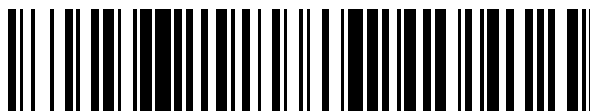


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 333**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008 E 08836333 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2205257**

54 Título: **Regímenes de dosificación de LAG-3lg (IMP321) para uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

05.10.2007 EP 07291214

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

10.01.2014

73 Titular/es:

**IMMUTEP (100.0%)
PARC CLUB ORSAY 2, RUE JEAN ROSTAND
91400 ORSAY, FR**

72 Inventor/es:

TRIEBEL, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 437 333 T3

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

DESCRIPCIÓN

Regímenes de dosificación de LAG-3Ig (IMP321) para uso en el tratamiento del cáncer

Campo técnico

La presente invención se describe en las reivindicaciones 1-3.

- 5 Permite un incremento del número de monocitos en la sangre.

Tiene muchas aplicaciones en particular en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en la inmunoterapia del cáncer

En la descripción que sigue, las referencias entre corchetes [] se refieren a la bibliografía adjunta.

Estado de la técnica

- 10 El gen 3 (h/ag-3) de activación de los linfocitos que se expresa en las células T activadas humanas CD4+ y CD8+, así como en las células NK activadas codifica una proteína de membrana de tipo I (LAG-3) de 503 amino ácidos con cuatro dominios (IgSF) de la superfamilia de las inmunoglobulinas extracelulares [1]. Se clonó un gen 3 (m/ag-3) de activación de linfocitos murinos y se encontró aproximativamente un 70 % de homología con el h/ag-3, con el mismo motivo rico en prolina en la cola intracitoplásmica.

- 15 Se sabe que el LAG-3 (CD223), descrito como un ligando natural de alta afinidad para MHC de clase II, induce la maduración de las células dendríticas derivadas de monocitos in vitro, y se utiliza como coadyuvante en la inmunoterapia para inducir respuestas de las células T CD4 colaboradoras de tipo 1 y respuestas de las células T CD8 in vivo [2]. Se puede encontrar más información respecto a LAG-3 y su uso como inmunoestimulante en TRIEBEL et al. [1], TRIEBEL et al. [3], y HUARD et al. [4].

- 20 Algunas formas solubles de LAG-3 se pueden unir a las moléculas MHC de clase II y puede inducir la maduración y migración de las células dendríticas hacia los órganos linfoides secundarios donde pueden inducir a las células CD4-colaboradoras originales y a las células CD8 T citotóxicas lo que conduce al rechazo del tumor [5].

- Más recientemente se demostró que una proteína de fusión LAG-3Ig recombinante humana soluble (IMP321) activaba una amplia gama de células efectoras para las respuestas inmunes tanto innatas como adquiridas, por ejemplo, induciendo a los monocitos-macrófagos a secretar citoquinas/quimioquinas [6].
- 25

- Los monocitos se producen por la médula ósea a partir de los precursores de células madre hematopoyéticas llamadas monoblastos. Éstos constituyen entre el siete y el cincuenta y siete por ciento de los leucocitos en la sangre. Los monocitos circulan por el torrente sanguíneo durante alrededor de 24 horas (semivida de 8 horas) y a continuación, normalmente se trasladan a los tejidos de todo el cuerpo. En los tejidos, los monocitos maduran a macrófagos, células epitelioides o células presentadoras de antígeno (APC, por ejemplo células dendríticas). Los monocitos son responsables de la fagocitosis (ingestión) de sustancias extrañas en el cuerpo. Los monocitos pueden realizar fagocitosis utilizando proteínas intermediarias (opsonización) tales como anticuerpos o complemento que recubren al patógeno, así como por medio de la unión al patógeno directamente a través de receptores de reconocimiento de patrones que reconocen los patógenos. Los monocitos son también capaces de matar a las células huésped infectadas a través de anticuerpos, lo que se denomina citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC). Debido a su secreción y a las propiedades de la fagocitosis, se producen monocitos- macrófagos en una respuesta inmune inespecífica y específica.
- 30
- 35

- El estudio de marcadores de membrana permite la identificación de las poblaciones de monocitos, maduros o no, distróficos o no. Las moléculas presentes en las membranas de los monocitos, maduros o no, casi siempre son inespecíficas, pero corresponden a las actividades siguientes:
- 40

- receptor para el fragmento Fc de la IgG (CD16, CD32, CD64)
- receptor para el fragmento Fc de la IgE (CD23),
- receptor de fracciones del complemento (CD11b, CD21/CD35)
- proteínas de adhesión de leucocitos (CD11a, CD11c),
- 45 - proteína que facilita la unión a LPS de las bacterias Gram- (CD14),
- proteína con actividad de tirosina fosfatasa (CD45).

Descripción de la invención

Actualmente los autores de la presente invención han descubierto, de forma completamente inesperada, que la LAG-3Ig humana (IMP321) o derivados de la misma cuando se inocula en pacientes con tumores altamente malignos, por ejemplo pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC) o carcinoma renal de células claras metastásico (MRCC), induce una inmunidad potente que es dependiente de los monocitos.

Esta inmunidad inducida se manifiesta por un incremento significativo en el recuento de los monocitos en sangre.

Este resultado se consigue por medio de una administración plural de LAG-3Ig (IMP321) a los pacientes que reciben inmunoterapia o quimioinmunoterapia.

Este resultado es bastante sorprendente, ya que no se espera que la unión y la activación de los monocitos vayan seguidas de una expansión de los monocitos. En efecto los monocitos son el final de la diferenciación de las células hematopoyéticas y no pueden proliferar. Pueden permanecer en la sangre como monocitos o diferenciarse en macrófagos o en células dendríticas bajo la influencia de diferentes citoquinas, hasta que mueren. Por consiguiente se cree, sin limitarse a la teoría que sigue, que el mecanismo de acción implicado puede ser una señal proliferativa dirigida a las células precursoras hematopoyéticas (antes de la etapa de promonocito) que residen en la médula ósea, o un incremento en la semivida o en el tiempo de residencia de los monocitos circulantes maduros.

La presente invención se refiere a una proteína de fusión de LAG-3Ig recombinante humana soluble (IMP321) que suscita una respuesta inmune por medio monocitos, para el uso como medicamento anticanceroso que induce un incremento en el número de monocitos, donde dicho medicamento consiste en varias dosis efectivas de IMP321 que se administran en un intervalo de 6-30 mg de IMP321 a un paciente que lo necesite.

Se describen las siguientes formas de LAG-3:

- la proteína LAG-3 completa
- un fragmento de polipéptido soluble de la misma que consiste al menos en uno de los cuatro dominios extracelulares de la inmunoglobulina, a saber la parte soluble de LAG-3 que comprende la región extracelular que se extiende desde el aminoácido 23 al aminoácido 448 o la secuencia de LAG-3 descrita en solicitud de patente francesa FR 9000126,
- un fragmento de LAG-3 que consiste en sustancialmente todo el primer y segundo dominios ,
- un fragmento de LAG-3 que consiste en sustancialmente todo el primer y segundo dominios o los cuatro dominios, tal como se define en el documento WO 95/30750,
- una forma mutante de LAG-3 soluble o un fragmento de la misma que comprende los dominios extracelulares D1 y D2 y que consiste en:

* Una sustitución de un aminoácido en una de las posiciones siguientes :

posición 73 donde la ARG está sustituida por GLU,

posición 75 donde la ARG está sustituida por ALA o GLU,

posición 76 donde la ARG está sustituida por GLU,

o una combinación de dos o más de estas sustituciones,

* La sustitución de un aminoácido en una de las posiciones siguientes :

posición 30 donde la ASP está sustituida por ALA,

posición 56 donde la HIS está sustituida por ALA,

posición 77 donde la TYR está sustituida por PHE,

posición 88 donde la ARG está sustituida por ALA,

posición 103 donde la ARG está sustituida por ALA,

posición 109 donde la ASP está sustituida por GLU,

posición 115 donde la ARG está sustituida por ALA

o una delección de la región comprendida entre la posición 54 y la posición 66

o una combinación de dos o más de dichas sustituciones .

Estos mutantes están descritos por HUARD et al. (Proc. Natl Acad Sci EE.UU., 11: 5.744 - 5.749, 1997).

- una variante fisiológica de LAG-3 que comprende la proteína soluble de 52 kDa que contiene D1, D2 y D3.
- una proteína de fusión LAG-3Ig recombinante humana soluble (IMP321), un dímero de 200 kDa producido en células de ovario de hámster chino transfectadas con un plásmido que codifica para el dominio extracelular de hLAG-3 fusionada con Fc de la IgG1 humana.

Por "medicamento", en el sentido de la presente invención, se entiende una pluralidad eficaz de dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivados de la misma.

La LAG-3 Ig recombinante (IMP321) se administra tal y como se define en las reivindicaciones 1-3.

- 10 Por "administración con un compuesto" se entiende la administración del compuesto reivindicado anteriormente, con, o después de la administración de dicho compuesto.

Por "compuesto con propiedades quimioterapéuticas frente al cáncer y a enfermedades infecciosas" se entiende, por ejemplo un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en taxanos (paclitaxel, docetaxel), gemcitabina y antraciclinas (doxorubicina) o un agente antiviral como la ribavirina.

- 15 En la presente memoria la proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma se administran a los pacientes después de la primera administración de un compuesto citotóxico que tiene propiedades quimioterapéuticas frente al cáncer y a enfermedades infecciosas.

- 20 En la presente memoria la proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma se administran a los pacientes de 12 a 96 horas después de la administración del compuesto citotóxico que tiene propiedades quimioterapéuticas frente al cáncer y a enfermedades infecciosas.

En la presente memoria la proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma se administran a los pacientes uno o dos días después de la primera administración del compuesto citotóxico que tiene propiedades quimioterapéuticas frente al cáncer y a enfermedades infecciosas.

- 25 En la presente memoria la proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma y el compuesto citotóxico que tiene propiedades quimioterapéuticas frente al cáncer y a enfermedades infecciosas se administran simultáneamente, separadamente o secuencialmente.

En la presente memoria la proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma se administran por lo menos seis veces, por ejemplo siete veces, diez veces, doce veces, o más.

- 30 En la presente memoria la proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma se administran según la programación cada dos semanas.

En la presente memoria la proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma se administran en una dosis comprendida entre 0,25 y 30 mg, eventualmente en una dosis comprendida entre 6 y 30 mg, eventualmente en una dosis comprendida entre 8 y 25 mg, eventualmente entre 12 y 20 mg.

- 35 Por "compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas frente al cáncer y a enfermedades infecciosas ", también se entiende por ejemplo un compuesto seleccionado del grupo que consiste en anticuerpos terapéuticos que matan a las células tumorales por medio de ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), y las mezclas de los mismos, y preferiblemente del grupo que consiste en rituximab, cetuximab, edrecolomab, y trastuzumab.

En la presente invención se describe una proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma y anticuerpos terapéuticos que se administran a los pacientes simultáneamente, separadamente o secuencialmente.

- 40 En la presente invención se describe una proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma que se administra a los pacientes el mismo día que los anticuerpos terapéuticos.

En la presente invención se describe un kit, es decir. una preparación combinada, que contiene una proteína recombinante LAG-3 o derivados de la misma y un anticuerpo terapéutico seleccionado del grupo que consiste en rituximab, cetuximab, edrecolomab, y trastuzumab.

- 45 Preferiblemente, el kit contiene una proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma y rituximab.

En el kit, la proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma y el anticuerpo terapéutico forman una unidad funcional, debido al efecto citotóxico sinérgico de los dos componentes. Este efecto es un efecto de unión nuevo, puesto que los dos componentes administrados de manera individual no tienen el mismo efecto que cuando se administran en una preparación combinada.

La presente invención también se refiere a un kit, es decir, una preparación combinada, que contiene una proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma y un compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas frente al cáncer y a enfermedades infecciosas para su utilización simultánea, separada o secuencial.

5 Ventajosamente, el kit contiene una proteína recombinante LAG-3 o los derivados de la misma y un compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas frente al cáncer y a enfermedades infecciosas seleccionadas del grupo que consiste en taxanos (paclitaxel, docetaxel), gemcitabina y antraciclinas (doxorubicina).

En la presente invención se describe el tratamiento de un estado patológico que implica una respuesta inmune mediada por monocitos, que comprende administrar el medicamento como se define anteriormente a un paciente que lo necesita.

10 Por "estado patológico que implica una respuesta inmune mediada por monocitos", se entiende enfermedades infecciosas virales, enfermedades infecciosas parasitarias, enfermedades infecciosas bacterianas, y el cáncer.

También se pueden encontrar otras ventajas para un experto en la materia a partir de los ejemplos no limitativos dados a continuación, e ilustrados por las figuras adjuntas.

Breve descripción de las figuras

15 La figura 1 representa un análisis de monocitos (p. ej. células CD14+CD15+) según la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) en PBMC de pacientes con carcinoma de mama metastásico.

La figura 2 representa un análisis de monocitos (p. ej. células CD14+CD15+) según la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) en sangre fresca completa de pacientes con carcinoma de mama metastásico.

20 La figura 3 representa un análisis de monocitos (p. ej. células CD14+CD15+) según la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) en sangre fresca completa de pacientes con cáncer de células renales metastásico.

La figura 4 representa un análisis de monocitos (p. ej. células CD14+CD15+) según la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) en sangre fresca completa de pacientes con carcinoma de mama metastásico.

25 La figura 5 representa los perfiles farmacocinéticos de IMP321 medidos por ELISA en el plasma de pacientes con cáncer de células renales metastásico.

La figura 6 representa un análisis por citometría de flujo de PBMC cultivadas en diferentes condiciones con rituximab y/o IMP321.

Ejemplos

30 Ejemplo 1: Incremento de los monocitos en pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC) utilizando dosis bajas de IMP321

Este ejemplo no se encuentra dentro de ámbito de la invención reivindicada.

Cinco pacientes del MBC, recibiendo quimioterapia conocida por inducir la apoptosis de células tumorales, recibieron cada uno una dosis subcutánea de IMP321 de 0,25 mg 1-2 días después de quimioterapia cada dos semanas, durante 24 semanas, separadas por intervalos sin administración de 14 días .

35 Las muestras de sangre se recogieron en tubos de litio heparinizados (Vacutainer , BD Biosciences) para cada paciente, 14 días después de la última inyección de IMP321 (p. ej., mirando los efectos inmunomoduladores duraderos del producto), a los 3 meses (Día 85) y a los 6 meses (Día 170). Las PBMC se aislaron en gradiente de Ficoll- Paque (Farmacia) usando tubos Leucosep (Greiner Bio-One), y se utilizaron inmediatamente.

40 El incremento del número de monocitos se analizó por clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) en las muestras de PBMC frescas (puesto que los monocitos son sensibles a la congelación), y se compararon con el recuento de los monocitos efectuado en las muestras de PBMC frescas recogidas antes de la administración de IMP321 (Día 1).

Los resultados se representan en la Figura 1

45 Los resultados mostraron un incremento promedio de 2,5 veces (a los 3 meses, Día 85) y de 3,5 veces (a los 6 meses, Día 170) de los recuentos de monocitos en este protocolo clínico de dosis de IMP321 baja.

Con el fin de confirmar los resultados anteriores, se llevó a cabo un análisis más directo y probablemente más exacto, que fue cuantificar directamente ex vivo el número de monocitos en la sangre completa (p. ej. sin purificación previa de PBMC en gradiente de Ficoll) midiendo en primer lugar el volumen exacto de la sangre que se va a

analizar con perlas fluorescentes diluidas y luego hacer el recuento del número de células CD14+células (p. ej., monocitos) dentro del portal de las células CD45+ (leucocitos) presentes en todo este volumen de sangre.

Los resultados se representan en la Figura 2

5 Los resultados mostraron un incremento promedio de 4,4 veces en el día 170 (2,8 veces Día 85) cuando IMP321 se suministraba a dosis baja (0,25 mg) durante un largo período de tiempo, 6 meses, con 12 inyecciones, mostrando una estimulación fuerte y directa de las células hematopoyéticas análogas a los monocitos de clase II de MHC diana.

Ejemplo 2 : Incremento de los monocitos en pacientes con carcinoma de células claras renales metastásico (MRCC) utilizando dosis de IMP321 altas.

10 Tres pacientes de CCSM recibieron cada uno una dosis subcutánea de IMP321 de 6,25 mg cada dos semanas, durante 12 semanas, separadas por intervalos sin administración de 14 días.

Se recogieron muestras de sangre de cada paciente como se describió anteriormente, 14 días después de la última inyección de IMP321 (p. ej., mirando los efectos inmunomoduladores duraderos del producto), a los 2 meses (Día 57) y 3 meses (Día 85), y se utilizaron inmediatamente.

15 La expansión de las células CD14+ CD45+ se analizó por FACS en muestras de sangre fresca (puesto que los monocitos son sensibles a la congelación), y se comparó con el recuento de monocitos efectuado en muestras de sangre fresca recolectada antes de la administración de IMP321 (Día 1).

Los resultados se representan en la Figura 3

Los resultados mostraron un incremento promedio de 2 veces (a los 3 meses, Día 85) en el recuento de monocitos con este protocolo clínico de dosis de IMP321 alta con el que los pacientes sólo recibieron 6 inyecciones.

20 Ejemplo 3: Incremento de los monocitos en pacientes con carcinoma de mama metastásico que recibieron dosis paclitaxel e IMP321 (no forma parte de la invención).

25 Los pacientes que recibieron como quimioterapia de primera línea para el carcinoma de mama metastásico 6 ciclos de paclitaxel (80 mg/m² administración i.v.) en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, recibieron 1-30 mg de IMP321 s.c. (subcutánea) en los días 2 y 16 de cada ciclo de 28 días. Alternativamente, IMP321 se administró en los días 3 o 17.

En consecuencia, cada paciente recibió un tratamiento estándar de 6 meses de paclitaxel semanal con 12 inyecciones s.c. de IMP321, siendo administrada cada inyección uno o dos días después de la administración de paclitaxel según una programación de tratamiento cada dos semanas.

30 Se analizó el incremento en el recuento de monocitos absolutos por microlitro de sangre fresca mediante la clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), 14 días después de la última inyección, a los 3 meses (Día 85) y a los 6 meses (Día 170) en comparación con el día 1.

Los resultados obtenidos en los pacientes inyectados con una dosis baja de IMP321 (1,25 mg) están representados en la Figura 4.

35 Estos datos mostraron que las dosis de 1,25 mg en la mayoría, si no todos los pacientes (Figura 4) inducen una expansión del subconjunto de monocitos en la sangre.

Se prevé que el régimen de dosis óptimo para IMP321 será entre 6 y 30 mg/inyección.

40 Estas dosis han demostrado ser seguras y proporcionar una exposición sistémica aceptable sobre la base de los resultados de los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes con cáncer de células renales metastásico (Figura 5). Se podría obtener una concentración de IMP321 en sangre superior a 1 ng/ml durante al menos 24 horas después de la inyección s.c. en pacientes inyectados con dosis de IMP321 de más de 6 mg (Figura 5).

Ejemplo 4: Tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas avanzado que recibieron dosis de gemcitabina y IMP321

45 Los pacientes que reciben, como una primera línea de quimioterapia para el cáncer de páncreas avanzado (o pacientes no elegibles para la extirpación quirúrgica del tumor) 6 ciclos estándar de gemcitabina (1 g/m² administrada por vía i.v. durante 30 min) en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, reciben, además de 6 a 30 mg de IMP321 s.c. en los días 2 y 16 de cada ciclo de 28 días. Alternativamente, se administra IMP321 en los días 3 o 17.

50 En consecuencia, cada paciente recibe un tratamiento estándar de 6 meses de gemcitabina con 12 inyecciones s.c. de IMP321, cada inyección se administra uno o dos días después de la administración de la gemcitabina según una programación de tratamiento cada dos semanas.

Se analiza el número de monocitos por clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) como en el ejemplo 1.

Ejemplo 5: Inducción del incremento de ADCC mediada por rituximab con dosis de IMP321 bajas (no forma parte de la invención)

- 5 Las PBMC se incubaron primero durante 40 horas con IL-2 (100 U/ml), con o sin IMP321 (a concentraciones de 0 µg/ml, 0,03 µg/ml o 0,1 µg/ml). Las PBMC se incubaron a continuación con concentraciones crecientes de rituximab (0, 0,5 y 5 µg/ml) en presencia de las células diana (es decir, células B Raji humanas CD20+).

- 10 Las células Raji se marcaron primero con CFSE (éster de succinimidil carboxi - fluoresceína), se incubaron en un medio con 0, 0,5 o 5 µg/ml de rituximab y se cocultivaron con células efectoras en una proporción efector-diana de 25:1 durante 6 horas a 37° C.

Posteriormente las células fueron incubadas con 7-AAD (7-amino -actinomicina-D) durante 15 minutos en hielo y se analizaron por citometría de flujo para determinar el porcentaje de células diana Raji 7-AAD+ CFSE muertas (es decir, % de citotoxicidad).

Los resultados se presentan en la Figura 6.

- 15 El incremento de la concentración de rituximab aumentó el porcentaje de citotoxicidad, demostrando claramente una actividad de ADCC dependiente de la dosis.

Cuando se añaden 0.03 o 0.1 µg/ml de IMP321, el porcentaje de citotoxicidad aumentó en gran medida. Por ejemplo, se observó un 30 % de citotoxicidad con 0,5 µg/ml de rituximab en presencia de 0,1 µg/ml de IMP321 que es superior al valor de citotoxicidad del 25 % obtenido con 5 µg/ml de rituximab en ausencia de IMP321.

- 20 Por lo tanto, la adición de 0,1 µg/ml de IMP321 potencia de 10-15 veces la actividad del rituximab ya que se obtiene una citotoxicidad superior, con 10 veces menos anticuerpos, cuando se añade una dosis de IMP321 baja (0,1 µg/ml).

Estos datos muestran el efecto sinérgico entre rituximab e IMP321.

Lista de referencias

- [1] TRIEBEL et al., J. Exp. Med., 171 : 1393-1405, 1990
- 25 [2] BRIGNONE et al., J. Immune Based Ther Immunotherapies, 5 : 5, 2007
- [3] TRIEBEL et al., Trends Immunol., 24 : 619-622, 2003
- [4] HUARD et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94 : 5744-5749, 1997
- [5] PRIGENT et al., Eur. J. Immunol., 29 : 3867-3876, 1999
- [6] BRIGNONE et al., J. Immunol., 179: 4202-4211, 2007

REIVINDICACIONES

1. Proteína de fusión LAG-3Ig recombinante humana soluble (IMP321) que suscita una respuesta inmune mediada por monocitos para uso como medicamento anticanceroso que induce un incremento en el número de monocitos, donde dicho medicamento consiste en una pluralidad eficaz de dosis de IMP321 para ser administradas en un intervalo de 6-30 mg de IMP321 a un paciente que lo necesite.
2. IMP321 para uso según la reivindicación 1, donde dicha pluralidad de dosis debe ser administrada como sigue: una dosis cada una o varias semanas durante por lo menos 12 semanas, y preferiblemente durante 24 semanas, separadas por intervalos sin administración de 13 ± 2 días.
3. IMP321 para uso según la reivindicación 1 o 2, donde dicha administración es subcutánea o intravenosa.

5
10

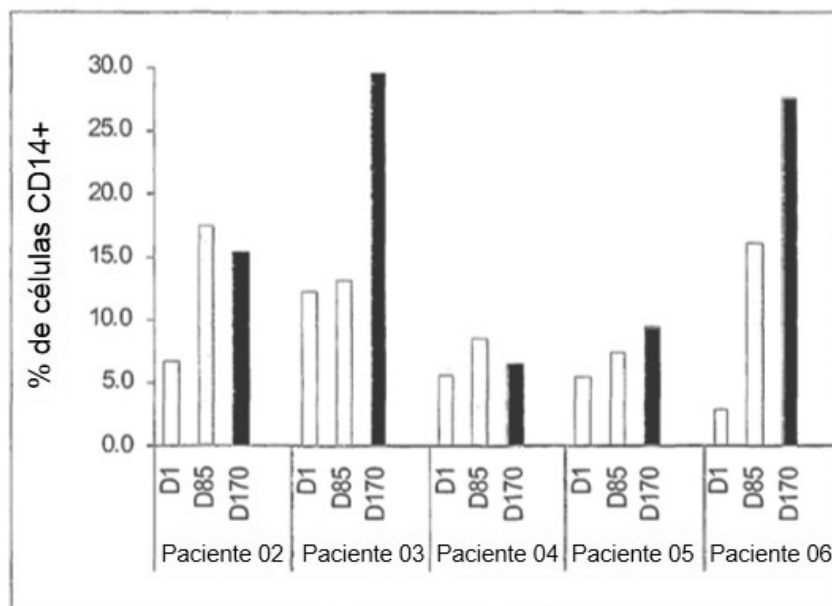


Figura 1

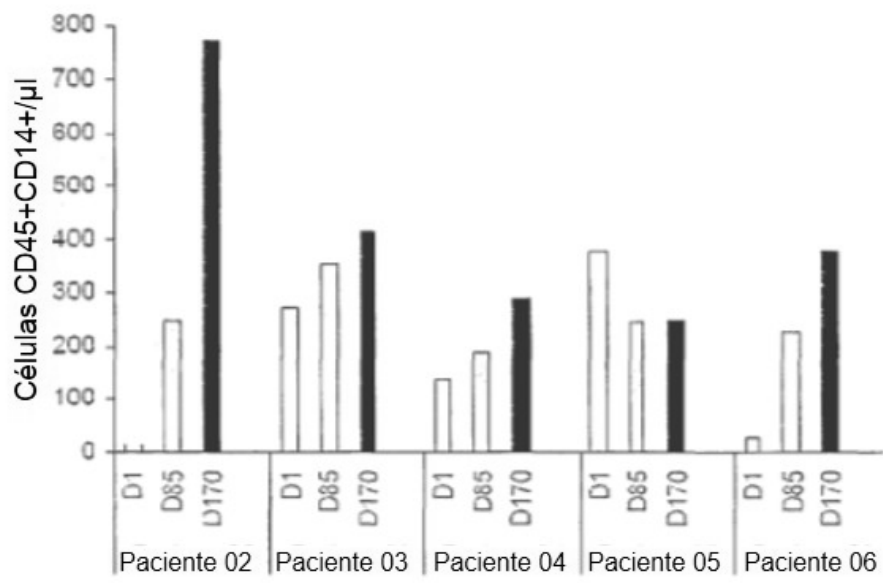


Figura 2

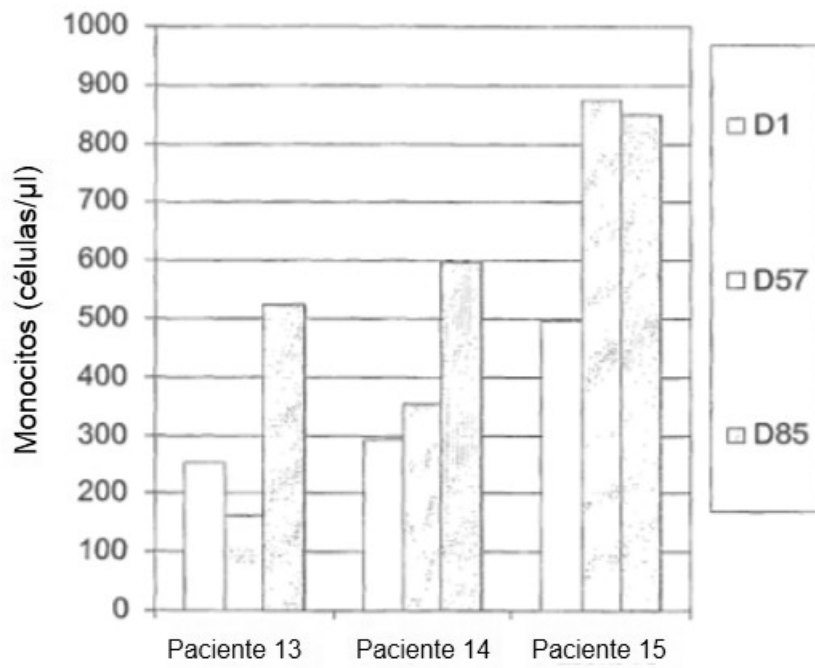


Figura 3

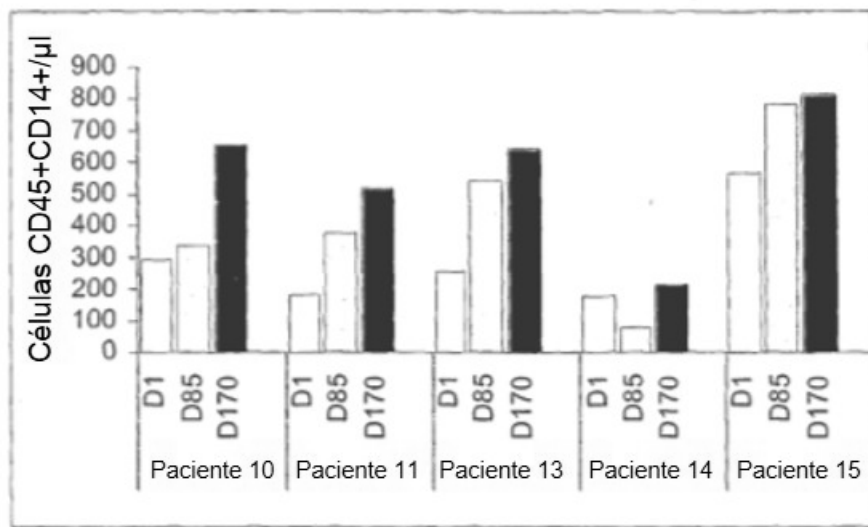


Figura 4

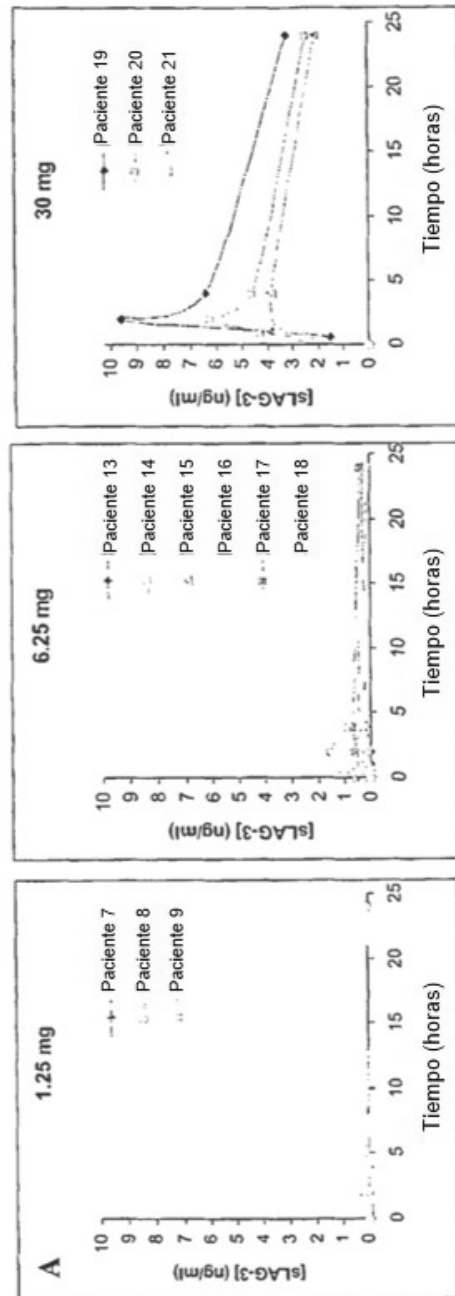


Figura 5

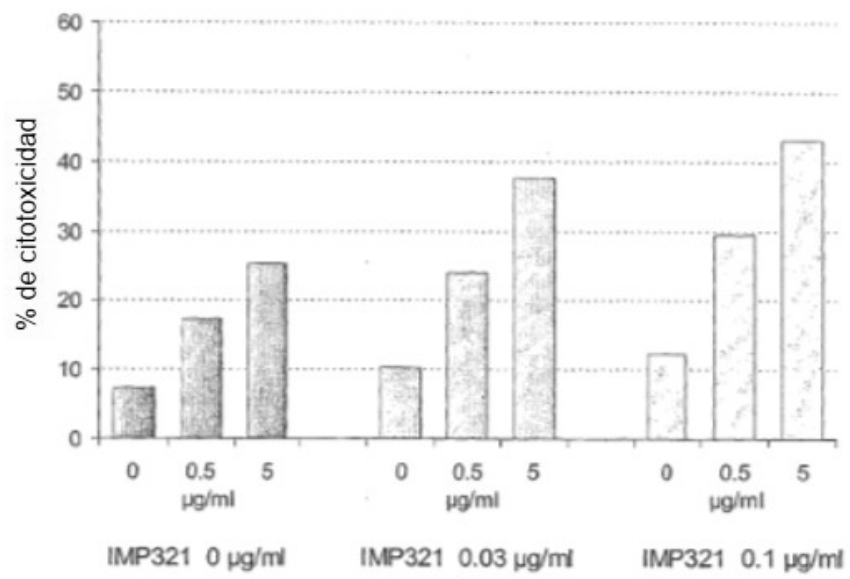


Figura 6