

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 872 534**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/22 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2015** **PCT/US2015/052247**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016** **WO16049470**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2015** **E 15777810 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021** **EP 3197493**

54 Título: **Métodos para revertir la caquexia y prolongar la supervivencia que comprenden administrar un modulador de GDF15 y un agente anticanceroso**

30 Prioridad:

25.09.2014 US 201462055203 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2021

73 Titular/es:

AVEO PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
1 Broadway, 14th Floor
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

GYURIS, JENO;
LERNER, LORENA y
LIN, JIE

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 872 534 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para revertir la caquexia y prolongar la supervivencia que comprenden administrar un modulador de GDF15 y un agente anticanceroso

5

Antecedentes de la invención

Una gran mayoría de pacientes con cáncer avanzado experimentan una pérdida de peso progresiva asociada con anorexia, desnutrición, anemia, inflamación y supresión de funciones inmunitarias. En conjunto, esta serie de síntomas complejos e interrelacionados se ha descrito como síndrome de anorexia-caquexia por cáncer (CACS, por sus siglas en inglés). El CACS está asociado con la pérdida de masa muscular y grasa, disminución de la calidad de vida, respuesta reducida a las terapias contra el cáncer, aumento de la toxicidad del tratamiento y reducción de la supervivencia. (Véanse, por ejemplo, Thomas *et al.*, 2007, CLINICAL NUTRITION, 26:389-399; Tsai *et al.*, 2012, J CACHEXIA SARCOPENIA MUSCLE, 3:239-243). Asimismo, se ha demostrado que determinados tratamientos quimioterapéuticos utilizados para tratar diversos cánceres inducen o contribuyen a la caquexia. (Véase, p. ej., Damrauer *et al.*, 2008, BASIC APPLIED MYOLOGY, 18(5):139-148). En particular, sujetos tratados con terapias basadas en platino, tal como carboplatino y oxaliplatino, pueden experimentar caquexia limitada por la dosis, perjudicial y a veces mortal.

10

15

20

25

30

El factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF15) es un miembro de la superfamilia de proteínas del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), que comprende un gran grupo de proteínas multifuncionales que sirven como reguladores de la proliferación y diferenciación celular. Los miembros destacados de esta familia incluyen los TGF- β 1-5, activinas, proteínas morfogenéticas óseas (BMP, por sus siglas en inglés) que sirven como reguladores del hueso, cartílago y otros tipos de tejidos y otras proteínas implicadas en la regulación celular, tal como el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF) y la miostatina (también conocida como GDF-8). El GDF15 se aisló al principio de tejidos tales como la próstata y la placenta, y se le conoce con los nombres adicionales de citocina inhibidora de macrófagos 1 (o MIC1), proteína del gen 1 activada por AINE (o NAG1), proteína del gen 1 regulada por AINE (o NRG-1), TGF-beta placentario (o PTGFB), proteína morfogenética ósea placentaria (o PLAB) y factor de diferenciación de la próstata (o PDF).

Los anticuerpos monoclonales contra GDF15 se han reconocido como posibles agentes terapéuticos contra la caquexia. Véase, p. ej., la patente de los Estados Unidos N.º 8.192.735 y el documento WO 2014/100689.

Sumario de la invención

35

Los presentes inventores han descubierto que, entre otras cosas, la inhibición de GDF15 puede revertir la caquexia inducida por quimioterapia. Por consiguiente, la inhibición de GDF15 permite un tratamiento potenciado al reducir la caquexia limitante de la dosis causada por dichos agentes quimioterapéuticos. Los presentes inventores también han descubierto que la prevención y/o la reversión de la caquexia mediante la administración de un modulador de GDF15 es útil para el aumento de la supervivencia general en sujetos tratados con agentes anticancerosos. Adicionalmente, los inventores han descubierto que el tratamiento de la caquexia se puede integrar en regímenes de tratamiento contra el cáncer para aumentar el beneficio terapéutico.

40

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a al menos un agente quimioterapéutico contra el cáncer y al menos un anticuerpo anti-GDF15 o fragmento de unión a GDF15 del mismo para su uso en el aumento de la supervivencia general en un sujeto que tiene caquexia inducida por quimioterapia.

45

En determinadas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-GDF15 o el fragmento de unión a GDF15 del mismo y el agente quimioterapéutico anticanceroso prolonga la supervivencia media en una primera población de pacientes con caquexia inducida por quimioterapia en relación con una segunda población de pacientes con caquexia inducida por quimioterapia que no reciben el modulador de GDF15.

50

En determinadas realizaciones, el agente anticanceroso se selecciona del grupo que consiste en: capecitabina, gemcitabina, doxorubicina, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. En determinadas realizaciones, el modulador de GDF15 es un anticuerpo anti-GDF15, o un fragmento de unión a GDF15 del mismo.

55

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un gráfico que ilustra los efectos del tratamiento con el anticuerpo inhibidor de GDF15 sobre la supervivencia de ratones con tumores.

60

La figura 2 muestra un gráfico que ilustra los efectos del tratamiento combinado con cisplatino y un anticuerpo inhibidor de GDF15 sobre la caquexia inducida por quimioterapia en ratones.

La figura 3 muestra un gráfico que ilustra los efectos del tratamiento combinado con carboplatino y un anticuerpo inhibidor de GDF15 sobre la caquexia inducida por quimioterapia en ratones.

65

La figura 4 muestra un gráfico que ilustra los efectos del tratamiento combinado con oxaliplatino y un anticuerpo inhibidor de GDF15 sobre la caquexia inducida por quimioterapia en ratones.

5 Descripción detallada

I. Moduladores de GDF15

Como se usa en el presente documento, un "modulador de GDF15" se entiende que se refiere a un agente que reduce o inhibe la actividad de GDF15 o la actividad de la vía de GDF15, que puede ser el resultado de una expresión, cantidad, o actividad o función biológica reducidas, de GDF15 o de la vía de GDF15. Los moduladores o agentes moduladores de GDF15 útiles en la práctica de la invención pueden comprender un anticuerpo anti-GDF15, un anticuerpo antirreceptor de GDF15, miméticos o análogos solubles de GDF15 que evitan que GDF15 se una a su compañero de unión afin, un mimético o análogo del receptor de GDF15 soluble que evita que GDF15 se una a su compañero de unión afin. Agentes moduladores de GDF15 adicionales ilustrativos incluyen inhibidores de molécula pequeña de GDF15 o un receptor de GDF15, ácidos nucleicos de interferencia (por ejemplo, ARN de interferencia o ácidos nucleicos antisentido, tal como ADN o ARN antisentido) que interfieren con la expresión de GDF15 endógeno o un receptor afin.

Los anticuerpos contra GDF15, los fragmentos de unión a GDF15 del mismo y los métodos para su uso se han descrito en la patente de los Estados Unidos N.º 8.192.735; el documento WO 2014/100689 (correspondiente a la publicación de patente de los Estados Unidos N.º US 2014-0193427-A1); y las solicitudes de patentes internacionales números. PCT/US2015/036790 y PCT/US2015/036794.

El uso de un anticuerpo anti-GDF15 para revertir la pérdida de peso en ratones portadores de tumores se ha descrito en Heiko *et al.*, 2007, NATURE MEDICINE, 13(11): 1333-1340. En el documento WO 2005/099746 se ha descrito un agente inhibidor de GDF15 (MIC-1) para su uso en la modulación del apetito y/o la pérdida de peso corporal.

En una realización preferida, el agente modulador de GDF15 puede comprender un anticuerpo anti-GDF15, que es humanizado o humano. Como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "anticuerpo" se entiende que significa un anticuerpo intacto (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal intacto) o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, incluyendo un anticuerpo intacto o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo (*p.ej.*, un anticuerpo de presentación en fagos que incluye un anticuerpo completamente humano, un anticuerpo semisintético o un anticuerpo completamente sintético) que se ha optimizado, modificado por ingeniería o conjugado químicamente. Ejemplos de anticuerpos que se han optimizado son los anticuerpos madurados por afinidad. Ejemplos de anticuerpos que se han modificado por ingeniería son los anticuerpos optimizados para Fc y los anticuerpos multispecíficos (*p.ej.*, anticuerpos biespecíficos). Ejemplos de fragmentos de unión a antígeno incluyen Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, anticuerpos monocatenarios (*p.ej.*, scFv), minicuerpos y diacuerpos. Un anticuerpo conjugado con un residuo de toxina es un ejemplo de un anticuerpo conjugado químicamente.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo comprende: (a) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3} y (b) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en donde la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera definen juntas un único sitio de unión para la unión a GDF15 o a un receptor de GDF15. Las secuencias CDR_{H1}, CDR_{H2} y CDR_{H3} se interponen entre secuencias marco (FR, por sus siglas en inglés) de inmunoglobulinas. En determinadas realizaciones diferentes, el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3} y (b) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la región variable de cadena ligera de IgG y la región variable de cadena pesada de IgG definen juntas un único sitio de unión para la unión a GDF15 o a un receptor de GDF15. Las secuencias CDR_{L1}, CDR_{L2} y CDR_{L3} se interponen entre secuencias FR de inmunoglobulinas. En determinadas realizaciones diferentes, el anticuerpo comprende: (a) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3} y (b) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}, en donde la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera definen juntas un único sitio de unión para la unión a GDF15 o a un receptor de GDF15. Se describen anticuerpos anti-GDF15 ilustrativos, por ejemplo, en la publicación de patente de los Estados Unidos n.º US 2014-0193427-A1.

Los anticuerpos anti-GDF15 ilustrativos útiles en los métodos y composiciones de la invención pueden, por ejemplo, incluir una región variable de cadena pesada que comprenda uno cualquiera de los nueve conjuntos de secuencias de las regiones CDR_{H1}, CDR_{H2} y CDR_{H3} expuestas en la tabla 1 a continuación.

TABLA 1

	CDR _{H1}	CDR _{H2}	CDR _{H3}
1	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 4)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
2	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 5)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)

(continuación)

	CDRH1	CDRH2	CDRH3
3	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPYNHLIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 6)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
4	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGLIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 7)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
5	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGLIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 8)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
6	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPYNHLIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 9)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
7	TYGMGVS (SEQ ID NO: 2)	HIYWDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO: 10)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 14)
8	TYGMGVS (SEQ ID NO: 2)	HIYWDDDKRYNPSLKT (SEQ ID NO: 11)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 14)
9	TYGMGVG (SEQ ID NO: 3)	DIW-WDDDKYYNPSLKS (SEQ ID NO: 12)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 15)

Los anticuerpos anti-GDF15 ilustrativos útiles en los métodos y composiciones de la invención pueden, por ejemplo, incluir una región variable de cadena pesada que comprenda uno cualquiera de los cuatro conjuntos de secuencias de las regiones CDR_{L1}, CDR_{L2} y CDR_{L3} expuestas en la tabla 2 a continuación.

5

TABLA 2

	CDRL ₁	CDRL ₂	CDRL ₃
1	RTSENLHNYLA (SEQ ID NO: 16)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 18)	QHFWSSPYT (SEQ ID NO: 21)
2	RTSENLHNYLA (SEQ ID NO: 16)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 18)	QHFWSDPYT (SEQ ID NO: 22)
3	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 17)	SASYRYS (SEQ ID NO: 19)	QQYNNYPLT (SEQ ID NO: 23)
4	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 17)	SPSYRYS (SEQ ID NO: 20)	QQYNSYPHT (SEQ ID NO: 24)

Anticuerpos anti-GDF15 ilustrativos útiles en la práctica de la invención se describen en la publicación de patente de los Estados Unidos N.º US 2014-0193427-A1, que incluyen 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11, 17B11, así como formas humanas o humanizadas de los mismos. En determinadas realizaciones, los anticuerpos divulgados en el presente documento (p. ej., 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11, o formas humanizadas de los mismos) se utilizan para aumentar la supervivencia general en un sujeto que tiene caquexia inducida por quimioterapia, en donde la administración del anticuerpo y del agente anticanceroso quimioterapéutico prolonga la supervivencia media en una primera población de pacientes con síndrome de anorexia-caquexia por cáncer en relación con una segunda población de pacientes con síndrome de anorexia-caquexia por cáncer que no reciben el modulador de GDF15.

10

15

En una realización preferida, un anticuerpo anti-GDF15 útil en la práctica de la invención se denomina 01G06 en el documento US 2014/0193427. Las formas humanizadas del anticuerpo 01G06 se enumeran a continuación junto con las secuencias de aminoácidos de sus correspondientes regiones variables de cadena pesada y ligera. Anticuerpos anti-GDF15 humanizados ilustrativos incluyen: Hu01G06-1; Hu01G06-46; Hu01G06-52; Hu01G06-100; Hu01G06-101; Hu01G06-102; Hu01G06-103; Hu01G06-104; Hu01G06-105; Hu01G06-106; Hu01G06-107; Hu01G06-108; Hu01G06-109; Hu01G06-110; Hu01G06-111; Hu01G06-112; Hu01G06-113; Hu01G06-114; Hu01G06-122; Hu01G06-127; Hu01G06-135; Hu01G06-138; Hu01G06-146; Hu06C11-1; Hu06C11-27; Hu06C11-30; Hu14F11-1; Hu14F11-23; Hu14F11-24; Hu14F11-39; y Hu14F11-47. Las secuencias de aminoácidos para la cadena pesada y la cadena ligera para cada uno de los anticuerpos mencionados anteriormente se exponen a continuación en la tabla 3.

20

25

TABLA 3

Nombre del anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada
01G06 (murino)	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 37
Hu01G06-1	SEQ ID NO: 26	SEQ ID NO: 38
Hu01 G06-46	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 39
Hu01G06-52	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 40
Hu01 G06-100	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 41
Hu01G06-101	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 42
Hu01 G06-102	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 43

(continuación)

Nombre del anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada
Hu01G06-103	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 44
Hu01 G06-104	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 45
Hu01G06-105	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 41
Hu01 G06-106	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 42
Hu01 G06-107	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 43
Hu01 G06-108	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 44
Hu01 G06-109	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 45
Hu01G06-110	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 41
Hu01G06-111	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 42
Hu01G06-112	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 43
Hu01 G06-113	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 44
Hu01G06-114	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 45
Hu01G06-122	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 46
Hu01G06-127	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 47
Hu01G06-135	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 48
Hu01G06-138	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 49
Hu01 G06-146	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 49
06C11 (murino)	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 50
Hu06C11-1	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 38
Hu06C11-27	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 51
Hu06C11-30	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 52
14F11 (murino)	SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 53
Hu14F11-1	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 54
Hu14F11-23	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 55
Hu14F11-24	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 54
Hu14F11-39	SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 56
Hu14F11-47	SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 57

Se entiende que los anticuerpos descritos en el presente documento pueden diseñarse, probarse y formularse utilizando técnicas conocidas en la técnica.

5 SEQ ID NO: 25

```

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrtsenlh nylawyqqkq gkspqllvyd aktladgvps
61 rfsgsgsgtq yslkinslqp edfgsyycqh fwsspytfgg gtleikrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec

```

ES 2 872 534 T3

SEQ ID NO: 26

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrtsenlh nylawyqqkq gkspqllvyd aktladgvps
61 rfsgsgsgtq yslkinslqp edfgsyycqh fwsspytfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO: 27

5 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspkllvyd aktladgvps
61 rfsgsgsgtd ytltiisslqp edfatyyqcqh fwsspytfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO: 29

10 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkapklli yd aktladgvps
61 rfsgsgsgtd ytltiisslqp edfatyyqcqh fwsspytfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO: 28

15 1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspklli yd aktladgvps
61 rfsgsgsgtd ytltiisslqp edfatyyqcqh fwsspytfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO: 32

20 1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnv g tnvawfqqkp gqspkaliys asyrysgvpd
61 rftgsgsgtd ftiltinvqs edlaeyfcq q ynnypltfga gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO: 33

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasqnv g tnvawfqqkp gkapksliys asyrysgvps
61 rfsgsgsgtd ftiltiisslqp edfatyycq q ynnypltfga gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO: 35

25 1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnv g tnvawyqqkp gqspkaliys psyrysgvpd
61 rftgsgsgtd ftiltinvqs edlaeyfcq q ynsyphtfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

ES 2 872 534 T3

SEQ ID NO: 36

```
1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasqnvq tnvawfqqkp gkspkaliys psyrysgvps
61 rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyfcqg ynsyphtfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksf n rgec
```

SEQ ID NO: 37

```
1 evllqqsgpe lvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewigq inpnnggiff
61 nqkfkgratl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycarea ittvgamdyw gqgtsvtvss
121 akttpsvvyp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt wnsqslssgv htftpavlqsd
181 lytlsssvtv psstwpsetv tcnvahpass tkvdckivpr dcgckpcict vpevssvfif
241 ppkpkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve vhtaqtqpre eqfnstfrsv
5 301 selpimhqdw lngkefkcrv nsaaftpapie ktisktkgrp kapqvvtipp pkeqmakdkv
361 sltcmtdff peditvewqw ngqpaenykn tqpimtdgs yfvysklvq ksnweagntf
421 tcsvlheglh nhhtekslsh spgk
```

SEQ ID NO: 30

```
1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspklli yd aktladgvps
61 rfsgsgsgtd ytltisslqp edfatyyqch fwsdpytfqg gtleikrtv aapsvfifpp
10 121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqwk v dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksf n rgec
```

SEQ ID NO: 38

```
1 evllqqsgpe lvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewigq inpnnggiff
61 nqkfkgratl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycarea ittvgamdyw gqgtsvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsqaltsgv htftpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnvhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvds hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsna lpapiektis kakgpprepq vytlppsree
15 361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslspsgk
```

SEQ ID NO: 39

```
1 qvqlvqsgae vkkpgasvk v sckasgytft dynmdwvrqa pgkslewigq inpnnggiff
61 nqkfkgratl tvdtstntay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgltltvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsqaltsgv htftpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnvhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvds hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsna lpapiektis kakgpprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
20 421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslspsgk
```

ES 2 872 534 T3

SEQ ID NO: 40

```

1  qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgkslewigq inpnnggiff
61 nqkfkgratl tvdkstntay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

SEQ ID NO: 41

```

1  qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnnggiff
61 nqkfkgrvlt ttdtststay melrslr sdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
5  301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

SEQ ID NO: 43

```

1  qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmqg inpnnggiff
61 nqkfkgrvlt ttdtststay melrslr sdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
10 361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

SEQ ID NO: 42

```

1  qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnnggiff
61 nqkfkgrvlt ttdtststay melrslr sdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
15 421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

SEQ ID NO: 44

```

1  qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnnggiff
61 nqkfkgrvlt tadkststay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
20 421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

SEQ ID NO: 45

```

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnnggiff
61 nqkfqgrvtl tadkststay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavllqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

SEQ ID NO: 46

```

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmqg inpynhliff
61 nqkfqgrvtl ttdtststay melrslr sdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavllqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

5

SEQ ID NO: 47

```

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmqg inpnngliff
61 nqkfqgrvtl ttdtststay melrslr sdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavllqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

10

SEQ ID NO: 48

```

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnngliff
61 nqkfkggrvtl tadkststay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavllqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

15

SEQ ID NO: 49

```

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg inpynhliff
61 nqkfkggrvtl tadkststay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavllqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

20

SEQ ID NO: 38

1 evllqqsgpe lvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewigq inpnnggiff
 61 nqkfkqkatl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycaarea ittvgamdyw gqgtsvtvss
 121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavllqss
 181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
 241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
 301 styrvsvlt vlhqdwlngk eyckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
 361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
 421 qgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO: 51

1 qvtlkesgpa lvkptqtltl tctfsgfsln tygmvgswir qppgkalewl ahiywdddkr
 61 ynpslksrllt iskdtksknqv vltitnvdvp dtavyycaqr gyddywgywg qgtlvtissa
 121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
 181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcp cpapellggp
 241 svflfppkpk dtlmisrtp vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhna tkpreeqyns
 301 tyrvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkal papiektisk akqgprepqv ytlppsreem
 361 tknqvsltcl vkgyfypsdi vewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
 421 qgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO: 52

1 qvtlkesgpt lvkptqtltl tctfsgfsln tygmvgswir qppgkglewl ahiywdddkr
 61 ynpslksrllt itkdtksknqv vltitnmdpv dtatyycaqr gyddywgywg qgtlvtvssa

121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
 181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcp cpapellggp
 241 svflfppkpk dtlmisrtp vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhna tkpreeqyns
 301 tyrvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkal papiektisk akqgprepqv ytlppsreem
 361 tknqvsltcl vkgyfypsdi vewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
 421 qgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO: 54

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsl tcsfsgfsls tygmvgswir qpsgkglewl adiwdddky
 61 ynpslksrllt iskdtssnev flkiaivdta dtatyycaqr ghysamdywg qgtsvtvssa
 121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
 181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcp cpapellggp
 241 svflfppkpk dtlmisrtp vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhna tkpreeqyns
 301 tyrvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkal papiektisk akqgprepqv ytlppsreem
 361 tknqvsltcl vkgyfypsdi vewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
 421 qgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO: 55

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsl tcsfsgfsln tygmvgswir qpsgkglewl ahiywdddkr
 61 ynpslksrllt iskdtssnev flkitsvdtatyycaqr gyddywgywg qgtlvtisaa
 121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
 181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcp cpapellggp
 241 svflfppkpk dtlmisrtp vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhna tkpreeqyns
 301 tyrvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkal papiektisk akqgprepqv ytlppsreem
 361 tknqvsltcl vkgyfypsdi vewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
 421 qgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

ES 2 872 534 T3

SEQ ID NO: 56

```

1 qitlkesgpt lvkptqtltl tctfsgfsls tygmvgvwir qppgkalewl adiwddddky
61 ynpslksrilt itkdtstknqv vltmtnmddpv dtatyycarr ghysamdywg qgtltvtvssa
121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp cpapellggp
241 svflfppkpk dtlmisrtpe vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak tkpreeqyns
301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkal papiektisk akggpprepqv ytlppsreem
361 tknqvsltcl vkgfypsdiawewesnggpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
421 nvfscsvm healhnhytq kslslspgk

```

SEQ ID NO: 57

```

1 qvtlkesgpa lvkptqtltl tctfsgfsls tygmvgvwir qppgkalewl adiwddddky
61 ynpslksrilt iskdtstknqv vltmtnmddpv dtavyycarr ghysamdywg qgtltvtvssa
121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp cpapellggp
241 svflfppkpk dtlmisrtpe vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak tkpreeqyns
301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkal papiektisk akggpprepqv ytlppsreem
361 tknqvsltcl vkgfypsdiawewesnggpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
421 qgnvfscsvm healhnhytq kslslspgk

```

5

SEQ ID NO: 50

```

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsl tcsfsgfsln tygmgvswir qpsgkglewl ahiywdddkr

```

```

61 ynpslksrilt iskdasnrv flkitsvdtatatyycagr gyddywgywg qgtltvtisaa
121 kttppsuypl apgsaaqtns mvtlgclvkg yfpepvtvtw nsgslssgvh tfpavlqsdsl
181 ytlsssvtvp sstwpsetvt cnvahpasst kvdkkivprd cgckpcictv pevssvfifp
241 pkpkdvltit ltpkvctcvv diskddpevq fswfvdddev htaqtqpree qfnstfrsvs
301 elpimhqdw ngkefkcrvn saafpapiektisktkgrp apqvytippp keqmakdkvs
361 ltcmitdffp editvewqwn gqpaenyknt qpimtdgtsy fvysklvqk snweagntft
421 csvlheglhn hhtekslshs pgk

```

10

SEQ ID NO: 31

```

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvgtnvawfqqkp qqspkaliys asyrysgvpd
61 rftgsgsgtd filtisnvqs edlaeyfcqq ynnyppltfga gtklelkrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn r nec

```

15

SEQ ID NO: 53

```

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsl tcsfsgfsls tygmvgvwir qpsgkglewl adiwddddky
61 ynpslksrilt iskdtssnev flkiaivdtatatyycarr ghysamdywg qgtsvtvssa
121 kttppsuypl apgsaaqtns mvtlgclvkg yfpepvtvtw nsgslssgvh tfpavlqsdsl
181 ytlsssvtvp sstwpsetvt cnvahpasst kvdkkivprd cgckpcictv pevssvfifp
241 pkpkdvltit ltpkvctcvv diskddpevq fswfvdddev htaqtqpree qfnstfrsvs
301 elpimhqdw ngkefkcrvn saafpapiektisktkgrp apqvytippp keqmakdkvs
361 ltcmitdffp editvewqwn gqpaenyknt qpimtdgtsy fvysklvqk snweagntft
421 csvlheglhn hhtekslshs pgk

```

20

SEQ ID NO: 34

```

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvgtnvawyqqkp qqspkaliys psyrysgvpd
61 rftgsgsgtd ftltisnvqs edlaeyfcqq ynsyphtfgg gtklemkrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn r nec

```

El anticuerpo puede ser un anticuerpo neutralizante, que reduce la actividad de GDF15. Por ejemplo, el anticuerpo puede reducir la actividad de GDF15 en un ensayo *in vivo* (véase, p. ej., Johnen *et al.*, 2007, NATURE MEDICINE 13:1333-1340) en al menos un 10 %, preferentemente un 20 %, 30 % o 40 %, y más preferentemente al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 80 % o 90 % de GDF15 en comparación con la actividad de GDF15 medida en el mismo ensayo en las mismas condiciones en ausencia del anticuerpo. El anticuerpo puede reducir o inhibir selectiva y/o significativamente la unión de GDF15 a su receptor endógeno. Como se usa en el presente documento, se entiende que la expresión "reduce o inhibe significativamente la unión" de GDF15 a su receptor significa que el anticuerpo inhibe la unión de GDF15 con una potencia o porcentaje de inhibición que mide al menos un 10 %, preferentemente un 20 %, 30 % o 40 %, y más preferentemente al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 80 % o 90 % de GDF15 [nivel/actividad en suero] en ausencia de dicho anticuerpo. La unión se puede medir usando un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) directo o sándwich, como se describen, p. ej., en Tsai *et al.*, 2013, PLOS ONE, 8:e55174. Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "selectivamente" en el contexto de un anticuerpo que se une a GDF15 o al receptor de GDF15 significa que el anticuerpo se une a GDF15 o a un receptor de GDF15 con una afinidad de unión que es al menos dos, tres, cuatro, cinco o diez veces mayor que el de una proteína funcionalmente no relacionada u otro miembro de la superfamilia TGF- β o un receptor de un miembro de la superfamilia de TGF- β .

Se conocen en la técnica métodos para reducir o eliminar la antigenicidad de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos. Cuando los anticuerpos se van a administrar a un ser humano, los anticuerpos preferentemente están "humanizados" para reducir o eliminar la antigenicidad en seres humanos. Preferentemente, cada anticuerpo humanizado tiene la misma o sustancialmente la misma afinidad por el antígeno que el anticuerpo de ratón no humanizado del que procede.

En un enfoque de humanización, se crean proteínas quiméricas en las que las regiones constantes de inmunoglobulina de ratón se reemplazan con regiones constantes de inmunoglobulina humana. Véanse, p. ej., Morrison *et al.*, 1984, PROC. NAT. ACAD. SCI. 81:6851-6855, Neuberger *et al.*, 1984, NATURE 312:604-608; las patentes de los Estados Unidos N.º 6.893.625 (Robinson); 5.500.362 (Robinson); y 4.816.567 (Cabilly).

En un enfoque conocido como injerto de CDR, las CDR de las regiones variables de cadena ligera y pesada se injertan en regiones marco de otra especie. Por ejemplo, las CDR murinas se pueden injertar en FR humanas. En algunas realizaciones, las CDR de las regiones variables de cadena ligera y pesada de un anticuerpo anti-GDF 15 se injertan en FR humanas o FR consenso humanas. Para crear FR consenso humanas, se alinean FR de varias secuencias de aminoácidos de cadena pesada o cadena ligera humanas para identificar una secuencia de aminoácidos consenso. El injerto de CDR se describe en las patentes de los Estados Unidos N.º 7.022.500 (Queen); 6.982.321 (Winter); 6.180.370 (Queen); 6.054.297 (Carter); 5.693.762 (Queen); 5.859.205 (Adair); 5.693.761 (Queen); 5.565.332 (Hoogenboom); 5.585.089 (Queen); 5.530.101 (Queen); Jones *et al.*, 1986, NATURE 321: 522-525; Riechmann *et al.*, 1988, NATURE 332: 323-327; Verhoeyen *et al.*, 1988, SCIENCE 239: 1534-1536; y Winter, 1998, FEBS LETT 430: 92-94.

En un enfoque llamado "SUPERHUMANIZATION™", las secuencias de CDR humanas se eligen de genes de la línea germinal humana, basándose en la similitud estructural de las CDR humanas con las del anticuerpo de ratón a humanizar. Véanse, p. ej., la Patente de los Estados Unidos n.º 6.881.557 (Foote); y Tan *et al.*, 2002, J. IMMUNOL. 169:1119-1125.

Otros métodos para reducir la inmunogenicidad incluyen "reformación", "hiperquimerización", y "rechapado/modificación de la superficie". Véanse, p. ej., Vaswami *et al.*, 1998, ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA, & IMMUNOL. 81:105; Roguska *et al.*, 1996, PROT. ENGINEER 9:895-904; y la patente de los Estados Unidos N.º 6.072.035 (Hardman). En el enfoque de rechapado/modificación de la superficie, los restos de aminoácidos accesibles a la superficie en el anticuerpo murino se reemplazan por restos de aminoácidos que se encuentran con mayor frecuencia en las mismas posiciones en un anticuerpo humano. Este tipo de modificación de la superficie de anticuerpos se describe, p. ej., en la patente de los Estados Unidos N.º 5.639.641 (Pedersen).

Otro enfoque para convertir un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para uso médico en seres humanos se conoce como tecnología ACTIVMAB™ (Vaccinex, Inc., Rochester, NY), que implica un vector basado en el virus vaccinia para expresar anticuerpos en células de mamífero. Se dice que se producen altos niveles de diversidad combinatoria de cadenas ligeras y pesadas de IgG. Véanse, p. ej., las patentes de los Estados Unidos N.º 6.706.477 (Zauderer); 6.800.442 (Zauderer); y 6.872.518 (Zauderer).

Otro enfoque para convertir un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para su uso en seres humanos es la tecnología practicada comercialmente por KaloBios Pharmaceuticals, Inc. (Palo Alto, CA). Esta tecnología implica el uso de una biblioteca de "aceptadores" humanos patentada para producir una biblioteca "centrada en epítomos" para la selección de anticuerpos.

Otro enfoque para modificar un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para su uso médico en seres humanos es la tecnología HUMAN ENGINEERING™, que se pone en práctica comercialmente por XOMA (US) LLC. Véanse, p. ej., la publicación PCT N.º WO 93/11794 y las patentes de los Estados Unidos N.º 5.766.886 (Studnicka); 5.770.196 (Studnicka); 5.821.123 (Studnicka); y 5.869.619 (Studnicka).

Cualquier enfoque adecuado, incluyendo cualquiera de los enfoques anteriores, puede usarse para reducir o eliminar la inmunogenicidad humana de un anticuerpo.

- 5 Además, es posible crear anticuerpos completamente humanos en ratones. Se pueden preparar mAb completamente humanos que carezcan de secuencias no humanas a partir de ratones transgénicos con inmunoglobulinas humanas mediante las técnicas a las que se hace referencia en, p. ej., Lonberg *et al.*, NATURE 368:856-859, 1994; Fishwild *et al.*, NATURE BIOTECHNOLOGY 14:845-851, 1996; y Mendez *et al.*, NATURE GENETICS 15:146-156, 1997. Los mAb completamente humanos también se pueden preparar y optimizar a partir de bibliotecas de presentación en fagos
10 mediante técnicas a las que se hace referencia en, p. ej., Knappik *et al.*, J. MOL. BIOL. 296:57-86, 2000; y Krebs *et al.*, J. Immunol. Meth. 254:67-84 2001).

- Se contempla que las variantes y derivados de GDF15 que actúan como señuelos pueden ser útiles en la práctica de la invención. Por ejemplo, a través del análisis de eliminaciones, puede ser posible identificar fragmentos biológicamente activos más pequeños de GDF15 que compiten con GDF15 endógeno por su receptor afín. De manera similar, es posible crear fragmentos solubles biológicamente activos del receptor de GDF15 que compiten con el receptor de GDF15 endógeno por el GDF disponible. Por ejemplo, "fragmentos biológicamente activos" incluyen, pero sin limitación, fragmentos de un GDF15 (u homólogo) de origen natural o un receptor (u homólogo) de GDF15 que compiten con GDF15 endógeno o con un receptor de GDF15 endógeno, respectivamente, para unirse a un compañero de unión afín (*p.ej.*, receptor de GDF15 o GDF15, respectivamente).
15
20

- Se contempla que los ácidos nucleicos antisentido (ADN y ARN) y los pequeños ácidos nucleicos de interferencia (*p.ej.*, ARNip) se pueden diseñar y usar utilizando técnicas conocidas en la técnica. ARNip Inhibidores de GDF15 incluyen ARNip de Santa Cruz Biotech (número de catálogo sc-39799, dirigidos a GDF15 de ratón; y número de catálogo sc-39798, que se dirige a GDF15 humano), ARNip de Life Technologies (números de catálogo AM16708, 4392420 y 1299001, dirigidos a GDF15 humano; y los números de catálogo 1320001 y 4390771, dirigidos a GDF15 de ratón; y los números de catálogo 1330001 y 4390771, dirigidos a GDF15 de rata), ARNip de Fisher Scientific (número de catálogo NC0683807, dirigidos a GDF15 humano), ARNip de Origene (número de catálogo SR306321, dirigidos a GDF15 humano), ARNip de amsbio (número de catálogo SR509800, dirigidos a GDF15 de rata), ARNip de Dharmacon (incluyendo el número de catálogo D-019875-02, dirigidos a GDF15 humano), ARNip de Sigma-Aldrich (número de catálogo EHU052901, dirigidos a GDF15 humano) y ARNip descritos en Kim *et al.*, 2005, MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, 4:487-493, Chang *et al.*, 2007, MOL. CANCER THERAPEUTICS, 6:2271-2279 y Boyle *et al.*, 2009, J. INVEST. DERMATOL., 129:383-391.
25
30

35 II. Formulación y suministro de moduladores de GDF15

- Se pueden formular composiciones farmacéuticas que contienen moduladores de GDF15, tales como las divulgadas en el presente documento, en formas de dosificación o unidades de dosificación usando técnicas de formulación convencionales. Sin embargo, la composición farmacéutica debe estar formulada para que sea compatible con su vía de administración prevista.
40

- Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar a un sujeto a través de cualquier vía, incluyendo, pero sin limitación, intravenosa (*p. ej.*, mediante bombas de infusión), intraperitoneal, intraocular, intraarterial, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transdérmica, transpleural, intraarterial, tópica, inhalatoria (*p.ej.*, como nebulizaciones de aerosoles), mucosa (por ejemplo, a través de la mucosa nasal), subcutánea, transdérmica, gastrointestinal, intrarticular, intracistémica, intraventricular, rectal (es decir, a través de supositorio), vaginal (es decir, a través de pesario), intracraneal, intrauretral, intrahepática e intratumoral. Las composiciones pueden administrarse sistémicamente (por ejemplo, mediante inyección intravenosa). Las composiciones se pueden administrar localmente (por ejemplo, mediante inyección intraarterial o intraocular). Una vía de administración preferida para los moduladores de GDF15, tal como un anticuerpo, es a través de infusión intravenosa.
45
50

- Pueden prepararse formulaciones útiles mediante métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, véase REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18ª ed. (Mack Publishing Company, 1990). Los componentes de la formulación adecuados para la administración parenteral incluyen un diluyente estéril, tal como agua para inyección bacteriostática, solución salina fisiológica, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como EDTA; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El transportador debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a microorganismos. El anticuerpo puede liofilizarse y reconstituirse después en solución salina tamponada, en el momento de la administración.
55
60

- Para uso terapéutico, un anticuerpo se combina preferentemente con un transportador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "transportador farmacéuticamente aceptable" significa tampones, transportadores y excipientes adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin
65

excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. El transportador o transportadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de las formulaciones y no ser perjudicial para el receptor. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen tampones, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas son estériles. La esterilización se puede lograr, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición está liofilizada, la esterilización por filtro se puede realizar antes o después de la liofilización y reconstitución.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de componente activo está en el intervalo de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg, p. ej., 1 mg/kg a 100 mg/kg, 1 mg/kg a 10 mg/kg. La cantidad administrada dependerá de variables tales como el tipo y extensión de la enfermedad o indicación a tratar, el estado de salud general del paciente, la potencia *in vivo* del anticuerpo, la formulación y la vía de administración. La dosis inicial se puede aumentar más allá del nivel superior para alcanzar rápidamente el nivel deseado en sangre o en tejido. Como alternativa, la dosis inicial puede ser menor que la óptima y la dosis diaria puede incrementarse progresivamente durante el curso del tratamiento. La dosificación en seres humanos se puede optimizar, p. ej., en un estudio de aumento de dosis de fase I convencional diseñado para ir de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg. La frecuencia de dosificación puede variar, dependiendo de factores tales como la vía de administración, cantidad de dosis, semivida en suero del anticuerpo y la enfermedad que se está tratando. Las frecuencias de dosificación ilustrativas son una vez al día, una vez por semana y una vez cada dos semanas.

La cantidad óptima eficaz de las composiciones se puede determinar empíricamente y dependerá del tipo y la gravedad de la enfermedad, de la vía de administración, de la progresión de la enfermedad y salud, de la masa y área corporal del sujeto. Dichas determinaciones están en la habilidad de un experto en la materia. Ejemplos de dosis de moléculas moduladoras de GDF15 que pueden usarse para los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o dentro de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, o dentro de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o dentro de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Por ejemplo, cuando se administra por vía subcutánea, la composición se puede administrar en intervalos bajos de microgramos, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0,1 µg/kg o menos, aproximadamente 0,05 µg/kg o menos, o 0,01 µg/kg o menos.

La cantidad de moduladores de GDF15 administrados a un sujeto puede ser de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg por dosis, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 200 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 300 µg a aproximadamente 500 µg, aproximadamente 500 µg a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg o de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg por dosis. El modulador de GDF15 se puede administrar en una dosis de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0,035 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1 mg o se puede administrar de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,8 mg del modulador de GDF15. Puede administrarse localmente una dosis de 0,5 mg de modulador de GDF15. Una dosis de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 0,15 mg a aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 1 mg, o de se puede administrar localmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,8 mg de modulador de GDF15.

Las composiciones de moduladores de GDF15 pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Las composiciones también se pueden administrar con menos frecuencia que a diario, por ejemplo, seis veces a la semana, cinco veces a la semana, cuatro veces a la semana, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses o una vez cada seis meses. Las composiciones también se pueden administrar en una formulación de liberación sostenida, tal como en un implante que libera gradualmente la composición para su uso durante un período de tiempo y que permite que la composición se administre con menos frecuencia, tal como una vez al mes, una vez cada 2-6 meses, una vez al año, o incluso una sola administración. Los dispositivos de liberación sostenida (tal como gránulos, nanopartículas, micropartículas, nanoesferas, microesferas y similares) pueden administrarse mediante inyección o implantarse quirúrgicamente en diversas localizaciones en el organismo.

La dosificación del modulador de GDF15 puede titularse de manera que la dosis sea suficiente para reducir o prevenir los efectos adversos, pero aún inhiba total o parcialmente la actividad de GDF15.

En algunos aspectos, la actividad de GDF15 se puede modular en una célula diana usando ácidos nucleicos antisentido o pequeños ácidos nucleicos de interferencia. La modulación se puede lograr utilizando construcciones de expresión conocidas en la técnica, p. ej., construcciones de ADN desnudo, construcciones basadas en vectores de ADN y/o vectores víricos y/o construcciones basadas en virus para expresar ácidos nucleicos que codifican un ARNip o una molécula antisentido anti-GDF15.

Ejemplos de construcciones de ADN y el uso terapéutico de dichas construcciones son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, p. ej., Chiarella *et al.*, 2008, RECENT PATENTS ANTI-INFECT. DRUG DISC., 3:93-101; Gray *et al.*, 2008, EXPERT OPIN. BIOL. THER., 8:911-922; Melman *et al.*, 2008, HUM. GENE THER., 17:1165-1176). Las construcciones de ADN desnudo normalmente incluyen uno o más ácidos nucleicos terapéuticos (p.ej., moduladores de GDF15) y una secuencia promotora. Una construcción de ADN desnudo puede ser un vector de ADN, comúnmente conocido como ADNp. El ADN desnudo normalmente no se integra en el ADN cromosómico. En general, las construcciones de ADN desnudo no requieren, o no se usan junto con, la presencia de lípidos, polímeros o proteínas víricas. Dichas construcciones también pueden incluir uno o más de los componentes no terapéuticos descritos en el presente documento.

Los vectores de ADN son conocidos en la técnica y normalmente son moléculas de ADN circulares bicatenarias. Los vectores de ADN suelen variar en tamaño de tres a cinco pares de kilo-bases (p.ej., incluidos los ácidos nucleicos terapéuticos insertados). Al igual que el ADN desnudo, se pueden utilizar vectores de ADN para suministrar y expresar una o más proteínas terapéuticas en células diana. Los vectores de ADN no se integran en el ADN cromosómico.

En general, los vectores de ADN incluyen al menos una secuencia promotora que permite la replicación en una célula diana. La captación de un vector de ADN puede facilitarse combinando el vector de ADN con, por ejemplo, un lípido catiónico y formando un complejo de ADN. Normalmente, los vectores víricos son moléculas de ADN circular bicatenarias que proceden de un virus. Los vectores víricos suelen tener un tamaño mayor que el ADN desnudo y las construcciones de vectores de ADN y tienen una mayor capacidad para la introducción de genes extraños (p. ej., no codificados por virus). Al igual que el ADN desnudo y vectores de ADN, se pueden utilizar vectores víricos para suministrar y expresar uno o más ácidos nucleicos terapéuticos en células diana. A diferencia de los vectores de ADN desnudo y ADN, determinados vectores víricos se incorporan de manera estable al ADN cromosómico. Normalmente, los vectores víricos incluyen al menos una secuencia promotora que permite la replicación de uno o más ácidos nucleicos codificados por los vectores, p. ej., un ácido nucleico terapéutico, en una célula hospedadora. Los vectores víricos pueden incluir opcionalmente uno o más componentes no terapéuticos descritos en el presente documento. De manera ventajosa, la captación de un vector vírico en una célula diana no requiere componentes adicionales, p. ej., lípidos catiónicos. En cambio, los vectores víricos transfectan o infectan células directamente al entrar en contacto con una célula diana.

Los enfoques descritos en el presente documento incluyen el uso de vectores retrovíricos, vectores derivados de adenovirus y/o vectores víricos adenoasociados como sistemas de suministro de genes recombinantes para la transferencia de genes exógenos *in vivo*, particularmente en seres humanos. Los protocolos para producir retrovirus recombinantes y para infectar células *in vitro* o *in vivo* con tales virus se pueden encontrar en CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, Ausubel, F. M. *et al.* (eds.) Greene Publishing Associates, 1989, secciones 9.10-9.14 y otros manuales de laboratorio convencionales.

Se pueden utilizar virus que se utilizan como agentes de transducción de vectores de ADN y vectores víricos tales como adenovirus, retrovirus y lentivirus en la práctica de la presente invención. Retrovirus ilustrativos incluyen, pero sin limitación: virus de la leucemia murina de Moloney (M-MuLV, por sus siglas en inglés), virus del sarcoma murino de Moloney (MoMSV, por sus siglas en inglés), virus del sarcoma murino de Harvey (HaMuSV, por sus siglas en inglés), virus del tumor mamario murino (MuMTV, por sus siglas en inglés), virus de leucemia del mono gibbon (GaLV, por sus siglas en inglés), virus de la leucemia felina (FLV, por sus siglas en inglés), spumavirus, virus de la leucemia murina de Friend, virus de células madre murinas (MSCV, por sus siglas en inglés) y virus del sarcoma de Rous (RSV, por sus siglas en inglés)) y lentivirus. Como se usa en el presente documento, el término "lentivirus" se refiere a un grupo (o género) de retrovirus complejos. Lentivirus ilustrativos incluyen, pero sin limitación: VIH (virus de la inmunodeficiencia humana; incluyendo VIH de tipo 1 y VIH de tipo 2); virus visna-maedi (VMV); el virus de la artritis-encefalitis caprina (CAEV, por sus siglas en inglés); virus de la anemia infecciosa equina (EIAV, por sus siglas en inglés); virus de inmunodeficiencia felina (FIV, por sus siglas en inglés); virus de inmunodeficiencia bovina (BIV, por sus siglas en inglés); y virus de inmunodeficiencia de simios (SIV, por sus siglas en inglés).

Puede usarse un adenovirus de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. El genoma de un adenovirus puede manipularse de modo que codifique y exprese un producto génico de interés, pero se inactiva en términos de su capacidad para replicarse en un ciclo de vida vírico lítico normal. Vectores adenovíricos adecuados derivados de la cepa de adenovirus de tipo Ad 5 dl324 u otras cepas de adenovirus (p.ej., Ad2, Ad3, Ad7 etc.) son conocidos por los expertos en la materia. Los adenovirus recombinantes pueden ser ventajosos en determinadas circunstancias porque no son capaces de infectar células que no se encuentran en división y pueden usarse para infectar una amplia variedad de tipos celulares, incluyendo las células epiteliales. Asimismo, la partícula de virus es relativamente estable y susceptible de purificación y concentración, y como se describe anteriormente, puede modificarse para afectar el espectro de infectividad. Adicionalmente, el ADN adenovírico introducido (y el ADN extraño

contenido en el mismo) no se integra en el genoma de una célula hospedadora pero permanece episómico, evitando, de este modo, posibles problemas que pueden producirse como resultado de la mutagénesis por inserción *in situ* donde el ADN introducido se integra en el genoma del hospedador (*p.ej.*, ADN retrovítico). Por otra parte, la capacidad del genoma adenovítico para transportar ADN extraño es grande (hasta 8 kilo bases) con respecto a otros vectores de suministro génico.

El virus adenoasociado es un virus defectuoso de origen natural que requiere otro virus, tal como un adenovirus o un virus del herpes, como virus auxiliar para la replicación eficaz y para un ciclo de vida productivo. También es uno de los pocos virus que pueden integrar su ADN en células que no se encuentran en división y muestra una alta frecuencia de integración estable.

Uno o más vectores víricos que expresan un transgén o unos transgenes terapéuticos que codifican un modulador de GDF15 pueden administrarse mediante inyección directa a una célula, tejido u órgano de un sujeto, *in vivo*. Las células pueden transducirse *in vitro* o *ex vivo* con dicho un vector encapsulado en un virus y opcionalmente expandido *ex vivo*. A continuación, las células transducidas se pueden administrar al sujeto. Células adecuadas para la transducción incluyen, pero sin limitación, células madre, células progenitoras y células diferenciadas. Las células transducidas pueden ser células madre embrionarias, células madre de médula ósea, células madre de cordón umbilical, células madre placentarias, células madre mesenquimales, células madre neuronales, célula madre de hígado, células madre pancreáticas, células madre cardíacas, células madre renales o células madre hematopoyéticas.

Se pueden administrar a un sujeto células hospedadoras transducidas con el vector vírico de la invención que expresa uno o más polipéptidos para tratar la caquexia inducida por quimioterapia. Otros métodos relacionados con el uso de vectores víricos que pueden utilizarse se pueden encontrar en, *p. ej.*, Kay, 1997, CHEST, 111(6 Supp.):138S-142S; Ferry *et al.*, 1998, HUM. GENE THER., 9:1975-81; Shiratory *et al.*, 1999, LIVER, 19:265-74; Oka *et al.*, 2000, CURR. OPIN. LIPIDOL., 11:179-86; Thule *et al.*, 2000, GENE THER., 7: 1744-52; Yang, 1992, CRIT. REV. BIOTECHNOL., 12:335-56; Alt, 1995, J. HEPATOL., 23:746-58; Brody *et al.*, 1994, ANN. N. Y. ACAD. SCI., 716:90-101; Strayer, 1999, EXPERT OPIN. INVESTIG. DRUGS, 8:2159-2172; Smith-Arica *et al.*, 2001, CURR. CARDIOL. REP., 3:43-49; and Lee *et al.*, 2000, NATURE, 408:483-8.

Determinados aspectos de la invención proporcionan expresión condicional de un polinucleótido de interés. Por ejemplo, la expresión se controla sometiendo una célula, tejido, organismo, *etc.*, a un tratamiento o condición que provoca que se exprese el polinucleótido o que provoca un aumento o disminución en la expresión del polinucleótido codificado por el polinucleótido de interés. Ejemplos ilustrativos de promotores/sistemas inducibles incluyen, pero sin limitación, promotores inducibles por esteroides tales como promotores de genes que codifican receptores de glucocorticoides o estrógenos (inducibles por tratamiento con la hormona correspondiente), promotor de metalotionina (inducible por tratamiento con diversos metales pesados), promotor MX-1 (inducible por interferón), el sistema regulable por mifepristona "GeneSwitch" (Sirin *et al.*, 2003, GENE, 323:67), el geneswitch inducible por cumato (documento WO 2002/088346), sistemas reguladores dependientes de tetraciclina, *etc.*

La expresión condicional también se puede lograr usando una recombinasa de ADN específica de sitio. El vector puede comprender al menos uno (normalmente dos) sitio(s) para la recombinación mediada por una recombinasa específica de sitio. Como se usa en el presente documento, las expresiones "recombinasa" o "recombinasa específica de sitio" incluyen proteínas que cortan o integran, enzimas, cofactores o proteínas asociadas que están implicadas en reacciones de recombinación que implican uno o más sitios de recombinación (*p.ej.*, dos, tres, cuatro, cinco, siete, diez, doce, quince, veinte, treinta, cincuenta, *etc.*), que pueden ser proteínas de tipo silvestre (véase Landy, 1993, CURRENT OPINION IN BIOTECHNOLOGY, 3:699-707), o mutantes, derivados *p.ej.*, proteínas de fusión que contienen las secuencias de proteínas de recombinación o fragmentos de las mismas), fragmentos y variantes de los mismos. Ejemplos ilustrativos de recombinasas adecuadas para su uso incluyen, pero sin limitación: Cre, Int, IHF, Xis, Flp, Fis, Hin, Gin, OC31, Cin, Tn3 resolvasa, TndX, XerC, XerD, TnpX, Hjc, Gin, SpCCE1. y ParA.

Los vectores pueden comprender uno o más sitios de recombinación para cualquiera de una amplia variedad de recombinasas específicas de sitio. Debe entenderse que el sitio diana para una recombinasa específica de sitio es adicional a cualquier sitio o sitios requeridos para la integración de un vector (*p.ej.*, un vector retrovítico o un vector lentivítico).

Los vectores pueden comprender un gen de selección, también denominado marcador seleccionable. Los genes de selección habituales codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, *p. ej.*, ampicilina, neomicina, higromicina, metotrexato, zeocina, blastocidina o tetraciclina, (b) complementan deficiencias auxotróficas o (c) suministran nutrientes fundamentales no disponibles a partir de medios complejos, *p. ej.*, el gen que codifica D-alanina racemasa de bacilos. Puede usarse cualquier número de sistemas de selección para recuperar líneas celulares transformadas. Estos incluyen, pero sin limitación, los genes de la timidina cinasa del virus del herpes simple (Wigler *et al.*, 1977, CELL, 11:223-(232)) y de la adenina fosforribosiltransferasa (Lowy *et al.*, 1990, CELL, 22:817-823) que pueden emplearse en células tk o aprt, respectivamente.

Todas las técnicas de biología molecular necesarias para generar una construcción de expresión descrita en el presente documento son técnicas convencionales que apreciará un experto en la materia.

El suministro de ADN puede producirse por vía parenteral, intravenosa, intramuscular o incluso intraperitoneal como se describe, por ejemplo, en las Patente de los Estados Unidos n.º 5.543.158; 5.641.515; y 5.399.363. Las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden prepararse en agua mezclada de manera adecuada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

El suministro de ADN puede producirse mediante el uso de liposomas, nanocápsulas, micropartículas, microesferas, partículas lipídicas, vesículas, opcionalmente mezcladas con polipéptidos que penetran en las células y similares, para la introducción de las composiciones de la presente invención en células hospedadoras adecuadas. En particular, las composiciones de la presente invención pueden formularse para suministrarse encapsuladas en una partícula lipídica, un liposoma, una vesícula, una nanoesfera, una nanopartícula o similares. La formulación y el uso de dichos vehículos de suministro se pueden llevar a cabo usando técnicas conocidas y convencionales.

Formulaciones ilustrativas para el suministro de ADN *ex vivo* también pueden incluir el uso de diversos agentes de transfección conocidos en la técnica, tal como el fosfato de calcio, electroporación, choque térmico y diversas formulaciones de liposomas (es decir, transfección mediada por lípidos). Otras formulaciones adecuadas, son bien conocidas en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20ª Edición. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

La actividad de GDF15 puede inhibirse poniendo en contacto un fluido corporal con una composición que comprende un modulador de GDF15 *ex vivo* en condiciones que permitan a los moduladores de GDF15 reducir o inhibir la actividad de GDF15. Los fluidos corporales adecuados incluyen aquellos que se pueden reintroducir al individuo, tales como sangre, plasma o linfa. La aféresis de adsorción por afinidad se describe generalmente en Nilsson *et al.*, 1988, BLOOD, 58(1):38-44; Christie *et al.*, 1993, TRANSFUSION, 33:234-242; Richter *et al.*, 1997, ASAIO J., 43(1):53-59; Suzuki *et al.*, 1994, AUTOIMMUNITY, 19: 105-112; en la patente de los Estados Unidos N.º 5.733.254; Richter *et al.*, 1993, METABOL. CLIN. EXP., 42:888-894; y Wallukat *et al.*, 1996, INT'L J. CARD., 54:1910195.

Por consiguiente, la divulgación incluye composiciones que comprenden un modulador de GDF15 para su uso en el método para tratar una o más enfermedades descritas en el presente documento en un sujeto, comprendiendo los métodos tratar la sangre del sujeto de forma extracorpórea (es decir, fuera del cuerpo o *ex vivo*) en condiciones que permitan al modulador reducir o inhibir la actividad de GDF15 en la sangre del sujeto.

III. Usos médicos

La prevención y/o reversión de la caquexia, tal como el síndrome de anorexia-caquexia por cáncer, mediante el uso de un modulador de GDF15 en combinación con un tratamiento anticanceroso es particularmente útil en los casos en los que el propio agente anticanceroso puede inducir o contribuir a estados de desgaste en el sujeto que se está tratando. Ejemplos de agentes anticancerosos cuyo tratamiento y efectos pueden beneficiarse de la combinación con uno o más moduladores de GDF15 son agentes terapéuticos basados en platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Otros agentes anticancerosos cuyo tratamiento y efectos pueden beneficiarse de la combinación con uno o más moduladores de GDF15 incluyen: capecitabina, doxorubicina y gemcitabina.

Los usos de la presente invención también pueden ser para regímenes de tratamiento terapéutico potenciados y/o para el aumento de la supervivencia general en sujetos tratados con otros agentes anticancerosos, incluyendo agentes alquilantes; antimetabolitos; antibióticos antitumorales; inhibidores de topoisomerasa; inhibidores mitóticos; corticoesteroides; terapias dirigidas; terapia hormonal; inmunoterapia; y vacunas contra el cáncer. Por consiguiente, la presente invención incluye el uso de moduladores de GDF15, tal como los anticuerpos contra GDF15, en combinación con uno o más agentes anticancerosos, incluyendo: abiraterona (p. ej., acetato de abiraterona); afatinib (p. ej., dimaleato de afatinib); aflibercept; aldesleucina; alemtuzumab; anastrozol; asparaginasa (p. ej., arasparginasa *Erwinia chrysanthemi*); arsénico (p. ej., trióxido de arsénico); axitinib; azacitidina; belinostat; bendamustina (p. ej., clorhidrato de bendamustina); bevacizumab (p. ej., Avastin®); bicalutamida; bisulfán; bleomicina; bortezomib; bosutinib; brentuximab (p. ej., brentuximab vedotin); cabazitaxel; cabozantinib (p. ej., S-malato de cabozantinib); capecitabina; carboplatino; carfilzomib; carmustina; ceritinib; cetuximab; clorambucilo; cisplatino; clofarabina; crizotinib; ciclofosfamida; citarabina (p. ej., citarabina liposomal); dabrafenib; dacarbacina; dactinomicina; dasatinib; daunorubicina (p. ej., clorhidrato de daunorubicina); decitabina; degare; denileucina difitox; dexametasona; docetaxel; doxorubicina (p. ej., Adriamycin®; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina liposomal); enzalutamida; epirubicina (p. ej., clorhidrato de epirubicina); anticuerpos anti-ErbB2; anticuerpos anti-ErbB3; erlotinib (p. ej., clorhidrato de erlotinib); etopósido (p. ej., fosfato de etopósido); everolimus; exemestano; anticuerpos anti-FGFR2; anticuerpos anti-FGFR3; fludarabina (p. ej., fosfato de fludarabina); fluorouracilo; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina (p. ej., clorhidrato de gemcitabina); goserelina (p. ej., acetato de goserelina); anticuerpos anti-HGFI (p. ej., ficlatuzumab); ibritumomab (p. ej., ibritumomab tiuxetán); idelalisib; ifosfamida; imatinib (p. ej., mesilato de imatinib); imiquimod; ipilimumab; irinotecán (p. ej., hidrocloreto de irinotecán); ixabepilona; lapatinib (p. ej., ditosilato de lapatinib); lenalidomida; letrozol; leucovorina (p. ej., leucovorina cálcica; ácido fólico); leuprolida (p. ej., acetato de leuprolida);

lomustina; mecloretamina (*p.ej.*, clorhidrato de mecloretamina); megestrol (*p. ej.*, acetato de megestrol); mesna; mercaptopurina; metotrexato; mitomicina (*p. ej.*, mitomicina C); nelarabina; nilotinib; nivolumab; anticuerpos anti-notch1; anticuerpos anti-notch3; obinutuzumab; ofatumumab; omacetaxina (*p.ej.*, mepesuccinato de omacetaxina); oxaliplatino; paclitaxel (*p. ej.*, formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel); pamidronato (*p. ej.*, pamidronato disódico); panitumumab; pazopanib (*p.ej.*, hidrocloreto de pazopanib); pegaspargasa; pemetrexed (*p.ej.*, pemetrexed disódico); pertuzumab; plerixafor; pomalidomida; ponatinib (*p. ej.*, clorhidrato de ponatinib); pralatrexato; prednisona; procarbazona (*p. ej.*, clorhidrato de procarbazona); radio 223 (*p.ej.*, dicloruro de radio 223); ramucirumab; vacunas contra el VPH recombinante (*p. ej.*, Cervarix®, Gardasil®); interferón recombinante (*p. ej.*, interferón alfa-2b; interferón alfa-2b pegilado); pembrolizumab; regorafenib; rituximab; romidepsina; ruxolitinib (*p. ej.*, fosfato de ruxolitinib); siltuximab; sipuleucel-T; sorafenib (*p. ej.*, tosilato de sorafenib); sunitinib (*p. ej.*, malato de sunitinib); tamoxifeno (*p. ej.*, citrato de tamoxifeno); temozolomida; temsirolimus; talidomida; tivozanib; topotecán (*p.ej.*, hidrocloreto de topotecán); toremifeno; tositumomab (*p. ej.*, tositumomab y yodo); trametinib; trastuzumab (*p. ej.*, Herceptin®; Kadcyla®); vandetanib; vemurafenib; vinblastina (*p.ej.*, sulfato de vinblastina); vincristina (*p.ej.*, sulfato de vincristina); vismodegib; vorinostat; y ácido zoledrónico.

El modulador de GDF15 puede usarse con combinaciones de uno o más de los agentes de tratamiento contra el cáncer anteriores, incluyendo, pero sin limitación, las siguientes combinaciones de agentes anticancerosos: AC [Adriamicina (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + ciclofosfamida]; ACT [Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + ciclofosfamida + Taxol® (es decir, paclitaxel)]; CAF [ciclofosfamida + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + fluorouracilo]; CMF [ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracilo]; FEC [fluorouracilo + clorhidrato de epirubicina + ciclofosfamida]; TAC [Taxotere® (es decir, docetaxel) + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + ciclofosfamida]; CAPOX [capecitabina + oxaliplatino]; FOLFIRI [Ácido folínico (es decir, leucovorina cálcica) + fluorouracilo + clorhidrato de irinotecán]; FOLFIRI + bevacizumab; FOLFIRI + cetuximab; FOLFOX [Ácido folínico (es decir, leucovorina cálcica) + fluorouracilo + oxaliplatino]; XELOX [Xeloda® (es decir, capecitabina) + oxaliplatino]; Hyper-CVAD [ciclofosfamida + sulfato de vincristina + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + dexametasona]; ADE [Ara-C (es decir, citarabina) + clorhidrato de daunorubicina + etopósido]; clorambucilo + prednisona; CVP [clorambucilo + sulfato de vincristina + prednisona]; carboplatino-paclitaxel; carboplatino y taxol; gemcitabina-cisplatino; gemcitabina-oxaliplatino; ABVD [Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + bleomicina + sulfato de vincristina + dacarbazina]; ABVE [Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + bleomicina + sulfato de vincristina + etopósido]; ABVE-PC [Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + bleomicina + sulfato de vincristina + etopósido + prednisona + ciclofosfamida]; BEACOPP [bleomicina + etopósido + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + ciclofosfamida + Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina + clorhidrato de procarbazona + prednisona)]; COPP [ciclofosfamida + Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina + clorhidrato de procarbazona + prednisona)]; COPP-ABV [ciclofosfamida + Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina + clorhidrato de procarbazona + prednisona) + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + bleomicina + sulfato de vinblastina]; ICE [Ifosfamida + carboplatino + etopósido]; MOPP [clorhidrato de mecloretamina + Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina) + clorhidrato de procarbazona + prednisona]; OEPA [Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina) + etopósido + prednisona + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina)]; OPPA [Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina) + clorhidrato de procarbazona + prednisona + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina)]; Combinación de Stanford V [clorhidrato de mecloretamina + clorhidrato de doxorubicina + sulfato de vinblastina + sulfato de vincristina + bleomicina + etopósido + prednisona]; VAMP [sulfato de vincristina + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + metotrexato + prednisona]; CHOP [ciclofosfamida + Hydroxydaunomycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina) + prednisona]; R-CHOP [rituximab + ciclofosfamida + Hydroxydaunomycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina) + prednisona]; EPOCH [etopósido + prednisona + Oncovin® (es decir, sulfato de vincristina) + ciclofosfamida + Hydroxydaunomycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina)]; PAD [PS-341 (es decir, bortezomib) + Adriamycin® (es decir, clorhidrato de doxorubicina) + dexametasona]; BEP [bleomicina + etopósido + Platino® (es decir, cisplatino)]; VelP [Velban® (es decir, sulfato de vinblastina) + ifosfamida + Platino® (es decir, cisplatino) + mesna]; OFF [oxaliplatino + fluorouracilo + ácido folínico (es decir, leucovorina cálcica)].

Indicaciones ilustrativas para los usos médicos de la presente divulgación incluyen los siguientes tumores y cánceres: cáncer de mama; cáncer de pulmón, (incluyendo cáncer de pulmón microcítico y no microcítico); anal, colon, cáncer de recto y colorrectal; cáncer de hígado; cáncer de riñón y renal (incluido el carcinoma de células renales); cáncer de cabeza y cuello; cáncer de páncreas; cáncer de hueso; de cuello uterino, ovárico, cáncer de vagina y vulva; próstata, cáncer de pene y testículos; cáncer anal; cáncer de vejiga; leucemia (incluyendo AML; CML; ALL y CLL); cáncer de estómago (incluidos tumores del estroma gastrointestinal) y cáncer gástrico; tumores cerebrales; gliomas; neuroblastomas y retinoblastomas; cáncer de tiroides; cáncer de piel (incluyendo melanoma); mieloma múltiple (y otras neoplasias de células plasmáticas); linfoma (incluidos los de Hodgkin y los no Hodgkin); sarcoma; neoplasias mieloproliferativas; mesotelioma maligno; sarcoma de tejidos blandos en adultos/niños; sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA; cáncer endometrial; enfermedad trofoblástica gestacional; mesotelioma maligno; enfermedad de Castleman multicéntrica; neoplasias mieloproliferativas; rhabdomyosarcoma; carcinoma de células basales; tumor de Wilms y otros cánceres de riñón infantiles.

Se pueden usar uno o más agentes contra la caquexia además de, o como sustituto de, un modulador de GDF15. Los agentes contra la caquexia que pueden ser útiles incluyen acetato de megestrol (Agiles *et al.* (2013) CLINICAL NUTRITION 32:319-324); corticosteroides o glucocorticoides (tal como dexametasona, prednisona, metil

prednisolona); cannabinoides (tal como dronabinol); grelina y anamorelina; antagonistas de melanocortina; anticuerpos monoclonales anti-IL6; moduladores selectivos de receptores de andrógenos (SARS, por sus siglas en inglés); talidomida; oxandrolona; receptor de activina II; GDF8 (miostatina); e inhibidores de IL-1a.

5 IV: Realizaciones preferidas

En las realizaciones preferidas de la invención, los sujetos pueden tratarse previamente con un modulador de GDF15, tal como un anticuerpo inhibidor de GDF15, antes de o concomitantes con el tratamiento con uno o más agentes anticancerosos. La dosificación y la administración de un modulador de GDF15 pueden determinarse por un médico experto. En algunas realizaciones, la cantidad de modulador de GDF15 administrada a un individuo es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg por dosis, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg, aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 µg, aproximadamente 100 µg a aproximadamente 200 µg, aproximadamente 200 µg a aproximadamente 300 µg, aproximadamente 300 µg a aproximadamente 500 µg, aproximadamente 500 µg a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg o de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg por dosis. En realizaciones particulares preferidas, el modulador de GDF15 es un anticuerpo contra GDF15 seleccionado del grupo que consiste en Hu01G06-135 y Hu01G06-127. (Véase el documento WO 2014/100689).

Las composiciones de moduladores de GDF15 pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Las composiciones también se pueden administrar con menos frecuencia que a diario, por ejemplo, seis veces a la semana, cinco veces a la semana, cuatro veces a la semana, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses o una vez cada seis meses. Las composiciones también se pueden administrar en una formulación de liberación sostenida, tal como en un implante que libera gradualmente la composición para su uso durante un período de tiempo y que permite que la composición se administre con menos frecuencia, tal como una vez al mes, una vez cada 2-6 meses, una vez al año, o incluso una sola administración. Los dispositivos de liberación sostenida (tal como gránulos, nanopartículas, micropartículas, nanoesferas, microesferas y similares) pueden administrarse mediante inyección o implantarse quirúrgicamente en diversas localizaciones en el organismo.

En determinadas realizaciones preferidas de la invención, el sujeto se trata con capecitabina (por ejemplo, Xeloda®) para el cáncer de colon o recto que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cáncer colorrectal metastásico) o cáncer de colon después de cirugía. Antes de, concomitante con o posterior al tratamiento con capecitabina, el sujeto se trata con anticuerpo anti-GDF15 como modulador de GDF15.

En otras realizaciones, el sujeto se trata con capecitabina en combinación con, o después del tratamiento con, docetaxel (p. ej., Taxotere®) para el cáncer de mama que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico). Antes de, concomitante con o posterior al tratamiento con capecitabina, el sujeto se trata con anticuerpo anti-GDF15 como modulador de GDF15.

La dosis y la administración de capecitabina pueden determinarse por un médico experto. Un régimen habitual puede comprender la administración de 1250 mg/ml² administrado por vía oral dos veces al día durante dos semanas, seguido por un periodo de descanso de una semana, tal como un ciclo de tres semanas. Cuando se usa en combinación con docetaxel, un régimen habitual de docetaxel es de 75 mg/ml² como infusión intravenosa de una hora cada 3 semanas.

En determinadas realizaciones preferidas de la invención, el sujeto se trata con gemcitabina (por ejemplo, Gemzar®), para cáncer de páncreas; para ovario en combinación con carboplatino; para cáncer de mama en combinación con paclitaxel; para cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) en combinación con cisplatino. Antes de, concomitante con o posterior al tratamiento con gemcitabina, el sujeto se trata con anticuerpo anti-GDF15 como modulador de GDF15.

La dosis y la administración de gemcitabina pueden determinarse por un médico experto. Un régimen habitual puede comprender la administración de entre 1000 y 1250 mg/ml² administrado por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días; o los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

En determinadas realizaciones preferidas de la invención, el sujeto se trata con doxorrubicina (por ejemplo, Adriamycin®) para el cáncer de colon o recto que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cáncer colorrectal metastásico) o cáncer de colon después de cirugía. Antes de, concomitante con o posterior al tratamiento con capecitabina, el sujeto se trata con anticuerpo anti-GDF15 como modulador de GDF15.

La doxorrubicina (por ejemplo, Doxil®) también está aprobada para el tratamiento del cáncer de ovario, sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA; y mieloma múltiple, en combinación con bortezomib, así como para el linfoma

linfoblástico agudo (ALL, por sus siglas en inglés); linfoma mieloblástico agudo (AML, por sus siglas en inglés); neuroblastoma; carcinoma de mama; carcinoma de ovario; enfermedad de Hodgkin; linfoma maligno; y carcinoma broncogénico en el que el tipo microcítico es el más sensible en comparación con otros tipos celulares. Antes de, concomitante con o posterior al tratamiento con doxorubicina, el sujeto se trata con un anticuerpo anti-GDF como modulador de GDF.

La dosificación y la administración de doxorubicina pueden determinarse por un médico experto. Un régimen habitual puede comprender la administración de entre 50 mg/ml² administrado por vía intravenosa cada 4 semanas, durante un mínimo de cuatro cursos (cáncer de ovario); 20 mg/ml² administrado por vía intravenosa cada tres semanas para el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. En mieloma múltiple, un régimen habitual es la administración de bortezomib a 1,3 mg/ml², administrado como una inyección intravenosa en bolo los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas y la administración de doxorubicina a 30 mg/ml², administrada por vía intravenosa el día 4 después de la administración de bortezomib.

En determinadas realizaciones preferidas de la invención, el sujeto se trata con carboplatino, por ejemplo, Paraplatin®, para el cáncer de ovario. En otras realizaciones, el sujeto se trata con carboplatino en combinación con, o después del tratamiento con ciclofosfamida para cáncer de ovario avanzado. Antes de, concomitante con o posterior al tratamiento con carboplatino, el sujeto se trata con anticuerpo anti-GDF15 como modulador de GDF15.

La dosificación y la administración de carboplatino pueden determinarse por un médico experto. Un régimen habitual puede comprender la administración de 300-360 mg/ml² intravenosa el día 1 cada 4 semanas durante aproximadamente 6 ciclos. Cuando se administra ciclofosfamida conjuntamente, un régimen habitual puede ser de 300 mg/ml² de infusión intravenosa de carboplatino un día cada 4 semanas durante 6 ciclos, combinado con 600 mg/ml² de infusión intravenosa de ciclofosfamida un día cada 4 semanas durante 6 ciclos.

En determinadas realizaciones preferidas de la invención, el sujeto se trata con cisplatino, por ejemplo, Platinol®, para el tratamiento de tumores testiculares metastásicos, tumores de ovario metastásicos o cáncer de vejiga avanzado. En otras realizaciones, el sujeto se trata con cisplatino en combinación con, o después del tratamiento con ciclofosfamida. Antes de, concomitante con o posterior al tratamiento con cisplatino, el sujeto se trata con anticuerpo anti-GDF15 como modulador de GDF15.

La dosis y la administración de cisplatino pueden determinarse por un médico experto. Un régimen habitual puede comprender la administración de 20 mg/ml² intravenosa diariamente durante 5 días por ciclo para tumores testiculares metastásicos. Para el cáncer de vejiga avanzado, un régimen habitual para cisplatino puede comprender 50-70 mg/ml² de infusión intravenosa una vez cada 3 a 4 semanas, dependiendo del grado de exposición previa a radioterapia y/o quimioterapia previa. Para pacientes tratados previamente de manera considerable, es habitual una dosis de 50 mg/ml² intravenosa una vez cada 4 semanas. Para el tratamiento de tumores de ovario metastásicos, es habitual 75 a 100 mg/ml² intravenosa por ciclo una vez cada 4 semanas. Cuando la administración de cisplatino se combina con ciclofosfamida, la inyección de cisplatino y la ciclofosfamida deben administrarse secuencialmente. Un régimen habitual puede ser de 600 mg/ml² de infusión intravenosa de ciclofosfamida el día 1 cada 4 semanas.

En determinadas realizaciones preferidas de la invención, el sujeto se trata con oxaliplatino, por ejemplo Eloxatin®, en combinación con 5-fluorouracilo y/o leucovorina, para el tratamiento del cáncer de colon o cáncer colorrectal avanzado o cáncer de colon después de cirugía. Antes de, concomitante con o posterior al tratamiento con oxaliplatino, el sujeto se trata con anticuerpo anti-GDF15 como modulador de GDF15.

La dosis y la administración de oxaliplatino pueden determinarse por un médico experto. Un régimen habitual puede comprender la administración de 85 mg/ml² de infusión intravenosa de oxaliplatino en 250-500 ml de dextrosa al 5 %, durante 120 minutos, al mismo tiempo que 200 mg/ml² de infusión intravenosa de leucovorina, seguida de 400 mg/ml² de 5-fluorouracilo en bolo intravenoso administrado durante 4-6 minutos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o contenido de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Inhibición de GDF15 en ratones portadores de tumores con caquexia por cáncer:

Este ejemplo demuestra el aumento en la supervivencia general de ratones que portan el modelo de xenoinjerto de próstata LNCaP cuando se tratan con un modulador de GDF15 en combinación con un agente anticanceroso (por ejemplo, tivozanib). Las células de LNCaP se cultivaron a 37 °C en una atmósfera que contenía CO₂ al 5 %, utilizando medio RPMI-1640 (ATCC® 30-2001™) que contiene FBS al 10 %. Las células se inocularon por vía subcutánea en el flanco de ratones NCR atímicos hembra de 8 semanas de edad con 5 x 10⁶ células por ratón en matrigel al 50 %. Cuando el tamaño del tumor alcanzó los 500 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: (1) inmunoglobulina G murina (20 mpk) y vehículo (Control); (2) anticuerpo anti-GDF15 murino 14F11 (20 mpk) y tivozanib (5 mpk); o (3) inmunoglobulina G

murina (20 mpk) y tivozanib (5 mpk). Los anticuerpos se administraron cada 3 días mediante inyección intraperitoneal, tivozanib y el control de vehículo se administraron diariamente mediante sonda oral. Se midieron diariamente el peso corporal y el tamaño tumoral. Los ratones se evaluaron diariamente y si se cumplía alguno de los siguientes criterios, los animales se sacrificaban: a) tamaño del tumor mayor de 2000 mm³; b) pérdida de peso corporal superior al 20 %; c) moribundo.

El tratamiento con el agente antitumoral tivozanib, un inhibidor de la angiogénesis, ralentiza el crecimiento tumoral. En ausencia de inhibición de GDF15, el 70 % de los ratones mueren debido a la caquexia durante un período de 30 días, incluso en presencia de un tratamiento anticanceroso. Sin embargo, como se muestra en la figura 1, la combinación de la inhibición de GDF15 con el agente anticanceroso tivozanib revierte la caquexia y da como resultado una supervivencia sostenida del 100 % y un tratamiento antitumoral eficaz durante el período de 30 días.

Ejemplo 2: Inhibición de GDF15 en el modelo de caquexia inducida por cisplatino:

Este ejemplo demuestra el aumento de la supervivencia general de ratones tratados con un agente anticanceroso (p. ej., cisplatino) cuando se administra un modulador de GDF15. Se trataron ratones ICR-Scid hembra, no tratados previamente, no portadores de tumores de 8 semanas de edad con cisplatino (3 mpk) dos veces por semana mediante inyección intraperitoneal. El peso corporal se midió diariamente. Después de 2 dosis de cisplatino (día 0 del experimento), los ratones se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de diez ratones cada uno. Un grupo recibió cisplatino 3 mpk más (1) vehículo; o cisplatino 3 mpk con (2) anticuerpo monoclonal de conejo producido contra el anticuerpo anti-GDF15 murino, R-23 dos veces por semana (20 mpk) mediante inyección intraperitoneal. En ausencia de inhibición de GDF15, el 80 % de los ratones mueren debido a la caquexia causada por el agente cisplatino durante un período de 9 días. Sin embargo, como se muestra en la figura 2, la combinación de la inhibición de GDF15 con el tratamiento con cisplatino dio como resultado una supervivencia sostenida del 100 % durante el período de 9 días.

Ejemplo 3: Inhibición de GDF15 en el modelo de caquexia inducida por carboplatino:

Este ejemplo demuestra el aumento de la supervivencia general de ratones tratados con un agente anticanceroso (p. ej., carboplatino) cuando se administra un modulador de GDF15. Se trataron ratones ICR-Scid hembra, no tratados previamente, no portadores de tumores de 8 semanas de edad con carboplatino (60 mpk) mediante inyección intraperitoneal el día 0 y el día 3 de este experimento. El día 2, después de que los ratones experimentaran una pérdida de peso corporal del 8 %, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de diez ratones cada uno. Un grupo recibió carboplatino (60 mpk) más (1) vehículo o carboplatino (60 mpk) más (2) anticuerpo monoclonal de conejo producido contra el anticuerpo anti-GDF15 murino, R-23 (20 mpk) mediante inyección intraperitoneal el día 2 y el día 4. En ausencia de inhibición de GDF15, el 80 % de los ratones murieron debido a la caquexia causada por el agente carboplatino durante un período de 8 días. Sin embargo, como se muestra en la figura 3, la combinación de la inhibición de GDF15 con el tratamiento con carboplatino dio como resultado una supervivencia sostenida durante el período de 8 días.

Ejemplo 4: Inhibición de GDF15 en el modelo de caquexia inducida por oxaliplatino:

Este ejemplo demuestra el aumento de la supervivencia general de ratones tratados con un agente anticanceroso (p. ej., oxaliplatino) cuando se administra un modulador de GDF15. Se trataron ratones ICR-Scid hembra, no tratados previamente, no portadores de tumores de 8 semanas de edad con oxaliplatino (3 mpk) mediante inyección intraperitoneal. El día 3, después de que los ratones experimentaran una pérdida de peso corporal del 8 %, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de diez ratones cada uno. Un grupo recibió oxaliplatino (3 mpk) más (1) vehículo; u oxaliplatino (3 mpk) más (2) anticuerpo monoclonal de conejo producido contra el anticuerpo anti-GDF15 murino, R-23 (20 mpk). El anticuerpo o vehículo se dosificaron los días 3, 5, 7, 9 mediante inyección intraperitoneal. En ausencia de inhibición de GDF15, el 45 % de los ratones mueren debido a la caquexia causada por el agente oxaliplatino durante un período de 10 días. Sin embargo, como se muestra en la figura 4, la combinación de la inhibición de GDF15 con el tratamiento con oxaliplatino dio como resultado una supervivencia sostenida durante el período de 10 días.

REIVINDICACIONES

1. Al menos un agente anticanceroso quimioterapéutico y al menos un anticuerpo anti-GDF15 o fragmento de unión a GDF15 del mismo para su uso en el tratamiento de caquexia inducida por quimioterapia aumentando la supervivencia general en un sujeto que tiene caquexia inducida por quimioterapia.
5
2. El al menos un agente anticanceroso y el al menos un anticuerpo anti-GDF15 o fragmento de unión a GDF15 del mismo para el uso de la reivindicación 1, en donde el agente anticanceroso se selecciona del grupo que consiste en: capecitabina, gemcitabina, doxorubicina, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.
10
3. El al menos un agente anticanceroso quimioterapéutico y el al menos un anticuerpo anti-GDF15 o fragmento de unión a GDF15 del mismo para el uso de la reivindicación 1, en donde la administración del anticuerpo anti-GDF15 o del fragmento de unión a GDF15 del mismo y del agente quimioterapéutico anticanceroso prolonga la supervivencia media en una primera población de pacientes con caquexia inducida por quimioterapia en relación con una segunda población de pacientes con caquexia inducida por quimioterapia que no reciben el modulador de GDF15.
15

FIGURA 1: La inhibición de GDF15 mejoró significativamente la supervivencia general en ratones portadores de tumores con caquexia por cáncer

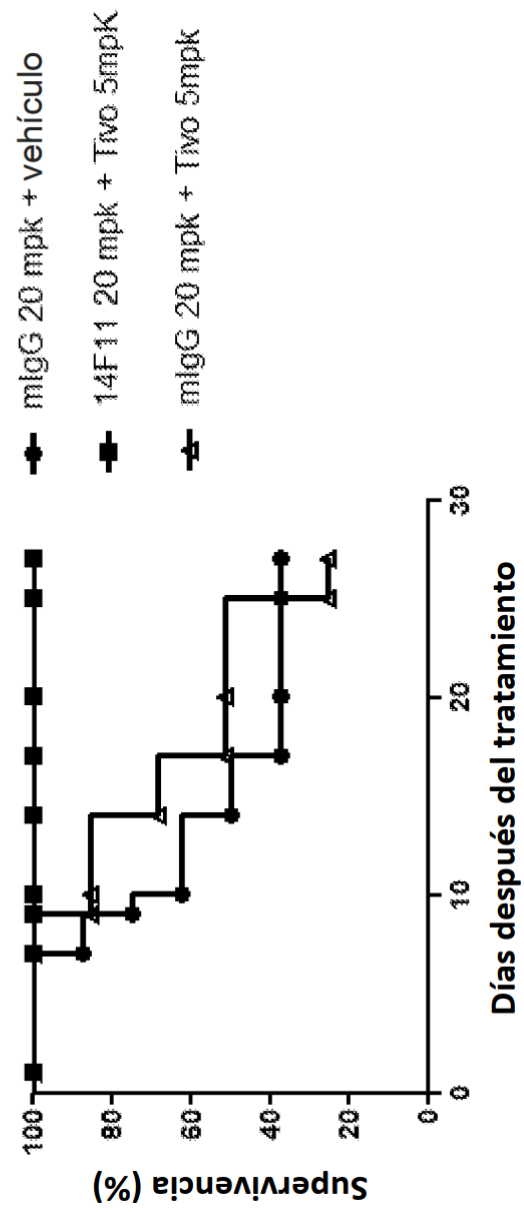
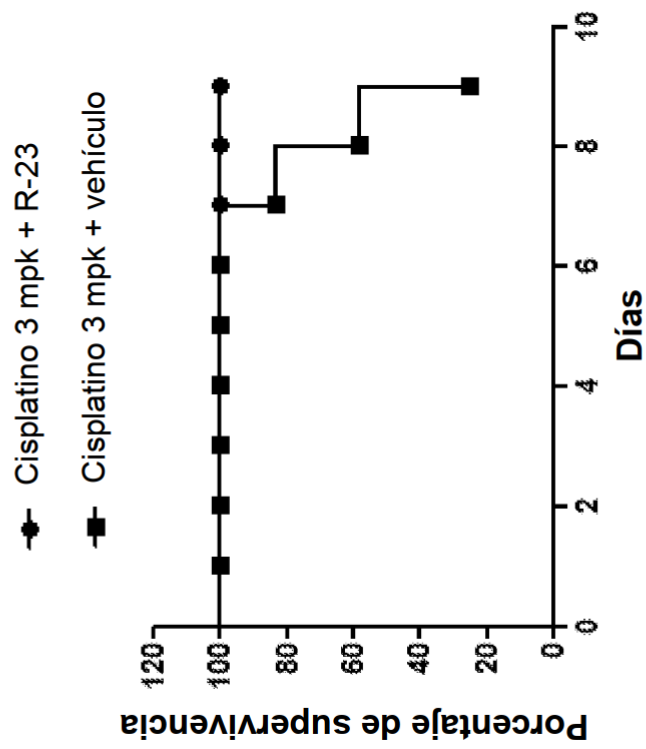


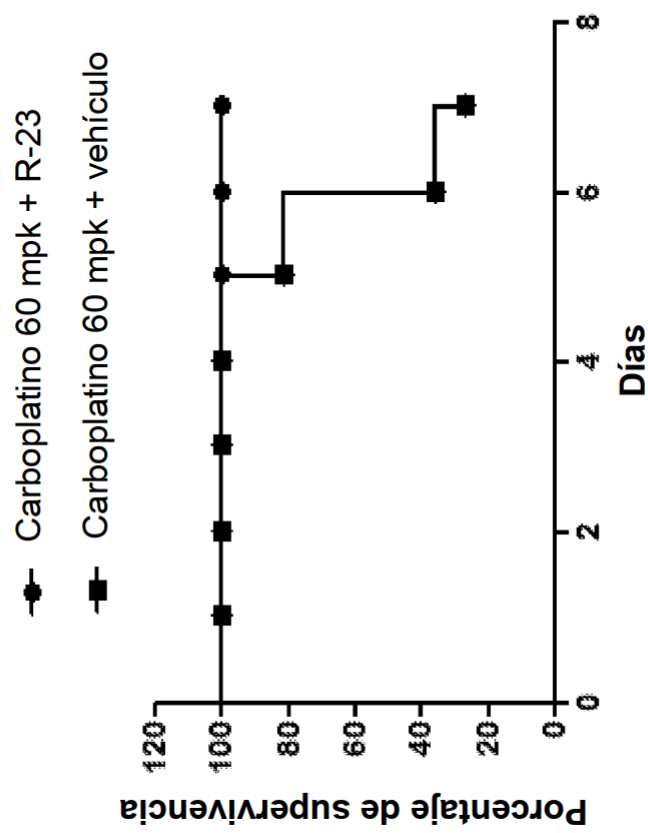
Figura 2: La inhibición de GDF15 mejoró significativamente la supervivencia general en un modelo de caquexia inducida por cisplatino



Criterios de supervivencia:

- 1.- Vivo
 - 2.- Pérdida de peso corporal < 20 %
 - 3.- Salud mejor que moribundo
- FC: 0,09 P: 0,001

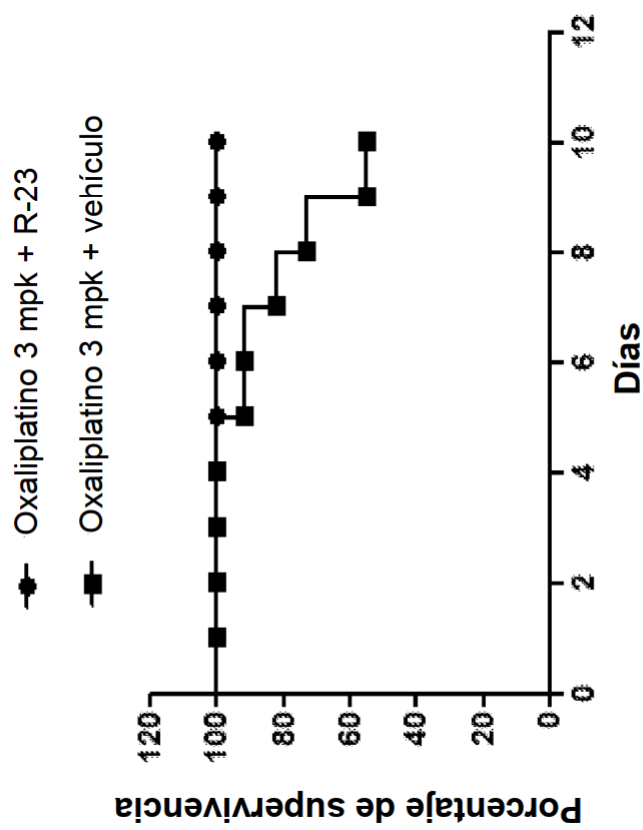
FIGURA 3 La inhibición de GDF15 mejoró significativamente la supervivencia general en un modelo de caquexia inducida por carboplatino



Criterios de supervivencia:

- 1.- Vivo
 - 2.- Pérdida de peso corporal < 20 %
 - 3.- Salud mejor que moribundo
- FC: 0,09 P: 0,02

FIGURA 4 La inhibición de GDF15 mejoró significativamente la supervivencia general en un modelo de caquexia inducida por oxaliplatino



Criterios de supervivencia:

- 1.- Vivo
 - 2.- Pérdida de peso corporal < 20 %
 - 3.- Salud mejor que moribundo
- FC: 0,12 P: 0,024