

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 715**

51 Int. Cl.:

C12N 15/63 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A23L 33/17 (2006.01)
C07K 14/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2021** **PCT/KR2021/001374**
87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2021** **WO21158000**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2021** **E 21717303 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023** **EP 3887525**

54 Título: **Composición para prevenir o tratar enfermedades pulmonares, que comprende proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglucano**

30 Prioridad:

03.02.2020 KR 20200012742

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2024

73 Titular/es:

HAPLNSCIENCE INC. (100.0%)
B-1001, 10F, 660, Daewangpangyo-ro, Bundang-
gu, Seongnam-si
Gyeonggi-do 13494, KR

72 Inventor/es:

KIM, DAE KYONG;
PIAO, YONG WEI;
JANG, JI MIN;
ZHOU, DAN;
YUN, SO YOON y
PARK, BO KYUNG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 964 715 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

Composición para prevenir o tratar enfermedades pulmonares, que comprende proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglicano

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a una composición para su uso o tratamiento de enfermedades pulmonares, comprendiendo la composición la proteína HAPLN1 (proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglicano) como principio activo.

Antecedentes de la técnica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (en adelante denominada "EPOC") es la cuarta causa de muerte principal en el mundo, y aproximadamente 251 millones de personas (un 4,8 % de la población total del mundo) padecieron EPOC en 2016. Se informó que aproximadamente 3,17 millones de personas murieron de EPOC en 2015. La EPOC también es más común en hombres que en mujeres, y el número de pacientes con EPOC aumenta cada año.

La EPOC es una enfermedad respiratoria crónica que se presenta con más frecuencia que cáncer de pulmón. Se caracteriza por una obstrucción irreversible del flujo de aire y una progresión continua de los síntomas respiratorios, tales como tos, esputo y disnea. Es ampliamente conocido que las principales causas de EPOC son tabaquismo, exposición ocupacional y contaminación del aire tal como materia en partículas, etc. Debido a estas diversas causas, la limitación del flujo de aire está provocada por una combinación de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y destrucción del parénquima, lo que da lugar a diversos síntomas clínicos.

De acuerdo con estudios recientes, el propio envejecimiento puede ser una causa importante de EPOC, y se ha revelado como un factor de riesgo. En particular, la EPOC aumenta rápidamente a partir de los 50 años y luego aumenta con la edad, y su tasa de incidencia en personas de 60 años o más es dos o tres veces mayor que la de personas más jóvenes. La EPOC tiene un efecto profundo en los pulmones y, durante este proceso, se produce daño a los alvéolos, y el intercambio de gases no se produce adecuadamente debido al daño alveolar. La razón por la que no aparecen enfermedades en los fumadores jóvenes se explica por la recuperación y regeneración activa al mismo tiempo que se producen los daños.

Con la tendencia mundial al envejecimiento, la senescencia celular, los telómeros más cortos y la disminución de algunas moléculas antienviejecimiento provocan inflamación crónica en los pulmones, lo que puede ser una causa directa de enfisema, que se sabe que es lo provoca el estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas y la alteración de la elastina en el tejido pulmonar. La patogénesis y los cambios bioquímicos de este enfisema senil son muy similares a los del enfisema común. Dado que el enfisema no es reversible como el asma o la bronquitis, sino irreversible, es muy difícil de tratar y no existen medicamentos terapéuticos o profilácticos que puedan tratar eficazmente el enfisema.

En particular, la proteína elastina, que es un componente de la matriz extracelular (MEC), es una proteína muy importante que proporciona la elasticidad y el retroceso elástico necesarios para la función de intercambio de gases de los alvéolos. Cuando la pared alveolar se destruye o daña debido a reducciones en la producción de elastina o al fomento de la degradación de la elastina, la pared alveolar se vuelve irre recuperable y, por tanto, se genera un problema en la dilatación-constricción alveolar, es decir, la respiración, lo que finalmente da lugar a EPOC.

A medida que la EPOC se está convirtiendo en un problema global importante con la tendencia al envejecimiento, existe la duda de si es realmente posible tratar y prevenir la EPOC provocada por el envejecimiento. Hasta hace muy poco, se ha reconocido que es menos probable que la EPOC se trate o prevenga, porque los pulmones han sido conocidos como órganos que no se pueden recuperar ni regenerar. Sin embargo, como lo demuestra el estudio de Butler *et al.* en 2012, dado que se ha demostrado que los tejidos pulmonares adultos son órganos que pueden neorregenerarse, varios estudios muy recientes han revelado, a través de evidencia y mecanismos biológicos celulares, que un grupo de células epiteliales pulmonares tiene la capacidad de autodiferenciarse y proliferar y, por tanto, los alvéolos dañados o degenerados pueden repararse o regenerarse. Por consiguiente, se espera que en el futuro se estudien más activamente medicamentos terapéuticos y profilácticos, junto con el desarrollo de tecnologías para la regeneración y recuperación de alvéolos degenerados.

Como se describe anteriormente, la EPOC es una enfermedad pulmonar caracterizada por una limitación irreversible del flujo de aire, que se produce y se desarrolla debido a la destrucción de las vías respiratorias y del parénquima provocada por inflamación crónica. Sin embargo, la EPOC es conocida como una enfermedad prevenible y tratable, como se describe anteriormente. Actualmente, los medicamentos para la EPOC más frecuentemente usados en todo el mundo incluyen corticoesteroides inhalados (ICS) y antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), que son medicamentos para el asma, y β -agonistas de acción prolongada (LABA), que son medicamentos para la bronquitis crónica y el enfisema. Sin embargo, estos medicamentos no tratan completamente la EPOC. En particular, dado que los ICS se administran directamente a las vías respiratorias, ejercen un fuerte efecto antiinflamatorio local. Sin embargo, los efectos secundarios sistémicos pueden aumentar cuando los esteroides administrados a las vías

respiratorias se transportan por todo el cuerpo desde los alvéolos hasta la sangre. Los efectos secundarios de estos medicamentos existentes pueden hacer que los pacientes se sientan nerviosos y, en casos graves, dar lugar a la denegación de la administración y, en consecuencia, el desarrollo de medicamentos con menores efectos secundarios tiene una gran demanda en el mercado.

5 Ecker *et al.* (Cancer Discov. 2019 enero; 9(1):82-95) se refiere a una investigación de "cambios relacionados con la edad en HAPLN1" y al hallazgo de que dichos cambios "aumentan la permeabilidad linfática y afectan a las rutas de metástasis de melanoma".

10 Wu *et al.* (Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 12 de enero de 2017; 12:267-273) se refiere a una investigación del "depósito de elastina insoluble por fibroblastos pulmonares de pacientes con EPOC" y al hallazgo de que esto "aumenta con el tratamiento con ARNip versican".

15 Keire *et al.* (Matrix Biol. 2016 marzo; 50:67-81) se refiere al hallazgo de que "la inhibición de la expresión de versican mediante ARNip facilita la síntesis de tropoelastina y la formación de fibras elásticas por parte de las células del músculo liso del leiomioma SK-LMS-1 humano *in vitro* e *in vivo*".

20 Merrilees *et al.* (Respir Res. 18 de mayo de 2008; 9(1):41) se refiere a "cambios en la elastina, la proteína de unión a elastina y versican en los alvéolos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica".

El documento KR 101897340 B1 se refiere a "composición de HAPLN1 para diagnosticar, prevenir o mejorar el envejecimiento de la piel usando HAPLN1".

25 El documento US 2020/000700 A1 se refiere a una "composición para medir el envejecimiento de la piel, prevención o alivio, usando HAPLN1".

Ivanova *et al.* (Clin Cancer Res. 15 de abril de 2009; 15(8):2602-11) se refiere a una "función protumorigénica de HAPLN1 y su dominio IgV en mesotelioma pleural maligno".

30 Zanini *et al.* (Respir Res. 29 de septiembre de 2010; 11(1):132) se refiere a una investigación sobre "la función de la microvasculatura bronquial en la remodelación de las vías respiratorias en el asma y la EPOC".

El documento KR 2015 0053753 A se refiere a "composiciones que contienen complejos de HC-HA/PTX3".

35 El documento US 2015/157565 A1 se refiere a la "administración pulmonar de ARNm a células diana no pulmonares".

Divulgación

Problema técnico

40 La presente divulgación proporciona una proteína recombinante y una composición superior para prevenir o tratar enfermedades pulmonares, comprendiendo la composición al menos una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína HAPLN1 (proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglicano), un gen que codifica la proteína HAPLN1 y un agente eficaz para promover la expresión o activar las funciones de la proteína o gen HAPLN1 como principio activo.

Solución al problema

50 La presente invención es como se define en las reivindicaciones. Esta invención y otros aspectos de la presente divulgación se pueden entender mejor si se hace referencia a la siguiente descripción. Lo que en el presente documento se divulga, pero no se reivindica explícitamente, son:

55 Una proteína recombinante que puede ser una proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglicano recombinante (HAPLN1) que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

Una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades pulmonares de acuerdo con la presente divulgación puede comprender al menos una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína HAPLN1 (proteína 1 de unión de hialuronano y proteoglicano), un gen que codifica la proteína HAPLN1 y un agente eficaz para promover la expresión o activar las funciones de la proteína o gen HAPLN1 como principio activo.

60 Una composición alimenticia funcional saludable para prevenir o mejorar enfermedades pulmonares de acuerdo con la presente divulgación puede comprender al menos una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína HAPLN1 (proteína 1 de unión de hialuronano y proteoglicano), un gen que codifica la proteína HAPLN1 y un agente eficaz para promover la expresión o activar las funciones de la proteína o gen HAPLN1 como principio activo.

65

Efectos ventajosos

La composición tiene pocos efectos secundarios, en comparación con los agentes terapéuticos existentes para enfermedades pulmonares y, por tanto, puede prevenir o tratar de forma segura y eficaz las enfermedades pulmonares, que aumentan cada año junto con la tendencia global al envejecimiento.

Debe entenderse que las realizaciones descritas en el presente documento deben considerarse únicamente en un sentido descriptivo y no con fines limitativos. Las descripciones de rasgos característicos o aspectos dentro de cada realización normalmente deben considerarse como disponibles para otros rasgos característicos o aspectos similares en otras realizaciones.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros aspectos, rasgos característicos y ventajas de determinadas realizaciones de la divulgación serán más evidentes a partir de la siguiente descripción tomada junto con los dibujos adjuntos, en donde:

las figuras 1A, 1B y 1C muestran resultados experimentales de alvéolos de ratones viejos de acuerdo con un ejemplo experimental de la presente divulgación, en donde la figura 1A muestra imágenes microscópicas de tejidos alveolares después de la tinción, y las figuras 1B y 1C muestran gráficos que muestran la cuantificación de la densidad de los alvéolos, en las figuras 1A, 1B y 1C, "joven-solución salina" representa un grupo preparado al administrar solución salina tamponada con fosfato (PBS) a un grupo de control normal (grupo joven), "viejo-solución salina" representa un grupo preparado al administrar PBS a un grupo de control viejo (grupo viejo), y "viejo-rhHAPLN1" representa un grupo preparado al administrar rhHAPLN1 diluido en PBS a un grupo viejo tratado con rhHAPLN1 (grupo viejo + rhHAPLN1);

la figura 2 muestra una ilustración esquemática de formación de aerosol de acuerdo con un ejemplo experimental de la presente divulgación;

las figuras 3A, 3B y 3C muestran resultados experimentales de grupos de inhalación de aerosol (grupos AH) de acuerdo con un ejemplo experimental de la presente divulgación, en donde la figura 3A muestra imágenes microscópicas de tejidos alveolares de cada grupo después de la tinción, y las figuras 3B y 3C muestran gráficos que muestran los resultados de medir las intersecciones lineales medias (MLI) de los mismos; y

las figuras 4A, 4B y 4C muestran resultados experimentales de grupos de instilación intratraqueal (grupos TI) de acuerdo con un ejemplo experimental de la presente divulgación, en donde la figura 4A muestra imágenes microscópicas de tejidos alveolares de cada grupo después de la tinción, y las figuras 4B y 4C muestran gráficos que muestran los resultados de medir las MLI de los mismos.

Modo

Ahora se hará referencia en detalle a realizaciones, cuyos ejemplos se ilustran en los dibujos adjuntos, en donde números de referencia similares se refieren a elementos similares en todo el documento. A este respecto, las presentes realizaciones pueden tener diferentes formas y no deben interpretarse como limitadas a las descripciones expuestas en el presente documento. Por consiguiente, las realizaciones simplemente se describen a continuación, haciendo referencia a las figuras, para explicar aspectos de la presente descripción. Como se usa en el presente documento, el término "y/o" incluye todas y cada una de las combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados. Expresiones tales como "al menos uno de", cuando preceda a una lista de elementos, modifican la lista completa de elementos y no modifican los elementos individuales de la lista.

En adelante, se describirá en detalle la presente divulgación.

Los presentes autores han producido una proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglicano (HAPLN1) recombinante y han demostrado su efecto de mejorar el daño alveolar y su efecto terapéutico en un modelo animal con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, completando de este modo la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se refiere a todas las acciones por las que se restringe o retarda la aparición de enfermedades pulmonares o uno o más síntomas de las mismas al administrar la composición farmacéutica o la composición alimenticia funcional saludable de acuerdo con la presente divulgación. Además, incluye tratamiento de un sujeto con regresión de la enfermedad para prevenir o evitar la recidiva.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a todas las acciones por las que las enfermedades pulmonares o uno o más síntomas de las mismas han mejorado o se han modificado favorablemente, tal como aliviarse, reducirse y extinguirse, al administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, el término "mejorar" se refiere a todas las acciones por las que las enfermedades pulmonares o uno o más síntomas de las mismas han mejorado o se han modificado favorablemente, tal como aliviarse, reducirse y extinguirse, al ingerir la composición alimenticia funcional saludable de acuerdo con la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición

administrada para un propósito específico y, con respecto a los objetos de la presente divulgación, la composición farmacéutica se refiere a una composición administrada para prevenir o tratar enfermedades pulmonares o uno o más síntomas de las mismas.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "alimento funcional saludable" se refiere a un alimento producido o procesado usando materias primas o ingredientes funcionales que son beneficiosos para el organismo humano de conformidad con la Ley de ALIMENTOS FUNCIONALES SALUDABLES N.º 6727, y se refiere a un alimento que tiene altos efectos médicos y medicinales, que se procesa para presentar de forma eficaz funciones biorreguladoras tales como prevención o mejora de enfermedades pulmonares, defensa biológica, inmunidad y recuperación, con respecto
10 a los objetos de la presente divulgación, además de aportar nutrientes.

Se divulga, pero no se reivindica explícitamente, una proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglucano (HAPLN1) recombinante que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

15 La "HAPLN1" es una proteína que estabiliza el ácido hialurónico al enlazar el ácido hialurónico a los proteoglucanos, y es una proteína constituyente de la matriz extracelular, que se descubrió por primera vez en las articulaciones de los vertebrados.

20 La "HAPLN1 recombinante" de acuerdo con la presente divulgación es una proteína recombinante preparada usando la HAPLN1.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades pulmonares, que comprende la proteína HAPLN1 (proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglucano) como principio activo, en donde las enfermedades pulmonares son una o más seleccionadas del grupo que consiste
25 en bronquitis crónica, asma, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Además se divulga, pero no se reivindica explícitamente, una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades pulmonares, que comprende: al menos una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína HAPLN1 (proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglucano), un gen que codifica la proteína HAPLN1 y un agente eficaz para promover la expresión o activar las funciones de la proteína o gen HAPLN1 como principio activo.
30

En determinadas realizaciones, la proteína HAPLN1 proporcionada en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1. En algunas de estas realizaciones, la proteína HAPLN1 puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o al menos un 99,5 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1. Además, el polipéptido divulgado en la memoria descriptiva puede incluir un péptido de SEQ ID NO: 1, un fragmento del mismo y un péptido en donde al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete aminoácidos están modificados.
35

Como se usa en el presente documento, el término "identidad", es la relación entre dos o más secuencias polipeptídicas, según pueda ser el caso, determinada por comparación de las secuencias. En la técnica, "identidad" también significa el grado de relación de secuencia entre secuencias polipeptídicas, según pueda ser el caso, según lo determine la coincidencia entre cadenas de dichas secuencias. La "identidad" puede calcularse fácilmente mediante métodos conocidos, tal como, por ejemplo, usando el programa informático BLAST (Centro Nacional de Información Biológica (NCBI) Herramienta Básica de Búsqueda de Alineación Local) versión 2.2.1 con parámetros predeterminados.
40
45

En determinadas realizaciones, algunos aminoácidos en un péptido que hacen que las características fisicoquímicas del polipéptido de SEQ ID NO: 1 cambien pueden modificarse dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, los aminoácidos pueden modificarse para permitir que el péptido tenga potenciada la estabilidad enzimática, química o térmica, especificidad de sustrato cambiada y pH óptimo desplazado.
50

La HAPLN1 recombinante puede tener el efecto de mejorar el daño alveolar provocado por el envejecimiento o la reducción de elastina y, por lo tanto, puede usarse como una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades pulmonares. Además, de acuerdo con un ejemplo experimental de la presente divulgación, se confirmó que la HAPLN1 recombinante presenta efectos terapéuticos significativos en un modelo animal con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
55

Como se usa en el presente documento, el término "agente" se refiere a cualquier sustancia, incluyendo, aunque sin limitación, un compuesto químico, una molécula pequeña, un anticuerpo, un peptidomimético, un péptido o una proteína.
60

Como se usa en el presente documento, la expresión "un agente eficaz" se refiere a un agente promotor de la expresión de HAPLN1 que promueve la expresión de la proteína o gen HAPLN1; o agente activador de HAPLN1 que activa las funciones de la proteína o gen HAPLN1.
65

El agente eficaz, como se usa en el presente documento, incluye una diversidad de compuestos, proteínas o péptidos, secuencias de bases y similares que pueden potenciar la expresión del gen HAPLN1; o proteína HAPLN1 y/o un fragmento de la misma, o activar las funciones de la proteína o gen HAPLN1. El agente activador también incluye una diversidad de metabolitos, precursores o equivalentes farmacéuticos de los compuestos, proteínas o péptidos, o secuencias de bases.

En la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación, la enfermedad pulmonar puede ser una o más seleccionadas del grupo que consiste en bronquitis crónica, asma, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pero no se limita a ello, y la enfermedad pulmonar puede incluir diversas enfermedades provocadas por daño pulmonar.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede prepararse de acuerdo con un método común en el campo farmacéutico. Además del principio activo, la composición farmacéutica puede mezclarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado dependiendo de la formulación, y puede incluir además excipientes, diluyentes, dispersantes, emulsionantes, tampones, estabilizantes, aglutinantes, disgregantes, disolventes, etc., si fuera necesario. Los vehículos apropiados son aquellos que no obstaculizan la actividad y propiedad de la HAPLN1 recombinante de acuerdo con la presente divulgación, y pueden seleccionarse de manera diferente dependiendo de la forma farmacéutica y la formulación.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede aplicarse en cualquier forma farmacéutica y, más específicamente, puede formularse en formas farmacéuticas orales o formas farmacéuticas parenterales tales como preparaciones externas, supositorios y soluciones inyectables estériles de acuerdo con un método común.

Entre las formas farmacéuticas orales, la forma farmacéutica sólida puede estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, gránulos, cápsulas, etc., y puede prepararse mediante mezcla con al menos uno de los excipientes, por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, sorbitol, manitol, celulosa, gelatina, etc. Además de los excipientes simples, lubricantes tales como estearato de magnesio, talco, etc. también pueden incluirse. Además, la forma farmacéutica en cápsula puede incluir además un vehículo líquido tal como aceite graso, además de las sustancias mencionadas anteriormente.

Entre las formas farmacéuticas orales, las formas farmacéuticas líquidas corresponden a suspensiones, soluciones líquidas para uso interno, emulsiones, jarabes, etc. Además de agua y parafina líquida, que son diluyentes simples de uso común, diversos excipientes tales como agentes humectantes, agentes edulcorantes, fragancias, conservantes, etc. pueden incluirse.

Las formas farmacéuticas parenterales pueden incluir una solución acuosa estéril, un disolvente no acuoso, una suspensión, una emulsión, una formulación liofilizada y un supositorio. Como disolvente no acuoso y suspensión, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, ésteres inyectables tales como oleato de etilo, etc. pueden usarse. Como base para supositorios, witepsol, macrogol, Tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, glicerogelatina, etc. pueden usarse. La presente divulgación no se limita a esto y puede usarse cualquier formulación apropiada conocida en la técnica.

A la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación, se le puede añadir además calcio o vitamina D₃ para potenciar la eficacia terapéutica.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede administrarse en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para aplicarla para el tratamiento de enfermedades con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico y que no provoca efectos adversos.

El nivel de dosificación eficaz de la composición farmacéutica puede determinarse, dependiendo de factores, incluyendo el propósito de uso, la edad del paciente, el sexo, el peso corporal y el estado de salud, el tipo y gravedad de la enfermedad, la actividad del fármaco, la sensibilidad al fármaco, el método de administración, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o simultáneamente, y otros factores conocidos en el campo médico. Por ejemplo, aunque no constante, la composición farmacéutica puede administrarse en general en una cantidad de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente, de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de una a varias veces al día. La dosificación de administración no limita el alcance de la presente divulgación en ningún aspecto.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede administrarse a cualquier animal que pueda desarrollar enfermedades pulmonares, y el animal puede incluir, por ejemplo, seres humanos y primates, así como ganado, tal como ganado vacuno, cerdos, caballos, perros, etc.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede administrarse mediante una vía de

administración apropiada de acuerdo con el tipo de formulación, y puede administrarse mediante diversas vías, ya sea por vía oral o parenteral, siempre que pueda alcanzar el tejido diana. El método de administración no está particularmente limitado, pero la administración puede hacerse por un método común, por ejemplo, por vía oral, rectal, intravenosa, intramuscular o aplicación local, subcutánea, inhalación respiratoria, inyección endometrial o intracerebroventricular.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede usarse sola o puede usarse en combinación con cirugía u otro tratamiento químico para la prevención o el tratamiento de enfermedades pulmonares.

Se divulga, pero no se reivindica explícitamente, una composición alimenticia funcional saludable para prevenir o mejorar las enfermedades pulmonares, comprendiendo la composición alimenticia funcional saludable al menos una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína HAPLN1 (proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglucano), un gen que codifica la proteína HAPLN1 y un agente eficaz para promover la expresión o activar las funciones de la proteína o gen HAPLN1 como principio activo.

En determinadas realizaciones, la proteína HAPLN1 proporcionada en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1. En algunas de estas realizaciones, la proteína HAPLN1 puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o al menos un 99,5 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1. Además, el polipéptido divulgado en la memoria descriptiva puede incluir un péptido de SEQ ID NO: 1, un fragmento del mismo y un péptido en donde al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete aminoácidos están modificados.

La HAPLN1 recombinante puede tener el efecto de mejorar el daño alveolar provocado por el envejecimiento o la reducción de elastina y, por lo tanto, puede usarse como una composición alimenticia funcional saludable para prevenir o mejorar las enfermedades pulmonares.

En la composición alimenticia funcional saludable de acuerdo con la presente divulgación, la enfermedad pulmonar puede ser una o más seleccionadas del grupo que consiste en bronquitis crónica, asma, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pero no se limita a ello, y la enfermedad pulmonar puede incluir diversas enfermedades provocadas por daño pulmonar.

En la composición alimenticia funcional saludable de acuerdo con la presente divulgación, el alimento funcional saludable puede prepararse en polvo, gránulos, comprimidos, cápsulas, jarabes, bebidas, etc. para prevenir o mejorar las enfermedades pulmonares, y no hay limitación en la forma del alimento, y puede incluir todos los alimentos del significado habitual. Por ejemplo, el alimento puede incluir bebidas y diversas bebidas, frutas y alimentos procesados de las mismas (frutas enlatadas, confituras, etc.), pescado, carne y alimentos procesados de la misma (jamón, beicon, etc.), panes y fideos, galletas y aperitivos, productos lácteos (mantequillas, quesos, etc.), etc., y puede incluir todos los alimentos funcionales del significado habitual. Además, el alimento puede incluir un alimento utilizado como pienso para animales.

La composición alimenticia funcional saludable de acuerdo con la presente divulgación puede prepararse incluyendo además un aditivo alimenticio aceptable para su uso en alimentos, y otros ingredientes auxiliares adecuados, que se usan comúnmente en la técnica.

La idoneidad de los aditivos alimenticios está determinada por la especificación y el nivel del artículo en cuestión de acuerdo con las Reglas Generales y Pruebas Generales del Código Coreano de Aditivos Alimenticios autorizado por el Ministerio de Seguridad de Alimentos y Fármacos de Corea, salvo que se indique de otro modo. Los elementos enumerados en el "Código de Aditivos Alimenticios" anterior son, por ejemplo, aditivos sintéticos tales como cetonas, glicina, citrato de potasio, ácido nicotínico, ácido cinámico, etc.; aditivos naturales tales como el color caqui, extracto de regaliz, celulosa microcristalina, color kaoliang, goma guar, etc.; y aditivos de mezcla tales como L-glutamato de sodio, aditivos alcalinos para fideos, conservantes, colores de alquitrán, etc.

Otros ingredientes auxiliares pueden incluir además, por ejemplo, sabores, glúcidos naturales, edulcorantes, vitaminas, electrolitos, colorantes, ácidos pécticos, ácidos alginicos, ácidos orgánicos, espesantes coloidales protectores, ajustadores del pH, estabilizantes, conservantes, glicerina, alcoholes, agentes de carbonatación, etc. En particular, como glúcido natural, monosacáridos tales como glucosa y fructosa, disacáridos tales como maltosa y sacarosa, polisacáridos tales como dextrina y ciclodextrina, alditos tales como xilitol, sorbitol, eritritol, etc. pueden usarse. Ejemplos de edulcorantes pueden incluir edulcorantes naturales tales como taumatina y extracto de estevia, o edulcorantes sintéticos tales como sacarina y aspartamo, etc.

La dosis eficaz de HAPLN1 recombinante incluida en el alimento funcional saludable de acuerdo con la presente divulgación puede ajustarse apropiadamente de acuerdo con el propósito de uso, tal como prevención o mejora de enfermedades pulmonares. Dado que la composición incluye un alimento como materia prima, tiene la ventaja de estar libre de efectos secundarios que pueden producirse cuando se toman fármacos generales durante un periodo prolongado. La composición también es excelente en portabilidad y, por lo tanto, puede tomarse como agente

complementario para prevenir o mejorar enfermedades pulmonares.

En adelante, la presente divulgación se describirá en detalle con referencia a realizaciones ilustrativas para una mejor comprensión. Sin embargo, las siguientes realizaciones de ejemplo son solo para ilustrar la presente divulgación, y el alcance de la presente divulgación no se limita a las siguientes realizaciones de ejemplo. Estas realizaciones de ejemplo de la presente divulgación se proporcionan para explicar más completamente la presente divulgación a los expertos en la materia.

Las referencias a los métodos de tratamiento mediante la terapia en la presente descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones, composiciones farmacéuticas y medicamentos como se divulgan en el presente documento para su uso en esos métodos.

Además, la presente divulgación puede proporcionar un método de prevención o tratamiento de enfermedades pulmonares en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar a un sujeto una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación.

El sujeto es, preferentemente, un mamífero, incluyendo seres humanos y pueden ser pacientes que necesiten tratamiento para enfermedades pulmonares. El paciente puede incluir pacientes que se están sometiendo a tratamiento de enfermedades pulmonares, pacientes que se han sometido a tratamiento de enfermedades pulmonares y pacientes que necesiten tratamiento de enfermedades pulmonares, y también pacientes que se han sometido a operaciones quirúrgicas para tratar enfermedades pulmonares. La administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación a un individuo puede permitir que se alivie o trate la enfermedad pulmonar.

Como se usa en el presente documento, el término "alivio" se refiere a cualquier acción en donde la enfermedad pulmonar se reduce o se beneficia de la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

Como se usa en el presente documento, el término "administración" se refiere a la introducción de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación en un sujeto usando cualquier método adecuado. Las vías de administración pueden incluir, aunque sin limitación, instilación intratraqueal o intrabronquial o por inhalación, o cualquier tipo de inyección, o cualquier tipo de medicamento oral, o cualquier tipo de medicamento transdérmico. Como uno de los ejemplos, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de aerosol o puede administrarse mediante instilación.

La administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede realizarse mediante aerosol, que puede generarse por un nebulizador, o por instilación. La composición farmacéutica puede administrarse sola o con un vehículo tal como solución salina, DMSO, un alcohol o agua. También puede usarse como vehículo para administración intratraqueal de diversos agentes, tales como aquellos, que evitan la degradación de las fibras elásticas o favorecen su resíntesis. La cantidad diaria eficaz de la composición es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente, de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. La dosificación de administración no limita el alcance de la presente divulgación en ningún aspecto. Por ejemplo, la cantidad de composición farmacéutica administrada por vía intratraqueal diariamente a un ser humano puede variar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Preferentemente, la cantidad diaria es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del ser humano que se está tratando (diariamente).

Además, el tiempo durante el que se administra la composición farmacéutica puede variar como es bien conocido en la técnica para conseguir los resultados deseados. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede administrarse como un aerosol de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 1 hora por pauta de tratamiento, de 1 a 5 veces al día, o hasta que se administre completamente la dosificación diaria deseada.

Además, la composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades pulmonares, que comprende: al menos una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína HAPLN1 (proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglucano), un gen que codifica la proteína HAPLN1 y un agente eficaz para promover la expresión o activar las funciones de la proteína o gen HAPLN1 como principio activo de acuerdo con la presente divulgación puede administrarse simultánea/secuencialmente en combinación con otros fármacos existentes para el tratamiento de enfermedades pulmonares o con métodos de tratamiento existentes de las mismas. Dicha administración puede ser administración única o múltiple. Es importante administrar una cantidad que consiga el efecto máximo con una cantidad mínima sin efectos secundarios teniendo en cuenta todos los factores. La cantidad pueden determinarla fácilmente los expertos en la materia.

<Ejemplo 1> Producción de HAPLN1 humana recombinante (rhHAPLN1)

1. Secuencia de aminoácidos de HAPLN1 humana recombinante

Una secuencia de aminoácidos que constituye un HAPLN1 recombinante es como sigue:

DHLSDNYTLHDRAIHQAENGPHLLVEAEQAKVFSHRGGNVTLPCKFYRDP

TAFSGSIHKIRIKWTKLTSDYLKEVDVVFVSMGYHKKTYGGYQGRVFLKGGSD
SDASLVITDLTLEDYGRYKCEVIEGLEDDTVVVALDLQGVVFPYFPRLLGRYNL
NFHEAQQAQLDQDAVIASFDQLYDAWRGGLDWCNAGWLSGSGVQYPITKPR
EPCGGQNTVPGVRNYGFWDKDKSRYDVCFTSNFNGRFYYLIHPTKLTYDEA
VQACLNDGAQIAKVGQIFAAWKILGYDRCDAGWLADGSGVRYPISRPRRRCSF
TEAAVRFVGFPDKKHKLYGVYCFRAYN (SEQ ID NO: 1)

2. Expresión, purificación y conservación de la proteína HAPLN1 humana recombinante (rhHAPLN1)

Para preparar la proteína rhHAPLN1 (número de gen 2678736), se transfectó un vector de ADN que codifica la secuencia de aminoácidos de rhHAPLN1 en células Expi²⁹³ (ThermoFisher Scientific Co., Waltham, MA, EE. UU.) como célula hospedadora. Para la purificación, un péptido señal secretor, 10 histidinas (H, His) y el sitio de reconocimiento de proteasa TEV se insertaron en el extremo amínico y se expresaron. A los 3 días después de la transfección del vector, el medio de cultivo se recogió y se purificó a través de una columna HisTrap (GE Healthcare, IL, EE. UU.), y a continuación la proteasa TEV escindió el sitio de reconocimiento de proteasa TEV, y las moléculas que incluían histidina se eliminaron usando DynaBeads (Thermo Fisher Scientific). La solución obtenida de este modo se sometió a diálisis usando Tris-HCl 40 mM y NaCl 1 M a pH 8,0 durante 16 h. La concentración de proteína del producto de purificación final fue de 0,11 mg/ml y se distribuyó en alícuotas en una dosis única usando Tris-HCl 20 mM, NaCl 0,5 M a pH 8,0, un 50 % de glicerol como disolvente y a continuación se almacenó en un frigorífico a -20 °C antes de su uso.

<Ejemplo experimental 1> Examen del efecto de mejorar la arquitectura alveolar en ratones viejos mediante administración intraperitoneal repetida de rhHAPLN1

1. Preparación y cría de animales de experimentación

En cuanto a los animales de experimentación, ratones C57BL/6J (Young Bio Co., Ltd., Corea) macho de 2 meses de edad se determinaron como ratones jóvenes y ratones C57BL/6J macho de 20 meses de edad se determinaron como ratones viejos. A los animales se les permitió libre acceso al agua y al pienso, y la sala de cría se mantuvo a una temperatura de 21 °C a 24 °C, humedad de un 40 % a un 60 % y ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad.

Se asignaron cinco ratones jóvenes a un grupo de control normal (grupo joven), y cada cinco ratones viejos se asignaron a un grupo de control viejo (grupo viejo) y a un grupo viejo tratado con rhHAPLN1 (grupo viejo + rhHAPLN1). Se inyectó por vía intraperitoneal rhHAPLN1 diluida en solución salina tamponada con fosfato (PBS) al grupo viejo tratado con rhHAPLN1 (grupo viejo + rhHAPLN1) (inyección IP) a una dosis de 0,1 mg/kg con un volumen de 80 µl de una vez, que se realizó 3 veces por semana durante un total de 3 semanas. A los otros dos grupos de control se les administró la misma cantidad de PBS de la misma manera.

2. Tinción y observación microscópica del tejido alveolar

Al final del experimento, se realizó perfusión cardiaca y a continuación se dividió el pulmón izquierdo en dos partes, la superior e inferior, se fijó con formol al 10 % tamponado neutro (NBF) y se prepararon secciones de tejido en parafina de modo que la sección transversal de la pieza superior fuera visible. Se tiñeron secciones de tejido mediante un método de hematoxilina y eosina (H&E) y se fotografiaron usando un microscopio Ni-U (Nikon) y una cámara digital DS-Ri1 (Nikon), y los resultados se muestran en la figura 1(A) (barra de escala = 100 µm).

Además, con respecto a las secciones de tejido teñidas de cada individuo, las intersecciones lineales medias (MLI) se calcularon usando el programa Image J para cuantificar la densidad alveolar. El valor más alto de MLI indica el área superficial inferior de los alvéolos y se usa como índice que indica la gravedad del enfisema o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La ecuación es $Lm (\mu m) = \text{número de intersecciones} / (\text{longitud de la cuadrícula} (\mu m) \times \text{número de líneas})$. Después de medir el valor promedio de tres áreas aleatorias por animal, se realizó un análisis estadístico para los valores de cinco animales usando Sigma plot 12.0 y Graph Pad Prism 8. Los resultados se muestran en la figura 1(B).

Como se ilustra en las figuras 1(A) y 1(B), los valores de MLI de los alvéolos (µm) de ratones viejos aumentaron aproximadamente un 141 %, en comparación con los de ratones jóvenes ($p < 0,001$). Por otra parte, se encontró que

este aumento debido a la propia causa del envejecimiento se reducía en aproximadamente un 56 % con el tratamiento con rhHAPLN1 ($p < 0,0435$).

<Ejemplo experimental 2> Eficacia de rhHAPLN1 en el modelo de EPOC inducida por elastasa pancreática porcina (PPE)

1. Preparación y cría de animales de experimentación

En cuanto a los animales de experimentación, se usaron ratones C57BL6/N (Young Bio, República de Corea) hembra de 6 a 10 semanas de edad que pesaban entre de 20 g a 25 g, y los ratones se dividieron en cinco ratones por grupo. A los animales se les permitió libre acceso al agua y al pienso, y la sala de cría se mantuvo a una temperatura de 21 °C a 24 °C, humedad de un 40 % a un 60 % y ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad.

2. Inducción de EPOC

Se preparó un modelo de ratón con EPOC inducida con referencia a Suki *et al.* (2017, Methods Mol. Biol. 1639:67-75) y Wright *et al.* (2008, Am J Physiol Lung Mol Physiol 295: L1-L15).

Para inhalar elastasa en los pulmones, en primer lugar se adquirió elastasa pancreática porcina (EC134; PPE) de Elastin Products Company Inc. (Owensville, Missouri, EE. UU.), y se administraron 6 UI/30 µl de la misma una vez por animal un día antes del tratamiento farmacológico. La administración se realizó dividiendo los animales en dos grupos de acuerdo con el método de inhalación.

De manera detallada, a un grupo de inhalación de aerosol (AH) se le administró por vía oral usando una aguja de zona oral de 20G (0,9 x 50 mm). Se administró abriendo cuidadosamente la boca, tirando de la lengua, dejando caer la solución de elastasa en la parte posterior de la misma, es decir, en la orofaringe distal y, al mismo tiempo, bloqueando ambas narinas para inducir la inhalación. Por otra parte, a un grupo de instilación intratraqueal (TI) se le administró induciendo la inhalación espontánea de ratones mediante instilación en la cavidad nasal usando una pipeta Eppendorf. Los ratones se pesaron dos veces por semana y cada grupo se dividió en cuatro subgrupos para la administración del fármaco de composición.

3. Eficacia del fármaco de composición

El grupo AH se subdividió en AH-1: Grupo sin tratamiento con PPE (normal), AH-2: Grupo de PPE + solución salina, AH-3: Grupo de PPE + rhHAPLN1 y AH-4: Grupo de PPE + ácido hialurónico (HA) y el grupo TI se subdividió en TI-1: Grupo sin tratamiento con PPE (normal), TI-2: Grupo de PPE + solución salina, TI-3: Grupo de PPE + rhHAPLN1 y TI-4: Grupo de PPE + HA. En este punto, HA representa ácido hialurónico, que usó como control positivo, porque se sabe que es eficaz contra la EPOC. La administración y concentración de HA se determinaron con referencia a Cantor *et al.* (2005, Experimental Lung Research, 31:417-430), y por consiguiente, se adquirió y uso una sal sódica de ácido hialurónico derivada de *Streptococcus equi* (Sigma-Aldrich; St. Louis, MO, EE. UU., Cat. 73641-10MG).

Cada muestra de composición farmacéutica se administró cinco veces por semana usando un sistema de dosificación masiva, específicamente, una cámara de aerosol (Data Science International) para la formación de aerosol de 1 día después de la administración de elastasa (medidor de flujo de bola 3, aerosol 1 hora, funcionamiento al 30 %). En la figura 2 se muestra una ilustración esquemática de la formación de aerosol.

Cada muestra se convirtió en aerosol con un aerosolizador a una concentración de un 0,33 % (p/v) de rhHAPLN1 y un 5,71 % (p/v) de HA ajustando su volumen a 6,8 ml por administración única usando solución salina fisiológica como disolvente, y 1 día después de la última formación de aerosol en el 21.^{er} día, se realizó perfusión cardiaca con anestesia. A continuación, se dividió el pulmón izquierdo en dos horizontalmente, se tomó la parte inferior y se fijó con formol al 10 % tamponado neutro (NBF), y se preparó una sección de tejido en parafina de modo que la sección transversal de la pieza superior fuera visible. Las secciones de tejido se tiñeron mediante el método de hematoxilina y eosina (H&E) y se fotografiaron usando un microscopio Ni-U (Nikon) y una cámara digital DS-Ri1 (Nikon) con un aumento 200x para obtener datos de imagen del tejido alveolar (barra de escala = 100 µm), y se midió la MLI de los alvéolos. El valor más alto de MLI indica el área superficial inferior de los alvéolos y se usa como índice que indica la gravedad del enfisema o la EPOC. La ecuación es $Lm (\mu m) = \text{número de intersecciones} / (\text{longitud de la cuadrícula} (\mu m) \times \text{número de líneas})$. Después de medir el valor promedio de tres áreas aleatorias por animal, se realizó un análisis estadístico para los valores de cinco animales usando Sigma plot 12.0 y Graph Pad Prism 8.

Los resultados experimentales de los grupos AH se muestran en la figura 3, y los resultados experimentales de los grupos TI se muestran en la figura 4.

La figura 3 muestra los resultados de los grupos AH, y con referencia a las figuras 3A a 3C, el grupo tratado con PPE (AH-2) de 21,2 µm mostró un aumento de aproximadamente 1,5 veces, en comparación con el grupo normal no tratado (AH-1) de 13,8 µm ($p < 0,001$). El grupo tratado con rhHAPLN1 (AH-3) de 14,5 µm mostró una reducción de aproximadamente un 95 %, en comparación con el grupo tratado con PPE de 21,2 µm ($p < 0,00002$), lo que indica casi

una recuperación a un estado normal.

5 En contraste, desde el punto de vista de la concentración, el grupo tratado con HA (AH-4) de un 5,71 % (p/v), que era aproximadamente 17 veces mayor que un 0,33 % (p/v), mostró una reducción de aproximadamente un 73 % ($p < 0,002$), lo que indica que el tratamiento con HA de control positivo mostraba una eficacia ligeramente inferior que el tratamiento con rhHAPLN1, que mostraba una reducción de aproximadamente un 95 %.

10 La figura 4 muestra los resultados de los grupos TI, y con referencia a las figuras 4A a 4C, el grupo tratado con PPE (TI-2) de 22,1 μm mostró un aumento de aproximadamente 1,6 veces, en comparación con el grupo normal no tratado (TI-1) de 13,8 μm ($p < 0,001$). El grupo tratado con rhHAPLN1 (TI-3) de 16,1 μm mostró una reducción de aproximadamente un 72 %, en comparación con el grupo tratado con PPE (TI-2) de 22,1 μm ($p < 0,0009$).

15 En contraste, desde el punto de vista de la concentración, el grupo tratado con HA (TI-4) de un 5,71 % (p/v), que era aproximadamente 17 veces mayor que un 0,33 % (p/v), mostró una reducción de aproximadamente un 64 % ($p < 0,00123$), lo que indica que el tratamiento con HA de control positivo también mostraba una eficacia ligeramente inferior que el tratamiento con rhHAPLN1, que mostraba una reducción de aproximadamente un 72 %.

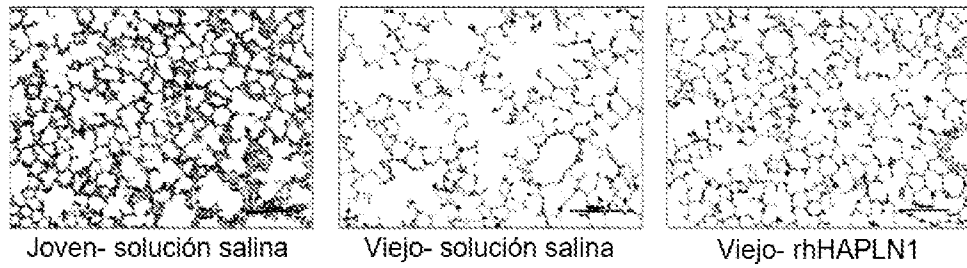
20 Una HAPLN1 recombinante de acuerdo con la presente divulgación puede tener efectos superiores de mejora del daño alveolar provocado por el envejecimiento o la reducción de elastina y, por tanto, puede usarse como una composición farmacéutica o una composición alimenticia funcional saludable para prevenir o tratar enfermedades pulmonares, tales como bronquitis crónica, asma, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc., que están provocadas por el envejecimiento o la reducción de elastina.

25 La composición tiene pocos efectos secundarios, en comparación con los agentes terapéuticos existentes para enfermedades pulmonares y, por tanto, puede prevenir o tratar de forma segura y eficaz las enfermedades pulmonares, que aumentan cada año junto con la tendencia global al envejecimiento.

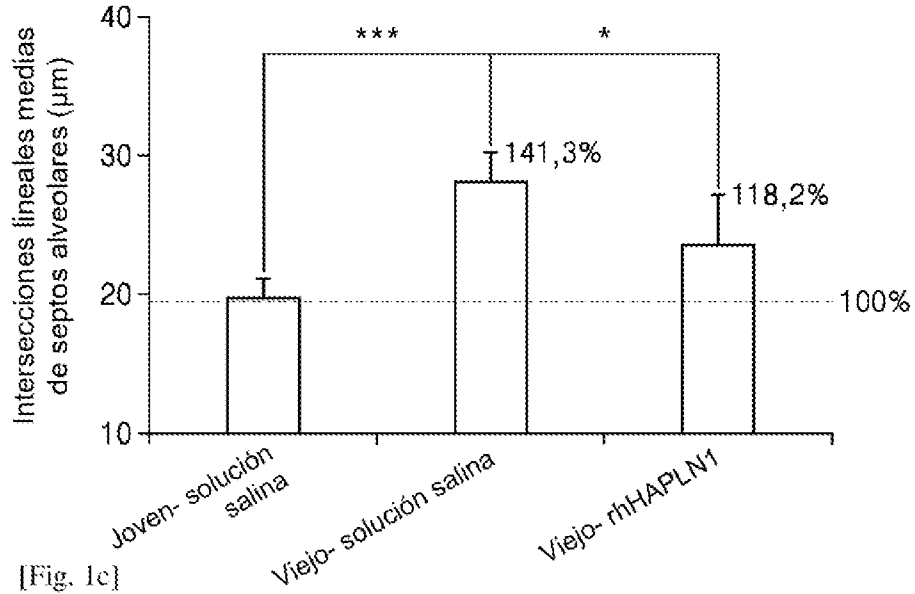
REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades pulmonares, que comprende la proteína HAPLN1 (proteína 1 de enlace de hialuronano y proteoglucano) como principio activo,
5 en donde las enfermedades pulmonares son una o más seleccionadas del grupo que consiste en bronquitis crónica, asma, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
2. La composición para el uso de la reivindicación 1,
10 en donde la proteína HAPLN1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1.
3. La composición para el uso de la reivindicación 1,
en donde la proteína HAPLN1 mejora los daños alveolares provocados por el envejecimiento o la reducción elástica.

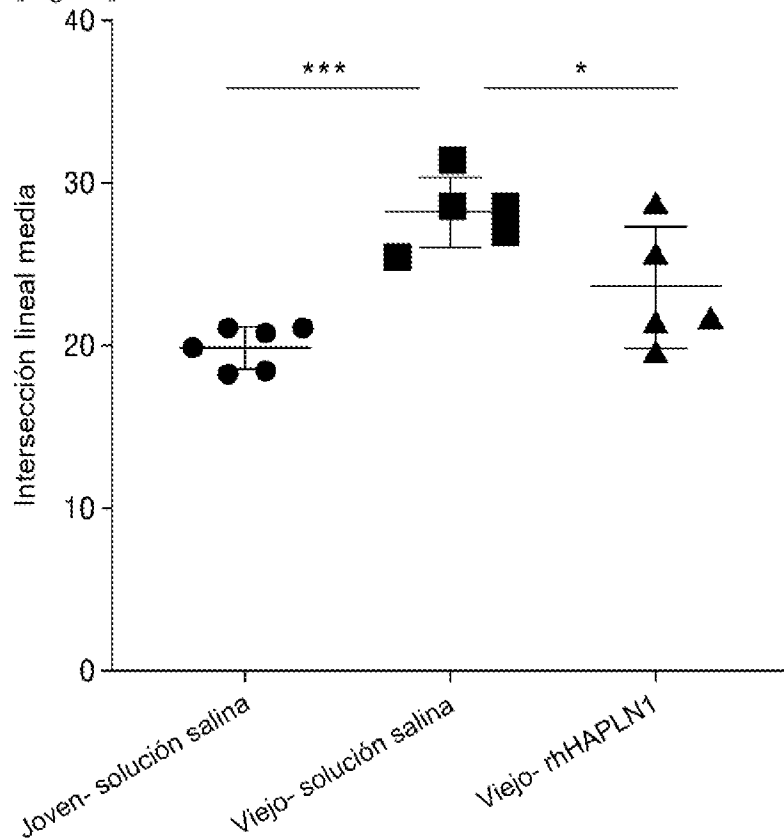
[Fig. 1a]



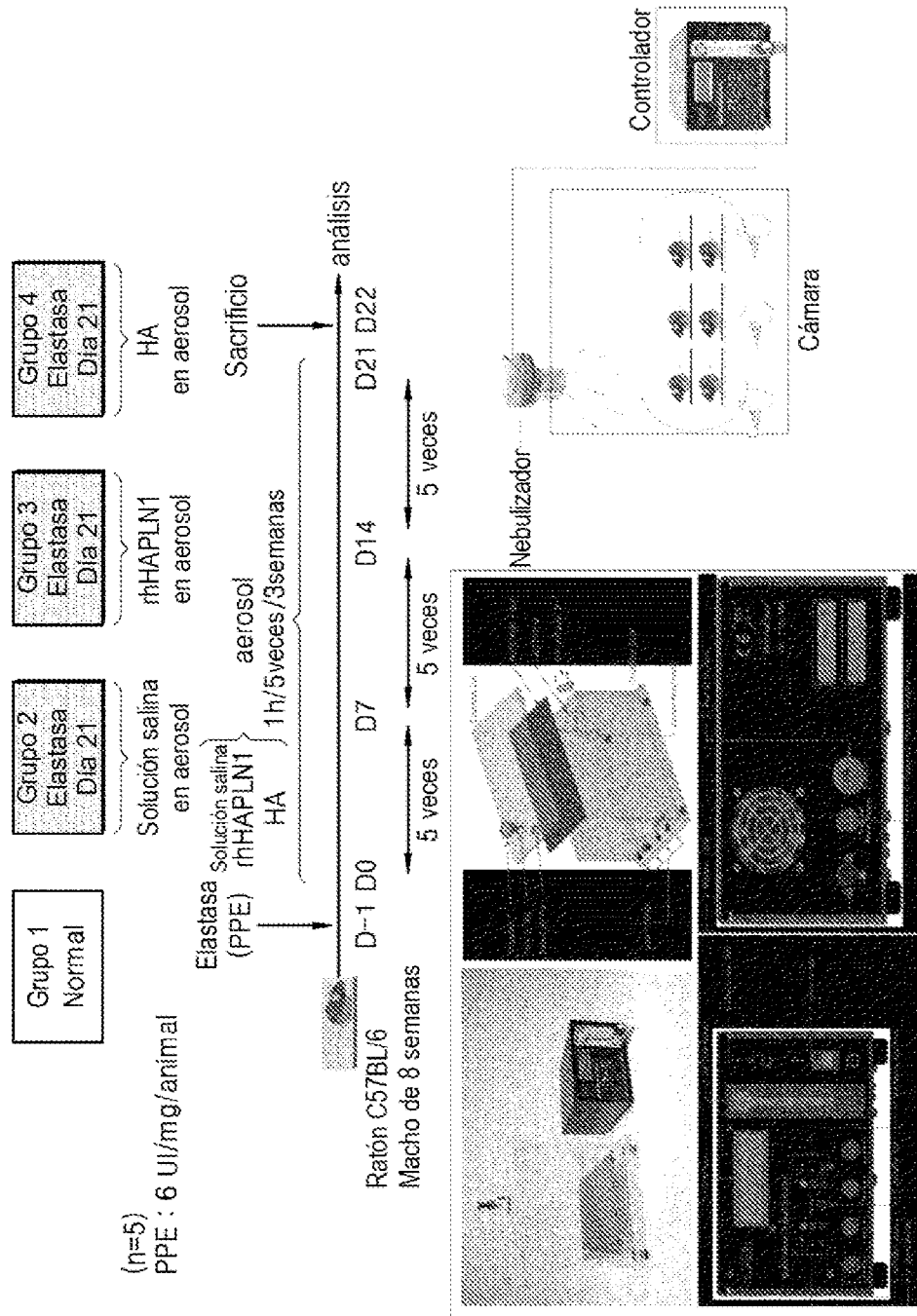
[Fig. 1b]



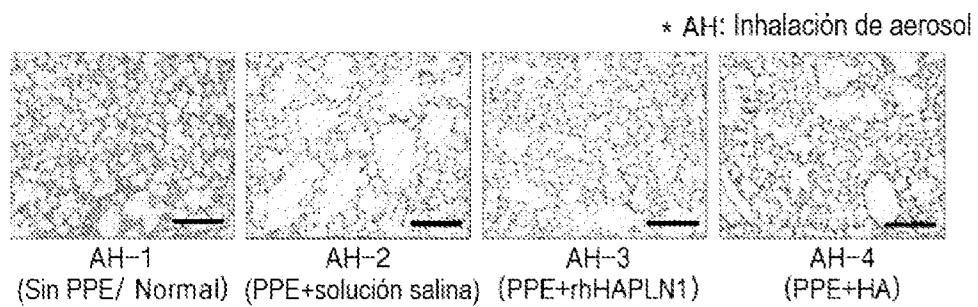
[Fig. 1c]



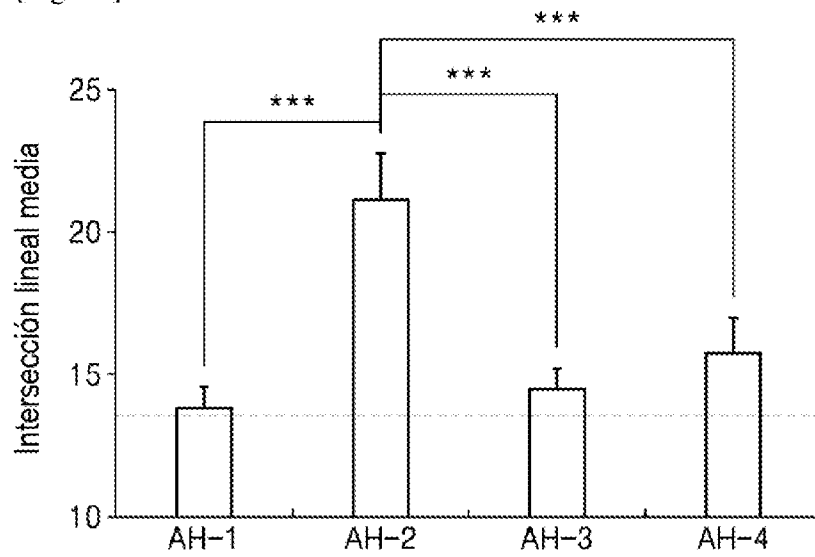
[Fig. 2]



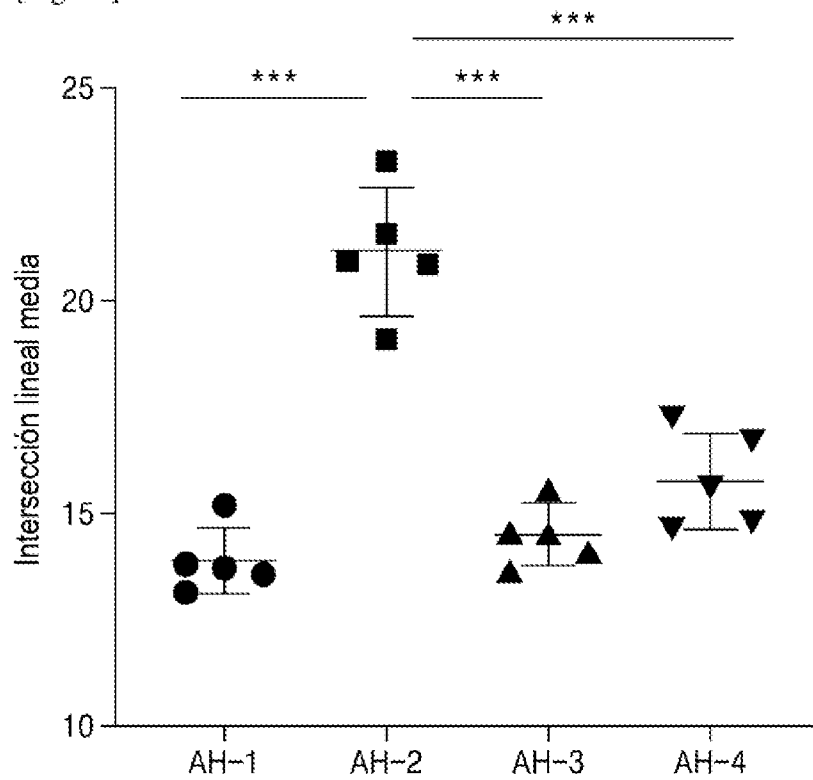
[Fig. 3a]



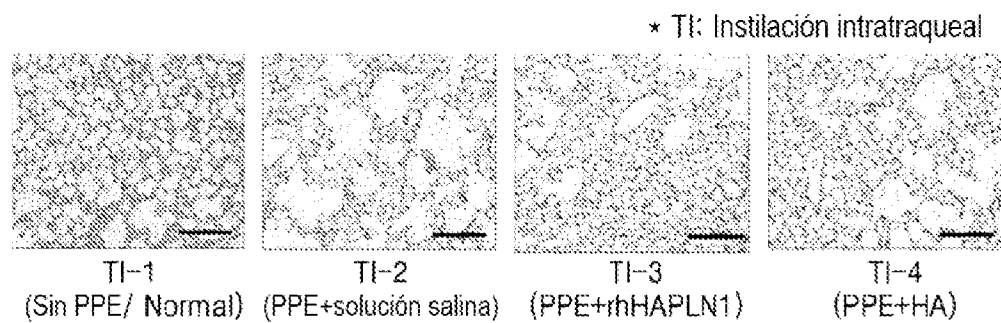
[Fig. 3b]



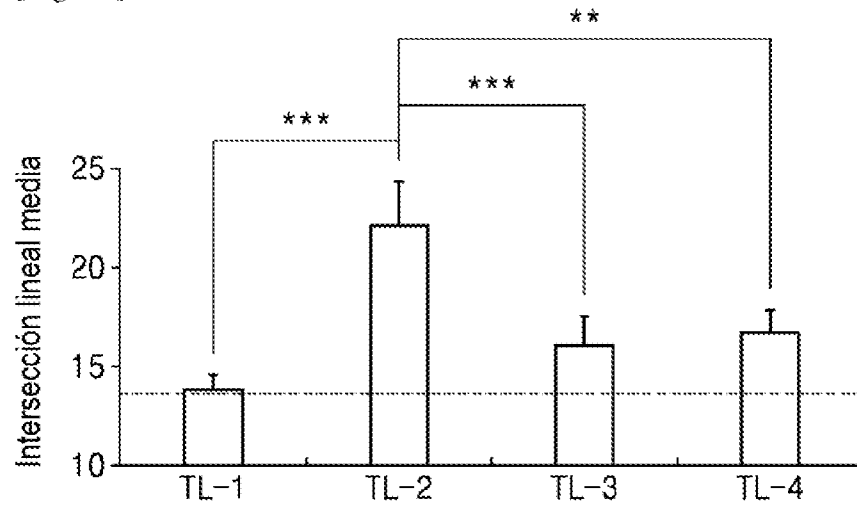
[Fig. 3c]



[Fig. 4a]



[Fig. 4b]



[Fig. 4c]

