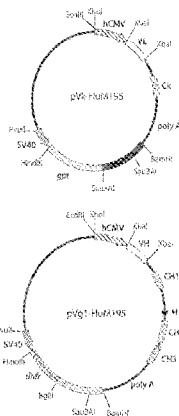


* R R 1 1 2 0 1 9 0 2 2 3 0 8 A 2 *

(43) Data da Publicação Nacional: 26/05/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um método para tratar um indivíduo que sofre com câncer, compreendendo a administração ao indivíduo (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa alvo a células cancerosas no indivíduo, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando administradas em conjunto uma com a outra, são terapeuticamente eficazes. Essa invenção fornece ainda um método para induzir a morte de uma célula cancerosa, compreendendo colocar a célula em contato com (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa que alvo a célula cancerosa, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando simultaneamente colocados em contato com a célula, são eficazes para induzir a morte da célula.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER USANDO UM INIBIDOR BCL-2 JUNTO COM UM RADIOIMUNOTERAPÊUTICO EMISSOR ALFA**".

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido provisório de patente US nº 62/491.803, depositado em 28 de abril de 2017, estando a totalidade de seu conteúdo aqui incorporada por referência.

[002] Durante esta aplicação, várias publicações são citadas. As descrições dessas publicações são incorporadas aqui por referência a este pedido para descrever mais completamente o estado-da-arte a que se refere a presente invenção.

Campo da Invenção

[003] A presente invenção refere-se ao tratamento de um indivíduo afetado por câncer usando um regime terapeuticamente eficaz de um inibidor de BCL-2 em conjunto com um agente marcado com o isótopo emissor alfa que tem como alvo as células cancerosas no indivíduo.

Antecedentes da invenção

Inibidores de BCL-2

[004] Os inibidores de BCL-2 têm potencial para o tratamento de malignidades. Um exemplo de inibidor de BCL-2 é o venetoclax, um fármaco que foi aprovado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica ("LLC") (1). O venetoclax se liga aos sulcos de ligação BH3 de BCL-2, deslocando proteínas pro-apoptóticas como BIM para iniciar a permeabilização da membrana externa mitocondrial ("MOMP"), a liberação de citocromo c e a ativação de caspase, resultando, por fim, em morte de células cancerosas programada (ou seja, apoptose) (2).

[005] A apoptose é um mecanismo de morte celular em células cancerosas, além de necrose e autofagia (3). Idealmente, alterando o equilíbrio entre os estímulos pró-apoptóticos e antiapoptóticos, o vene-

toclax facilitaria a morte celular programada de células cancerosas e, assim, melhorando os resultados do paciente com câncer.

[006] No entanto, a apoptose é uma via complexa. As células cancerosas podem desenvolver diversos mecanismos para contornar e/ou anular uma determinada estratégia de tratamento destinado a provocar a morte apoptótica (4) (tal como apresentado na Figura 1 da referência). Por exemplo, XIAP ligado ao X pode anular o bloqueio de BCL-2. XIAP é um inibidor bem caracterizado das proteínas d apoptose (IAPs) (5). De fato, a maioria dos cânceres humanos abriga altos níveis de IAPs como XIAP (6).

[007] Outros possíveis mecanismos para contornar o efeito de inibidores de BCL-2 podem ser vistos na Figura 7. Estes incluem o bloqueio de ativação de caspase 8 para evitar a atividade a jusante de venetoclax sobre o eixo BAX/BCL-2. Além disso, estimular ou desobstruir uma parte da via apoptótica pode não ser suficiente para causar apoptose, pois estímulos pró-apoptóticos ainda são necessários para desencadear uma via apoptótica (7), (8).

[008] Consequentemente, nem todas as células cancerosas respondem aos inibidores de BCL-2. Em um teste de venetoclax, por exemplo, a taxa de resposta completa (incluindo respostas completas com recuperação medular incompleta) foi de 7,5%, embora a maioria dos pacientes (79,4%) apresentaram algum grau de resposta ao venetoclax (2). Além disso, o venetoclax tem um efeito mielossupressor significativo sobre os neutrófilos, com 40% dos pacientes tendo neutropenia de grau 3 e/ou 4 (2).

Radiação

[009] A radiação é uma forma reconhecida de tratar o câncer. Sabe-se que os efeitos celulares da radiação incluem parada do ciclo celular, mutação, apoptose, necrose e autofagia (9). Mediadores relacionados com radiação de dano celular incluem: I) LED direto (deposi-

ção linear de energia); (ii) ROS (espécies reativas de oxigênio); e (iii) RNS (espécies reativas de nitrogênio) (9).

[0010] Esses mediadores levam a danos celulares/morte/parada através dos seguintes mecanismos: (i) danos no DNA (9) (por exemplo, quebras no DNA de fita dupla (mais eficiente), quebras no DNA de fita simples (menos eficiente, pode ser reparado), danos na base do DNA (menos eficiente, reparáveis), e reticulações do DNA; (ii) efeitos diretos sobre a cascata apoptótica (por exemplo, a ativação direta de caspases e danos aos IAPs) (10); e (iii) efeitos espectadores (ou seja, danos ou morte de células não diretamente danificada pela radiação, cujo dano ou morte ocorre através da mediação via comunicação da junção da lacuna e/ou de citocinas das células alvo) (11).

Imprevisibilidade das Terapias de Combinação

[0011] Em um modelo de xenoenxerto de camundongo de venetoclax e sinergia de radiação (12), os camundongos tratados com uma combinação de venetoclax e radioimunoterapia baseada em 90Y tiveram melhores taxas de sobrevida em comparação com camundongos tratados com venetoclax ou radioimunoterapia sozinha. Os resultados de sobrevivência em coortes de camundongo xenoenxertados são mostrados na Figura 8.

[0012] Importante, no entanto, estes resultados do camundongo podem não ser aplicáveis a seres humanos. Na verdade, existem vários fatores que poderiam tornar inviável o tratamento de câncer em seres humanos usando radiação em conjunto com venetoclax.

[0013] Um desses fatores é a oxigenação. Camundongos xenoenxertados tinham pequenas massas tumorais em experimentos do Centro de Pesquisa de Câncer Fred Hutchinson. Xenoenxertos de tumor de linfoma difuso de grandes células B ("DLBCL") foram tratados em um volume de 50 mm³, sugerindo um diâmetro de tumor inferior a 0,5 cm. Para pacientes DLBCL em um estudo MD Anderson, ~25% dos

pacientes tinham diâmetros de tumor maior que 7 cm (13). Em grandes tumores xenoenxertados em camundongos, verificou-se que em tumores maiores que 3,5 cm³, hipóxia na avaliação inicial foi maior que 80%, enquanto tumores menores que 2,5 cm³ tiveram hipóxia na avaliação inicial de ~20% (14). A hipóxia confere resistência à irradiação ao diminuir a criação de ROS (15), (16), (17). A carga tumoral alta com áreas hipóxicas na doença humana anularia significativamente ROS e RNS induzidos por radiação beta.

[0014] Outro fator é a faixa de níveis de dose possíveis. Em experimentos com camundongos na terapêutica candidata, os camundongos geralmente recebem doses de peso do medicamento por peso corporal que não podem ser aplicados a seres humanos. Por exemplo, no experimento de combinação ⁹⁰Y / venetoclax descrito acima, os camundongos foram tratados com doses de 800 µCi e 1.200 µCi por camundongo (segundo o qual 800 µCi foi usado em combinação com venetoclax). Oitocentos µCi em um camundongo corresponderia a 3.000 mCi em um ser humano médio. Por comparação, Zevalin® (⁹⁰Y-RIT, ibritumomabe tiuxetana) pode ser administrado a pacientes com uma dose não superior a 32 mCi (18).

[0015] Existe ainda uma necessidade de uma terapia para o câncer que resolve os problemas vistos com os inibidores BCL-2 como venetoclax e terapias de radiação, como terapias baseadas em ⁹⁰Y.

Sumário da invenção

[0016] A presente invenção fornece um método para tratar um indivíduo que sofre com câncer, compreendendo a administração ao indivíduo (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa alveja as células cancerosas no indivíduo, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando administradas em conjunto uma com a outra, são terapeuticamente eficazes.

[0017] A presente invenção também fornece um método para o tratamento de um indivíduo humano, que sofre com leucemia mieloide aguda, compreendendo a administração ao indivíduo (i) venetoclax em conjunto com (ii) HuM195 marcado com ^{225}Ac , onde as quantidades de venetoclax e HuM195 marcado com ^{225}AC , quando administradas em conjunto uma com a outra, são terapeuticamente eficazes.

[0018] A presente invenção fornece ainda um método para induzir a morte de uma célula cancerosa, compreendendo colocar a célula em contato com (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa que alveja a célula cancerosa, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando simultaneamente colocados em contato com a célula, são eficazes para induzir a morte da célula.

[0019] Finalmente, a presente invenção também fornece um método para induzir a morte de uma célula leucêmica mieloide aguda, compreendendo colocar a célula em contato com (i) venetoclax em conjunto com (ii) HuM195 marcado com ^{225}Ac , onde as quantidades de venetoclax e HuM195 marcado com ^{225}AC , quando simultaneamente colocadas em contato com a célula, são eficazes para induzir a morte da célula.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1

[0020] Esta figura mostra um diagrama esquemático da expressão de plasmídeos para HuM195. Os éxons de VL e VH humanizadas de HuM195 são flanqueados por sítios XbaI. O éxon de VL foi inserido no vetor de expressão de mamíferos pVκ, e o éxon de VH no pVg1 (Co, et al., J. Immunol. 148:1149-1154, 1992).

Figura 2

[0021] Esta figura mostra a sequência completa do gene de cadeia leve HuM195 clonado em pVκ entre os sítios XbaI e BamHI. O número

de nucleotídeos indica sua posição no plasmídeo pVk-HuM195. O éxons VL e CK são traduzidos em um código de letra única; o ponto indica o codão de terminação da translação. A cadeia leve madura começa no ácido aspártico duplo-sublinhado (D). A sequência do íntron está em itálico. O sinal de polyA está sublinhado.

Figura 3

[0022] Esta figura mostra a sequência completa do gene de cadeia pesada HuM195 clonado em pVg1 entre os sítios XbaI e BamHI. O número de nucleotídeos indica sua posição no plasmídeo pVg1-HuM195. O éxons VH, CH1, H, CH2 e CH3 são traduzidos em um código de letra única; o ponto indica o codão de terminação da translação. A cadeia pesada madura começa na glutamina duplo-sublinhada (D). As sequências do íntron estão em itálico. O sinal de polyA está sublinhado.

Figura 4

[0023] Esta figura mostra a estrutura do ^{225}Ac -lintuzumabe (^{225}Ac -HuM195).

Figura 5

[0024] Esta figura mostra um fluxograma para a produção de ^{225}Ac -HuM195.

Figura 6

[0025] Esta figura mostra um protocolo para o tratamento ^{225}Ac -lintuzumabe (^{225}Ac -HuM195) da LMA.

Figura 7

[0026] Esta figura mostra um esquema de morte celular apoptótica e mecanismos de resistência das células cancerosas à apoptose (modificado de (4)).

Figura 8

[0027] Esta figura mostra um diagrama de sobrevivência de camundongos xenoenxertados tratados com venetoclax sozinho, ra-

radioimunoterapia beta alvo sozinha e uma combinação de venetoclax e radioimunoterapia beta alvo. Em camundongos com Rec-1, venetoclax não teve nenhum efeito sozinho ($p = 0,12$), 800 μCi PRIT, tempo de sobrevivência prolongado 111% além dos controles ($p = 0,0001$), enquanto a combinação estendeu a sobrevida 483% além dos controles e curou 40% ($p = 0,001$, grupo de combinação > PRIT sozinho). No modelo de xenoinxerto U2932, venetoclax sozinho dobrou o tempo de sobrevida em comparação aos controles ($p < 0,0001$) e 800 μCi PRIT sozinho dobrou a sobrevivência e curou 30%. Os tratamentos combinados curaram 100% (12).

Figura 9

[0028] Esta figura mostra uma comparação entre os mecanismos de radiação beta e alfa de morte celular apoptótica. Como a figura mostra, a radiação alfa é significativamente mais potente que a radiação beta (~700 vezes); causa mais quebras dos dsDNA do que a radiação beta; não depende da oxigenação tecidual e da fase de divisão celular; e pode superar a resistência celular para radiação beta e gama e quimioterapia citotóxica. Estes achados são coletivamente apoiados por (9)-(11) e (22)-(24).

Descrição Detalhada da Invenção

[0029] A presente invenção fornece métodos para tratar um indivíduo que sofre com câncer. Estes métodos compreendem a administração ao indivíduo de dois tipos de agentes em conjunto um com o outro. O primeiro tipo de agente é um inibidor de BCL-2, como o venetoclax. O segundo tipo é um agente marcado com isótopo emissor alfa, como HuM195 marcado com ^{225}Ac , que tem como alvo as células cancerosas no indivíduo.

Definições

[0030] Neste pedido, certos termos são usados que terão os significados definidos como segue.

[0031] Como usado aqui, "administrar", em relação a um agente, significa administrar o agente ao organismo do indivíduo através de qualquer método conhecido. Modos específicos de administração incluem, sem limitação, administração intravenosa, oral, sublingual, transdérmica, subcutânea, intraperitoneal, intratecal e intratumoral.

[0032] Além disso, na presente invenção, os vários anticorpos e outros agentes antígeno-alvo usados podem ser formulados através de um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis usados rotineiramente. Tais veículos são bem conhecidos por um versado na técnica. Por exemplo, sistemas de administração de medicamentos injetáveis incluem soluções, suspensões, géis, microesferas e injetáveis poliméricos, e podem compreender excipientes como agentes que alteram a solubilidade (por exemplo, etanol, propilenoglicol e sacarose) e polímeros (por exemplo, policaprilactonas e PLGAs).

[0033] Como usado aqui, o termo "agente", em referência a um inibidor de BCL-2 ou um agente marcado com isótopo emissor alfa, pode ser qualquer tipo de composto ou composição útil para tal fim. Tipos de agentes incluem, sem limitação, anticorpos, outros fármacos à base de proteínas, peptídeos, ácidos nucleicos, carboidratos e pequenas moléculas do fármaco.

[0034] Como usado aqui, o termo "isótopo emissor alfa" inclui, sem limitação, ^{225}Ac , ^{213}Bi e ^{213}Po . Métodos para a fixação de um isótopo emissor alfa de um anticorpo (isto é, "rotulagem" de um anticorpo com um isótopo emissor alfa) são bem conhecidos.

[0035] Como usado aqui, o termo "anticorpo" inclui, sem limitação, (a) uma molécula de imunoglobulina compreendendo duas cadeias pesadas e duas cadeias leves e que reconhece um antígeno; (b) as moléculas de imunoglobulinas monoclonais e policlonais; (c) fragmentos monovalentes e bivalentes dos mesmos, e (d) formas bi-específicas dos mesmos. Moléculas de imunoglobulina podem ser deriva-

das de qualquer classe comumente conhecida, incluindo, mas não limitada a, IgA, IgA secretória, IgG e IgM. As subclasses de IgG também são bem conhecidas para aqueles na técnica e incluem, mas não estão limitadas a, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humana. Os anticorpos podem ser tanto de ocorrência natural como de ocorrência não natural. Além disso, os anticorpos incluem anticorpos quiméricos, anticorpos sintéticos inteiros, anticorpos de cadeia única e fragmentos destes. Os anticorpos podem ser humanos, humanizados ou não humanos.

[0036] Como usado aqui, um "anticorpo anti-CD33" é um anticorpo que se liga a qualquer epítopo disponível de CD33. Em uma modalidade, o anticorpo anti-CD33 se liga ao epítopo reconhecido pelo anticorpo HuM195.

[0037] Como usado aqui, o termo "carga", quando usada em conexão com uma célula cancerosa, significa quantidade. Assim, uma "carga" de célula cancerosa significa a quantidade de células cancerosas. Células cancerosas têm uma carga em relação a seus tecidos de origem (ou seja, o sítio principal da doença), como a "carga de blastos da medula óssea" no caso de LMA. As células cancerosas têm também uma carga em relação a um ou mais tecidos do que os outros de origem, como a carga de blasto no sangue, fígado e baço no caso de LMA. O termo "carga periférica" refere-se a essas células. A carga periférica de células cancerosas, como blastos no caso da AML, pode ser medida de diferentes formas com diferentes resultados. Por exemplo, no caso da AML, a "carga periférica de blastos" pode ser medida como a população de blastos total fora da medula óssea, ou a população de blastos total do sangue, do baço e do fígado combinados, ou simplesmente a população de blastos do sangue como medido em células por volume de unidade. Conforme usado aqui em conexão com LMA e outros cânceres originários da medula óssea, e salvo indicação ao contrário, o termo "carga periférica de células cancerosas" (por exemplo,

carga periférica de blastos) refere-se à população de células cancerosas do sangue medidas em células por volume de unidade (por exemplo, células/ μ l). Esta medida baseada no sangue é uma proxy útil para as medições mais complicadas das cargas do baço e do fígado, por exemplo.

[0038] Aqui, uma carga periférica de células cancerosas em um indivíduo é "alta", se, quando o indivíduo for administrado com um agente (por exemplo, um anticorpo) visando um antígeno associado à malignidade hematológica na dose máxima de segurança, o agente não atinge o sítio primário da doença em uma quantidade suficiente para se ligar a mais de 90% de seus antígenos alvo naquele sítio. Por outro lado, uma carga periférica de células cancerosas em um indivíduo é "baixa" se, quando o indivíduo for administrado com um agente (por exemplo, um anticorpo) antígeno associado à malignidade hematológica na dose máxima de segurança, o agente atinge o sítio primário da doença em uma quantidade suficiente para se ligar a mais de 90% de seus antígenos alvo naquele sítio. No caso da LMA, exemplos de cargas periféricas baixas de blastos são aqueles produzindo cargas de blastos de sangue em ou abaixo de 1.000 células blásticas/ μ l, em ou abaixo de 500 células blásticas/ μ l, em ou abaixo de 400 células blásticas/ μ l, em ou abaixo de 300 células blásticas/ μ l, em ou abaixo de 200 células blásticas/ μ l, em ou abaixo de 100 células blásticas/ μ l e em ou abaixo de 50 células blásticas/ μ l.

[0039] Uma "malignidade hematológica", também conhecida como câncer no sangue, é um câncer que tem origem no tecido formador do sangue, como a medula óssea ou outras células do sistema imune. Malignidades hematológicas incluem, sem limitação, leucemias (como LMA, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia aguda de linhagem mista, leucemia mieloide crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia de células pilosas e leucemia linfocítica

granular grande), síndrome mielodisplásica (SMD), distúrbios mieloproliferativos (policitemia vera, trombocitose essencial, mielofibrose primária e leucemia mieloide crônica), linfomas, mieloma múltiplo, e MGUS e distúrbios similares.

[0040] Como usado aqui, um "antígeno associado à malignidade hematológica" pode ser, por exemplo, um marcador de proteína e/ou de carboidrato encontrado exclusivamente ou predominantemente na superfície de uma célula de câncer associada com essa malignidade. Exemplos de antígenos associados a malignidades hematológicas incluem, sem limitação, CD20, CD33, CD38, CD45, CD52, CD123 e CD319.

[0041] O anticorpo "HuM195" (também conhecido como lintuzumabe) é conhecido, assim como os métodos para fazê-lo. Da mesma forma, os métodos para marcar HuM195 com ^{225}Ac são conhecidos. Estes métodos são exemplificados, por exemplo, em Scheinberg, *et al.*, Patente dos EUA Nº 6.683.162. Essa informação também é exemplificada nos exemplos e figuras abaixo.

[0042] Como usado aqui, a administração a um indivíduo de um inibidor de BCL-2 "em conjunto com" um agente marcado com isótopo emissor alfa que visa as células cancerosas no indivíduo significa administração do inibidor de BCL-2, antes, durante ou após a administração do agente marcado. Essa administração inclui, sem limitação, os seguintes cenários: (i) o inibidor de BCL-2 é administrado primeiro (por exemplo, por via oral uma vez por dia durante 21 dias, 28 dias, 35 dias, 42 dias, 49 dias, ou durante um período mais longo o qual o câncer sendo tratado não progrediu e durante o qual o inibidor de BCL-2 não causou toxicidade inaceitável), e o agente marcado é administrado segundo (por exemplo, por via intravenosa, em dose única, ou uma pluralidade de doses ao longo de um período de semanas); (ii) o inibidor de BCL-2 é administrado concomitantemente com o agente marcado

(por exemplo, o inibidor de BCL-2 é administrado por via oral uma vez por dia para n dias, e o agente marcado é administrado por via intravenosa, em dose única, em um dos dias 2 até n-1, do regime do inibidor de BCL-2); (iii) o inibidor de BCL-2 é administrado concomitantemente com o agente marcado (por exemplo, o inibidor de BCL-2 é administrado por via oral por um período superior a um mês (por exemplo, por via oral uma vez por dia durante 35 dias, 42 dias, 49 dias, ou durante um período mais longo o qual o câncer sendo tratado não progrediu e durante o qual o inibidor de BCL-2 não causou toxicidade inaceitável), e o agente marcado é administrado por via intravenosa em dose única em um dia dentro do primeiro mês do regime do inibidor de BCL-2); e (iv) o agente marcado é administrado primeiro (por exemplo, por via intravenosa, em dose única, ou uma pluralidade de doses ao longo de um período de semanas), e o inibidor de BCL-2 é administrado segundo (por exemplo, por via oral uma vez por dia para 21 dias, 28 dias, 35 dias, 42 dias, 49 dias, ou um período mais longo durante o qual o câncer sendo tratado não progrediu e durante o qual o inibidor de BCL-2 não causou toxicidade inaceitável). Permutações adicionais são fornecidos abaixo na seção de Exemplos.

[0043] Como usado aqui, o termo "indivíduo" inclui, sem limitação, um mamífero como um humano, um primata não humano, um cão, um gato, um cavalo, uma ovelha, uma cabra, uma vaca, um coelho, um porco, um rato e um camundongo. Quando o indivíduo é humano, o indivíduo pode ser de qualquer idade. Por exemplo, o indivíduo pode ter 60 anos ou mais, 65 ou mais, 70 ou mais, 75 ou mais, 80 ou mais, 85 ou mais, ou 90 ou mais. Alternativamente, o indivíduo pode ter 50 anos ou menos, 45 ou menos, 40 ou menos, 35 ou menos, 30 ou menos, 25 ou menos, ou 20 ou menos. Para um indivíduo humano que sofre com LMA, o indivíduo pode ser recém-diagnosticado ou recidivado e/ou refratário, ou em remissão.

[0044] Como usado aqui, uma "dose de subsaturação" de um agente alvejando um antígeno (por exemplo, CD33) ou marcador (por exemplo, BCL-2) é aquela que introduz no corpo do indivíduo menos sítios de ligação ao antígeno-alvo (por exemplo, Fab) do que antígenos alvo, ou menos sítios de ligação ao marcador alvo (por exemplo, moléculas do venetoclax) do que marcadores alvo, conforme aplicável. A título de exemplo, para um anticorpo anti-CD33, uma dose de subsaturação é aquela que introduz no organismo do indivíduo menos sítios de ligação ao CD33 do que moléculas CD33. Em uma modalidade, uma dose de subsaturação de um agente visando um antígeno associado à malignidade hematológica é uma onde a razão dos sítios de ligação ao antígeno alvo para antígenos alvo é menor ou igual a 9:10. Em outra modalidade, a razão dos sítios de ligação ao antígeno alvo para antígenos alvo é menor ou igual a 1:2, menor ou igual a 1:5, menor ou igual a 1:10, menor ou igual a 1:20 ou menor ou igual a 1:100. A título de exemplo adicional, para um inibidor BCL-2, uma dose de subsaturação é aquela que introduz no organismo do indivíduo menos sítios de ligação ao BCL-2 do que proteínas BCL-2. Em uma modalidade, uma dose de subsaturação de um inibidor de BCL-2 é uma onde a razão do inibidor para proteína de BCL-2 é menor ou igual a 9:10. Em outra modalidade, a razão dos sítios de ligação ao antígeno alvo para antígenos alvo é menor ou igual a 1:2, menor ou igual a 1:5, menor ou igual a 1:10, menor ou igual a 1:20 ou menor ou igual a 1:100. Em uma outra modalidade, uma "dose de subsaturação" de um inibidor de BCL-2 (por exemplo, venetoclax) é uma dose menor do que a dose máxima aprovada do inibidor em seres humanos (por exemplo, abaixo de 400 mg por dia, abaixo de 300 mg por dia, abaixo de 200 mg por dia, abaixo de 100 mg por dia, abaixo de 50 mg por dia, ou abaixo de 10 mg por dia).

[0045] Para um agente como um anticorpo marcado com um isó-

topo emissor alfa, a maioria do fármaco administrado a um indivíduo tipicamente consiste em anticorpos não marcados, com a minoria sendo o anticorpo marcado. Assim, em uma modalidade, uma dose de subsaturação de um agente visando um antígeno associado à malignidade hematológica é uma onde a razão dos sítios de ligação ao antígeno alvo total (ou seja, marcado e não marcado) para antígenos alvo é menor ou igual a 9:10 (e pode ser menor ou igual a 1:2, menor ou igual a 1:5, menor ou igual a 1:10, menor ou igual a 1:20 ou menor ou igual a 1:100). Em outra modalidade, uma dose de subsaturação de um agente visando um antígeno associado à malignidade hematológica é uma onde a razão dos sítios de ligação ao antígeno alvo marcado para antígenos alvo é menor ou igual a 9:10 (e pode ser menor ou igual a 1:2, menor ou igual a 1:5, menor ou igual a 1:10, menor ou igual a 1:20 ou menor ou igual a 1:100).

[0046] Doses de subsaturação do agente marcado usadas em conexão com a presente invenção incluem, por exemplo, uma administração única, e duas ou mais administrações (ou seja, frações). A quantidade administrada em cada dose pode ser medida, por exemplo, por atividade de radiação marcada (por exemplo, $\mu\text{Ci/kg}$) ou peso do anticorpo (por exemplo, $\mu\text{g/kg}$ ou $\mu\text{g/m}^2$). No caso do $^{225}\text{Ac-HuM195}$ para o tratamento da LMA, os regimes de dosagem incluem os seguintes, sem limitação: (i) $2 \times < 0,5 \mu\text{Ci/kg}$, $2 \times 0,5 \mu\text{Ci/kg}$, $2 \times 1,0 \mu\text{Ci/kg}$, $2 \times 1,5 \mu\text{Ci/kg}$, ou $2 \times 2,0 \mu\text{Ci/kg}$, onde as frações são administradas uma semana de intervalo; (ii) $< 0,5 \mu\text{Ci/kg}$ ou de $0,5 \mu\text{Ci/kg}$ a $10 \mu\text{Ci/kg}$; (iii) $2 \times < 7,5 \mu\text{g/kg}$, $2 \times 7,5 \mu\text{g/kg}$, $2 \times 10 \mu\text{g/kg}$, ou $2 \times 12,5 \mu\text{g/kg}$, onde as frações são administradas uma semana de intervalo; ou (iv) $< 15 \mu\text{g/kg}$ ou de $15 \mu\text{g/kg}$ a $50 \mu\text{g/kg}$.

[0047] Como usado aqui, uma quantidade do inibidor de BCL-2 e uma quantidade do agente marcado com isótopo emissor alfa que visam as células cancerosas no indivíduo, quando administrado em con-

junto uns com os outros, é "terapeuticamente eficaz" se o indivíduo for tratado.

[0048] Como usado aqui, "tratar" um indivíduo que sofre com um distúrbio deve incluir, sem limitação, (i) retardar, parar ou reverter a progressão do distúrbio, (ii) retardar, parar ou reverter a progressão dos sintomas do distúrbio, (iii) reduzir a probabilidade de recorrência do distúrbio, e/ou (iv) reduzir a probabilidade de que os sintomas do distúrbio irão se repetir. Na modalidade preferida, tratar um indivíduo que sofre com um distúrbio significa (i) reverter a progressão do distúrbio, idealmente ao ponto de eliminar o distúrbio, e/ou (ii) reverter a progressão dos sintomas do distúrbio, idealmente ao ponto de eliminar os sintomas, e/ou (iii) reduzir ou eliminar a probabilidade de recaída (ou seja, a consolidação, que é um objetivo comum de terapia pós-remissão para LMA e, idealmente, resulta na destruição de quaisquer células de leucemia restantes).

[0049] O tratamento de malignidades hematológicas, como o tratamento da LMA, pode ser medido de acordo com um certo número de desfechos clínicos. Estes incluem, sem limitação, o tempo de sobrevida (como semanas, meses ou anos de tempo sobrevida melhorado, por exemplo, um, dois ou mais meses de tempo de sobrevida adicional) e status da resposta (como em remissão completa (RC), remissão completa com recuperação incompleta das plaquetas (CRP), remissão completa com recuperação incompleta de sangue periférico (RCi), estado livre de leucemia morfológica (MLFS) e remissão parcial (RP).

[0050] Em uma modalidade, o tratamento de malignidade hematológica, como o tratamento da LMA, pode ser medido em termos de remissão. Aqui estão incluídos os seguintes exemplos não limitantes. (1) Remissão completa morfológica ("RC"): ANC $\geq 1.000/\text{mcl}$, contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{mcl}$, $< 5\%$ de blastos da medula óssea, sem bastões de Auer, sem evidência de doença extramedular. (Sem

requisitos para celularidade da medula, concentração de hemoglobina). (2) Remissão completa morfológica com recuperação de contagem sanguínea incompleta ("RCi"): Mesmo que RC, mas ANC pode ser $< 1.000/\text{mcl}$ e/ou contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mcl}$. (3) Remissão parcial (RP): ANC $\geq 1.000/\text{mcl}$, contagem de plaquetas $> 100.000/\text{mcl}$, e pelo menos 50% de redução na porcentagem de blastos de aspirado de medula de 5-25%, ou blastos de medula $< 5\%$ com bastões de Auer persistentes. Estes critérios e outros são conhecidos, e são descritos, por exemplo, no manual de SWOG Oncology Research Professional (ORP), volume I, capítulo 11A, leucemia (2014).

Modalidades da invenção

[0051] A presente invenção emprega o uso de partículas alfa. Estas partículas induzem apoptose em células alvo, por exemplo, células leucêmicas (10), (19). Emissores alfa e emissores beta induzem apoptose com eficiências diferentes em atividades comparáveis em células leucêmicas (10). Partículas alfa podem superar a resistência de doxorubicina, resistência a CD95, e radio resistência à irradiação beta e irradiação gama em células leucêmicas (10). As partículas induzem apoptose através de: (i) quebras no DNA de fita dupla (20), (21); (ii) ativação de caspases; (iii) o fato de que $[^{213}\text{Bi}]$ anti-CD45 ativa caspases 2, 3, 8 e 9 através da via mitocondrial independente do sistema ligante/receptor CD95 (10), (19); e (iv) inativação de XIAP e Bcl-XL (19).

[0052] Mais especificamente, a presente invenção fornece um primeiro método terapêutico. O primeiro método é para tratar um indivíduo que sofre com câncer, compreendendo a administração ao indivíduo (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa alveja as células cancerosas no indivíduo, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando administradas em conjunto uma com a outra, são terapêutica-

mente eficazes.

[0053] A presente invenção também fornece um segundo método terapêutico. O segundo método é para tratar um indivíduo humano, que sofre com leucemia mieloide aguda, compreendendo a administração ao indivíduo (i) venetoclax em conjunto com (ii) HuM195 marcado com ^{225}Ac , onde as quantidades de venetoclax e HuM195 marcado com ^{225}Ac , quando administradas em conjunto uma com a outra, são terapeuticamente eficazes.

[0054] De preferência no primeiro e segundo métodos terapêuticos, o indivíduo é humano. Em uma modalidade do primeiro e segundo métodos terapêuticos, o câncer é uma malignidade hematológica e, de preferência, é a leucemia como uma leucemia mieloide aguda.

[0055] Na modalidade preferencial dos primeiro e segundo métodos terapêuticos, o inibidor de BCL-2, é o venetoclax. Também na modalidade preferencial dos primeiro e segundo métodos terapêuticos, agente marcado com isótopo emissor alfa é um anticorpo anti-CD33 marcado com um isótopo emissor alfa, idealmente HuM195 marcado com ^{225}Ac . Nestes métodos, o inibidor de Bcl-2, o agente marcado, ou ambos, são preferencialmente administrados (i) em doses sub-saturadas, e/ou (ii) em doses que são menores que (e/ou de duração menor que) as que estão atualmente prescritas nos respectivos rótulos. Também nestes métodos, a carga de blastos periféricos do indivíduo é preferencialmente baixa, e os métodos de preferência não causam níveis inaceitáveis de neutropenia.

[0056] A presente invenção fornece um terceiro método. Esse terceiro método é para induzir a morte de uma célula cancerosa, compreendendo colocar a célula em contato com (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa que alveja a célula cancerosa, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando simultaneamente colocados em contato

com a célula, são eficazes para induzir a morte da célula.

[0057] Preferencialmente, a célula cancerosa é uma célula de câncer humano. Em uma modalidade, a célula cancerosa é uma célula hematológica e, de preferência, é uma célula leucêmica como uma célula leucêmica mieloide aguda.

[0058] Na modalidade preferencial, o inibidor de BCL-2 é o venetoclax. Também na modalidade preferencial o agente marcado com isótopo emissor alfa é um anticorpo anti-CD33 marcado com um isótopo emissor alfa, idealmente HuM195 marcado com ^{225}Ac .

[0059] A presente invenção também fornece um quarto método. Esse quarto método é para induzir a morte de uma célula leucêmica mieloide aguda, compreendendo colocar a célula em contato com (i) venetoclax em conjunto com (ii) HuM195 marcado com ^{225}Ac , onde as quantidades de venetoclax e HuM195 marcado com ^{225}Ac , quando simultaneamente colocadas em contato com a célula, são eficazes para induzir a morte da célula.

[0060] Finalmente, a presente invenção fornece dois artigos de fabricação. O primeiro artigo compreende (i) um inibidor de BCL-2 (por exemplo, venetoclax) e (ii) um rótulo instruindo o usuário (por exemplo, o paciente ou o profissional de saúde) para tratar um indivíduo que sofre com câncer (por exemplo, leucemia mieloide aguda) administrando o inibidor de BCL-2 ao indivíduo em conjunto com um agente marcado com isótopo emissor alfa que tem como alvo as células cancerosas no indivíduo (por exemplo, HuM195 marcado com ^{225}Ac), onde as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando administrados em conjunto uns com os outros, são terapeuticamente eficazes. O segundo artigo compreende (i) um agente marcado com isótopo emissor alfa que tem como alvo as células cancerosas (por exemplo, HuM195 marcado com ^{225}Ac) e (ii) uma rótulo instruindo o usuário para tratar um indivíduo que sofre com câncer (por exemplo, leucemia mie-

loide aguda) administrando o agente marcado ao indivíduo em conjunto com um inibidor de BCL-2 (por exemplo, venetoclax), onde as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando administrados em conjunto com uns com os outros, são terapeuticamente eficazes.

[0061] Sempre que aplicável, os métodos da invenção também podem ser realizados usando radioimunoterapia pré-alvo (PRIT). Um método baseado em PRIT compreende as etapas de (i) administração de um anticorpo monoclonal marcado com um marcador (por exemplo, estreptavidina), (ii) em seguida, administração de um agente de compensação adequado (por exemplo, um agente de compensação de biotina galactose), e (iii) administração de um agente marcado com isótopo emissor alfa que se liga especificamente ao marcador (por exemplo, biotina marcada com ^{225}Ac). Portanto, as diversas modalidades da invenção relativas a métodos baseados em não PRIT para administração de um agente marcado com isótopo emissor alfa aplicam-se, *mutatis mutandis*, a estes métodos baseados em PRIT.

[0062] A presente invenção será melhor compreendida por referência aos exemplos que seguem, mas os versados na técnica compreenderão prontamente que os exemplos específicos detalhados são apenas ilustrativos da invenção, tal como é descrito com mais detalhes nas reivindicações que se seguem depois.

Exemplos

Exemplo 1 - Estrutura do ^{225}Ac -Lintuzumabe (^{225}Ac -HuM195)

[0063] ^{225}Ac -Lintuzumabe inclui três componentes principais; o anticorpo monoclonal humanizado HuM195 (nome genérico, lintuzumabe), o radioisótopo emissor alfa ^{225}Ac e o quelato bi-funcional ácido 2-(p-isotiocianatobenzil)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10)-tetraacético (p-SCN-Bn-DOTA). Como representado na Figura 4, o HuM195 é radiomarcado usando o quelato bi-funcional p-SCN-Bn-

DOTA que se liga ao ^{225}Ac e que está ligado covalentemente ao IgG através de um resíduo de lisina sobre o anticorpo.

Exemplo 2 - p-SCN-Bn-DOTA

[0064] DOTA, ácido 2-(4-tetra-azaciclododecano -1,4,7,10 isotiocianatobenzil)-tetra-acético (Macrocyclics Código do item B205-BPF) é sintetizado por uma síntese orgânica multietapa, que está totalmente descrita na Patente US Nº 4.923.985.

Exemplo 3 - Preparação do ^{225}Ac -Lintuzumabe (^{225}Ac -HuM195)

[0065] O procedimento para a preparação de ^{225}Ac -Lintuzumabe é baseado no método descrito por Michael R. McDevitt, "Design and synthesis of ^{225}Ac radioimmuno-pharmaceuticals, Applied Radiation and Isotope", 57 (2002), 841-847. O procedimento envolve a radiomarcagem do quelato bi-funcional, p-SCN-Bn-DOTA, com o radioisótopo ^{225}Ac , seguido pela ligação do p-SCN-Bn-DOTA radiomarcado ao anticorpo (HuM195). A construção, ^{225}Ac -p-SCN-Bn-DOTA-HuM195, é purificada usando cromatografia de exclusão de tamanho 10 DG e eluída com albumina sérica humana (HSA) a 1%. O produto do fármaco resultante, ^{225}Ac -Lintuzumabe, é então passado através de um filtro de esterilização de 0,2 μm .

Exemplo 4 - Fluxo do processo para a preparação do ^{225}Ac -Lintuzumabe (^{225}Ac -HuM195)

[0066] O procedimento, mostrado na Figura 5, começa com a confirmação da identidade de todos os componentes e a posterior liberação QC dos componentes para a produção. O ^{225}Ac é testado para confirmar o nível de atividade e é reconstituído para a concentração da atividade desejada com ácido clorídrico. Um frasco de p-SCN-Bn-DOTA liofilizado é reconstituído com água livre de metal a uma concentração de 10 mg/mL. Ao frasco de reação de actínio, 0,02 ml de solução de ácido ascórbico (150 mg/mL) e 0,05 ml de p-SCN-Bn-DOTA reconstituído são adicionados e o pH ajustado entre 5 e 5,5

com 2M de acetato de tetrametilamônio (TMAA). A mistura é então aquecida a $55 \pm 4^\circ\text{C}$ durante 30 minutos.

[0067] Para determinar a eficiência da marcação do ^{225}Ac -p-SCN-Bn-DOTA, uma alíquota da mistura de reação é removida e aplicada a uma coluna de 1 ml de resina de troca catiônica Sephadex C25. O produto é eluído em frações de 2 a 4 ml com uma solução salina a 0,9%. A fração da atividade de ^{225}Ac que é eluída é ^{225}Ac -p-SCN-Bn-DOTA e a fração que é retida na coluna é um ^{225}Ac não quelatado, não reativo. Normalmente, a eficiência da marcação é superior a 95%.

[0068] À mistura de reação, são adicionados 0,22 ml do HuM195 preparado anteriormente no DTPA (1 mg HuM195) e 0,02 ml de ácido ascórbico. O DTPA é adicionado para ligar quaisquer vestígios de metais que podem competir com a marcação dos anticorpos. O ácido ascórbico é adicionado como um radioprotetor. O pH é ajustado com tampão de carbonato para pH 8,5 a 9. A mistura é aquecida a $37 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 30 minutos.

[0069] O produto final é purificado por cromatografia de exclusão de tamanho usando resina 10DG e eluído com 2 ml de HSA a 1%. Produtividades de reação típica são de 10%.

Exemplo 5 - Venetoclax e seu regime de dosagem normal

[0070] Venetoclax é vendido pela Genentech (São Francisco, CA), sob a marca comercial Venclexta™. De acordo com o rótulo do FDA para Venclexta™, esse fármaco "é um inibidor de BCL-2, indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) com deleção de 17p ... que receberam pelo menos um tratamento prévio". Venclexta™ é vendido em forma de comprimidos de 10 mg, 50 mg e 100 mg. A terapia é para ser iniciada "a 20 mg uma vez ao dia por 7 dias, seguido por um cronograma posológico semanal de aceleração para a dose diária recomendada de 400 mg." O cronograma posológico de aceleração é o seguinte: semana 1, 20 mg/dia; semana 2, 50

mg/dia; semana 3, 100 mg/dia; semana 4, 200 mg/dia; e semana 5 e além, 400 mg/dia. Este regime de dosagem é referido aqui como o regime de dosagem "normal" humano para venetoclax, independentemente da doença tratada. Qualquer regime de dosagem tendo uma duração mais curta (por exemplo, 21 dias) ou que envolvam a administração de menos venetoclax (por exemplo, 20 mg/dia, para um total de 21 dias) é referido aqui como um regime de dosagem "reduzido" humano. Os termos regime de dosagem "normal" humano e regime de dosagem "reduzido" humano também se aplicarão, *mutatis mutandis*, a qualquer outro inibidor da BCL-2 em relação à sua aprovação ou, de outra forma, ao regime de dosagem habitual.

[0071] Também está previsto um regime de dosagem "normal" murino e um regime de dosagem "reduzido" murino, cada um sendo compatível com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoinxerto de tumor. Além disso, o regime de dosagem "normal" murino tem uma duração de pelo menos 21 dias.

Exemplo 6 - ^{225}Ac -HuM195 e seu regime de dosagem normal

[0072] No caso do ^{225}Ac -HuM195, o regime de dosagem "normal" humano (independentemente da doença tratada), como este termo é usado aqui, inclui um dos seguintes: (i) 2 x 2,0 $\mu\text{Ci/kg}$, onde as frações são administradas uma semana de intervalo; e (ii) 4,0 $\mu\text{Ci/kg}$ quando aplicada em uma única administração. Qualquer regime de dosagem que envolve a administração de menos ^{225}Ac -HuM195 (por exemplo, 2,0 $\mu\text{Ci/kg}$ quando aplicada em uma administração única) é referido aqui como um regime de dosagem "reduzido" humano (que também pode ser considerado uma dose de subsaturação). Os termos regime de dosagem "normal" humano e regime de dosagem "reduzido" humano também se aplicarão, *mutatis mutandis*, a qualquer outro agente marcado com isótopo emissor alfa em relação ao seu regime de dosagem aprovado ou habitual.

[0073] Também está previsto um regime de dosagem "normal" murino e um regime de dosagem "reduzido" murino, cada um sendo compatível com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto de tumor.

Exemplo 7 - Cenário de dosagem I para ^{225}Ac -HuM195 e Venetoclax

[0074] Um paciente LMA humano é tratado de acordo com o seguinte esquema. Venetoclax é administrado de forma oral de acordo com o seu regime de dosagem normal (ou seja, durante pelo menos cinco semanas), seguido por administração intravenosa de ^{225}Ac -HuM195 de acordo com seu regime de dosagem normal (administração fraccionada ou única). Em uma modalidade, a primeira (e única, se aplicável) dose de ^{225}Ac -HuM195 é administrada no mesmo dia, ou dia seguinte, como a última dose de venetoclax.

[0075] Também está previsto o tratamento de um modelo experimental de camundongo de acordo com o regime de tratamento neste cenário, em que os regimes de dosagem adequados são condizentes com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto do tumor.

Exemplo 8 - Cenário de dosagem II para ^{225}Ac -HuM195 e Venetoclax

[0076] Um paciente LMA humano é tratado de acordo com o seguinte esquema. Venetoclax é administrado de forma oral de acordo com o seu regime de dosagem normal (ou seja, durante pelo menos cinco semanas), seguido por administração intravenosa de um regime de dosagem reduzido de ^{225}Ac -HuM195 (administração fracionada ou única). Em uma modalidade, a primeira (e única, se aplicável) dose de ^{225}Ac -HuM195 é administrada no mesmo dia, ou dia seguinte, como a última dose de venetoclax. Em outra modalidade, o regime de dosagem reduzido de ^{225}Ac -HuM195 é (i) 2 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$, 2 x 1,0 $\mu\text{Ci/kg}$, ou 2 x 1,5 $\mu\text{Ci/kg}$, onde as frações são administradas com uma semana de intervalo; ou (ii) 1 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$, 1 x 1,0 $\mu\text{Ci/kg}$, 1 x 2,0 $\mu\text{Ci/kg}$, ou 1 x

3,0 µCi/kg, para uma única administração.

[0077] Também está previsto o tratamento de um modelo experimental de camundongo de acordo com o regime de tratamento neste cenário, em que os regimes de dosagem adequados são condizentes com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto do tumor.

Exemplo 9 - Cenário de dosagem III para ^{225}Ac -HuM195 e Venetoclax

[0078] Um paciente LMA humano é tratado de acordo com o seguinte esquema. Venetoclax é administrado de forma oral de acordo com o seu regime de dosagem reduzido, seguido por administração intravenosa do regime de dosagem normal de ^{225}Ac -HuM195 (administração fracionada ou única). Em uma modalidade, a primeira (e única, se aplicável) dose de ^{225}Ac -HuM195 é administrada no mesmo dia, ou dia seguinte, como a última dose de venetoclax. Em outra modalidade, o regime de dosagem reduzido de venetoclax é um dos seguintes: (i) 20 mg uma vez ao dia por 7 dias; (ii) 20 mg uma vez ao dia por 14 dias; (iii) 20 mg uma vez ao dia por 21 dias; (iv) 50 mg uma vez ao dia por 7 dias; (v) 50 mg uma vez ao dia por 14 dias; (vi) 50 mg uma vez ao dia por 21 dias; (vii) 100 mg uma vez ao dia por 7 dias; (viii) 100 mg uma vez ao dia por 14 dias; (ix) 100 mg uma vez ao dia por 21 dias; (x) 200 mg uma vez ao dia por 7 dias; (xi) 200 mg uma vez ao dia por 14 dias; (xii) 200 mg uma vez ao dia por 21 dias; (xiii) 400 mg uma vez ao dia por 7 dias; e (xiv) semana 1 a 20mg/dia, semana 2 a 50mg/dia e semana 3 a 100mg/dia.

[0079] Também está previsto o tratamento de um modelo experimental de camundongo de acordo com o regime de tratamento neste cenário, em que os regimes de dosagem adequados são condizentes com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto do tumor.

Exemplo 10 - Cenário de dosagem IV para ^{225}Ac -HuM195 e Venetoclax

[0080] Um paciente LMA humano é tratado de acordo com o seguinte esquema. Venetoclax é administrado de forma oral de acordo com o seu regime de dosagem reduzido, seguido por administração intravenosa do regime de dosagem reduzido de ^{225}Ac -HuM195 (administração fracionada ou única). Em uma modalidade, a primeira (e única, se aplicável) dose de ^{225}Ac -HuM195 é administrada no mesmo dia, ou dia seguinte, como a última dose de venetoclax. Em outra modalidade, o regimes de dosagem reduzido de venetoclax em um dos (i) 20 mg uma vez ao dia por 7 dias; (ii) 20 mg uma vez ao dia por 14 dias; (iii) 20 mg uma vez ao dia por 21 dias; (iv) 50 mg uma vez ao dia por 7 dias; (v) 50 mg uma vez ao dia por 14 dias; (vi) 50 mg uma vez ao dia por 21 dias; (vii) 100 mg uma vez ao dia por 7 dias; (viii) 100 mg uma vez ao dia por 14 dias; (ix) 100 mg uma vez ao dia por 21 dias; (x) 200 mg uma vez ao dia por 7 dias; (xi) 200 mg uma vez ao dia por 14 dias; (xii) 200 mg uma vez ao dia por 21 dias; (xiii) 400 mg uma vez ao dia por 7 dias; e (xiv) semana 1 a 20mg/dia, semana 2 a 50mg/dia e semana 3 a 100mg/dia; e (b) o regime de dosagem reduzido de ^{225}Ac -HuM195 é um dos (i) 2 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$, 2 x 1,0 $\mu\text{Ci/kg}$ ou 2 x 1,5 $\mu\text{Ci/kg}$, em que as frações são administradas com uma semana de intervalo; ou (ii) 1 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$, 1 x 1,0 $\mu\text{Ci/kg}$, 1 x 2,0 $\mu\text{Ci/kg}$ ou 1 x 3,0 $\mu\text{Ci/kg}$, para uma única administração

[0081] Também está previsto o tratamento de um modelo experimental de camundongo de acordo com o regime de tratamento neste cenário, em que os regimes de dosagem adequados são condizentes com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto do tumor.

Exemplo 11 - Cenário de dosagem V para ^{225}Ac -HuM195 e Venetoclax

[0082] Um paciente LMA humano é tratado de acordo com o seguinte esquema. Venetoclax é administrado por via oral de acordo com seu regime de dosagem normal (isto é, durante pelo menos 5 sema-

nas), e ^{225}M Ac-Hu195 é administrado por via endovenosa, de acordo com o seu regime de dose única normal durante o curso do regime de dosagem do venetoclax. Em uma modalidade, a dose única de ^{225}Ac -HuM195 é administrada (a) no dia 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 do regimes de dosagem de venetoclax, ou (b) no último dia do penúltimo dia de, ou 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 dias antes do último dia do regimes de dosagem do venetoclax.

[0083] Também está previsto o tratamento de um modelo experimental de camundongo de acordo com o regime de tratamento neste cenário, em que os regimes de dosagem adequados são condizentes com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto do tumor.

Exemplo 12 - Cenário de dosagem VI para ^{225}Ac -HuM195 e Venetoclax

[0084] Um paciente LMA humano é tratado de acordo com o seguinte esquema. Venetoclax é administrado por via oral de acordo com seu regime de dosagem normal (isto é, durante pelo menos 5 semanas), e ^{225}M Ac-Hu195 é administrado por via endovenosa, de acordo com o seu regime de dose única reduzido durante o curso do regime de dosagem do venetoclax. Em uma modalidade, a dose única de ^{225}Ac -HuM195 é administrada (a) no dia 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 do regime de dosagem de venetoclax, ou (b) no último dia do penúltimo dia de, ou 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 dias antes do último dia do regime de dosagem do venetoclax. Em outra modalidade, o regime de dosagem reduzido de ^{225}Ac -HuM195 é (i) 2 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$, 2 x 1,0 $\mu\text{Ci/kg}$, ou 2 x 1,5 $\mu\text{Ci/kg}$, onde as frações são administradas com uma semana de intervalo; ou (ii) 1 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$, 1 x 1,0 $\mu\text{Ci/kg}$, 1 x 2,0 $\mu\text{Ci/kg}$, ou 1 x 3,0 $\mu\text{Ci/kg}$, para uma única administração.

[0085] Também está previsto o tratamento de um modelo experi-

mental de camundongo de acordo com o regime de tratamento neste cenário, em que os regimes de dosagem adequados são condizentes com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto do tumor.

Exemplo 13 - Cenário de dosagem VII para ^{225}Ac -HuM195 e Venetoclax

[0086] Um paciente LMA humano é tratado de acordo com o seguinte esquema. Venetoclax é administrado por via oral de acordo com seu regime de dosagem reduzido, e ^{225}Ac -HuM195 é administrado por via endovenosa, de acordo com o seu regime de dose única normal durante o curso do regime de dosagem do venetoclax. Em uma modalidade, a dose única de ^{225}Ac -HuM195 é administrada (a) no dia 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 do regimes de dosagem de venetoclax, ou (b) no último dia do penúltimo dia de, ou 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 dias antes do último dia do regimes de dosagem do venetoclax. Em outra modalidade, o regime de dosagem reduzido de venetoclax é um dos seguintes: (i) 20 mg uma vez ao dia por 7 dias; (ii) 20 mg uma vez ao dia por 14 dias; (iii) 20 mg uma vez ao dia por 21 dias; (iv) 50 mg uma vez ao dia por 7 dias; (v) 50 mg uma vez ao dia por 14 dias; (vi) 50 mg uma vez ao dia por 21 dias; (vii) 100 mg uma vez ao dia por 7 dias; (viii) 100 mg uma vez ao dia por 14 dias; (ix) 100 mg uma vez ao dia por 21 dias; (x) 200 mg uma vez ao dia por 7 dias; (xi) 200 mg uma vez ao dia por 14 dias; (xii) 200 mg uma vez ao dia por 21 dias; (xiii) 400 mg uma vez ao dia por 7 dias; e (xiv) semana 1 a 20mg/dia, semana 2 a 50mg/dia e semana 3 a 100mg/dia.

[0087] Também está previsto o tratamento de um modelo experimental de camundongo de acordo com o regime de tratamento neste cenário, em que os regimes de dosagem adequados são condizentes com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto do tumor.

Exemplo 14 - Cenário de dosagem VIII para ^{225}Ac -HuM195 e Venetoclax

[0088] Um paciente LMA humano é tratado de acordo com o seguinte esquema. Venetoclax é administrado por via oral de acordo com seu regime de dosagem reduzido, e ^{225}Ac -HuM195 é administrado por via endovenosa, de acordo com o seu regime de dose única reduzido durante o curso do regime de dosagem do venetoclax. Em uma modalidade, a dose única de ^{225}Ac -HuM195 é administrada (a) no dia 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 do regimes de dosagem de venetoclax, ou (b) no último dia do penúltimo dia de, ou 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 dias antes do último dia do regimes de dosagem do venetoclax. Em outra modalidade, o regimes de dosagem reduzido de venetoclax em um dos (i) 20 mg uma vez ao dia por 7 dias; (ii) 20 mg uma vez ao dia por 14 dias; (iii) 20 mg uma vez ao dia por 21 dias; (iv) 50 mg uma vez ao dia por 7 dias; (v) 50 mg uma vez ao dia por 14 dias; (vi) 50 mg uma vez ao dia por 21 dias; (vii) 100 mg uma vez ao dia por 7 dias; (viii) 100 mg uma vez ao dia por 14 dias; (ix) 100 mg uma vez ao dia por 21 dias; (x) 200 mg uma vez ao dia por 7 dias; (xi) 200 mg uma vez ao dia por 14 dias; (xii) 200 mg uma vez ao dia por 21 dias; (xiii) 400 mg uma vez ao dia por 7 dias; e (xiv) semana 1 a 20mg/dia, semana 2 a 50mg/dia e semana 3 a 100mg/dia; e (b) o regime de dosagem reduzido de ^{225}Ac -HuM195 é um dos (i) 2 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$, 2 x 1,0 $\mu\text{Ci/kg}$ ou 2 x 1,5 $\mu\text{Ci/kg}$, em que as frações são administradas com uma semana de intervalo; ou (ii) 1 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$, 1 x 1,0 $\mu\text{Ci/kg}$, 1 x 2,0 $\mu\text{Ci/kg}$ ou 1 x 3,0 $\mu\text{Ci/kg}$, para uma única administração

[0089] Também está previsto o tratamento de um modelo experimental de camundongo de acordo com o regime de tratamento neste cenário, em que os regimes de dosagem adequados são condizentes com o peso corporal do camundongo e tamanho do xenoenxerto do tumor.

Referências

1. FDA News Release, o FDA aprova novo medicamento para leucemia linfocítica crônica em pacientes com uma anormalidade cromossômica específica, 11 de abril de 2016.
2. Monografia do produto Venclexta™, incluindo informações sobre medicamentos para pacientes (2016).
3. G. Kroemer, et al., Classification of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. Cell Death and Differentiation (2009) 16, 3-11.
4. S. Fulda, Tumor resistance to apoptosis, Int. J. Cancer: 124, 511-515 (2009).
5. E. Shiozaki, et al., Mechanism of XIAP-Mediated Inhibition of Caspase-9. Molecular Cell, Vol. 11, 519-527, fevereiro 2003.
6. I. Tamm, et al., Expression and prognostic significance of IAP-family genes in human cancers and myeloid leukemias. Clin Cancer Res. 2000; 6(5):1796-1803.
7. D. Potter and A. Letai, To Prime, or Not to Prime: That Is the Question, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Volume LXXXI, 3 de novembro de 2016.
8. Venetoclax Advisory Committee Briefing Document, June 28, 2016.
9. J. Kiang, et al., Radiation Combined Injury: DNA Damage, Apoptosis, and Autophagy. Adaptive Medicine 2(1): 1-10, 2010.
10. C. Friesen, et al., Breaking Chemoresistance and Radioresistance with [213Bi]anti-CD45 Antibodies in Leukemia Cells, Cancer Res 2007, 67(5):1950-8.
11. S. Sofou, Radionuclide carriers for targeting of cancer, International Journal of Nanomedicine 2008:3(2), 181-199
12. S. O'Steen, et al., Venetoclax Synergizes with Radiation Therapy for Treatment of B-Cell Lymphomas, Encontro anual da ASH de 2016,

resumo 467.

13. R. Wilder, et al., International Prognostic Index-Based Outcomes for Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *CANCER* 15 de junho de 2002 / Volume 94 / Número 12.
14. V. Bourke, et al., Correlation of Radiation Response with Tumor Oxygenation in the Dunning Prostate R3327-AT1 Tumor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15 de março de 2007; 67(4):1179–1186.
15. P. Vaupel, Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 14, Issue 3, julho de 2004.
16. L. Harrison, et al., Hypoxia and Anemia: Factors in Decreased Sensitivity to Radiation Therapy and Chemotherapy? *The Oncologist* 2004, 9 (Suppl. 5), 31-40.
17. M. Hockel, et al., Tumor Hypoxia: Definitions and Current Clinical, Biologic, and Molecular Aspects, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 93, No. 4, 21 de fevereiro de 2001.
18. Folheto do Zevalin® U.S.A. (2001).
19. M. Roscher, et al., Targeted alpha-therapy using [Bi-213]anti-CD20 as novel treatment option for radio- and chemoresistant non-Hodgkin lymphoma cells, *Oncotarget*, fevereiro 2013, Vol. 4, No 2.
20. A. Konishi, et al., Involvement of Histone H1.2 in Apoptosis Induced by DNA Double-Strand Breaks. *Cell*, Vol. 114, 673–688, 19 de setembro de 2003.
21. J. Stap, et al., Induction of linear tracks of DNA double-strand breaks by alpha-particle irradiation of cells. *Nat. Methods*, 2008 March, 5(3):261-6. doi: 10.1038/nmeth.f.206.
22. Pogożelski, et al., Quantitative assessment of the contribution of clustered damage to DNA double-strand breaks induced by ⁶⁰Co gamma rays and fission neutrons. *Radiat. Res.* 1999 April, 151(4):442-8.

23. F. Graf, et al., (2014), DNA Double Strand Breaks as Predictor of Efficacy of the Alpha-Particle Emitter Ac-225 and the Electron Emitter Lu-177 for Somatostatin Receptor Targeted Radiotherapy. PLoS ONE 9(2): e88239. doi:10.1371/journal.pone.0088239.
24. P.A. Jeggo and M. Lobrich, DNA double-strand breaks: their cellular and clinical impact? Oncogene (2007) 26, 7717-7719.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um indivíduo que sofre com câncer, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa alveja as células cancerosas no indivíduo, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando administradas em conjunto uma com a outra, são terapeuticamente eficazes.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o câncer é uma malignidade hematológica.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a malignidade é uma leucemia.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a leucemia é a leucemia mieloide aguda.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor de BCL-2 é o venetoclax.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente marcado com isótopo emissor alfa é um anticorpo anti-CD33 marcado com um isótopo emissor alfa.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD33 marcado com um isótopo emissor alfa é o HuM195 marcado com ^{225}Ac .

9. Método para o tratamento de um indivíduo humano, que sofre com leucemia mieloide aguda, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo (i) venetoclax em conjunto com (ii) HuM195 marcado com ^{225}Ac , em que as quantidades de venetoclax e HuM195 marcado com ^{225}Ac , quando administradas em conjunto uma com a outra, são terapeuticamente eficazes.

10. Método para induzir a morte de uma célula cancerosa, caracterizado pelo fato de que compreende colocar a célula em contato com (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa que alveja a célula cancerosa, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando simultaneamente colocados em contato com a célula, são eficazes para induzir a morte da célula.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a célula cancerosa é uma célula cancerosa humana.

12. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a célula cancerosa é uma célula hematológica.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a célula cancerosa é uma célula leucêmica.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a célula leucêmica é uma célula leucêmica mieloide aguda.

15. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o inibidor de BCL-2 é o venetoclax.

16. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o agente marcado com isótopo emissor alfa é um anticorpo anti-CD33 marcado com um isótopo emissor alfa.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD33 marcado com um isótopo emissor alfa é o HuM195 marcado com ^{225}Ac .

18. Método para induzir a morte de uma célula leucêmica mieloide aguda, caracterizado pelo fato de que compreende colocar a célula em contato com (i) venetoclax em conjunto com (ii) HuM195 marcado com ^{225}Ac , em que as quantidades de venetoclax e HuM195 marcado com ^{225}Ac , quando simultaneamente colocadas em contato com a célula, são eficazes para induzir a morte da célula.

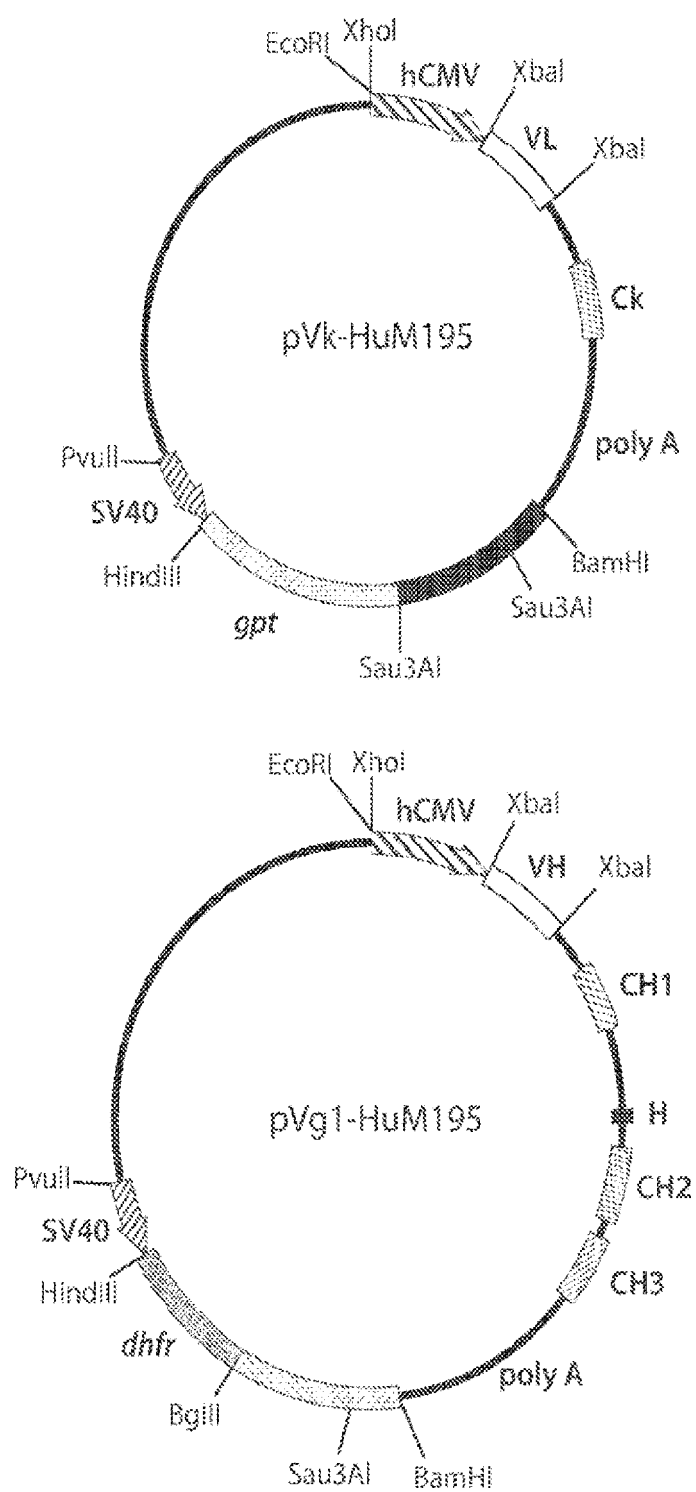


FIG. 1

624 TCTAGACACCATGGAGAAACACACTCCTGCTATGGGCTCTACTTCTCTGGGTTCCAGGTTCCACAGGTGACATTTCAG
 M E K D T L L L W V L L L W V P G S T G D I Q
 704 ATGACCCAGTCTCCGAGCTCTCTCTCCGATCAGTAGGAGACAGGCTCACCATCACATGCAGAGCCAGCGAAAGTGTGGA
 N T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S E S V D
 784 CAATTATGGCATTAGCTTTATGAAGTCTTCCAAACAGAAACCCGGGAGGCTCCTAAGCTTCTGATTACGCTGCATCCA
 N Y G I S F M N W F Q Q K P G K A P K L L I Y A A S
 864 ACCAAGGCTCCGGGTACCTCTCGCTTCTCAGGCGAGTGGATCTCGGACAGACTTCACTCTCACCATTTCATCTCTGAG
 N Q G S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
 944 CCTGATGACTTCCCAACCTATTACTGTCAAGCAAGTAAGGAGGTTCCGTGGAGCTTCGGTCAAGCGACCAAGGTGGAGAT
 P D D F A T Y Y C Q Q S K E V P W T F G Q G T K V E I
 1024 CAAACGTAGTAGAATCCAAAGTCTAGAAATCTAAACTCTGAGGGGCTCGATGACCTGGCCATTCTTTGCCATAAGCA
 K R
 1104 TTGAGTTTACTGCCAAGCTCAGAAAAGCATGCAAAAGCCCTCAGAAATGGCTGCAAGAGCTCCAAACAAACAAATTTAGAACT

 1184 TTATTAGCAATAGGGGGAAGCTAGCAAGAAACTCAAAACATCAAGATTTTAAATACGCTTCTTGGTCTCCTTGCTATAA

 1264 TTATCTGGGATRAGCATGCTGTTTTCTGTCTGTCCCTAACATGCTCTGTGATTATCCGCAACACACACCCAAAGGCGAG

 1344 AACTTTGTTACTTAAACACCATCTCTGTTTCTCTTCTCTCAGGAAGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCC
 T V A A P S V F I F P P
 1424 ATCTGATGAGCAGTTCAAACTCTGAACTGCTCTCTGTGTGCTGCTCAATTAAGCTTCTATCCACAGAGTCCCAAGATAC
 S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V
 1504 AGTGCAGGCTGGATACGCTCCCAATCGGCTAAGTCCAGGAGCTCTCAGAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAGCTAC
 Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y
 1584 AGCCTCAGCAGCAGCTGAGGCTGAGCAAGCAGAGTACGAGAAACACAAAGTCTAGGCTGCGAAGTCAAGCTACAGG
 S L S S T L T L S K A D Y E R N K V Y A C E V T R Q G
 1664 CCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTTTAGAGGGAGAGCTGCCCGACCTGCTCTCAGTTCA
 L S S P V T K S F N R G E C .
 1744 GCCTGACCCCTCCCATCTCTTGGCTCTGACCTTTTTTCCACAGGGGAGCTACCCCTATTGCGGTCTCCAGCTCATCT

 1824 TTCACCTCACGCCCTCTCTCTCTGGCTTTAATTATGCTAATCTTGGAGGAGAATGAATAAATAAGTGAATCTTTGC

 1904 ACCCTGTGTTTCTCTCTCTCTCTCAATTAATAATTATTATCTGTCTTTTACCAACTACTCAATTTCTCTTATAAGGGACT

 1984 AATATGTAGTCATCTAAGGCCATACCATTTATAAAATCATCTTCAATTTTACCTATCAAGCTCTGCAAG

 2064 ACAGTCTCTCCCTCAACCCACAGGCTTCTGTCTCAGCTCCCTGCGCCATGGTAGAGAGACTTGTTCCTTGTGTTTT

 2144 CCCCTCTCAGCAGCCCTCATAGTCTCTTTTAAAGGCTGACAGGCTTTACAGTCATATATCTTTGATTCAATTCCTGCA

 2224 GATTCACCAAGCAAAATTTTCAAAGGAGAAACCTGCTATAAAGAGATCATTCAATGCCACATCATATAAATAACA

 2304 ACACANTAAAAGCAATTAATAAACAACAATAGGGAATGTTTAAAGTTCATCATGCTACTTACACTTAATGGAATGTCA

 2384 TGGCTTATTACATTTTAAAGAGTACTGAGGAGCTCTGTCTGCCAAGGCCGATTTGAGTACTTTCCACACCTTAAT

 2464 TTAATCCACACTATACTGTGAGATTAATAACATTCAATTAATCTTGAAGGCTTCTATAAGCTGAGAGACAAATATAT

 2544 TCTATACTCAGCAATCCCACTTCTAGGATCC

FIG. 2

[illegible]

FIG. 3

2544 CCTCTGTCCCTACAGSGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAG
 G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q
 2624 GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCCGAGAA
 V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N
 2704 CAACTACAGACCAGCCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAGAGCA
 N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
 2784 GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCGATGAGGCTCTGCACAACCACTACAGCGAGAAGAGCCTTCC
 R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S
 2864 CTGTCTCCCGGTAATGAGTGGCAGGGCCGCAAGCCCCGCTCCCCGGGCTCTCGCGGTGCACGAGGATGCTTGGCAC
 L S P G K *
 2944 GTACCCCTGTACATACTTCCCCGGCGGCCAGCATGGAATAAAGCACCAGCCCTGCCCTGGGCCCTGCGAGACTGTG

 3024 ATGGTTCTTTCCACGGTCAGGCCGAGTCTGAGGCCCTGAGTGGCATGAGGAGGCAGAGCGGGTCCCACTGTCCCCACAC

 3104 TGGCCCAGCCTGTGAGGTGTGCTGGGCCCTAGGGTGGGGCTCAGCCAGCGGCTGCCCTCGGCAGCGTGGGGGATTT

 3184 GCCAGCGTGGCCCTCCCTCCAGCAGCACCTGCCCTGGGCTGGGGCAGGGGAAGCCCTAGGAGCCCCCTGGGACAGACACA

 3264 CAGCCCTGCCCTCTGTAGCAGACTGTCTGTCTGTGAGCGCCCTGTCTCCGACCTCCATGCCCACTCGGGGGCATGCC

 3344 TAGTCCATGTGCGTAGGGACAGGCCCTCCCTCACCCTATCTACCCCCACGGGACTAACCCTGGCTGCCCTGCCCAGCCTC

 3424 GCACCCGCATGGGGACACAACCGACTCCGGGCACATGCACTCTCGGGCCCTGTGGAGGGACTGGTGCAGATGCCACACA

 3504 CACACTCAGCCCAGACCCGTTCAACAAACCCCGCACTGAGGTTGGCCGGCCACAGGGCCACCACACACACAGTGCACGC

 3584 CTCACACAGGAGCCTCACCCTGGGGAAGTGCACAGCACCCAGACCAGAGCAAGGTCTCGGCACAGCTGAACACTCCCTCG

 3664 GACACAGGCCCCACGAGCCCCAGCGGCACCTCAAGGCCACGAGCCTCTCGGCAGCTTCTCCACATGCTGACCTGCTC

 3744 AGACAAACCCAGCCCTCTCTCACAAGGTTGCCCTTCAGCCGCCACACACACAGGGGATCACACACCACCTCACGTC

 3824 CCTGGCCCTGGGCCACTTCCCACTGCCGCCCTTCCCTGCAGGATCC

FIG. 3 Cont.

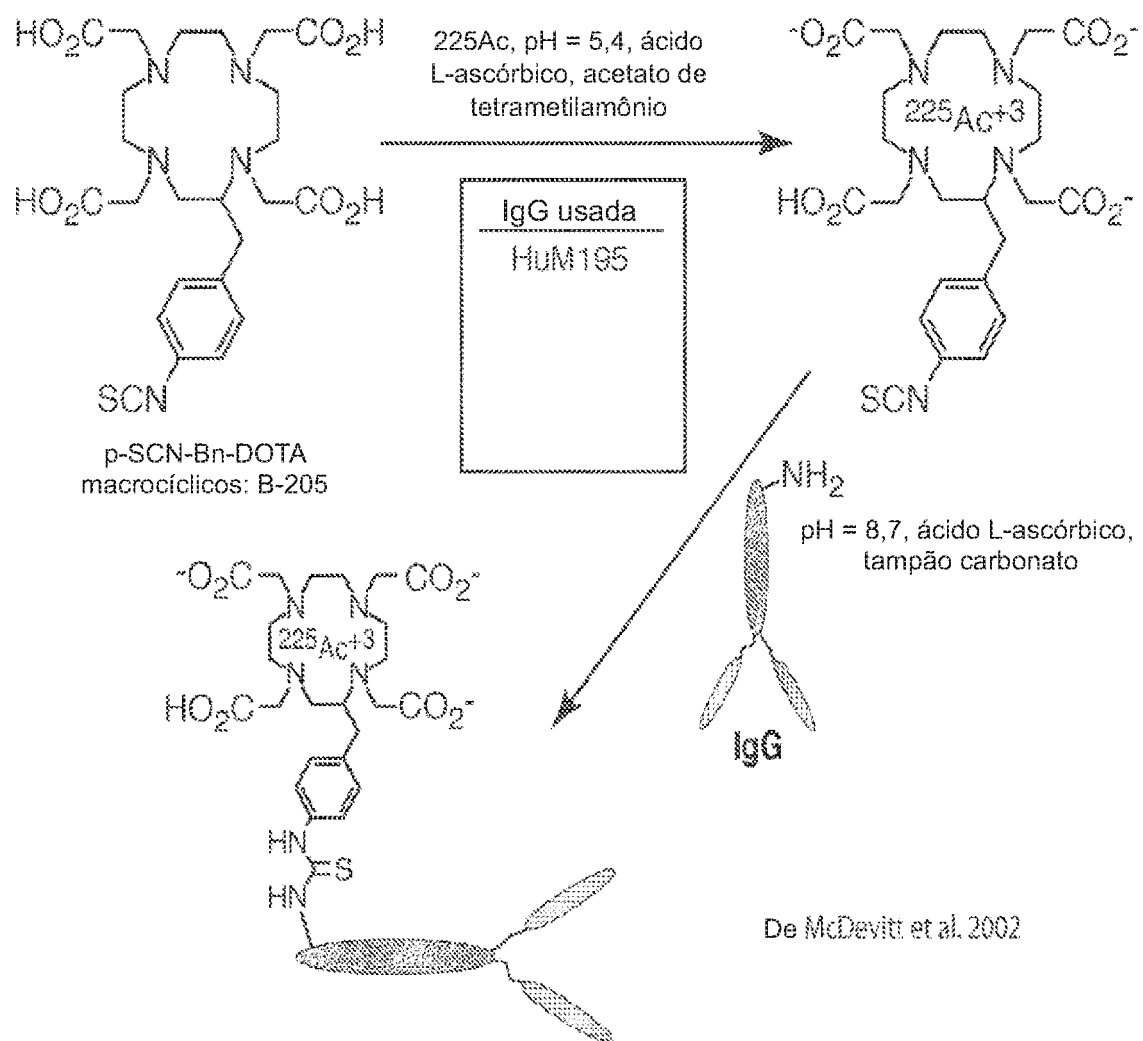


FIG. 4

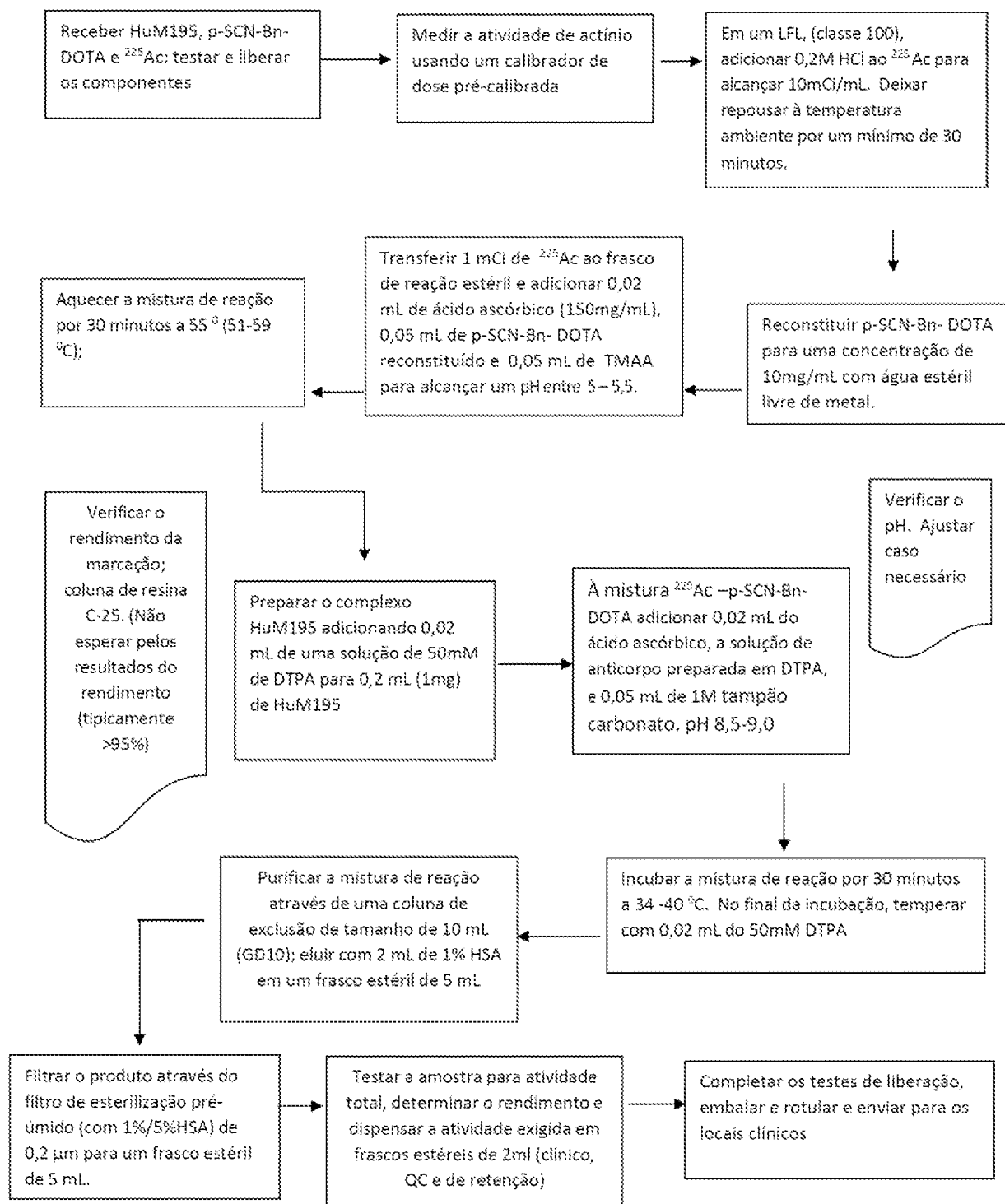
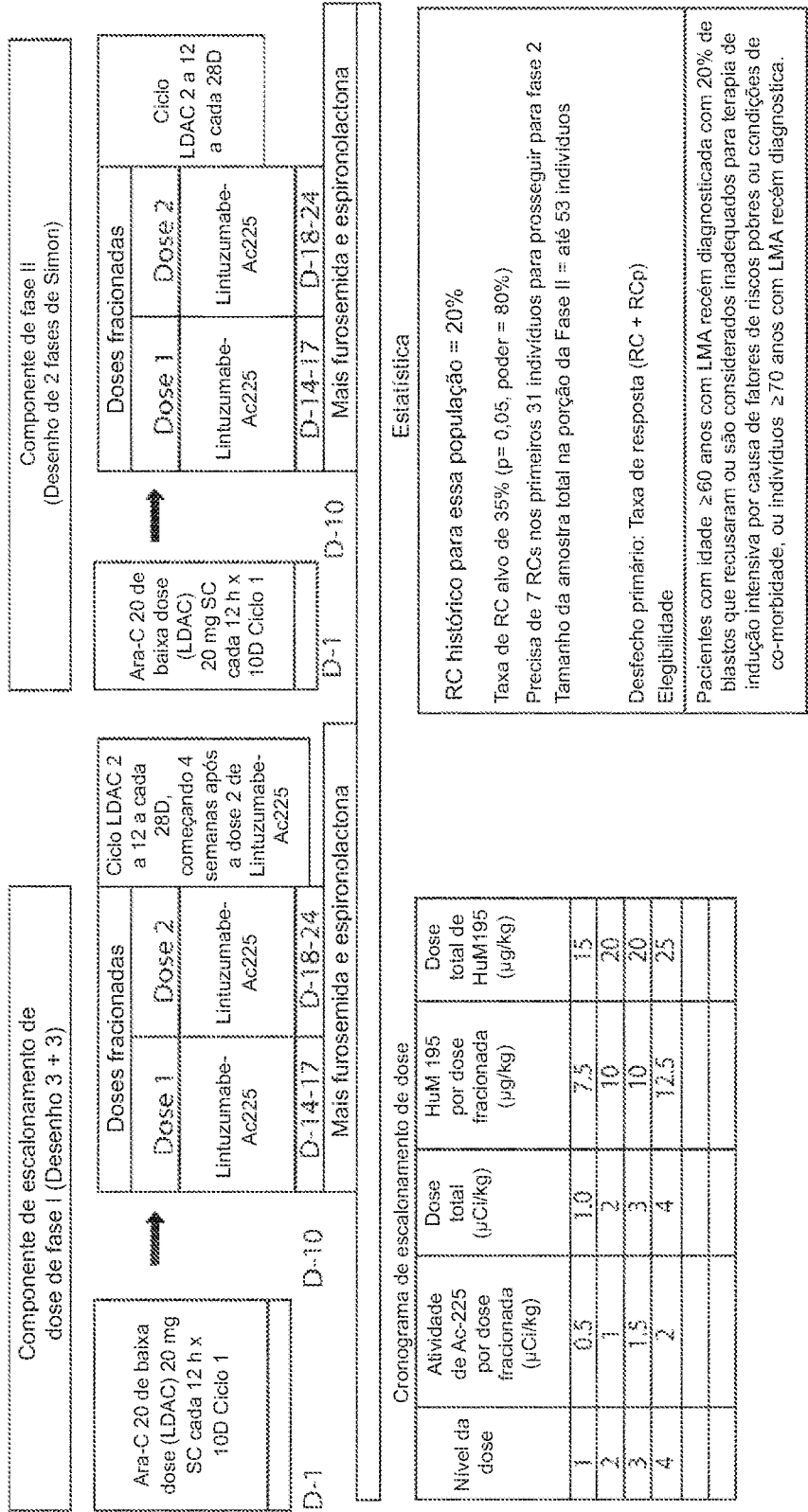


FIG. 5

Esquema de protocolo



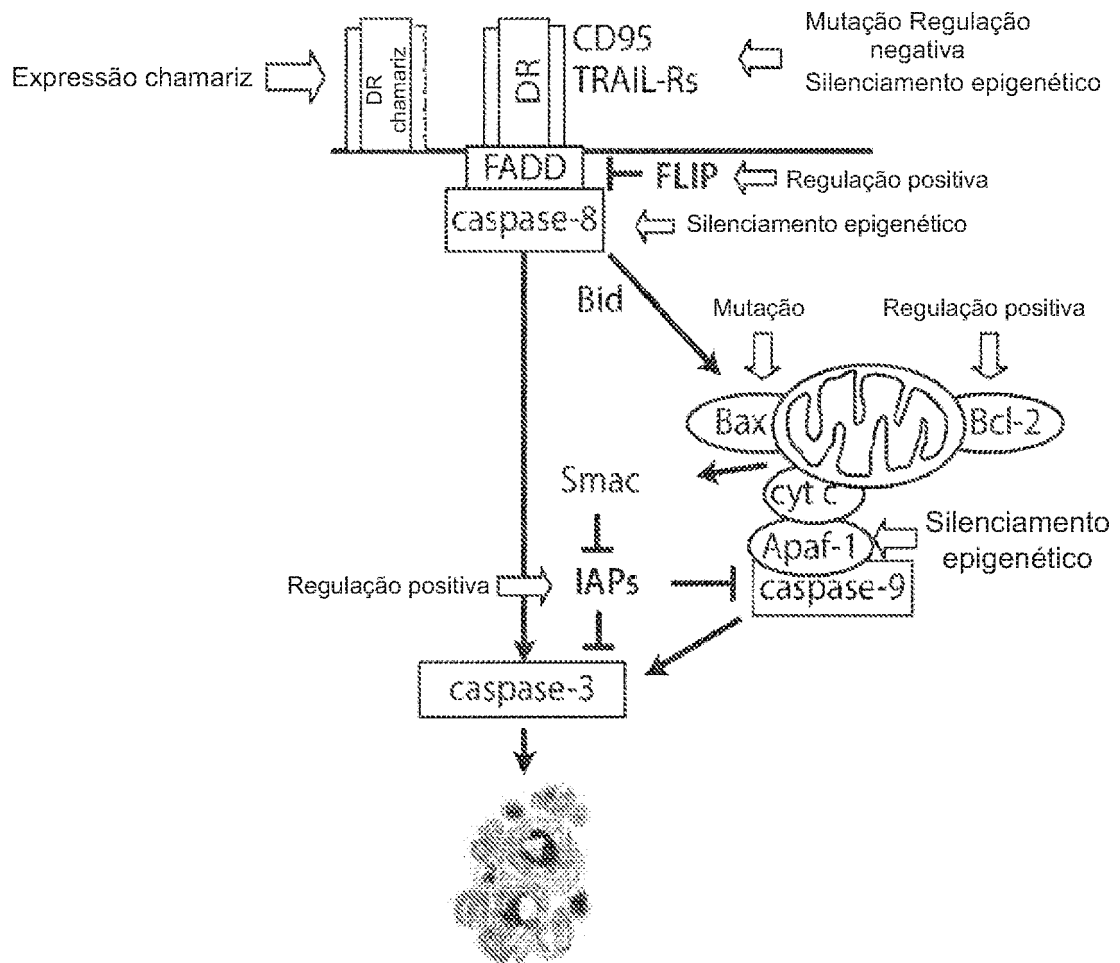


FIG. 7

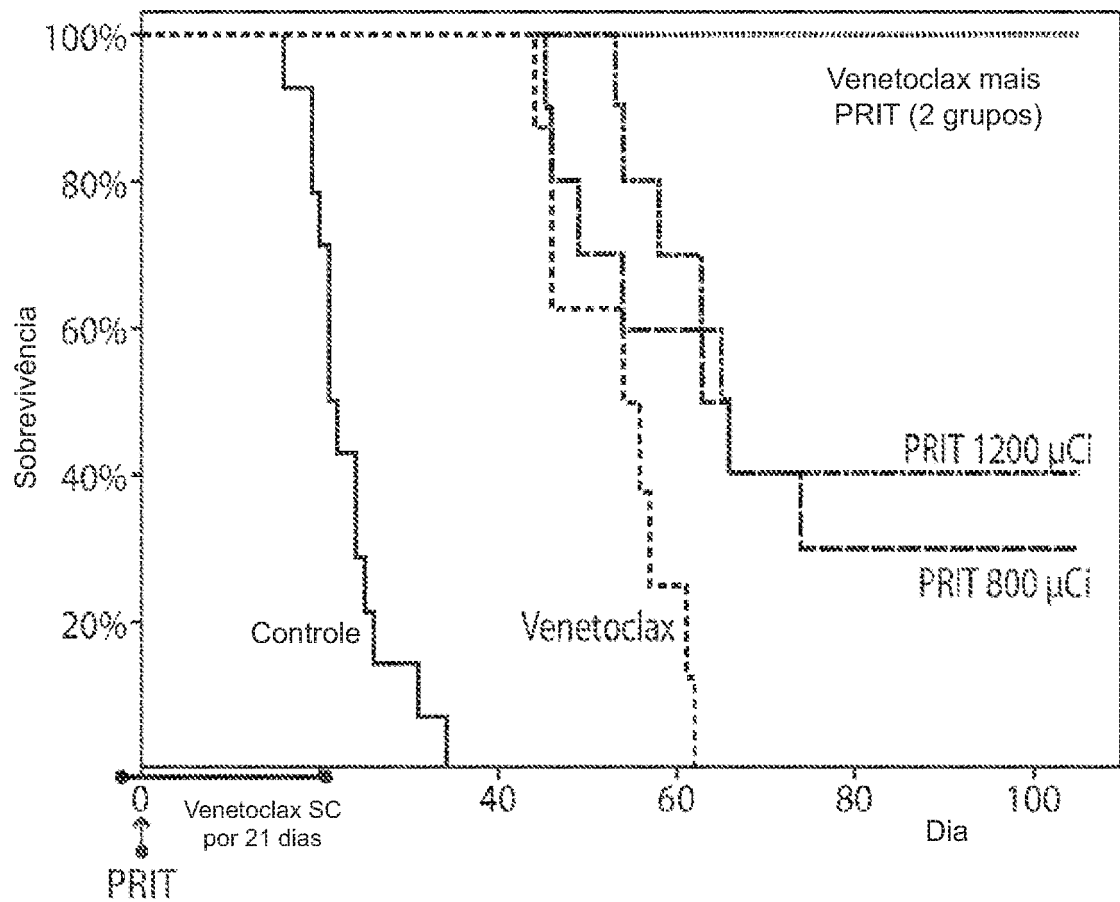


FIG. 8

MoA	Beta (Baixo LED)	Alfa (Alto LED)
Quebras de dsDNA (1), (2), (3), (4)	+/-	++
Quebras de ssDNA (1), (4)	+	+
Efeito direto sobre a cascata apoptótica (5), (6)	+/-	++
Efeitos espectadores(5)	+	+
Dependência na oxigenação do tecido (5)	+	-
Dependência da fase do ciclo celular (5)	+	-

FIG. 9

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER USANDO UM INIBIDOR BCL-2 JUNTO COM UM RADIOIMUNOTERAPÊUTICO EMISSOR ALFA"**.

A presente invenção refere-se a um método para tratar um indivíduo que sofre com câncer, compreendendo a administração ao indivíduo (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa alveja as células cancerosas no indivíduo, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando administradas em conjunto uma com a outra, são terapeuticamente eficazes. Essa invenção fornece ainda um método para induzir a morte de uma célula cancerosa, compreendendo colocar a célula em contato com (i) um inibidor de BCL-2 em conjunto com (ii) um agente marcado com isótopo emissor alfa que alveja a célula cancerosa, em que as quantidades do inibidor de BCL-2 e do agente marcado, quando simultaneamente colocados em contato com a célula, são eficazes para induzir a morte da célula.