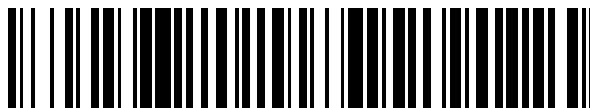


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 390**

21 Número de solicitud: 201231924

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

12

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

22 Fecha de presentación:

**02.04.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**14.11.2014**

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

**11.12.2014**

62 Número y fecha presentación solicitud principal:

**P 201230195 02.04.2009**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (100.0%)  
Barrio Sarriena, s/n  
48940 Leioa (Bizkaia) ES**

72 Inventor/es:

**HERNANDO ECHEVARRÍA, Fernando ;  
RAMÍREZ GARCÍA, Andoni;  
VIDAL-VANACLOCHA, Fernando;  
MENDOZA ARTECHE, Lorea y  
GALLOT ESCOBAL, Natalia**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA METÁSTASIS**

57 Resumen:

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la metástasis

.La presente invención se relaciona con el empleo de un compuesto con capacidad de unión a una manoproteína y bloquear la unión de dicha manoproteína a un receptor de las células endoteliales, en la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad asociada a una adhesión celular indeseada. Asimismo, la presente invención también contempla métodos dirigidos a identificar un compuesto potencialmente útil para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad asociada a una adhesión celular indeseada, a pronosticar la probabilidad de un paciente que padece cáncer a sufrir metástasis y a diseñar una terapia personalizada a un paciente que padece cáncer.

ES 2 522 390 R1



- ②① N.º solicitud: 201231924  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.04.2009  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K39/395** (2006.01)  
**A61P35/04** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	OMAETXEBARRÍA M. J. et al. Antifungal and antitumor activities of a monoclonal antibody directed against a stress mannoprotein of <i>Candida albicans</i> . Current Molecular Medicine. 2005, Vol. 5, páginas 393-401 (todo el documento).	1-9
Y	MENDOZA L. et al. <i>Candida albicans</i> infection promotes hepatic melanoma metastasis via mannoprotein-dependent endothelial cell production of TNF-alpha. Proceedings of the American Association for Cancer Research. 04.2008, Vol. 49, página 380 (todo el documento).	1-9
A	LAÍN A. et al. Evaluation of a novel Enzyme-Linked Immunosorbent Assay to detect Immunoglobulin G antibody to Enolase for serodiagnosis of invasive Candidiasis. Clinical and Vaccine Immunology. 03.2007, Vol. 14 (3), páginas 318-319 (todo el documento).	1-9
A	VIDAL-VENACLOCHA et al. Interleukin-1 receptor blockade reduces the number and size of murine B16 melanoma hepatic metastases. Cancer Research. 15.05.1994, Vol. 54, páginas 2667-2672 (todo el documento).	1-9
A	US 20050153361 A1 (SULLIVAN et al.) 14.07.2005, todo el documento.	1-9
A	OROZCO A. S. et al. Mechanisms of the proinflammatory response of endothelial cells to <i>Candida albicans</i> infection. Infection and Immunity. 03.2000, Vol. 68, Nº 3, páginas 1134-1141, (todo el documento).	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
26.11.2014

Examinador  
M. Cumbreño Galindo

Página  
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, NPL, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.11.2014

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-9	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-9	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	OMAETXEBARRÍA M. J. et al. Current Molecular Medicine. Vol. 5, páginas 393-401	2005
D02	MENDOZA L. et al. Proceedings of the American Association for Cancer Research. Vol. 49, página 380	04.2008
D03	LAÍN A. et al. Clinical and Vaccine Immunology. Vol. 14 (3), páginas 318-319	03.2007
D04	VIDAL-VENACLOCHA et al. Cancer Research. Vol. 54, páginas 2667-2672	15.05.1994
D05	US 20050153361 A1	14.07.2005
D06	OROZCO A. S. et al. Infection and Immunity. Vol. 68, Nº 3, páginas 1134-1141	03.2000

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente invención tiene por objeto: el empleo de un anticuerpo con capacidad de unión a la manoproteína enolasa de *Candida albicans* y bloquear la unión de dicha manoproteína, o una variante funcionalmente equivalente de la misma, al receptor de IL-1 $\beta$  de las células endoteliales, en la elaboración de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de un proceso metastásico (reivindicaciones de la 1 a la 3); un método para identificar un compuesto potencialmente útil para la prevención y/o el tratamiento de la metástasis (reivindicaciones 4 y 5); el uso de un kit que comprende el anticuerpo mencionado para la prevención y/o tratamiento de la metástasis (reivindicaciones 6 y 7); un método *in vitro* para pronosticar la probabilidad de un paciente que padece cáncer de sufrir metástasis que comprende la detección en una muestra de dicho paciente de la manoproteína enolasa de *Candida albicans* en donde si dicha manoproteína es detectada entonces el paciente tiene una alta probabilidad de sufrir metástasis (reivindicación 8) y un método *in vitro* para diseñar una terapia personalizada a un paciente que padece cáncer que comprende la detección en una muestra de dicho paciente de la manoproteína enolasa de *Candida albicans* (reivindicación 9).

D01 confirma que el anticuerpo C7 reacciona fuertemente con la manoproteína enolasa de *C. albicans*, un antígeno de 48 kDa.

D02 utiliza un modelo de metástasis de melanoma hepático dependiente de TNF-alfa e IL-18 para estudiar si *C. albicans* puede modificar la habilidad de las células de melanoma B16 de colonizar el hígado.

D03 evalúa el potencial de un nuevo ELISA para el serodiagnóstico de candidiasis invasiva mediante la detección de anticuerpos frente a la enolasa de *C. albicans*.

D04 comprueba que la IL-1 contribuye al crecimiento y a la metástasis de melanoma en hígado y que el uso de antagonistas de los receptores de IL-1 inhibe tales procesos.

D05 divulga un método para comprobar la capacidad de un compuesto de modular la actividad de la endoproteína disulfuro isomerasa (endoPDI) poniendo en contacto dicha enzima con el compuesto candidato y determinando el efecto que éste ejerce en su función, así como el uso de antagonistas de endoPDI para inhibir la angiogénesis y, de este modo, ser utilizados en el tratamiento de tumores o endometriosis.

D06 demuestra la respuesta proinflamatoria de las células endoteliales frente a *Candida albicans*, importante desde el punto de vista terapéutico, ya que tales células influyen significativamente en la respuesta inflamatoria del huésped frente a los microorganismos patógenos. En el caso de *Candida albicans*, secretan IL-8, ICAM-I y VCAM-I, la expresión de esta última mediada por TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .

## NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

D01 confirma que el anticuerpo C7 reacciona fuertemente con la manoproteína enolasa de *C. albicans*, un antígeno de 48 kDa. Dicho anticuerpo inhibe la adhesión de *C. albicans* a diferentes superficies del huésped (se cree que inhibiendo la adhesina de *Candida*), inhibe su germinación y ejerce una actividad candidacida. C7 inhibe la adhesión de *C. albicans* a las células Hep2 y a las células del epitelio bucal. Además, C7 posee actividad antitumoral, lo que demuestra su potencial en la inmunoterapia del cáncer.

La diferencia entre D01 y la presente invención es que en dicho documento, aunque se demuestra que el anticuerpo C7 posee actividad antitumoral, no se especifica que ejerza una actividad inhibidora de los procesos metastásicos.

D02 utiliza un modelo de metástasis de melanoma hepático dependiente de TNF-alfa e IL-18 para estudiar si *C. albicans* puede modificar la habilidad de las células de melanoma B16 de colonizar el hígado, demostrando su capacidad de inducir metástasis y, así mismo, de acelerar el crecimiento de micro-metástasis ya establecidas. *C. albicans* induce la producción de TNF-alfa en cultivos de células HSE lo que incrementa la adhesión de las células cancerígenas a las células endoteliales. El mismo efecto se comprueba con extractos de manoproteínas de *C.albicans* lo que sugiere que *C. albicans* activa las células HSE a través de las manoproteínas solubles. Además, se demuestra que la adición de antagonistas del receptor de IL-1 inhibe la adhesión de las células cancerígenas al endotelio, es decir, inhiben la metástasis.

Para un experto en la materia sería evidente comprobar el uso en la prevención y/o el tratamiento de un proceso metastásico, en el que se ha demostrado el papel que juegan las manoproteínas de *C.albicans* (D02), de un anticuerpo con capacidad de unión a la manoproteína enolasa de *Candida albicans* (D01). Por tanto, las reivindicaciones 1-9 son nuevas pero no presentan actividad inventiva.