(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 007 236**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/17	(2006.01)	***C07D 237/32***	(2006.01)
A61K 31/5025	(2006.01)	***C07D 401/10***	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	***C07D 403/04***	(2006.01)
A61K 31/502	(2006.01)	***C07D 471/06***	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	***C07D 487/06***	(2006.01)
A61K 31/166	(2006.01)	***C07K 14/05***	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	***C07K 19/00***	(2006.01)
A61K 47/64	(2007.01)	***A61K 45/06***	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	***A61K 41/00***	(2010.01)
C07C 233/65	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2019 PCT/CA2019/051195**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2020 WO20047651**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2019 E 19857720 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3846855**

(54) Título: **Bloqueo de CD47 con inhibición de PARP para el tratamiento de enfermedades**

(30) Prioridad:

04.09.2018 US 201862726497 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2025

(73) Titular/es:

PFIZER INC. (100.00%)
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001-2192, US

(72) Inventor/es:

JOHNSON, LISA DANAE SCHULTZ y
CUI, LEI

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

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

Bloqueo de CD47 con inhibición de PARP para el tratamiento de enfermedades

Campo

Esta invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PARP y un agente bloqueador de CD47 para su uso en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Antecedentes

CD47 es un punto de control inmunitario que se une a la proteína reguladora de señales alfa (SIRPα) y emite una señal de "no comer" para suprimir la fagocitosis de los macrófagos. Las células tumorales frecuentemente sobreexpresan CD47 para evadir la destrucción mediada por los macrófagos. El documento WO2014/094122 de Trillium describe un fármaco proteico que inhibe la interacción entre CD47 y SIRPα. Este agente bloqueador de CD47 es una forma de SIRPα humana que incorpora una región particular de su dominio extracelular vinculada con una forma particularmente útil de una región Fc basada en IgG1. También se describe una forma relacionada de SIRPα que tiene una región Fc basada en IgG4. En estas formas, SIRPαFc muestra efectos dramáticos en la viabilidad de las células cancerosas que presentan un fenotipo CD47+. El efecto se observa particularmente en células de leucemia mieloide aguda (LMA) y en muchos otros tipos de cáncer. En el documento WO2013/109752 se describe una forma soluble de SIRP que tiene una estructura primaria significativamente alterada y una afinidad de unión a CD47 mejorada.

En la literatura se han descrito otros agentes bloqueadores de CD47, entre los que se incluyen diversos anticuerpos CD47 (véase, por ejemplo, el documento US8562997 de Stanford y el documento WO2014/123580 de InhibRx), cada uno de los cuales comprende diferentes sitios de unión a antígenos, pero que tienen en común la capacidad de competir con la SIRPα endógena por la unión a CD47, lo que permite la interacción con los macrófagos y, en última instancia, aumenta la tasa de agotamiento de las células cancerosas CD47+. Estos anticuerpos CD47 tienen actividades in vivo que son bastante diferentes de las intrínsecas a los fármacos basados en SIRPα. Estos últimos, por ejemplo, muestran una unión insignificante a los glóbulos rojos, mientras que la propiedad opuesta de los anticuerpos CD47 crea la necesidad de estrategias que se adapten al "sumidero" del fármaco que sigue a la administración.

Se han propuesto otros agentes para su uso en el bloqueo del eje CD47/SIRPα. Entre ellos se incluyen las proteínas CD47Fc (véase el documento WO2010/083253 de Viral Logic) y los anticuerpos SIRPα descritos en el documento WO2013/056352 de UHN, el documento WO2016/022971 de Stanford, el documento US 6913894 de Eberhard y otros documentos. El documento WO2018/107058 divulga anticuerpos anti-SIRPα y su uso para tratar enfermedades y patologías asociadas con SIRPα (como el cáncer).

El enfoque del bloqueo del CD47 en el desarrollo de fármacos contra el cáncer muestra grandes posibilidades. Sería útil proporcionar procedimientos y medios para mejorar el efecto de estos fármacos, y en particular para mejorar el efecto de los agentes bloqueadores del CD47, especialmente aquellos que incorporan SIRPα.

Sumario

Ahora se ha descubierto que el efecto anticancerígeno de un agente bloqueador de CD47 mejora cuando se combina con un agente que inhibe la actividad de la enzima conocida como poli(ADP-ribosa) polimerasa, es decir, "PARP". En algunas realizaciones, el agente bloqueador de CD47 es un polipéptido SIRPα-Fc. En otras realizaciones, el inhibidor de PARP es un inhibidor de PARP-1. El beneficio que surge de la combinación de tratamiento del inhibidor de PARP y el agente bloqueador de CD47 es particularmente sorprendente ya que la inhibición de PARP generalmente se mejora con agentes que dañan el ADN, y esta actividad que daña el ADN no se ha informado para los agentes bloqueadores de CD47.

La invención es tal como se define en las reivindicaciones.

Por tanto, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PARP y un agente bloqueador de CD47 para su uso en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer, en poli (que las células cancerosas tienen un fenotipo CD47+, en poli (que el agente bloqueador de CD47 es un polipéptido SIRPα humano, en poli (que el polipéptido SIRPα es una proteína de fusión Fc que comprende una región de unión a CD47 de SIRPα humano, y en poli (que el inhibidor de PARP se selecciona del grupo que consiste en talazoparib, veliparib, niraparib, olaparib, rucaparib e iniparib.

Otras características y ventajas de la presente divulgación se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Breve referencia a los dibujos

La Figura 1 muestra el diseño del estudio de combinación de fármacos y el régimen de dosificación. Se inyectaron intraperitonealmente $5x10^6$ células tumorales que expresaban luciferasa suspendidas en PBS en ratones NOD/SCID

en un volumen final de 0,2 ml el día 0. Se tomaron imágenes de los ratones mediante BLI y se aleatorizaron en diferentes grupos de tratamiento según sus imágenes de BLI el día 6. Los ratones fueron tratados con control de vehículo, IR, niraparib, SIRPαFc o su combinación a partir del día 7 después de la inoculación del tumor.

La Figura 2 muestra las curvas de supervivencia (gráficos de Kaplan-Meier) de los animales después del tratamiento. Los animales fueron tratados con control de vehículo, SIRPαFc, niraparib (un PARPi), irradiación (IR), ya sea solos o en combinación, 7 días después de la inoculación del tumor. Supervivencia de los animales después del tratamiento. (A) y (B) Supervivencia de los animales que tenían tumores intraperitoneales de SKOV-3 competente para BRCA. (C) y (D) Supervivencia de los animales que tenían tumores intraperitoneales de SKOV-3 knock-down para BRCA.

Descripción detallada y realizaciones preferentes

La presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PARP y un agente bloqueante de CD47 para su uso en combinación con radioterapia en el tratamiento de células cancerosas que tienen un fenotipo CD47+. En este tratamiento, los sujetos reciben una combinación de un agente bloqueante de CD47 como SIRPαFc y un inhibidor de la enzima poli-(ADP ribosa) polimerasa, denominada PARP. El efecto de este tratamiento sobre las células CD47+ enfermas mejora en relación con el efecto del tratamiento con cualquiera de los agentes solos. Si bien se sabe que los inhibidores de PARP pueden mejorar la eficacia de las terapias que dañan el ADN, como la radioterapia, a través de un efecto citotóxico elevado sobre las células tumorales, el efecto sinérgico de niraparib (un inhibidor de PARP) y SIRPαFc descrito aquí se deriva de la muerte de células tumorales por niraparib y la modulación inmunitaria por SIRPαFc. Este efecto de combinación no se espera cuando se utiliza un inhibidor de PARP con un agente que no sea otro agente que dañe el ADN.

El término “CD47+” se utiliza en este documento con referencia al fenotipo de células que se seleccionan para el tratamiento con un agente bloqueante de CD47. Las células que son CD47+ se pueden identificar mediante citometría de flujo utilizando el anticuerpo CD47 como ligando de afinidad. Los anticuerpos CD47 marcados están disponibles comercialmente para este uso (por ejemplo, el clon B6H12 está disponible en Santa Cruz Biotechnology). Las células examinadas para el fenotipo CD47 pueden ser muestras de biopsia tumoral estándar que incluyen particularmente muestras de líquido y tejido tomadas del sujeto sospechoso de albergar células cancerosas CD47+. Las células CD47 patológicas de particular interés como dianas para la terapia con la presente combinación son aquellas que “sobreexpresan” CD47. Estas células CD47+ son típicamente células patológicas y presentan CD47 a una densidad en su superficie que excede la densidad normal de CD47 para una célula de un tipo determinado. La sobreexpresión de CD47 variará entre diferentes tipos de células, pero en la presente memoria se entiende que hace referencia a cualquier nivel de CD47 que se determine, por ejemplo, mediante citometría de flujo o mediante inmunotinción o mediante análisis de expresión genética o similar, como mayor que el nivel medible en una célula homóloga que tiene un fenotipo de CD47 que es normal para ese tipo de célula.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un “agente bloqueador de CD47” puede ser cualquier fármaco o agente que interfiera y amortigüe o bloquee la transmisión de señales que resulta cuando CD47 interactúa con SIRPα presentada por macrófagos. El agente bloqueador de CD47 es un agente que inhibe la interacción de CD47 con SIRPα. El agente bloqueador de CD47 es preferentemente un agente que se une a CD47 y bloquea su interacción con SIRPα. Deseablemente, pero no esencialmente, el agente bloqueador de CD47 comprende una región constante, es decir, una región Fc, que puede ser unida por macrófagos que se activan para destruir células a las que se une el agente bloqueador de CD47, tales como células cancerosas. La región Fc del agente bloqueador de CD47 preferentemente tiene una función efectora, y se deriva preferentemente de IgG1 o IgG4, incluyendo IgG4(S228P). Como alternativa, la región Fc puede ser una que se altera mediante la sustitución de aminoácidos para alterar la función efectora, por ejemplo, a un estado inactivo.

Las formas de unión a CD47 de SIRPα humana son los agentes bloqueadores de CD47 preferentes para su uso en la combinación descrita en la presente memoria. Estos fármacos se basan en la región extracelular de SIRPα humana. Comprenden al menos una parte de la región extracelular suficiente para conferir afinidad y especificidad de unión a CD47 efectivas. Las denominadas formas "solubles" de SIRPα, que carecen del componente de anclaje a la membrana de SIRPα, son útiles y se describen en la bibliografía e incluyen las referenciadas en los documentos WO 2010/070047 de Novartis, WO2013/109752 de Stanford, WO2016/024021 de Merck y WO2014/094122 de Trillium.

La proteína de fusión SIRPαFc utilizada en la presente invención puede ser una forma monomérica, homodímera o heterodímera de un polipéptido de cadena sencilla que comprende una región Fc de un anticuerpo y una región de unión a CD47 de SIRPα humana. Los fármacos basados en SIRPα de este tipo general se describen en la bibliografía e incluyen aquellos a los que se hace referencia en el documento WO 2010/070047 de Novartis, el documento WO2013/109752 de Stanford, así como el documento WO2014/094122 de Trillium, y ciertas variantes de SIRPαFc como se enseña en el documento WO2016/024021 de Merck.

En realizaciones preferentes, el polipéptido SIRPαFc tiene las propiedades que se analizan a continuación. Más particularmente, el polipéptido comprende adecuadamente una parte de unión a CD47 de la proteína SIRPα humana en una forma fusionada directa o indirectamente con una región constante de anticuerpo o Fc (fragmento cristalizable). A menos que se indique lo contrario, el término “SIRPα humana” como se utiliza en la presente memoria se refiere a una forma madura, endógena y de tipo silvestre de SIRPα humana. En los seres humanos, la proteína SIRPα se

encuentra en dos formas principales. Una forma, la variante 1 o forma V1, tiene la secuencia de aminoácidos establecida como NCBI RefSeq NP 542970.1 (los residuos 27-504 constituyen la forma madura). Otra forma, la variante 2 o forma V2, difiere en 13 aminoácidos y tiene la secuencia de aminoácidos establecida en GenBank como CAA71403.1 (los residuos 30-504 constituyen la forma madura). Estas dos formas de SIRPα constituyen aproximadamente el 80% de las formas de SIRPα presentes en los seres humanos, y ambas se engloban en la presente memoria con el término "SIRPα humana". El término "SIRPα humana" también abarca las formas menores de la misma que son endógenas a los seres humanos y tienen la misma propiedad de unirse con CD47 y desencadenar la transducción de señales a través de este. La presente invención está dirigida más particularmente a las combinaciones de fármacos que incluyen la forma V2 de SIRPα.

En la presente combinación de fármacos, los agentes bloqueadores de CD47 útiles son polipéptidos de fusión SIRPαFc que comprenden al menos uno de los tres dominios denominados de inmunoglobulina (Ig) dentro de la región extracelular de SIRPα humana. Más particularmente, los presentes polipéptidos SIRPαFc incorporan preferentemente los residuos 32-137 de SIRPα humana (un 106-mer), que constituyen y definen el dominio IgV de la forma V2 según la nomenclatura actual. Esta secuencia SIRPα, que se muestra a continuación, se referencia en la presente memoria como SEQ ID NÚM.:1.

EELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFP
RVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGA [SEQ ID NÚM.: 1]

En una realización preferente, la proteína de fusión SIRPαFc incorpora el dominio IgV como se define en la SEQ ID NÚM.: 1, y residuos flanqueantes adicionales contiguos dentro de la secuencia SIRPα humana de tipo silvestre. Esta forma preferente del dominio IgV, representada por los residuos 31-148 de la forma V2 de SIRPα humana, es un 118-mer que tiene la SEQ ID NÚM.: 5 que se muestra a continuación:

EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHF

PRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVR AKPS

[SEQ ID NÚM.: 5]

La región Fc del polipéptido de fusión SIRPαFc tiene preferentemente una función efectora. Fc se refiere a "fragmento cristalizable" y representa la región constante de un anticuerpo IgG compuesto principalmente por la región constante de la cadena pesada y componentes dentro de la región bisagra. Los componentes Fc adecuados son, por lo tanto, aquellos que tienen una función efectora. Un componente Fc "que tiene una función efectora" es un componente Fc que tiene al menos alguna función efectora, como al menos alguna contribución a la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o alguna capacidad para fijar el complemento. Además, el Fc se unirá al menos a uno o más tipos de receptor Fc. Estas propiedades se pueden revelar utilizando ensayos establecidos para este propósito. Los ensayos funcionales incluyen el ensayo estándar de liberación de cromo que detecta la lisis de la célula diana.

Según esta definición, una región Fc que es IgG1 o IgG4 de tipo silvestre tiene función efectora, mientras que la región Fc de una IgG4 humana mutada para eliminar la función efectora, como por ejemplo mediante la incorporación de una serie de alteraciones que incluye Pro233, Val234, Ala235 y la eliminación de Gly236 (EU), se considera que no tiene función efectora. En una realización preferente, la Fc se basa en anticuerpos humanos del isotipo IgG1. En una realización alternativa, la Fc se basa en el isotipo IgG4 e incluye la variación Pro228 Ser. La región Fc de estos anticuerpos será fácilmente identificable para los expertos en la materia. En realizaciones, la región Fc incluye los dominios de bisagra inferior CH2-CH3.

En una realización específica, la región Fc se basa en la secuencia de aminoácidos de una IgG1 humana establecida como P01857 en UniProtKB/Swiss-Prot, residuos 104-330, y tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra a continuación y a la que se hace referencia en este documento como SEQ ID NÚM.: 2:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK*

[SEQ ID NÚM.: 2]

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la región Fc tiene una secuencia de tipo silvestre o de consenso de una región constante de IgG1. En realizaciones alternativas, la región Fc incorporada en la proteína de fusión se deriva de cualquier anticuerpo IgG1 que tenga una región constante efectora-activa típica. Las secuencias de dichas regiones Fc pueden corresponder, por ejemplo, con las regiones Fc de cualquiera de las siguientes secuencias de IgG1 (todas referenciadas desde GenBank), por ejemplo: BAG65283 (residuos 242-473), BAC04226.1 (residuos 247-478), BAC05014.1 (residuos 240-471), CAC20454.1 (residuos 99-320), BAC05016.1 (residuos 238-469), BAC85350.1 (residuos 243-474), BAC85529.1 (residuos 244-475) y BAC85429.1 (residuos (238-469).

En otras realizaciones, la región Fc tiene una secuencia de una región constante de IgG4 humana de tipo silvestre. En realizaciones alternativas, la región Fc incorporada en la proteína de fusión se deriva de cualquier anticuerpo IgG4 que tenga una región constante con actividad efectora que esté presente pero que, naturalmente, sea menos potente que la región Fc de IgG1. Las secuencias de dichas regiones Fc pueden corresponder, por ejemplo, con las regiones Fc de cualquiera de las siguientes secuencias de IgG4: P01861 (residuos 99-327) de UniProtKB/Swiss-Prot y CAC20457.1 (residuos 99-327) de GenBank.

En una realización específica, la región Fc se basa en la secuencia de aminoácidos de una IgG4 humana establecida como P01861 en UniProtKB/Swiss-Prot, residuos 99-327, y tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra a continuación y a la que se hace referencia en este documento como SEQ ID NÚM.: 6:

ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG

LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK

[SEQ ID NÚM.: 6]

En algunas realizaciones, la región Fc incorpora una o más alteraciones, normalmente no más de aproximadamente 5 de dichas alteraciones, incluidas sustituciones de aminoácidos que afectan a determinadas propiedades de Fc. En una realización específica y preferente, la región Fc incorpora una alteración en la posición 228 (numeración EU), en la que la serina en esta posición se sustituye por una prolina (S228P), para estabilizar así el enlace disulfuro dentro del dímero Fc. Otras alteraciones dentro de la región Fc pueden incluir sustituciones que alteran la glicosilación, como la sustitución de Asn297 por glicina o alanina; alteraciones que mejoran la vida media como T252L, T253S y T256F como se enseña en US62777375, y muchas otras, incluida la posición 409. Particularmente útiles son aquellas alteraciones que mejoran las propiedades de Fc mientras permanecen en silencio con respecto a la conformación, por ejemplo, conservando la unión al receptor Fc.

En una realización específica, y en el caso en que el componente Fc sea un Fc IgG4, el Fc incorpora al menos la mutación S228P y tiene la secuencia de aminoácidos que se establece a continuación y se hace referencia en este documento como SEQ ID NÚM.: 7:

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG
LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK

[SEQ ID NÚM.: 7]

El agente bloqueador de CD47 utilizado en la combinación es, por tanto, una proteína de fusión SIRPαFc útil para inhibir la unión entre SIRPα humana y CD47 humana, para inhibir o reducir así la transmisión de la señal mediada a través de CD47 unido a SIRPα, comprendiendo la proteína de fusión un componente SIRPα humano y, fusionado con él, un componente Fc, en lgbo que el componente SIRPα comprende o consiste en un único dominio IgV de SIRPα V2 humana y el componente Fc es la región constante de una IgG humana, en que la región constante preferentemente tiene función efectora.

En una realización, la proteína de fusión comprende un componente SIRPα que consiste al menos en los residuos 32-137 de la forma V2 de SIRPα humana de tipo silvestre, es decir, SEQ ID NÚM.: 1. En una realización preferente, el componente SIRPα consiste en los residuos 31-148 de la forma V2 de SIRPα humana, es decir, SEQ ID NÚM.: 5. En otra realización, el componente Fc es el componente Fc de la IgG1 humana denominada P01857, y en una realización específica tiene la secuencia de aminoácidos que incorpora la región de bisagra inferior CH2-CH3 de la misma, es decir, SEQ ID NÚM.: 2.

En una realización preferente, por lo tanto, el presente procedimiento utiliza un agente bloqueador de CD47 que es un polipéptido de fusión SIRPαFc, tanto como un polipéptido de cadena sencilla expresado como una fusión dimérica secretada del mismo (homodímero), en que la proteína de fusión incorpora un componente SIRPα que tiene SEQ ID NÚM.: 1 y preferentemente SEQ ID NÚM.: 5 y, fusionado con el mismo, una región Fc que tiene función efectora y que tiene SEQ ID NÚM.: 2. Cuando el componente SIRPα es SEQ ID NÚM.: 1, esta proteína de fusión comprende SEQ ID NÚM.: 3, que se muestra a continuación:

EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTT

VSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[SEQ ID NÚM.: 3]

Cuando el componente SIRPα es SEQ ID NÚM.: 5, esta proteína de fusión comprende SEQ ID NÚM.: 8, que se muestra a continuación:

EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHF
PRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVR

AKPSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[SEQ ID NÚM.: 8]

En realizaciones alternativas, el componente Fc de la proteína de fusión se basa en una IgG4, y preferentemente una IgG4 que incorpora la mutación S228P. En el caso en el que la proteína de fusión incorpora el dominio IgV SIRPα preferente de SEQ ID NÚM.: 5, la proteína SIRPα-Fc basada en IgG4 resultante tiene SEQ ID NÚM.: 9, que se muestra a continuación: EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTVTSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHF

PRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYYCVKFRKGSPDTEFKSGAGTELSVR
AKPSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[SEQ ID NÚM.: 9]

En una realización preferente, la proteína de fusión comprende, como el dominio IgV SIRPα de la proteína de fusión, una secuencia que es SEQ ID NÚM.: 5. La SIRPαFc preferente es SEQ ID NÚM.: 8.

La secuencia SIRPα incorporada en el agente bloqueador de CD47 puede variarse, como se describe en la literatura. Es decir, las sustituciones útiles dentro de SIRPα normalmente mejorarán la afinidad de unión por CD47, y pueden incluir una o más de las siguientes: L4V/I, V6I/L, A21v V27I/L 131T/S/F, E47V/L, K 3R, E54Q, H56Pm, s66T/G, K68R, V92I, F94V/L v63I y/o F103V. Otras sustituciones incluyen sustituciones de aminoácidos conservadoras en las que un aminoácido se reemplaza por un aminoácido del mismo grupo. Además, como se señaló, la secuencia SIRPα también puede truncarse o extenderse, siempre que se conserve la afinidad de unión por CD47.

En el polipéptido de fusión SIRPαFc, el componente SIRPα y el componente Fc se fusionan, ya sea directa o indirectamente, para proporcionar un polipéptido de cadena única que finalmente se produce como un homodímero en el que los polipéptidos de cadena única se acoplan a través de enlaces disulfuro intracatenarios formados entre las regiones Fc de polipéptidos SIRPαFc de cadena única individuales. La naturaleza de la región de fusión que une la región SIRPα y el Fc no es crítica. La fusión puede ser directa entre los dos componentes, en que el componente SIRP constituye el extremo N-terminal de la fusión y el componente Fc constituye el extremo C-terminal. Como alternativa, la fusión puede ser indirecta, a través de un enlazador compuesto de uno o más aminoácidos, preferentemente aminoácidos codificados genéticamente, como dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez aminoácidos, o cualquier número de aminoácidos entre 5 y 100 aminoácidos, como entre 5 y 50, 5 y 30 o 5 y 20 aminoácidos. Un enlazador puede comprender un péptido que está codificado por ADN que constituye un sitio de restricción, como un sitio BamHI, ClaI, EcoRI, HindIII, PstI, SalI y XhoI y similares.

Los aminoácidos enlazadores normalmente y deseablemente proporcionarán cierta flexibilidad para permitir que los componentes Fc y SIRPα adopten sus conformaciones activas. Los residuos que permiten dicha flexibilidad normalmente son Gly, Asn y Ser, de modo que es probable que prácticamente cualquier combinación de estos residuos (y particularmente Gly y Ser) dentro de un enlazador proporcione el efecto de enlace deseado. En un ejemplo, dicho enlazador se basa en la denominada secuencia G4S (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser) (SEQ ID NÚM.: 10) que puede repetirse como (G4S)n en que n es 1, 2, 3 o más, o se basa en (G1y)n, (Ser)n, (Ser-Gly)n o (Gly-Ser)n y similares. En otra realización, el enlazador es GTELSVRAKPS (SEQ ID NÚM.: 4). Esta secuencia constituye una secuencia SIRPα que flanquea en el extremo C el dominio IgV (entendiéndose que esta secuencia flanqueante podría considerarse un enlazador o una forma diferente del dominio IgV cuando se acopla con la secuencia mínima IgV descrita anteriormente). Solo es necesario que la región de fusión o el enlazador permitan que los componentes adopten sus conformaciones activas, y esto se puede lograr mediante cualquier forma de enlazador útil en la técnica.

La fusión SIRPαFc es útil como agente bloqueador de CD47 para inhibir la interacción entre SIRPα y CD47, bloqueando así la señalización a través de este eje. Se entiende que la estimulación de SIRPα en los macrófagos por CD47 inhibe la fagocitosis mediada por macrófagos al desactivar la miosina-II y la actividad citoesquelética contráctil

involucrada en atraer un objetivo hacia un macrófago. Por lo tanto, la activación de esta cascada es importante para la supervivencia de las células CD47+ de la enfermedad. El bloqueo de esta vía permite que los macrófagos engullan y erradiquen la población de células CD47+ de la enfermedad.

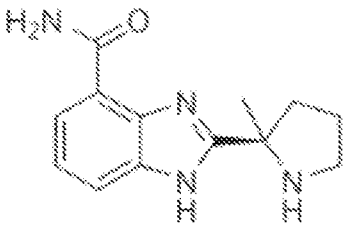
La presente combinación farmacéutica comprende tanto un agente bloqueante de CD47 como un SIRPαFc, como un inhibidor de la actividad de la enzima poli-(ADP ribosa)-polimerasa (PARP). El agente inhibidor de PARP (PARPi) puede seleccionarse entre los PARPi conocidos y, en particular, entre aquellos PARPi que están aprobados para su venta o que se encuentran en desarrollo clínico. El PARPi se selecciona del grupo que consiste en talazoparib, veliparib, niraparib, olaparib, rucoparib e iniparib.

El PARPi inhibirá la actividad de una enzima PARP objetivo y, por lo tanto, se puede identificar utilizando cualquier ensayo que detecte la inhibición de PARP, por ejemplo, un ensayo que revele la actividad de PARP en un sustrato de PARP dado en presencia y ausencia del candidato PARPi. La actividad enzimática que se evalúa puede ser la actividad de unión al ADN de la enzima, su actividad catalítica C-terminal, su actividad automodificadora y/o su actividad de escisión de caspasa. En realizaciones, el PARPi inhibirá la actividad de una PARP que sea un miembro particular de la familia PARP, que incluye 17 especies de enzimas diferentes que se han caracterizado en función de la homología de secuencia dentro del dominio catalítico. De los miembros conocidos de la superfamilia PARP en humanos, se cree que PARP-1, PARP-2, tankyrasel, tankyrase2 y vPARP tienen funciones en la reparación del ADN, pero PARP-1 representa más del 90% de la actividad PARP celular y sigue siendo la más estudiada. Estas enzimas forman parte de un complejo de reparación por escisión de base que también puede ser el objetivo del PARPi útil en este caso, por ejemplo, para inhibir, interrumpir o perjudicar la formación del complejo.

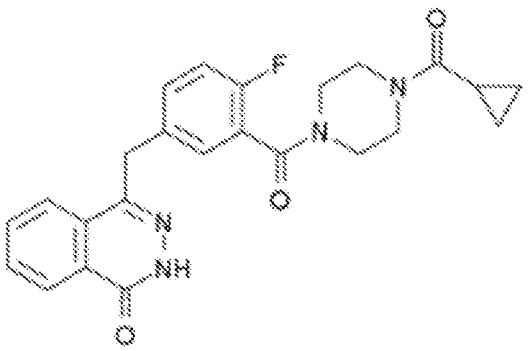
En algunas realizaciones, el PARPi es un agente que inhibe la actividad de PARP-1. La forma humana de esta especie de PARP-1 se describe en términos de su secuencia de aminoácidos y en muchos otros aspectos en la base de datos UniProtKB como P09874, y la función enzimática se designa como EC:2.4.2.30.

En algunas realizaciones, el PARPi utilizado en combinación con el agente bloqueador de CD47 (SIRPαFc) es un inhibidor de PARP seleccionado entre el grupo que consiste en: veliparib (ABT888), olaparib (AZ2281,KU59436), iniparib (BSI201/BSI401), rucaparib (AG01 4699), niraparib (Zejula) y talazoparib.

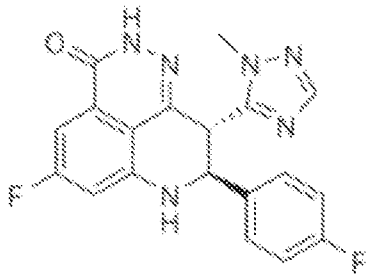
A continuación, se muestran las estructuras de algunos de estos compuestos para mayor comodidad, y todas se revelan en la técnica anterior:



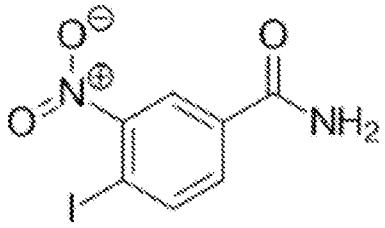
Veliparib (ABT888, AstraZeneca)



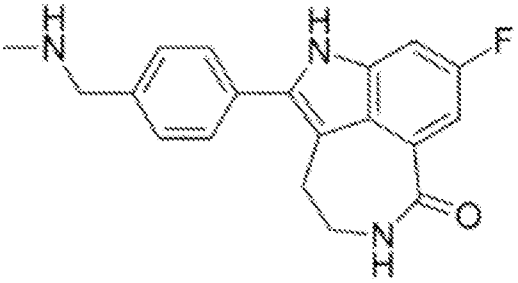
Olaparib (Lynparza®)



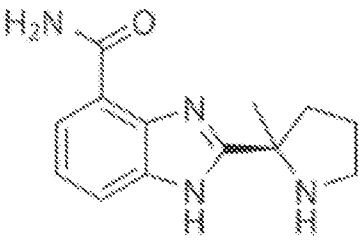
Talazoparib (BMN673)



Iniparib



Rucaparib (Rubraca®)



Niraparib (Zejula®)

En una modalidad preferente, el inhibidor de PARP es niraparib. Actualmente, el uso de niraparib está aprobado para el tratamiento del cáncer de ovario sin tener en cuenta el estado de BRCA.

El inhibidor de PARP se puede utilizar en la presente terapia combinada de la misma manera que se prescribe para su uso en monoterapia, incluida la dosis de tratamiento, el modo de administración y el esquema. El niraparib en particular se puede utilizar, por ejemplo, en cápsulas de administración oral una vez al día que comprenden entre 100 y 300 mg de fármaco (según lo recomendado por la FDA). La dosis recomendada de otro inhibidor de PARP, el veliparib, fue de 400 mg dos veces al día según un ensayo clínico de fase II.

De manera más general, cada fármaco o agente se proporciona para su uso en una forma de dosificación adecuada que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “vehículo farmacéuticamente aceptable” significa todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares que sean fisiológicamente compatibles y útiles en la técnica de formulación de proteínas/anticuerpos, en que el agente bloqueador de CD47 es una proteína. De lo contrario, se pueden utilizar agentes estándar utilizados en la formulación de fármacos químicos para formular el PARPi elegido. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, en dosis y durante un período de tiempo determinado necesario, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de cada fármaco en la combinación puede variar según factores como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del fármaco para provocar una respuesta deseada en el receptor. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es aquella en la que los efectos tóxicos o perjudiciales del agente farmacológico se ven compensados por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

El uso de la presente combinación farmacéutica puede proporcionar una respuesta mejorada que puede manifestarse como un aumento en el número de células CD47+ enfermas que son destruidas o deterioradas por el tratamiento combinado en relación con el tratamiento con cualquiera de los agentes solos. La respuesta también puede manifestarse como una mejora en la carga general de tumores CD47+, o su tamaño, número, tasa de crecimiento o distribución en el sujeto sometido al tratamiento. Esta eficacia mejorada puede manifestarse como un efecto menos que aditivo, en el que el efecto de la combinación es mayor que el efecto de cada componente solo, pero menor que la suma de los efectos de ambos componentes, o puede ser un efecto aditivo, en el que el efecto de la combinación es equivalente a la suma de los efectos de los componentes cuando se utilizan individualmente, o puede ser un efecto mayor que aditivo, en el que el efecto de la combinación es mayor que la suma de los efectos de cada componente utilizado solo. Los efectos mayores que aditivos también pueden describirse como sinérgicos. La eficacia mejorada de la combinación puede determinarse mediante una serie de procedimientos conocidos en la técnica. Una eficacia mejorada puede dar como resultado un aumento estadísticamente significativo en la capacidad de la combinación para inhibir el crecimiento o la proliferación o la vitalidad de las células CD47+ enfermas en comparación con el efecto de cada componente solo. En algunas realizaciones, el efecto es un efecto mayor que aditivo. Por lo tanto, una cantidad o dosis eficaz de tratamiento de PARPi con SIRPαFc es preferentemente una cantidad o dosis de la combinación que produce un efecto aditivo o mayor que aditivo sobre la vitalidad de las células CD47+ enfermas, o sobre cualquier otro parámetro relevante para el tratamiento.

Cuando se utiliza en combinación con el agente bloqueador de CD47, el régimen de tratamiento considerará además la selección de las especies de fármacos que se utilizarán en combinación, el momento relativo de la administración del fármaco y la naturaleza de la indicación médica que se va a tratar. Las combinaciones farmacéuticas o de fármacos preferentes se seleccionan de entre las siguientes:

1) SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.:8 o SEQ ID NÚM.:9, y el inhibidor de PARP conocido como niraparib. En una realización específica, la combinación comprende SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.:8 y el PARPi niraparib. En otra realización específica, la combinación comprende SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.:9 y el PARPi niraparib.

2) SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.:8 o SEQ ID NÚM.:9, y el inhibidor de PARP veliparib. En una realización específica, la combinación comprende SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.: 8 y el PARPi veliparib. En otra realización específica, la combinación comprende SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.: 9 y el PARPi veliparib.

3) SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.: 8 o SEQ ID NÚM.: 9 o SEQ ID NÚM.: 7, y el inhibidor de PARP conocido como rucaparib. En una realización específica, la combinación comprende SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.: 8 y el PARPi rucaparib. En otra realización específica, la combinación comprende SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.: 9 y el PARPi rucaparib.

4) SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.:8 o SEQ ID NÚM.:9 o SEQ ID NÚM.:7, y el PARPi olaparib. En una realización específica, la combinación comprende SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.:8 y olaparib. En otra realización específica, la combinación comprende SIRPαFc que tiene SEQ ID NÚM.:9 y olaparib. Cada fármaco incluido en la combinación se puede formular por separado para su uso en combinación.

Se dice que estos agentes se utilizan "en combinación" cuando el efecto de un agente aumenta el efecto del otro en un receptor de ambos medicamentos.

SIRPαFc y PARPi pueden administrarse por separado o en combinación al sujeto a través de cualquiera de las vías establecidas para la administración de fármacos. La vía y/o modo de administración elegidos variarán en función de los resultados deseados. Las vías de administración preferentes para las proteínas de fusión como la SIRPαFc son las vías de administración parenterales, como por inyección o infusión, como la intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, intratumoral, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal. Otras vías útiles en este documento particularmente para el PARPi son las vías enterales tales como administración oral, nasal o pulmonar, o por instilación o por una vía de administración tópica, epidérmica o mucosa, por ejemplo, intranasal, oral, vaginal, rectal o sublingual, y dichas vías están establecidas para las formas aprobadas de dicho PARPi.

Los agentes en la presente combinación se pueden administrar de forma secuencial o, esencialmente, al mismo tiempo. Es decir, PARPi se puede administrar antes o después de la administración de SIRPαFc. Es deseable que los agentes, o al menos sus actividades, se superpongan en el receptor. En consecuencia, SIRPαFc se puede administrar a un receptor ya tratado con PARPi, o viceversa. En una realización específica, el agente bloqueador de CD47, por ejemplo, SIRPαFc, se administra después de que el sujeto sea tratado con un inhibidor de PARP, como niraparib. Como alternativa, PARPi y SIRPαFc se administran concomitantemente.

Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un único bolo de cada fármaco, o se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indique la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. "Forma de dosificación unitaria" como se utiliza en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos que se van a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitaria de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de preparar dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Los fármacos se pueden formular en combinación, de modo que la combinación se pueda administrar al receptor en una sola administración, por ejemplo, una inyección o una bolsa de infusión. En otra realización, los fármacos se formulan por separado para su administración por separado en un régimen de terapia combinada.

Para la administración, la dosis de cada agente estará dentro del rango de aproximadamente 0,0001 a 100 mg/kg, y más habitualmente de 0,01 a 5 mg/kg, del peso corporal del huésped. Por ejemplo, las dosis pueden ser 0,1 mg/kg de peso corporal, 0,2 mg/kg de peso corporal, 0,3 mg/kg de peso corporal, 1 mg/kg de peso corporal, 3 mg/kg de peso corporal, 5 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal o dentro del rango de 1 a 10 mg/kg. En las formas de dosificación unitarias, un fármaco comprenderá de 1 a 500 mg de fármaco, como 1, 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250 y 500 mg/dosis. Los dos fármacos se pueden administrar en cantidades aproximadamente equimolares (+/- 10%). Un régimen de tratamiento ejemplar implica la administración una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez al mes, una vez cada 3 meses o una vez cada tres a 6 meses. Los regímenes de dosificación preferentes para la combinación de fármacos de la invención incluyen 1 mg/kg de peso corporal o 3 mg/kg de peso corporal mediante administración intravenosa, administrándose cada uno de los fármacos simultáneamente utilizando uno de los siguientes esquemas de dosificación; (i) cada cuatro semanas durante seis dosis, luego cada tres meses; (ii) cada tres semanas; (iii) 3 mg/kg de peso corporal una vez seguido de 1 mg/kg de peso corporal cada tres semanas. En algunos procedimientos, la dosificación se ajusta para lograr una concentración de proteína de fusión plasmática de aproximadamente 1-1.000 ug/ml y en algunos procedimientos de aproximadamente 25-300 ug/ml.

En algunas realizaciones, se trata a un sujeto utilizando un régimen de dosificación que incluye el fármaco SIRPαFc de SEQ ID NÚM.: 8 o SEQ ID NÚM.: 9 a 0,1 mg/kg por semana (o 0,2 mg/kg por semana, o 0,3 mg/kg por semana) y niraparib a aproximadamente 3 mg/kg cada 2 semanas. La proteína SIRPαFc muestra una unión insignificante a los glóbulos rojos. Por lo tanto, no es necesario tener en cuenta un "sumidero" de GR cuando se dosifica con la combinación de fármacos. En relación con otros agentes bloqueadores de CD47 que se unen a los GR, se estima que la presente fusión SIRPαFc puede ser eficaz en dosis que son menores que la mitad de las dosis requeridas para los fármacos que se unen a los GR, como los anticuerpos CD47. Además, la proteína de fusión SIRPα-Fc es un antagonista dedicado de la señal mediada por SIRPα, ya que muestra un agonismo insignificante de CD47 cuando se une a la misma. Por lo tanto, no es necesario, al establecer regímenes de dosificación unitaria médicamente útiles,

tener en cuenta cualquier estimulación inducida por el fármaco.

Cada fármaco de la combinación también puede administrarse como una formulación de liberación sostenida, en cuyo caso se requiere una administración menos frecuente. La dosis y la frecuencia varían dependiendo de la vida media de la proteína de fusión y otros agentes en el paciente. La dosis y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. En aplicaciones profilácticas, se administra una dosis relativamente baja a intervalos relativamente poco frecuentes durante un largo período de tiempo. Algunos pacientes continúan recibiendo tratamiento durante el resto de sus vidas. En aplicaciones terapéuticas, a veces se requiere una dosis relativamente alta a intervalos relativamente cortos hasta que se reduce o termina la progresión de la enfermedad, y preferentemente hasta que el paciente muestra una mejora parcial o completa de los síntomas de la enfermedad. A partir de entonces, el paciente puede ser tratado utilizando un régimen profiláctico.

La presente invención proporciona un bloqueo de CD47 con inhibición de PARP para su uso en combinación con radioterapia, también conocida como radioterapia o RT. En una realización, la RT es radioterapia de haz externo (EBR). En una realización alternativa, la RT es braquiterapia. La función principal de la radioterapia es producir roturas de la cadena de ADN, lo que provoca un daño grave al ADN y conduce a la muerte celular. La combinación de radioterapia con inhibidores de PARP puede conducir a la formación de roturas de doble cadena a partir de las roturas de cadena sencilla generadas por la radioterapia, especialmente, pero no solo, en tejido tumoral con mutaciones BRCA1/BRCA2. Los genes BRCA (genes del antígeno del cáncer de mama) BRCA1 y BRCA2 codifican proteínas no relacionadas, pero ambos se expresan en la mama y otros tejidos, en que ayudan a reparar el ADN dañado o a destruir células si el ADN no se puede reparar. Están involucrados en la reparación del daño cromosómico con un papel importante en la reparación sin errores de las roturas de doble cadena del ADN. Si BRCA1 o BRCA2 se dañan por una mutación, el ADN no se repara y aumenta el riesgo de cáncer de mama. BRCA1 y BRCA2 se han descrito como "genes de susceptibilidad al cáncer de mama" y "proteínas de susceptibilidad al cáncer de mama".

La radioterapia es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. Es un procedimiento muy bien establecido para el tratamiento de numerosos tipos de cáncer, y se ha perfeccionado de modo que cada tipo de cáncer recibe típicamente un régimen de tratamiento de radioterapia adaptado a ese cáncer en particular. La radiación ionizante deposita energía que daña o destruye las células en el área que se está tratando al dañar su material genético, lo que hace imposible que estas células sigan creciendo. Una terapia combinada que comprende radioterapia se puede utilizar para tratar tumores sólidos localizados, como cánceres de ovario, próstata, piel, lengua, laringe, cerebro, mama o cuello uterino. También se puede utilizar para tratar los llamados cánceres de la sangre, incluidos la leucemia y el linfoma (cánceres de las células formadoras de sangre y del sistema linfático, respectivamente).

En una modalidad, la RT es una radioterapia de haz externo (EBR). La radioterapia de haz externo convencional (2DXRT) se administra a través de haces bidimensionales utilizando unidades de rayos X de terapia de kilovoltaje o aceleradores lineales médicos que generan rayos X de alta energía. La 2DXRT consiste principalmente en un solo haz de radiación administrado al paciente desde varias direcciones: a menudo frontal o posterior, y ambos lados. La radioterapia de haz externo se administra con mayor frecuencia en forma de haces de fotones (ya sean rayos X o rayos gamma). Muchos tipos de radioterapia de haz externo se administran utilizando un acelerador lineal que utiliza electricidad para formar una corriente de partículas subatómicas de rápido movimiento. Los sujetos pueden recibir radioterapia de haz externo en sesiones de tratamiento diarias a lo largo de varias semanas.

La cantidad de sesiones de tratamiento depende de muchos factores, incluida la dosis total de radiación que se administrará. Otro tipo útil de radioterapia de haz externo es la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT). La 3D-CRT utiliza un sofisticado software informático y máquinas de tratamiento avanzadas para administrar la radiación a zonas objetivo con una forma muy precisa.

Otros procedimientos de radioterapia de haz externo son útiles en la presente invención. Entre ellos se incluye la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que utiliza cientos de diminutos dispositivos de modelado del haz de radiación, es decir, colimadores, para administrar una dosis de radiación. Los colimadores pueden ser estacionarios o pueden moverse durante el tratamiento, lo que permite que la intensidad de los haces de radiación cambie durante las sesiones de tratamiento, de modo que se puedan aplicar diferentes dosis de radiación a diferentes áreas de un tumor o tejidos cercanos. La IMRT se puede utilizar para aumentar la dosis de radiación en las áreas de tratamiento.

En la práctica, cada una de las tres modalidades de tratamiento de la presente combinación de tratamiento se puede utilizar como se utilizaría en monoterapia, es decir, como se utilizaría independientemente de su combinación con cualquier otro agente. Los procedimientos de administración y dosificación serán coherentes con las aplicaciones establecidas como monoterapia, de modo que cada modalidad proporcione un beneficio anticanceroso que se potenciará cuando las modalidades se combinen para tratar a un sujeto determinado. La combinación de radiación, PARPi y SIRPαFc se administraría en los casos en los que la radiación se considerara como la modalidad principal. En aquellos casos en los que la radiación no es una opción de tratamiento, el tratamiento puede consistir únicamente en la terapia combinada PARPi + SIRPαFc.

En la combinación de tratamientos, el PARPi se administraría antes de la radioterapia, mientras que SIRPαFc se administraría simultáneamente con esta.

En algunas realizaciones, los sujetos recibirán la mayoría de los tipos de radioterapia de haz externo hasta 5 días a la semana durante varias semanas. Se administra una dosis (una fracción única) de la dosis total planificada de radiación cada día. Ocasionalmente, se administran dos tratamientos al día. La mayoría de los tipos de radioterapia de haz externo se administran en fracciones de una vez al día, de modo que se minimice el daño al tejido normal y se aumente la probabilidad de que las células cancerosas se expongan a la radiación en los puntos del ciclo celular en los que son más vulnerables al daño del ADN. El fraccionamiento de un programa de dosificación es ahora común, incluido el fraccionamiento acelerado en el que el tratamiento se administra en dosis diarias o semanales más grandes para reducir el número de semanas de tratamiento; el hiperfraccionamiento mediante el cual se administran dosis más pequeñas de radiación más de una vez al día; y el hipofraccionamiento mediante el cual se administran dosis más grandes una vez al día o con menor frecuencia para reducir el número de tratamientos.

Los regímenes de fraccionamiento se individualizan entre los diferentes centros de radioterapia e incluso entre médicos individuales. En América del Norte, Australia y Europa, el esquema de fraccionamiento típico para adultos es de 1,8 a 2 Gy por día, cinco días a la semana. En algunos tipos de cáncer, la prolongación del esquema de fraccionamiento durante demasiado tiempo puede permitir que el tumor comience a repoblar, y para estos tipos de tumores, incluidos los cánceres de cabeza y cuello y de células escamosas cervicales, el tratamiento de radiación se completa preferentemente dentro de un cierto período de tiempo. Para los niños, un tamaño de fracción típico puede ser de 1,5 a 1,8 Gy por día, ya que los tamaños de fracción más pequeños se asocian con una menor incidencia y gravedad de los efectos secundarios de aparición tardía en los tejidos normales.

En algunos casos, se utilizan dos fracciones por día cerca del final de un ciclo de tratamiento. Este esquema, conocido como régimen de refuerzo concomitante o hiperfraccionamiento, se utiliza en tumores que se regeneran más rápidamente cuando son más pequeños. En particular, los tumores en la cabeza y el cuello muestran este comportamiento.

El hipofraccionamiento es un tratamiento de radiación en el que la dosis total de radiación se divide en dosis más grandes. Las dosis típicas varían significativamente según el tipo de cáncer, desde 2,2 Gy/fracción hasta 20 Gy/fracción. La lógica detrás del hipofraccionamiento es disminuir la posibilidad de que el cáncer regrese al no darle a las células suficiente tiempo para reproducirse y también aprovechar la sensibilidad biológica única a la radiación de algunos tumores. Un sitio comúnmente tratado en que hay muy buena evidencia de este tratamiento es el cáncer de mama. Se ha demostrado que los tratamientos hipofraccionados de corta duración durante 3-4 semanas, por ejemplo 40 Gy en 15 fracciones o 42,5 Gy en 16 fracciones, son tan efectivos como los tratamientos más prolongados de 5-6 semanas con respecto al control del cáncer.

Un esquema de fraccionamiento alternativo es la radioterapia acelerada hiperfraccionada continua. CHART se utiliza para tratar el cáncer de pulmón y consta de tres fracciones más pequeñas por día. Otro esquema de fraccionamiento alternativo cada vez más conocido, utilizado para tratar el cáncer de mama, se denomina irradiación parcial acelerada de la mama (APBI). La APBI se puede realizar con radiación de haz externo. La APBI implica dos fracciones de dosis alta por día durante cinco días, en comparación con la irradiación de toda la mama, en la que se administra una única fracción más pequeña cinco veces por semana durante un período de seis a siete semanas.

Por lo tanto, para la radioterapia, los niveles y regímenes de dosificación se determinarán según el tipo, la ubicación y el estadio del cáncer que se esté tratando. La dosis puede basarse en fotones o protones y expresarse en unidades Roentgen o en unidades Gray, para indicar la dosis expuesta (Rn) o la dosis absorbida (Gy) de radiación. El Gray es una unidad derivada de la dosis de radiación ionizante, que es una medida de la cantidad de energía de radiación absorbida por 1 kilogramo de tejido humano. Está relacionada con el rad, que es 0,01 Gy. En general, la dosificación adecuada oscilará entre aproximadamente 1 y aproximadamente 300 Gy por exposición. Las dosis totales por exposición pueden variar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 Gy y, en particular, entre 40 y 70 Gy.

Por definición, un roentgen de kerma en aire (energía cinética liberada por unidad de masa) deposita 0,00877 grays (0,877 rads) de dosis absorbida en aire seco, o 0,0096 Gy (0,96 rad) en tejido blando. Un roentgen (kerma en aire) de rayos X puede depositar entre 0,01 y 0,04 Gy (1,0 a 4,0 rad) en el hueso, dependiendo de la energía del haz. Los rangos de dosis de rayos X en el presente procedimiento varían desde dosis diarias de 50 a 200 roentgens, así como todos los niveles de dosis intermedios entre ellas durante períodos prolongados de tiempo, como 3 a 4 semanas, hasta dosis únicas de 2000 a 6000 roentgens (incluyendo, pero no limitado a, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 y 5500 roentgens).

Los programas de radioterapia de haz externo utilizados de acuerdo con el presente procedimiento también pueden variar. En ciertas realizaciones, un programa particular puede comprender tratamientos diarios aproximadamente 5 veces por semana durante aproximadamente seis a aproximadamente siete semanas o puede comprender tratamientos aproximadamente dos veces al día durante aproximadamente dos a aproximadamente tres semanas.

En realizaciones alternativas, la radioterapia puede ser braquiterapia. En la braquiterapia, se coloca una fuente de radiación dentro o al lado del área que requiere tratamiento. Se utiliza como tratamiento particularmente para el cáncer de mama, de cuello uterino, de próstata y de piel. La braquiterapia implica la colocación precisa de fuentes de radiación de corto alcance (radioisótopos) directamente en el tumor. Estas están encerradas en una cápsula o alambre protector, que permite que la radiación ionizante trate y destruya el tejido circundante.

Un tratamiento de braquiterapia comienza con la colocación de la fuente de radiación y finaliza con su retirada o cuando la radiación de la fuente expira. La tasa de dosis de la braquiterapia se refiere al nivel o "intensidad" con la que se administra la radiación al medio circundante y se expresa en Grays por hora (Gy/h). La braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) implica la implantación de fuentes de radiación que emiten radiación a una tasa de hasta 2 Gy/h. La braquiterapia LDR se utiliza habitualmente para los cánceres de la cavidad oral, orofaringe, sarcomas y próstata. La braquiterapia de tasa de dosis media (MDR) se caracteriza por una tasa media de administración de dosis, que oscila entre 2 Gy/h y 12 Gy/h. En la braquiterapia de tasa de dosis alta (HDR), la tasa de administración de dosis supera los 12 Gy/h. Las aplicaciones más comunes de la braquiterapia HDR son en tumores del cuello uterino, esófago, pulmones, mamas y próstata.

La braquiterapia de dosis pulsada (PDR) implica pulsos cortos de radiación, generalmente uno por hora, para simular la velocidad y la eficacia generales del tratamiento LDR. Los sitios tumorales típicos tratados con braquiterapia PDR son los cánceres ginecológicos y de cabeza y cuello.

La colocación de fuentes de radiación en la zona a tratar puede ser temporal o permanente. La braquiterapia temporal implica la colocación de fuentes de radiación durante un tiempo determinado (normalmente unos minutos u horas) antes de retirarlas. La duración del tratamiento dependerá de muchos factores, como la velocidad de administración de la dosis necesaria y el tipo, el tamaño y la ubicación del cáncer. En la braquiterapia LDR y PDR, la fuente permanece en su lugar hasta 24 horas y luego se retira, mientras que en la braquiterapia HDR este tiempo suele ser de tan solo unos minutos.

La braquiterapia permanente, también conocida como implantación de semillas, consiste en colocar pequeñas semillas o pellets radiactivos LDR (del tamaño de un grano de arroz) en el tumor o en el lugar del tratamiento y dejarlos allí de forma permanente para que se descompongan gradualmente. En un período de semanas o meses, la radiación emitida por las fuentes se reducirá a casi cero. Las semillas inactivas permanecen entonces en el lugar del tratamiento, pero sin ningún efecto duradero.

Las fuentes de radiación de braquiterapia comúnmente utilizadas incluyen cesio-131, cesio-137, cobalto-60, iridio-192, yodo-125, paladio-103, rutenio-106 y radio-226.

Como se ha indicado, en la presente invención la combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PARP y un agente bloqueante de CD47 se utiliza en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer, en el que las células cancerosas tienen un fenotipo CD47+. En términos de un efecto anticanceroso, como una reducción de las células cancerosas CD47+, las modalidades de tratamiento cooperan para proporcionar una reducción mejorada de la vitalidad, la actividad o la mortalidad de las células cancerosas. El efecto cooperativo o mejorado de la combinación también se revela en el contexto de otros parámetros, como una reducción de la viabilidad, el tamaño, el número o la distribución de las células cancerosas, o una mejora de la carga global de un tumor.

Las modalidades de tratamiento en la presente combinación se pueden administrar de manera secuencial o, esencialmente, al mismo tiempo. En algunas realizaciones, la RT se puede administrar antes de la administración de SIRPαFc. En general, la administración de una modalidad en relación con la otra en términos temporales se refiere a la administración de una modalidad en términos de un ciclo de tratamiento, en comparación con la administración de la otra modalidad en términos de su ciclo de tratamiento. Por lo tanto, la administración simultánea significa que los ciclos de tratamiento se superponen, mientras que la administración sucesiva, consecutiva o secuencial significa que los ciclos de tratamiento tienen puntos de partida que no se superponen.

En algunas realizaciones, la terapia EBR se puede administrar en un plazo de aproximadamente 1 a 60 minutos, o de 2 a 48 horas o más antes y/o después de administrar el agente bloqueador de CD47. En otras realizaciones, la radioterapia se puede administrar en un plazo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 21 días antes y/o después de administrar el agente bloqueador de CD47. En algunas realizaciones, el período de tiempo para el tratamiento se puede extender significativamente, sin embargo, en que transcurren varias semanas (por ejemplo, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7 o aproximadamente 8 semanas o más) entre la administración del agente bloqueador de CD47 y la radioterapia. Es importante únicamente que el efecto de un agente esté presente en el sujeto cuando se administra el otro agente. Es deseable en una realización que los agentes se usen simultáneamente y que sus actividades se superpongan activamente dentro del sujeto sometido al tratamiento. En el contexto de la braquiterapia, las modalidades se pueden utilizar simultáneamente, lo que significa que la radiación interna se aplica durante un ciclo de tratamiento con el agente bloqueador de CD47 y PARPi, o el tratamiento con agente de unión a CD47 y PARPi se puede administrar a un sujeto que ha completado un ciclo de braquiterapia.

Se apreciará que los presentes usos también se pueden utilizar para tratar a todos los sujetos que podrían beneficiarse, incluidos los mamíferos, incluidos los humanos. La presente combinación de tratamiento también es útil para tratar células cancerosas CD47+, incluidos tumores líquidos y sólidos. Los tumores sólidos se pueden tratar con la presente combinación de fármacos, para reducir el tamaño, el número o la tasa de crecimiento de los mismos y para controlar el crecimiento de células madre cancerosas. La presente terapia también es útil para prolongar la supervivencia, como la supervivencia general. Dichos tumores sólidos incluyen tumores genitourinarios CD47+ y otros, como los de vejiga, cerebro, cabeza y cuello, mama, pulmón, colon, ovario, peritoneo de Falopio, próstata, tejido

gástrico, colon, hígado, páncreas, endometrio, sarcoma de Ewing, piel y otros tejidos también. En una realización, la combinación de fármacos se puede utilizar para inhibir el crecimiento o la proliferación de cánceres hematológicos. Como se utiliza en la presente memoria, "cáncer hematológico" se refiere a un cáncer de la sangre e incluye leucemia, linfoma y mieloma, entre otros. El término “leucemia” se refiere a un cáncer de la sangre, en el que se producen demasiados glóbulos blancos que no son eficaces para combatir las infecciones, desplazando así a las otras partes que componen la sangre, como las plaquetas y los glóbulos rojos. Se entiende que los casos de leucemia se clasifican como agudos o crónicos. Algunas formas de leucemia pueden ser, a modo de ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA); leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia mielógena crónica (LMC); trastorno/neoplasia mieloproliferativa (MPDS); y síndrome mielodisplásico. El término “linfoma” puede referirse a un linfoma de Hodgkin, tanto linfoma no Hodgkin indolente como agresivo, linfoma de Burkitt y linfoma folicular (de células pequeñas y de células grandes), entre otros. El término mieloma puede referirse al mieloma múltiple (MM), mieloma de células gigantes, mieloma de cadena pesada, mieloma de cadena ligera o de Bence-Jones, síndrome de Sézary y micosis fungoide.

En algunas realizaciones, el cáncer hematológico tratado con la combinación de tratamientos es una leucemia CD47+, preferentemente seleccionada entre leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y síndrome mielodisplásico, preferentemente, leucemia mieloide aguda humana.

En otras realizaciones, el cáncer hematológico tratado con la proteína SIRPαFc es un linfoma o mieloma CD47+ seleccionado entre linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin indolente y agresivo, linfoma de Burkitt, linfoma folicular (de células pequeñas y de células grandes), mieloma múltiple (MM), linfoma cutáneo de células T, mieloma de células gigantes, mieloma de cadena pesada y mieloma de cadena ligera o de Bence-Jones, así como leimiosarcoma.

En otras realizaciones, el cáncer tratado con la combinación de tratamientos es un glioma o un glioblastoma. En otra realización, el cáncer tratado es un melanoma.

En realizaciones particulares, la presente combinación se puede utilizar para tratar cáncer de ovario avanzado, cáncer de mama, cáncer de próstata avanzado y cáncer colorrectal con mutaciones de la línea germinal, por ejemplo, BRCA1, BRCA2, IDH o PALB2, especialmente cuando el PARPi es oliparib o rucaparib; y cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal primario, especialmente cuando el PARPi es niraparib; y neoplasias hematológicas avanzadas y para tumores sólidos avanzados o recurrentes y para cáncer de mama metastásico con mutaciones de la línea germinal BRCA, especialmente cuando el PARPi es talazoparib; y para melanoma metastásico, cáncer de ovario avanzado, cáncer de mama triple negativo y cáncer de pulmón de células no pequeñas, especialmente cuando el PARPi es veliparib.

Más particularmente, los tipos de cáncer de ovario que pueden tratarse con las presentes combinaciones de tratamiento incluyen aquellos dentro de las tres categorías principales, según el tipo de células a partir de las cuales se formaron, es decir, (1) tumores epiteliales que surgen de células que revisten o cubren los ovarios; (2) tumores de células germinales que se originan de células que están destinadas a formar óvulos dentro de los ovarios; y (3) tumores de células estromales de los cordones sexuales que comienzan en las células conectivas que mantienen unidos los ovarios y producen hormonas femeninas. También se incluyen tumores que están adyacentes a los tejidos ováricos, como el carcinoma peritoneal extraovárico (carcinomatosis intraperitoneal).

Los tumores epiteliales comunes comienzan en el epitelio superficial de los ovarios y representan aproximadamente el 90% de todos los cánceres de ovario. Se dividen en varios subtipos, incluidos los tumores serosos, endometrioides, mucinosos y de células claras, que pueden clasificarse además como tumores benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Los tumores serosos son las formas más extendidas de cáncer de ovario. Representan el 40% de los tumores epiteliales comunes. Aproximadamente el 50% de estos tumores son malignos, el 33% son benignos y el 17% son de malignidad limítrofe. Los tumores endometrioides representan aproximadamente el 20% de los tumores epiteliales comunes. En aproximadamente el 20% de las personas, estos cánceres están asociados con el carcinoma endometrial (cáncer del revestimiento del útero). En el 5% de los casos, también están relacionados con la endometriosis, una aparición anormal de endometrio (tejido que recubre el útero) dentro de la cavidad pélvica. La mayoría (aproximadamente el 80%) de estos tumores son malignos, y el resto (aproximadamente el 20%) suelen ser de malignidad limítrofe. Los tumores mucinosos constituyen aproximadamente el 1% de todos los tumores epiteliales comunes. La mayoría (aproximadamente el 80%) de estos tumores son benignos, el 15% son de malignidad limítrofe y solo el 5% son malignos. Los tumores de células claras representan aproximadamente el 6% de los tumores epiteliales comunes. Casi todos estos tumores son malignos. Aproximadamente la mitad de todos los tumores de células claras están asociados con la endometriosis. También se pueden tratar con las presentes combinaciones los tipos raros de tumores ováricos, como los tumores de Brenner, los tumores indiferenciados y los tumores de células transicionales, así como los tumores de células germinales que se forman a partir de células productoras de óvulos dentro de los ovarios.

En una realización específica, el sujeto que recibe el tratamiento padece cáncer de ovario y el tratamiento comprende 0,1-0,3 mg/kg semanales de un fármaco SIRPαFc que comprende la SEQ ID NÚM.:8 o la SEQ ID NÚM.:9, en combinación con niraparib a 100-300 mg por vía oral (o 5-10 50 mg/kg) por día durante 2 semanas. El sujeto que recibe esta combinación también recibe radioterapia.

Ejemplos

Se examinó la combinación de RT, un inhibidor de PARP y un agente bloqueador de CD47 SIRPαFc en modelos de tumores de xenoinjerto.

Materiales y procedimientos

Se evaluó la eficacia in vivo de SIRPαFc, RT y niraparib (un inhibidor de PARP) solos o en combinación en xenoinjertos tumorales intraperitoneales de células de cáncer de ovario que expresan luciferasa BRCA competentes y deficientes en BRCA en ratones NOD/SCID. Se administró SIRPαFc (10 mg/kg) por vía intraperitoneal 1 hora antes de la RT, 3 veces por semana durante 3 semanas.

Se administró niraparib (50 mg/kg) 1 hora antes de la radioterapia, 5 veces por semana durante 1 semana. Los ratones fueron tratados con radioterapia de abdomen completo (radioterapia de haz externo) a una dosis de 2 Gy en 2 fracciones utilizando un irradiador para animales pequeños guiado por imágenes (225 kVp, 13 mA). El tratamiento se inició el día 7 después de la inoculación del tumor. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante imágenes bioluminiscentes (BLI) y la supervivencia de los animales. La toxicidad sistémica se evaluó mediante la puntuación de parámetros clínicos.

Resultados

Si bien la monoterapia con SIRPαFc inhibió el crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto competente BRCA, la combinación de SIRPαFc y RT mejoró significativamente la supervivencia en comparación con la RT sola, y la supervivencia media se prolongó de 34 días a 47 días ($p = 0,0085$).

Los ratones con tumores con mutación BRCA tuvieron una mejor supervivencia con la combinación SIRPαFc + niraparib en comparación con el control del vehículo (supervivencia media de 41 días frente a 42 días, $p = 0,013$). SIRPαFc mejoró significativamente la supervivencia cuando se combinó con radioterapia (supervivencia media de 42,5 días, RT sola, frente a 46,5 días, SIRPαFc + RT, $p = 0,0009$) con una supervivencia prolongada observada en el grupo RT + SIRPαFc + niraparib (supervivencia media de 52 días, $p = 0,004$).

El tratamiento estándar para el cáncer de ovario (cirugía citorreductora seguida de quimioterapia) demuestra una alta tasa de recaída del 70 %, y los PARPi están aprobados para usarse en pacientes con cáncer de ovario avanzado recurrente que hayan recibido uno o más regímenes de quimioterapia previos.

Los recientes avances en radioterapia facilitan la administración de dosis de radiación precisas y conformadas al tumor, con una exposición mínima de los tejidos sanos a la radioterapia y, por lo tanto, un nivel aceptable de toxicidad. Por ello, la radioterapia ha despertado interés en el tratamiento del cáncer de ovario.

El hecho de que los inhibidores de PARP funcionen como radiosensibilizadores eficaces hace que la combinación de inhibidores de PARP + RT sea una estrategia de tratamiento con gran potencial.

Sin embargo, el uso de PARPi como monoterapia se asocia a un riesgo de toxicidad hematológica grave, que suele dar lugar a retrasos e interrupciones de la dosis similares a los de los agentes quimioterapéuticos citotóxicos, por lo que se necesita urgentemente una nueva estrategia de tratamiento. En el presente estudio, se demuestra que SIRPαFc puede mejorar la eficacia de PARPi (niraparib) y/o RT sin mostrar toxicidad adicional.

El presente estudio proporciona evidencia que respalda la combinación de la modulación innata (SIRPαFc) con radioterapia para mejorar la supervivencia general en pacientes con cáncer de ovario. Además, los pacientes con tumores con mutaciones en BRCA pueden beneficiarse de la terapia triple con SIRPαFc, niraparib y RT. La combinación de SIRPαFc con PARPi y/o RT puede utilizarse para reducir la dosis efectiva de PARPi y minimizar aún más las toxicidades asociadas con el tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de PARP y un agente bloqueador de CD47 para su uso en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer, en la que las células cancerosas tienen un fenotipo CD47+, en la que el agente bloqueador de CD47 es un polipéptido SIRPα humano, en la que el polipéptido SIRPα es una proteína de fusión Fc que comprende una región de unión a CD47 de SIRPα humano, y en la que el inhibidor de PARP se selecciona del grupo que consiste en talazoparib, veliparib, niraparib, olaparib, rucaparib e iniparib.

2. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de PARP es un inhibidor de PARP-1.

3. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la proteína de fusión Fc comprende SIRPα soluble de SEQ ID NÚM.:8.

4. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la proteína de fusión Fc comprende SIRPα soluble de SEQ ID NÚM.:9.

5. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el polipéptido SIRPαFc comprende SIRPα soluble que tiene una o más sustituciones de aminoácidos que mejoran la actividad, seleccionadas entre $L^{4}V/I$, $V^{6}I/L$, $A^{21}V$, $V^{27}I/L$, $I^{31}T/S/F$, $E^{47}V/L$, $K^{53}R$, $E^{54}Q$, $H^{56}P/R$, $S^{66}T/G$, $K^{68}R$, $V^{92}I$, $F^{94}V/L$, $V^{63}I$ y $F^{103}V$.

6. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las células CD47+ son cánceres de la sangre o tumores sólidos.

7. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que las células cancerosas son: una leucemia seleccionada entre leucemia linfocítica aguda (LLA); leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia mielógena crónica (LMC); trastorno/neoplasia mieloproliferativa (MPDS); y síndrome mielodisplásico; un linfoma seleccionado entre linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin tanto indolente como agresivo, linfoma de células T, linfoma CD20+, linfoma de Burkitt y linfoma folicular de células pequeñas y linfoma folicular de células grandes; síndrome de Sézary; un mieloma seleccionado entre mieloma múltiple (MM), mieloma de células gigantes, mieloma de cadena pesada y mieloma de cadena ligera o de Bence-Jones; leiomiosarcoma; un melanoma; cáncer de ovario; CTCL; micosis fungoide; cáncer de mama; glioma o glioblastoma.

8. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la radioterapia es radioterapia de haz externo.

FIGURA 1

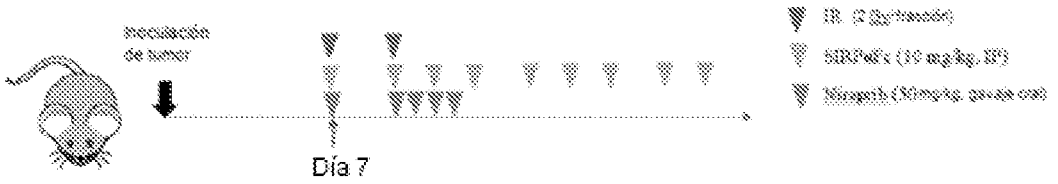


FIGURA 2

