1,02	0,33		0,44	0,51	
	Control - 3C23K	31,60	0,00	*	12,84	0,00	*
	Control - carboplatino	6,33	0,02	*	6,33	0,01	*
	Control - LFB-R565 + carboplatino	12,96	0,00	*	9,56	0,00	*
	Control - 3C23K + carboplatino	42,71	0,00	*	12,84	0,00	*
	LFB-R565 - 3C23K	50,07	0,00	*	12,54	0,00	*

ES 2 806 073 T3

	LFB-R565 - carboplatino	4,51	0,05	*	5,07	0,02	*
	LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	13,94	0,00	*	7,50	0,01	*
	LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	83,99	0,00	*	12,84	0,00	*
	carboplatino - 3C23K	9,51	0,01	*	8,27	0,00	*
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,84	0,37		0,86	0,35	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	16,39	0,00	*	11,61	0,00	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	6,89	0,02	*	5,09	0,02	*
	3C23K - 3C23K + carboplatino	1,54	0,23		0,73	0,39	
D25	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	15,49	0,00	*	9,87	0,00	*
	Control - LFB-R565	0,13	0,72		0,00	1,00	
	Control - 3C23K	28,90	0,00	*	12,80	0,00	*
	Control - carboplatino	11,64	0,00	*	9,57	0,00	*
	Control - LFB-R565 + carboplatino	4,78	0,04	*	5,28	0,02	*
	Control - 3C23K + carboplatino	47,26	0,00	*	12,80	0,00	*
	LFB-R565 - 3C23K	56,20	0,00	*	12,83	0,00	*
	LFB-R565 - carboplatino	18,53	0,00	*	9,86	0,00	*
	LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	5,30	0,04	*	4,31	0,04	*
	LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	127,11	0,00	*	12,83	0,00	*
	carboplatino - 3C23K	6,17	0,02	*	4,31	0,04	*
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,39	0,54		0,03	0,86	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	21,04	0,00	*	12,82	0,00	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	5,32	0,03	*	4,13	0,04	*
	3C23K - 3C23K + carboplatino	3,64	0,07		1,44	0,23	
D29	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	11,49	0,00	*	12,80	0,00	*
	Control - LFB-R565	0,80	0,39		0,20	0,66	
	Control - 3C23K	12,70	0,00	*	11,57	0,00	*
	Control - carboplatino	7,03	0,02	*	9,56	0,00	*
	Control - LFB-R565 + carboplatino	6,13	0,02	*	7,25	0,01	*
	Control - 3C23K + carboplatino	20,13	0,00	*	12,87	0,00	*
	LFB-R565 - 3C23K	18,68	0,00	*	10,40	0,00	*
	LFB-R565 - carboplatino	8,06	0,01	*	6,33	0,01	*
	LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	5,95	0,03	*	5,48	0,02	*
	LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	40,84	0,00	*	12,87	0,00	*
	carboplatino - 3C23K	5,03	0,04	*	4,13	0,04	*
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,02	0,88		0,05	0,83	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	33,41	0,00	*	12,87	0,00	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	3,99	0,06		3,13	0,08	*
	3C23K - 3C23K + carboplatino	5,01	0,04	*	1,92	0,17	
D32	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	18,20	0,00	*	12,87	0,00	*
	Control - LFB-R565	0,22	0,65		0,28	0,60	
	Control - 3C23K	36,45	0,00	*	10,76	0,00	*
	Control - carboplatino	10,34	0,01	*	6,03	0,01	*
	Control - LFB-R565 + carboplatino	5,70	0,03	*	5,33	0,02	*
	Control - 3C23K + carboplatino	70,67	0,00	*	12,07	0,00	*
	LFB-R565 - 3C23K	32,80	0,00	*	11,01	0,00	*
	LFB-R565 - carboplatino	11,39	0,00	*	6,12	0,01	*
	LFB-R565 - LFB-R565 + carboplatino	7,22	0,02	*	5,07	0,02	*
	LFB-R565 - 3C23K + carboplatino	54,44	0,00	*	12,86	0,00	*
	carboplatino - 3C23K	8,19	0,01	*	5,50	0,02	*
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,04	0,84		0,02	0,89	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	26,34	0,00	*	12,86	0,00	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	5,33	0,03	*	5,09	0,02	*
	3C23K - 3C23K + carboplatino	4,99	0,04	*	1,68	0,19	
D36	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	13,13	0,00	*	12,86	0,00	*
	carboplatino - 3C23K	5,05	0,04	*	4,70	0,03	*
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,11	0,75		0,00	1,00	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	25,47	0,00	*	12,84	0,00	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	4,64	0,05	*	4,50	0,03	*
	3C23K - 3C23K + carboplatino	5,08	0,04	*	2,34	0,13	

ES 2 806 073 T3

D39	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	39,24	0,00	*	12,06	0,00	*
D43	carboplatino - 3C23K	5,46	0,03	*	4,32	0,04	*
	carboplatino - LFB-R565 + carboplatino	0,72	0,41		0,33	0,56	
	carboplatino - 3C23K + carboplatino	20,12	0,00	*	12,03	0,00	*
	3C23K - LFB-R565 + carboplatino	2,85	0,11		2,38	0,12	
	LFB-R565 + carboplatino - 3C23K + carboplatino	21,66	0,00	*	10,63	0,00	*
	3C23K - 3C23K + carboplatino	4,91	0,04	*	1,34	0,25	
D46	3C23K - 3C23K + carboplatino	3,95	0,07		1,34	0,25	
D49	3C23K - 3C23K + carboplatino	5,02	0,04	*	1,34	0,25	

Tabla 6: Resumen de los datos brutos de peso corporal individual

Peso corporal individual de los ratones							
Grupo	Número de ratones	09/19/11	09/26/11	10/03/11	10/10/11	10/17/11	10/24/11
		D11	D18	D25	D32	D39	D46
NaCl	1-SM	25,6	27,3	28,2	29,2		
	1-OD	22,3	24,8	24,7	25,0	27,0	28,9
	1-OG	25,0	27,6	28,0	29,0		
	1-20	21,5	22,8	23,2	24,6	25,8	
	1-20D	25,0	27,0	28,1	29,6	29,6	
	2-SM	22,4	23,6	23,8	25,4	27,1	
	2-OD	24,0	26,1	26,8	29,3	30,0	
	2-OG	22,8	22,0	23,8	25,6	25,0	
LFB-R565	2-2O	24,4	24,4	25,2	27,0	27,1	29,6
	3-SM	23,4	23,3	24,0	25,1		
	3-OD	22,2	23,6	23,8	23,9	25,2	27,0
	3-OG	23,5	24,4	24,8	25,8		
	3-2O	21,5	21,8	22,3	23,5	24,6	
	3-2OD	25,4	25,6	26,4	28,2		
	4-SM	23,6	25,0	25,1	26,6	28,2	
	4-OD	27,1	26,4	28,2	29,7	30,5	30,7
3C23K	4-OG	23,2	24,1	24,6	26,3	26,8	
	4-2O	24,9	26,0	26,0	29,7	30,4	32,8
	5-SM	21,0	22,1	22,1	22,6	23,1	22,5
	5-OD	20,2	21,8	22,2	23,5	24,1	24,9
	5-OG	25,8	26,6	26,6	27,0	27,2	27,2
	5-2O	24,9	25,2	25,0	25,2	27,8	26,0
	5-2OD	23,5	26,4	26,0	26,0	26,5	27,2
	6-SM	21,4	21,8	22,3	23,0	23,8	23,3
carboplatino	6-OD	23,0	24,2	25,0	24,0	26,0	25,7
	6-OG	23,9	24,5	25,8	25,8	27,9	28,9
	6-2O	24,9	24,0	24,3	24,8	25,3	25,8
	7-SM	22,3	22,2	27,6	23,7	24,3	25,4
	7-OD	25,8	24,6	28,3	24,5	23,9	25,7
	7-OG	23,0	22,6	25,6	23,6	25,1	26,4
	7-2O	27,1	26,1	32,7	28,0	27,2	
	7-2OD	23,3	24,4	27,0	23,1	25,4	
LFB-R565 + carboplatino	8-SM	24,5	25,4	29,4	23,1	22,4	25,7
	8-OD	22,7	23,6	25,6	21,1	20,0	21,7
	8-OG	20,4	20,3	24,2	20,2	21,0	21,0
	8-2O	22,3	22,0	26,0	23,6	23,3	25,0
	9-SM	22,2	21,8	26,2	20,9	22,7	23,1
	9-OD	22,4	22,9	26,9	18,3	22,3	22,8
	9-OG	24,0	23,9	27,7	23,0	23,8	24,8
	9-2O	18,9	19,2	23,5	22,2	19,1	19,8
3C23K + carboplatino	9-2OD	21,5	22,9	27,1	21,8		
	10-SM	23,0	22,6	23,9	22,7	25,3	24,3
	10-OD	25,2	25,4	26,6	26,1	25,6	27,8
	10-OG	25,8	25,3	28,2	27,0	26,2	27,5
	10-2O	23,4	23,3	23,6	21,4	18,6	
	11-SM	26,8	26,8	26,3	27,0	26,9	27,5

	11-OD	21,3	21,5	22,6	22,8	21,4	23,2
	11-OG	20,0	19,2	20,1	18,8	17,0	
	11-2O	24,0	24,8	23,1	24,0	23,1	25,0
	11-2OD	24,6	23,5	22,9	25,2	22,5	24,0
	12-SM	21,8	23,7	24,0	22,5	21,0	22,5
	12-OD	22,3	20,5	23,7	22,7	22,3	23,7
	12-OG	22,7	24,2	24,4	23,1	21,6	22,8
	12-2O	22,8	21,9	25,0	23,6	23,6	25,2

Tabla 7: Resumen de los datos brutos promedios de peso corporal y de la desviación estándar (SD).

Peso corporal medio de los ratones							
Grupo	Día	11	18	25	32	39	46
Control	Prom.	23,7	25,1	25,8	27,2		
	SD	1,5	2,0	2,0	2,1		
LFB-R565	Prom.	23,9	24,5	25,0	26,5		
	SD	1,7	1,5	1,7	2,3		
3C23K	Prom.	23,2	24,1	24,4	24,7	25,7	25,7
	SD	1,9	1,9	1,8	1,5	1,8	2,0
carboplatino	Prom.	23,5	23,5	27,4	23,4	23,6	
	SD	2,0	1,8	2,5	2,2	2,2	
LFB-R565 + carboplatino	Prom.	22,9	23,0	26,0	22,6	23,0	
	SD	2,1	1,9	1,8	2,6	2,9	
3C23K + carboplatino	Prom.	22,9	22,9	23,6	23,3	22,2	24,2
	SD	2,0	2,3	1,7	2,2	2,6	1,6

5 2.2 Evaluación de actividad antitumoral del anticuerpo 3C23K en combinación con el paclitaxel

El anticuerpo 3C23K y el paclitaxel se evaluaron *in vivo* en monoterapia o en asociación en los ratones que han recibido la inyección de las células tumorales Cov434-AMHR11 Asc1a5 (línea celular de cáncer ovárico humano). El tratamiento se inicia el día 14 después de la inyección.

10 Se ha observado que el anticuerpo 3C23K administrado a 10 mg/kg según el régimen Q7D4 descrito anteriormente presenta una actividad antitumoral significativa comparada con una solución control (solución NaCl) (Figuras 3 y 4; tablas 9, 11, 12, 13 14 y 15).

15 Con respecto al grupo tratado por la solución control, las relaciones T/C del grupo tratado por el anticuerpo 3C23K disminuían a partir de D20. En D20 la relación T/C era del 57% y era constantemente inferior al 29% hasta D40 (tabla 12).

20 El paclitaxel solo muestra solamente una inhibición modesta del crecimiento del tumor comparada con la solución control. De D24 a D41, la relación T/C varía del 83% al 53%.

25 Comparada con el control, se obtuvo una actividad antitumoral más importante en el grupo tratado por combinación del anticuerpo 3C23K y del paclitaxel (Figuras 3 y 4; tablas 9, 11, 12, 13 14 y 15). La relación T/C era inferior al 38% en D20 y era todavía inferior al 28% hasta el D41 (tabla 12). Además, la relación T/C en D31, D35 y D41 era respectivamente del 6%, el 11% y el 12%. Comparados con el resultado descrito por Bissery *et al.* en 1991, los resultados de la presente invención muestran que la relación T/C era de alrededor de, e inferior al 10% entre D31 y D41, indicando que el tratamiento por una combinación del anticuerpo 3C23K y del paclitaxel es una terapia eficaz.

30 Además, el anticuerpo 3C23K administrado a 10 mg/kg según el régimen Q7D4 ha mostrado un efecto antitumoral superior al del paclitaxel. En efecto, la relación T/C del grupo tratado por 3C23K con respecto al grupo tratado por el paclitaxel ha disminuido a partir de D20. La relación T/C en D20 era del 47% e inferior al 39% en D41 (tabla 12), lo que indica una actividad antitumoral de 3C23K superior a la del paclitaxel.

35 La combinación del anticuerpo 3C23K (10 mg/kg, Q7D4) y del paclitaxel (15 mg/kg, régimen Q7D4) mostró un efecto antitumoral más fuerte que cada uno de los componentes, 3C23K (10 mg/kg, Q7D4) o paclitaxel (15 mg/kg, régimen Q7D4) utilizado en monoterapia.

40 En efecto, cuando el grupo tratado por dicha combinación se comparó con el grupo tratado por paclitaxel, la combinación mostró una mayor actividad antitumoral: en D20 la relación T/C empezó a disminuir y la relación era del 31% en D20 e inferior al 35% hasta D41 (tabla 12).

Cuando el grupo tratado por dicha combinación se comparó con el grupo tratado por el anticuerpo 3C23K, la combinación mostró una actividad antitumoral superior a la de la monoterapia con 3C23K. En D31, la relación T/C

ES 2 806 073 T3

empezó a disminuir, la relación T/C era del 27% en D31 e inferior al 42% hasta el D48 (tabla 12). En D51, la relación T/C era sólo del 51%, lo que indica no obstante una diferencia entre estos dos grupos, ya que se observaba una inhibición del 49% del crecimiento tumoral (tabla 12).

5 El análisis estadístico del volumen tumoral confirma los resultados de análisis de relación T/C.

El anticuerpo 3C23K en monoterapia y el anticuerpo 3C23K en asociación con el paclitaxel muestran una actividad antitumoral significativa comparada con la del control (solución NaCl) a partir de D20 a D41 (tabla 13).

10 El paclitaxel en monoterapia no tiene una actividad significativamente diferente de la del control (tabla 13).

El anticuerpo 3C23K en monoterapia presenta una actividad antitumoral significativamente diferente de la del paclitaxel en monoterapia a partir de D20 a D41 (tabla 13).

15 Comparado con el tratamiento del paclitaxel en monoterapia, el tratamiento por la combinación del anticuerpo 3C23K y del paclitaxel presenta una mejor actividad antitumoral a partir de D20 a D41 (tabla 13).

El análisis estadístico sobre el parámetro de supervivencia confirma también los resultados de relación T/C y de análisis sobre el volumen tumoral.

20 El anticuerpo 3C23K en monoterapia y la combinación del anticuerpo 3C23K y del paclitaxel muestran respectivamente una actividad antitumoral significativa comparada con la del control (tabla 15).

El paclitaxel en monoterapia no tiene una actividad significativamente diferente de la del control (tabla 15).

25 El anticuerpo 3C23K en monoterapia presenta una actividad antitumoral significativamente diferente de la del paclitaxel en monoterapia (tabla 15). Comparado con el tratamiento del paclitaxel en monoterapia, el tratamiento por la combinación del anticuerpo 3C23K y del paclitaxel presenta una mejor actividad antitumoral (tabla 15).

30 Los tratamientos no tienen impacto sobre el peso corporal (tabla 8 y 10).

En conclusión, la combinación del anticuerpo 3C23K y del paclitaxel presenta una ventaja con respecto al 3C23K o al paclitaxel solos y proporciona como mínimo un efecto aditivo.

35 Tabla 8: Resumen de los datos brutos de peso corporal individual

Peso corporal individual									
Grupo	Número de ratón	D20	D27	D35	D41	D48	D55	D62	D69
Control	1-SM	23,4	24,1	26,0	26,9				
	1-OD	23,6	25,4	26,5					
	1-OG	23,1	24,6	25,0	26,1				
	1-2O	21,8	23,4	25,2	25,4				
	1-2OG	23,7	25,8	26,8	27,8				
	1-2OG/OD	22,5	23,7	24,8	25,0				
	10-2OD	22,1	23,4	24,3	23,5	24,7	26,1		
	10-2OG	22,4	23,5	28,4	27,8	28,5	29,6		
3C23K 10 mg/kg q7d4	2-SM	21,3	21,8	23,0	22,4	23,3	24,6		
	2-OD	25,0	24,8	26,8	27,0	27,5			
	2-OG	24,8	26,3	27,0	27,6	27,2	27,5		
	2-2O	23,7	25,0	25,4	27,0	25,4	25,5	26,6	26,6
	2-2OD	25,5	26,3	26,7	27,0	26,8	26,9	27,6	27,7
	2-2OG	27,1	26,9	28,7	29,2	28,7	28,0	28,2	28,6
	8-SM	20,5	21,0	21,4	21,7	22,0	22,4	23,4	
	8-OD	25,3	26,1	26,0	26,5	27,6	27,4	28,9	28,7
Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	6-SM	25,6	27,1	30,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	6-OD	25,8	25,7	27,8	27,7	28,0	0,0	0,0	0,0
	6-OG	24,5	24,3	26,2	26,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	6-2O	24,4	24,6	27,7	27,2	0,0	0,0	0,0	0,0
	6-2OD	22,4	24,0	26,5	26,7	0,0	0,0	0,0	0,0
	6-2OG	25,9	26,4	29,0	28,7	0,0	0,0	0,0	0,0
	10-SM	24,8	25,0	26,8	27,1	26,8	0,0	0,0	0,0
	10-OD	23,9	23,6	23,9	23,7	25,2	26,3	0,0	0,0
	7-SM	22,0	22,4	22,3	22,3	25,5	22,2	0,0	0,0

ES 2 806 073 T3

3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	7-OD	26,4	26,8	26,8	25,7	26,7	28,3	29,4	0,0
	7-OG	24,1	25,1	25,9	25,6	26,3	26,2	0,0	0,0
	7-2O	22,0	22,2	23,7	23,4	25,1	0,0	0,0	0,0
	7-2OD	22,4	22,6	24,3	26,0	24,4	25,8	26,6	0,0
	7-2OG	22,5	23,6	25,0	25,0	24,9	26,7	27,6	0,0
	10-OG	22,8	23,7	24,7	23,6	24,7	24,5	24,6	25,1
	10-2O	22,7	23,7	24,4	23,8	24,7	25,0	25,4	26,8

Tabla 9: Resumen de los datos brutos de volumen tumoral individual

Grupo	Día	13	20	24	27	31	35	41	45	48	51	55	58	62	66	69	73	76	80	83	
Control	1-SM	150	403	495	910	840	1566	1966	2320												
	1-OD	98	423	660	1190	1568	2898														
	1-OG	96	189	399	561	1344	2200														
	1-2O	90	210	297	423	520	770	1584	2058												
	1-2OG	74	187	358	576	1056	1276	2474													
	1-	65	162	315	469	725	1089	1396	2128												
	10-2OD	106	72	41	50	24	117	197	510	819	1008	2268									
	10-2OG	66	105	81	126	143	366	631	725	1170	1521	2145									
	2-SM	144	105	158	252	184	366	560	918	912	1485	2080									
	2-OD	98	135	180	289	404	592	844	1256	1672	2035										
2-OG	98	88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2-2O	90	140	102	192	204	488	540	624	551	587	990	1482	1080	1695	1788	1820	2296				
2-2OD	76	150	114	168	198	528	634	731	833	900	1084	1350	1440	1512	1496	1559	1238	1520	1615		
2-2OG	73	60	68	72	68	122	293	392	381	462	600	842	640	666	950	1018	1140	1254	1463		
8-SM	88	105	84	90	140	268	394	529	689	837	1309	1665	2057								
8-OD	72	108	72	90	28	119	169	166	276	351	600	792	1215	1740	2000						
8-SM	126	424	756	896	1530	2706															
6-OD	117	243	257	325	420	699	1064	1632	1536	2166											
6-OG	98	240	356	386	673	1200	2380														
6-2O	83	280	284	255	410	1008	1309	2040													
6-2OD	83	170	380	560	720	1653	1389	2112													
6-2OG	66	126	180	347	410	965	2269														
10-SM	144	217	180	270	358	823	884	1197	1323	2112											
10-OD	58	105	110	198	192	351	437	798	1232	1348	2132										
7-SM	131	126	85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7-OD	116	105	112	223	160	324	315	390	655	938	1755	1710	2340								
7-OG	95	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7-2O	88	70	142	150	264	768	875	1033	1400	2112											
7-2OD	74	41	112	105	163	357	368	336	399	532	816	1140	1170	2016							
7-2OG	66	41	63	85	63	203	347	281	429	662	924	1109	1620	2081							
10-OG	110	96	104	96	0	0	0	0	0	0	0	24	53	50	60	96	189	192	347	413	
10-2O	61	72	72	27	24	24	66	63	68	105	200	324	551	714	1040	1245	1604	1725	2112		

Tabla 10: Resumen de los datos brutos de cambio promedio de peso corporal

Grupos	Días	20	27	35	41	48	55
Control	Promedio	22,83	24,24	25,88	26,07		
	SD	0,72	0,94	1,34	1,57		
3C23K 10 mg/kg q7d4	Promedio	24,15	24,78	25,63	26,05	26,06	26,04
	SD	2,22	2,21	2,36	2,60	2,32	2,01
Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	Promedio	24,66	25,09	27,33	26,80		
	SD	1,17	1,22	2,02	1,55		
3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	Promedio	23,11	23,76	24,64	24,43	25,29	25,53
	SD	1,48	1,54	1,36	1,33	0,82	1,91

5 Tabla 11: Resumen de los datos brutos promedios de los volúmenes tumorales

Grupos	Días	13	20	24	27	31	35	41	45	48	51	55
Control	Promedio	93	219	331	538	777	1227	1492				
	SD	10	48	77	142	205	331	339				
3C23K 10 mg/kg q7dx4	Promedio	92	111	97	144	153	310	429	577	664	832	
	SD	16	23	41	81	94	183	215	305	362	482	
paclitaxel 15 mg/kg q7dx4	Promedio	97	226	313	405	589	1176	1390				
	SD	11	38	76	86	157	274	290				
3C23K 10 mg/kg + paclitaxel 15 mg/kg q7dx4	Promedio	92	72	86	86	84	215	246	263	373	555	549
	SD	9	13	16	29	38	101	114	132	182	272	269

Tabla 12: Resumen de los datos brutos de los volúmenes tumorales medios y de las relaciones T/C

Días	13	20	24	27	31	35	41	45	48	51	55
Volumen tumoral mediano											
control	93	188	336	515	782	1183	1584				
3C23K 10 mg/kg q7dx4	89	107	93	129	162	317	467	577	620	712	
paclitaxel 15 mg/kg q7dx4	90	228	270	336	415	986	1309				
3C23K 10 mg/kg + paclitaxel 15 mg/kg q7dx4	91	71	94	90	44	134	189	174	252	366	324
Relación T/C											
control - 3C23K 10 mg/kg q7dx4		95	57	28	25	21	27	29			
control - paclitaxel 15 mg/kg q7dx4		97	121	80	65	53	83	83			
control - 3C23K 10 mg/kg q7dx4 + paclitaxel 15 mg/kg q7dx4		98	38	28	18	6	11	12			
3C23K 10 mg/kg q7dx4 - paclitaxel 15 mg/kg q7dx4		98	47	35	38	39	32	36			
3C23K 10 mg/kg q7dx4 - 3C23K 10 mg/kg q7dx4 + paclitaxel 15 mg/kg q7dx4		103	67	101	70	27	42	40	30	41	51
paclitaxel 15 mg/kg q7dx4 - 3C23K 10 mg/kg + paclitaxel 15 mg/kg q7dx4		101	31	35	27	11	14	14			

10

Tabla 13: Análisis estadístico

Día	Contraste entre grupos	Anova			Kruskall wallis		
		Relación F	Valor P	Sig.	Ensayo	Valor P	Sig.
D13	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4	0,00	0,95		0,00	0,96	
	control - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,07	0,80		0,04	0,83	
	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,00	0,97		0,00	1,00	
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,11	0,74		0,03	0,87	
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,00	0,98		0,00	0,96	
	paclitaxel 15 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,09	0,76	0,07	0,07	0,79	
D20	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4	5,33	0,04	*	4,44	0,04	*
	control - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,01	0,91		0,47	0,49	
	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	9,71	0,01	*	8,08	0,00	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	9,54	0,01	*	6,39	0,01	*

ES 2 806 073 T3

	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	5,84	0,03	*	4,44	0,04	*
	paclitaxel 15 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	16,67	0,00	*	9,97	0,00	*
D24	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4	9,83	0,01	*	4,41	0,04	*
	control - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,03	0,86		0,28	0,60	
	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	11,11	0,00	*	4,42	0,04	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	8,53	0,01	*	8,70	0,00	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,19	0,67		0,10	0,75	
	paclitaxel 15 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	9,71	0,01	*	9,30	0,00	*
D27	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4	8,21	0,01	*	4,87	0,03	*
	control - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,74	0,40		1,10	0,29	
	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	11,09	0,00	*	6,90	0,01	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	8,92	0,01	*	8,66	0,00	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	1,75	0,21	1,11	1,11	0,29	
	paclitaxel 15 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	14,22	0,00	*	10,61	0,00	*
D31	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4	10,00	0,01	*	4,86	0,03	*
	control - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,61	0,45		0,89	0,34	
	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	12,60	0,00	*	6,67	0,01	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	8,01	0,01	*	8,66	0,00	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	1,44	0,25	1,75	1,75	0,19	
	paclitaxel 15 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	11,13	0,00	*	10,68	0,00	*
D35	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4	8,26	0,01	*	5,11	0,02	*
	control - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,02	0,90		0,10	0,75	
	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	9,78	0,01	*	8,09	0,00	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	10,47	0,01	*	8,65	0,00	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,62	0,45		1,23	0,27	
	paclitaxel 15 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	12,39	0,00	*	9,33	0,00	*
D41	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4	11,82	0,00	*	5,36	0,02	*
	control - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,06	0,81		0,20	0,65	
	control - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	15,82	0,00	*	7,14	0,01	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	12,64	0,00	*	7,71	0,01	*
	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	1,63	0,22	1,75	1,75	0,19	
	paclitaxel 15 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	17,31	0,00	*	9,83	0,00	*
D45	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	2,75	0,12	3,05	3,05	0,08	
D48	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	1,38	0,26	1,75	1,75	0,19	
D51	3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,65	0,43	0,81	0,81	0,37	

Tabla 14: Resumen de los datos brutos de parámetros de supervivencia

Número de ratón	Grupos	Días	Observaciones
1	NaCl	34	
2	NaCl	41	
3	NaCl	41	

4	NaCl	45	
5	NaCl	45	
6	NaCl	45	
7	NaCl	55	
8	NaCl	55	
1	3C23K 10 mg/kg q7d4	51	
2	3C23K 10 mg/kg q7d4	55	
3	3C23K 10 mg/kg q7d4	62	
4	3C23K 10 mg/kg q7d4	69	
5	3C23K 10 mg/kg q7d4	76	
6	3C23K 10 mg/kg q7d4	83	Final del experimento TV 1615mm3
7	3C23K 10 mg/kg q7d4	83	Final del experimento TV 1463mm3
8	3C23K 10 mg/kg q7d4	83	Final del experimento sin tumor
1	Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	34	
2	Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	41	
3	Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	41	
4	Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	45	
5	Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	45	
6	Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	51	
7	Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	51	
8	Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	55	
1	3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	51	
2	3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	62	
3	3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	66	
4	3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	66	
5	3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	80	
6	3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	83	Final del experimento TV 413mm3
7	3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	83	Final del experimento sin tumor
8	3C23K 10 mg/kg q7d4 + Paclitaxel 15 mg/kg q7d4	83	Final del experimento sin tumor

Tabla 15: parámetros de supervivencia

Parámetro de supervivencia			
Grupo	Promedio	Media	SD
Control	45	45	5
3C23K 10 mg/kg q7dx4	70	73	11
Paclitaxel 15 mg/kg q7dx4	45	45	5
3C23K 10 mg/kg + Paclitaxel 15 mg/kg q7dx4	72	72	11
Parámetro de supervivencia: ensayo de logrank			
	chi-cuadrado	Valor p	sign.
Control - 3C23K 10 mg/kg q7d4	11,15	0,00	*
Control - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,04	0,84	
Control - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	12,87	0,00	*
3C23K 10 mg/kg q7d4 - paclitaxel 15 mg/kg q7d4	12,36	0,00	*
3C23K 10 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	0,17	0,68	
paclitaxel 15 mg/kg q7d4 - 3C23K 10 mg/kg q7d4 + paclitaxel 15 mg/kg q7d4	13,61	0,00	*

5 Listado de secuencias

<110> LFB Biotechnologies

<120> Nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une al receptor humano de la hormona antimulleriana de tipo II

10 <130> WOB 11 DA LFB AMAC

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

15 <211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 806 073 T3

<223> VL sin líder 12G4 humanizado

<220>

<221> PÉPTIDO

<222> (1)..(106)

5

<400> 1

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Arg Tyr Ile
20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 2

<211> 128

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL con líder 12G4 humanizado

<220>

15

<221> PÉPTIDO

<222> (1)..(128)

<400> 2

ES 2 806 073 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Lys Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Arg Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp
100 105 110

Ser Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 3

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CL 12G4 humanizado

<400> 3

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

10 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 4

<211> 115

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH sin líder 12G4 humanizado

ES 2 806 073 T3

<220>

<221> PÉPTIDO

<222> (1)..(115)

<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Asp Ser Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Asp Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

5

<210> 5

<211> 134

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH con líder 12G4 humanizado

<220>

<221> PÉPTIDO

15 <222> (1)..(134)

<400> 5

ES 2 806 073 T3

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

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

Thr Ser Tyr His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Asp Ser Thr Lys Tyr Ser
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Asp Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser
 130

<210> 6

<211> 330

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CH 12G4 humanizado

<220>

10 <221> PÉPTIDO

<222> (1)..(330)

<400> 6

ES 2 806 073 T3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

ES 2 806 073 T3

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 7

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL sin líder 3C_23K

<220>

10 <221> PÉPTIDO

<222> (1)..(106)

<400> 7

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Arg Tyr Ile
 20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr Tyr
 35 40 45

Pro Thr Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
 85 90 95

15 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 8

<211> 128

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL con líder 3C_23K

<220>

25 <221> PÉPTIDO

<222> (1)..(128)

<400> 8

ES 2 806 073 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Lys Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Arg Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Thr Tyr Pro Thr Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp
100 105 110

Ser Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 9

<211> 115

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH sin líder 3C_23K

<220>

10 <221> PÉPTIDO

<222> (1)..(115)

<400> 9

Gln Val Arg Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Asp Ser Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Asp Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

ES 2 806 073 T3

<210> 10
 <211> 134
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> VH con líder 3C_23K
 <220>
 <221> PÉPTIDO
 10 <222> (1)..(134)
 <400> 10
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

 Ala His Ser Gln Val Arg Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

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

 Thr Ser Tyr His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60

 Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Asp Ser Thr Lys Tyr Ser
 65 70 75 80

 Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
 85 90 95

 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

 Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Asp Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 115 120 125

 Leu Val Thr Val Ser Ser
 130
 15
 <210> 11
 <211> 213
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cadena ligera sin líder 3C_23K
 <220>
 <221> PÉPTIDO
 <222> (1)..(213)
 25 <400> 11

ES 2 806 073 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Arg Tyr Ile
 20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr Tyr
 35 40 45

Pro Thr Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
 210

- 5 <210> 12
- <211> 235
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Cadena ligera con líder 3C_23K
- <220>
- <221> PÉPTIDO
- <222> (1)..(235)
- <400> 12

ES 2 806 073 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Lys Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Val Arg Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 50 55 60

Pro Lys Leu Leu Thr Tyr Pro Thr Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp
 100 105 110

Ser Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

- 5 <210> 13
- <211> 445
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Cadena pesada sin líder 3C_23K
- <220>
- <221> PÉPTIDO
- <222> (1)..(445)
- <400> 13

ES 2 806 073 T3

Gln Val Arg Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Asp Ser Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Gly Asp Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

ES 2 806 073 T3

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 14

<211> 464

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con líder 3C_23K

<220>

10 <221> PÉPTIDO

<222> (1)..(464)

<400> 14

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

ES 2 806 073 T3

Ala His Ser Gln Val Arg Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

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

Thr Ser Tyr His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Asp Ser Thr Lys Tyr Ser
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Asp Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 130 135 140

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 260 265 270

ES 2 806 073 T3

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 275 280 285

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 305 310 315 320

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 355 360 365

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para su uso como medicamento en la prevención o el tratamiento del cáncer ovárico que comprende, a título de sustancia activa, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable,
- 10 - un agente anticanceroso, el cual es una antraciclina seleccionada del grupo constituido por la doxorubicina y la doxorubicina liposomal pegilada;
- 15 - un anticuerpo que se une al receptor de tipo II de la hormona antimulleriana humana (AMHR-II), que es un anticuerpo monoclonal humanizado 12G4 mutado que comprende o que está constituido:
- a) de una cadena ligera que comprende o que está constituida:
- 15 - de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 7 o la SEQ ID N° 8, y
- de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 3; y
- b) de una cadena pesada que comprende o que está constituida:
- 20 - de una región variable cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 9 o la SEQ ID N° 10, y
- de una región constante cuya secuencia en aminoácidos se representa mediante la SEQ ID N° 6.
- 25 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo monoclonal posee especialmente una afinidad para AMHR-II, caracterizada por un K_D preferiblemente inferior a 10^{-7} M, especialmente inferior a 10^{-8} M, en particular comprendido de 10^{-9} M a 10^{-11} M.
- 30 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que el anticuerpo es un anticuerpo recombinante producido por transgénesis animal.
4. Composición farmacéutica para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en una formulación destinada a una administración por vía intra-venosa o intra-peritoneal.
- 35 5. Composición farmacéutica para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo administrada a un paciente está comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 35000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1400 mg, preferentemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 700 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 70 mg.
- 40 6. Composición farmacéutica para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de agente anticanceroso administrada a un paciente está comprendida en un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 700 mg, preferentemente en un intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 350 mg, y preferentemente de aproximadamente 110 mg
- 45 7. Composición farmacéutica para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la dosis de anticuerpo administrada a un paciente es de aproximadamente 70 mg y la dosis de agente anticanceroso administrada al paciente es de aproximadamente 110 mg.

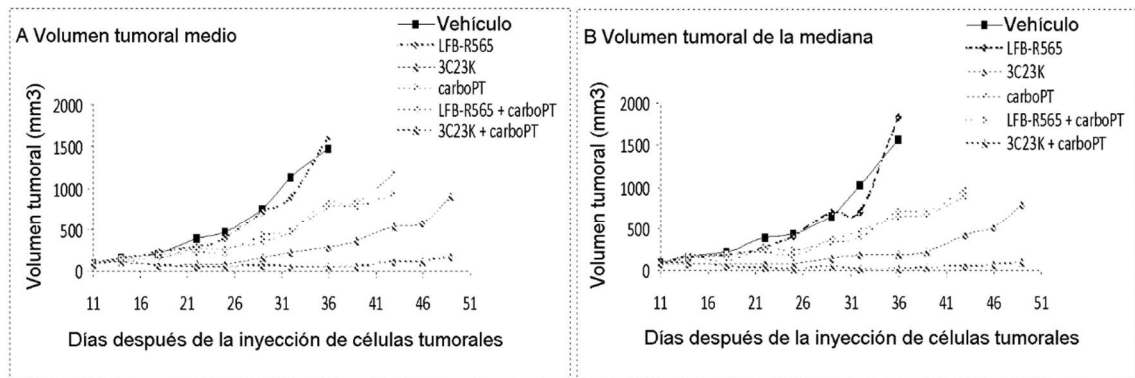


Figura 1

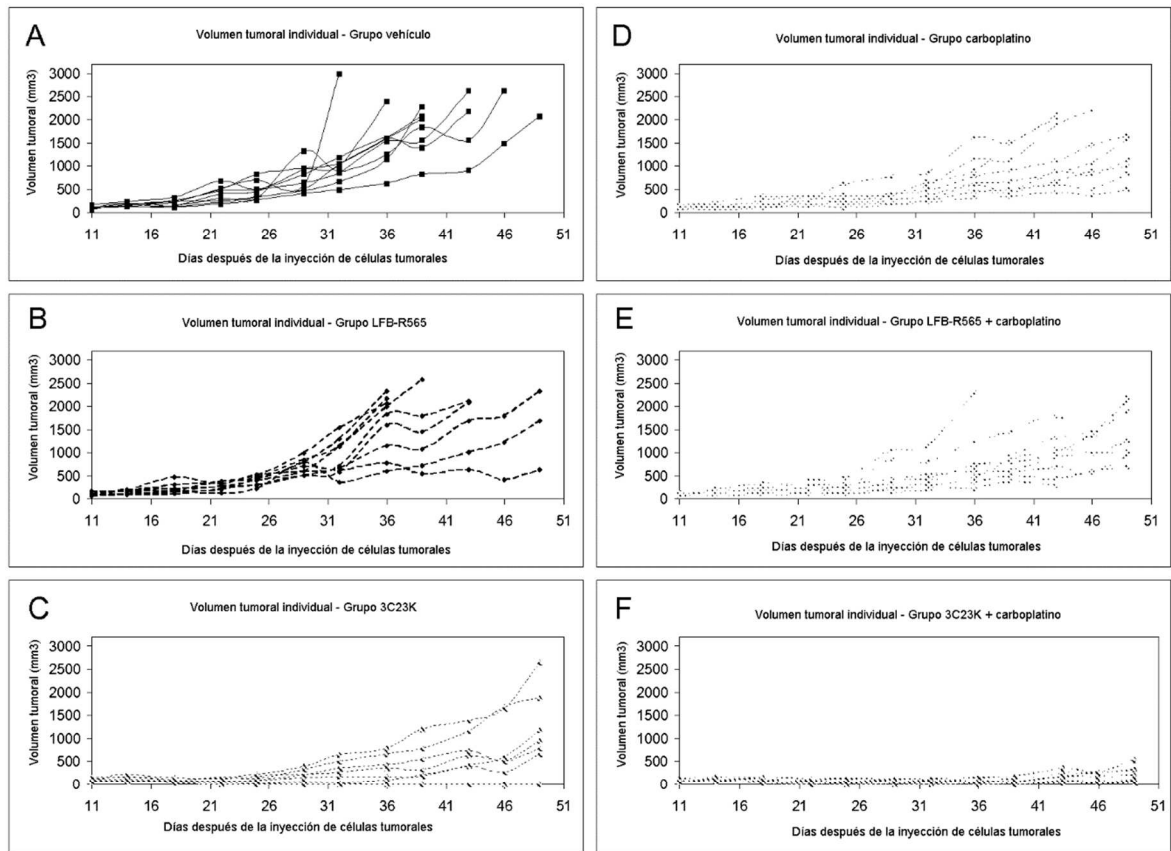


Figura 2

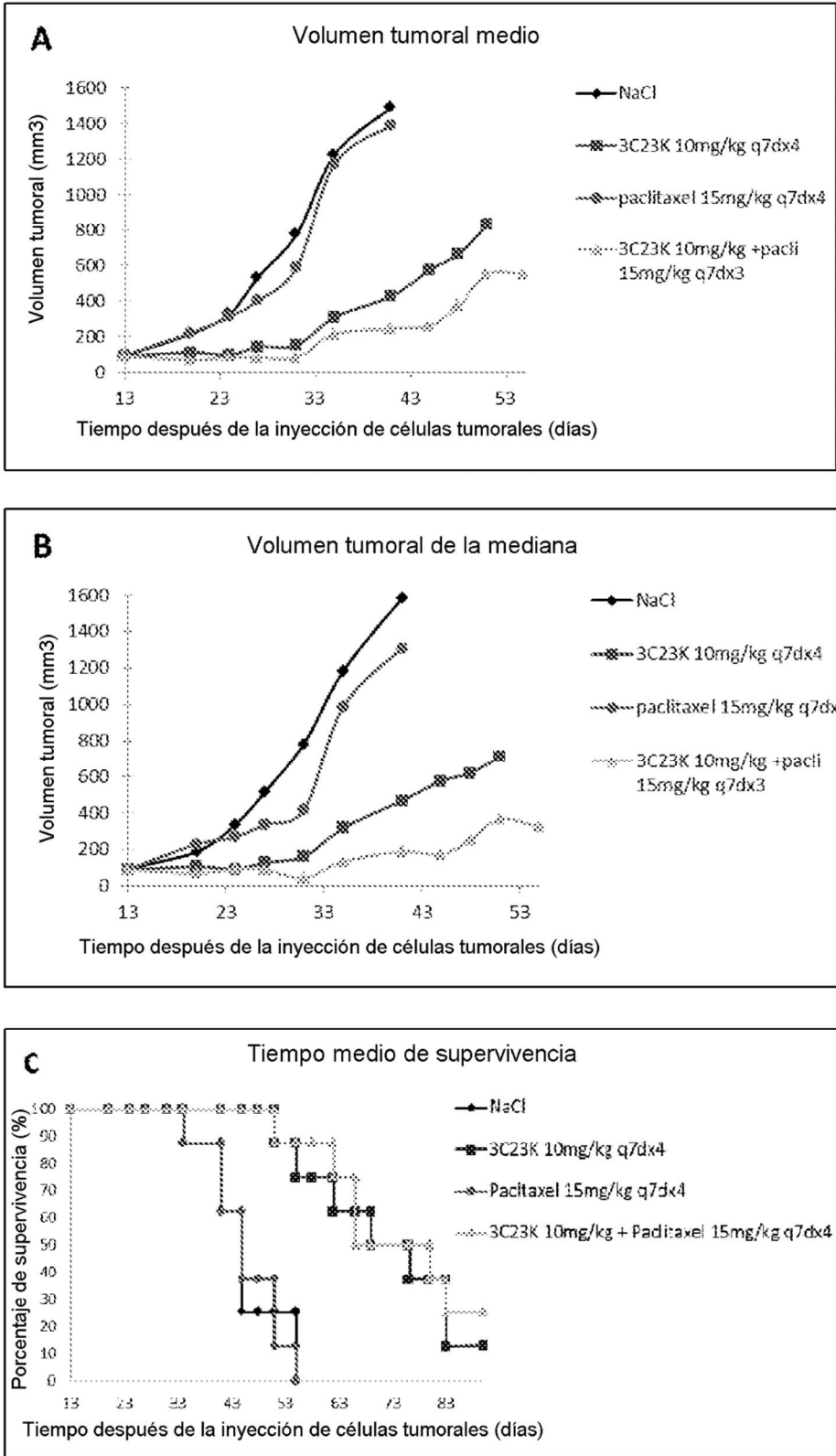


Figura 3

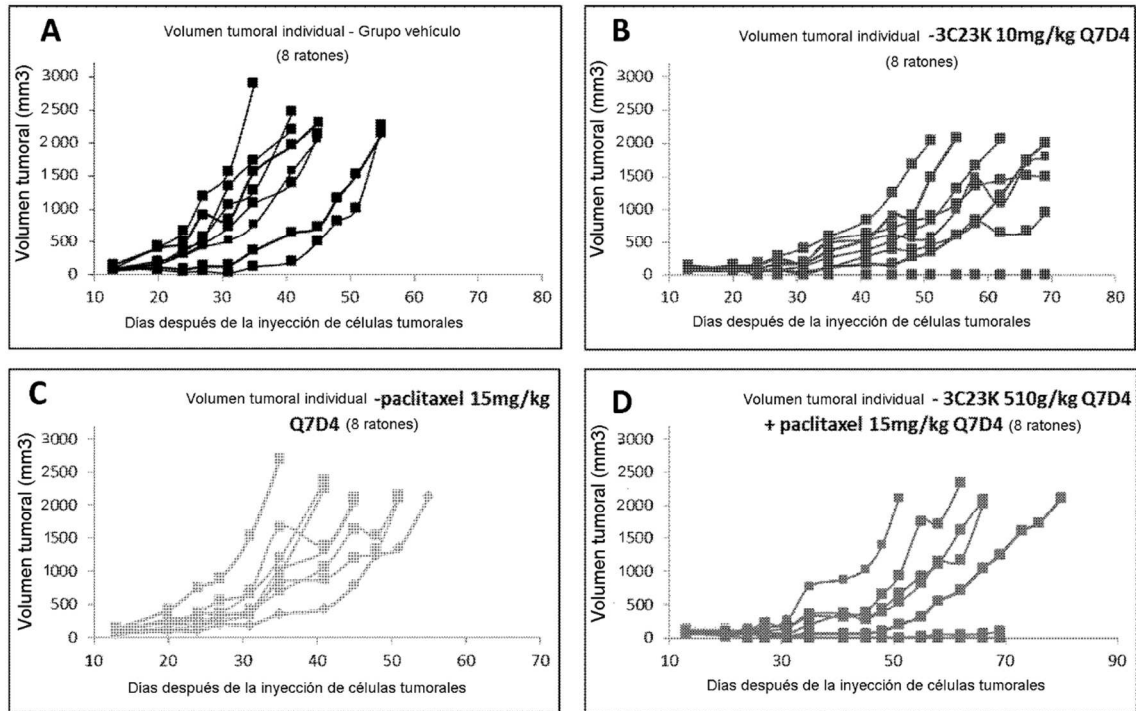


Figura 4