

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 615**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 31/7052 (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 12196313 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2604275**

54 Título: **Pluralidad de dosis de LAG-3 recombinante para su uso en la provocación de una respuesta inmunitaria de monocitos**

30 Prioridad:

05.10.2007 EP 07291214

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

08.02.2018

73 Titular/es:

**IMMUTEP (100.0%)
Parc Club Orsay 2, Rue Jean Rostand
91400 Orsay, FR**

72 Inventor/es:

TRIEBEL, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 653 615 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

Pluralidad de dosis de LAG-3 recombinante para su uso en la provocación de una respuesta inmunitaria de monocitos

5

Campo técnico

La presente invención se define en las reivindicaciones 1-19 y se refiere al uso de la LAG-3 recombinante o derivados de la misma con el fin de provocar una respuesta inmunitaria mediada por monocitos.

10

Permite a un aumento del número de monocitos en la sangre.

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

15

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

Estado de la técnica

20 El gen 3 (*h/ag-3*) de activación de los linfocitos que se expresa en los linfocitos T activados humanos CD4⁺ y CD8⁺, así como en los linfocitos NK activados codifica una proteína de membrana de tipo I (LAG-3) de 503 aminoácidos con cuatro dominios (IgSF) de la superfamilia de las inmunoglobulinas extracelulares [1]. Se clonó un gen 3 (*mlag-3*) de activación de linfocitos murinos y se observó aproximativamente un 70 % de homología con el *hlag-3*, con el mismo motivo rico en prolina en la cola intracitoplásmica.

25

Se sabe que el LAG-3 (CD223), descrito como un ligando natural de alta afinidad por el 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 los linfocitos T colaboradores CD4 de tipo 1 y las respuestas de los linfocitos T CD8 *in vivo* [2]. Para más información respecto a LAG-3 y su uso como inmunoestimulante consultar TRIEBEL et al. [1], TRIEBEL et al. [3] y HUARD et al. [4].

30

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

35

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

40

Los monocitos se producen en la médula ósea a partir de los precursores de células madre hematopoyéticas llamadas monoblastos. Éstos constituyen entre el tres y el ocho por ciento de los leucocitos en la sangre. Los monocitos circulan por el torrente sanguíneo durante aproximadamente 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 destruir a las células hospedadoras 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, en una respuesta inmunitaria inespecífica y específica se producen monocitos- macrófagos.

50

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:

55

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

65

Divulgación de la invención

Actualmente los autores de la presente invención han descubierto, de forma completamente inesperada, que la LAG-3 humana o derivados de la misma, cuando se inocula en pacientes con tumores de gran malignidad, 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.

Dicha 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-3 o derivados de la misma 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. De hecho, 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 citocinas, hasta que mueren. Por consiguiente se cree, sin limitarse a la siguiente teoría, 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.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una proteína LAG-3 recombinante o a un derivado de la misma que provoca una respuesta inmunitaria mediada por monocitos, para su uso en el tratamiento del cáncer mediante la administración de una pluralidad efectiva de dosis de la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma, donde la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se administra antes de, con, o posteriormente a la administración del agente de quimioterapia.

Por "derivados de LAG-3" en el sentido de la presente invención, se entiende mutantes y fragmentos de LAG-3, siempre que mantengan la capacidad del LAG-3 para unirse a las moléculas MHC de clase II, y que provoquen una respuesta inmunitaria mediada por monocitos.

Por lo tanto, se pueden usar las siguientes formas de LAG-3:

- la proteína LAG-3 completa,
- un fragmento de polipéptido soluble de la misma que consiste en al menos uno de los cuatro dominios extracelulares de la inmunoglobulina, concretamente la parte soluble de LAG-3 que comprende la región extracelular que se extiende desde el aminoácido 23 hasta el aminoácido 448 de la secuencia de LAG-3 divulgada en la solicitud de patente francesa FR 2 656 800,
- 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 siguientes posiciones:

posición 73 donde ARG está sustituido por GLU,
 posición 75 donde ARG está sustituido por ALA o GLU,
 posición 76 donde ARG está sustituido por GLU,
 o una combinación de dos o más de dichas sustituciones,

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

posición 30 donde ASP está sustituido por ALA,
 posición 56 donde HIS está sustituido por ALA,
 posición 77 donde TYR está sustituido por PHE,
 posición 88 donde ARG está sustituido por ALA,
 posición 103 donde ARG está sustituido por ALA,
 posición 109 donde ASP está sustituido por GLU,
 posición 115 donde ARG está sustituido 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.

Esos mutantes se describen por HUARD et al. (Proc Natl Acad Sci USA, 11: 5744-5749, 1997).

- una variante fisiológica de LAG-3 comprendida por la proteína de 52 kDa soluble que contiene D1, D2 y D3.

– una proteína de fusión LAG-3Ig humana soluble recombinante (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 fusionado con el Fc de la IgG1 humana.

5 Por “pluralidad eficaz de dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma”, en el sentido de la presente invención, se entiende una formulación que permite la administración de una dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma cada semana o varias semanas durante al menos 12 semanas, y preferiblemente durante al menos 24 semanas, separadas por intervalos sin administración de 13 días \pm 2 días. Ventajosamente, la administración es un esquema cada dos semanas.

10 Por “una dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma”, en el sentido de la presente invención, se entiende una formulación que permite una administración en el intervalo de 0,25 a 30 mg, preferentemente de 1 a 6,25 mg, más preferiblemente de 6 a 30 mg, y por ejemplo de aproximadamente 1,25 mg de proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma a un paciente en necesidad de la misma que tiene un índice de masa corporal (peso/altura²) en el intervalo de 18-30 kg/m².

15 La LAG-3 recombinante o derivados de la misma se administran en una forma libre, por ejemplo en una forma soluble mediante la inoculación de estos de forma sistémica, por ejemplo, como inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, preferiblemente en forma de una inyección subcutánea.

20 Dicha LAG-3 recombinante o derivados se formulan con el fin de permitir la administración con un compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer.

25 Por “administración con un compuesto”, en el sentido de la presente invención, se entiende una administración de una LAG-3 recombinante o derivado de la misma antes de, con, o posteriormente a, la administración de dicho compuesto.

30 Por “compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer”, en el sentido de la presente invención, se entiende un agente de quimioterapia seleccionado del grupo que consiste en taxanos (paclitaxel, docetaxel), gemcitabina y las antraciclinas (doxorrubicina).

35 En una realización particular de la invención, la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se administra a los pacientes después de la primera administración del compuesto citotóxico que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer.

Ventajosamente, la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se administra a los pacientes de 12 a 96 horas después de la administración del compuesto citotóxico que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer.

40 En otra realización, la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se administra a los pacientes uno o dos días después de la primera administración del compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer.

45 En otra realización particular de la invención, la proteína LAG-3 recombinante o derivado y el compuesto citotóxico que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente.

50 Ventajosamente, en esta forma de realización particular de la invención, la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se administra al menos seis veces, por ejemplo siete veces, diez veces, doce veces o más.

Ventajosamente, en esta forma de realización particular de la invención, la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se administra en un esquema cada dos semanas.

55 Ventajosamente, la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se administra a una dosis comprendida entre 0,25 y 30 mg, eventualmente a una dosis comprendida entre 6 y 30 mg, eventualmente a una dosis comprendida entre 8 y 25 mg, eventualmente entre 12 y 20 mg.

60 La presente invención también se refiere a kit de partes, es decir una preparación combinada, que contiene la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma y un compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer para el uso simultáneo, separado o secuencial.

65 Ventajosamente, el kit de partes contiene proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma y un compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en taxanos (paclitaxel, docetaxel), gemcitabina y antraciclinas (doxorrubicina).

La presente divulgación también describe el tratamiento de un estado patológico que implica una respuesta inmunitaria mediada por monocitos, que comprende administrar el medicamento como se ha definido anteriormente a un paciente en necesidad del mismo.

- 5 Por “estado patológico que implica una respuesta inmunitaria mediada por monocitos”, en el sentido de la presente invención, se entiende cáncer.

En los siguientes párrafos numerados se describen varios aspectos.

- 10 1. Uso de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma que provoca una respuesta inmunitaria mediada por monocitos, para la fabricación de un medicamento que induce un aumento en el número de monocitos para el tratamiento del cáncer, donde el medicamento consiste en una pluralidad efectiva de dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma, y en donde dichas dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se formulan con el fin de permitir la administración con un compuesto que
15 tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en agentes de quimioterapia.
2. Uso de acuerdo con el párrafo 1, donde dicha pluralidad de dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se formula con el fin de permitir la administración de una dosis cada semana a varias semanas durante al menos 12 semanas, y preferiblemente durante al menos 24 semanas, separadas por
20 intervalos sin administración de 13 ± 2 días.
3. Uso de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 o 2, donde dicha una dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se formula de manera que permita la administración subcutánea o intravenosa en el intervalo de 0,25 a 30 mg, y preferiblemente de 6 a 30 mg de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma a un paciente en necesidad de la misma que tiene un índice de masa corporal
25 (peso/altura²) en el intervalo de 18 a 30 kg/m².
4. Uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 3, donde una dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma comprende de 0,25 a 30 mg, y preferiblemente de 6 a 30 mg, de dicha proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma.
5. Uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 4, donde dichos agentes quimioterapéuticos se seleccionan
30 del grupo que consiste en taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel y antraciclinas, por ejemplo doxorubicina y gemcitabina.
6. Kit de partes que contienen proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma y un compuesto que tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer como se menciona en los párrafos 1 o 5, para su uso simultáneo, separado o secuencial.
- 35

Otras ventajas pueden también ser evidentes para un experto en la materia a partir de los ejemplos no limitativos ofrecidos a continuación, e ilustrados por las figuras adjuntas.

Breve descripción de las figuras

- 40
- La Figura 1 representa el análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) de monocitos (es decir linfocitos CD14⁺CD45⁺) en CMSP de pacientes con carcinoma de mama metastásico.
 - La Figura 2 representa el análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) de monocitos (es decir linfocitos CD14⁺CD45⁺) en sangre completa fresca de pacientes con carcinoma de mama metastásico.
 - 45 – La Figura 3 representa el análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) de monocitos (es decir linfocitos CD14⁺CD45⁺) en sangre completa fresca de pacientes con cáncer de células renales metastásico.
 - La Figura 4 representa el análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) de monocitos (es decir linfocitos CD14⁺CD45⁺) en sangre completa fresca de pacientes con carcinoma de mama metastásico.
 - 50 – La figura 5 representa los perfiles farmacocinéticos de IMP321 medidos por ELISA en el plasma de pacientes con cáncer de células renales metastásico.

Ejemplos

55 **Aumento de monocitos en pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC) usando dosis bajas de IMP321**

Ejemplo 1:

60 Cinco pacientes con MBC, que reciben quimioterapia que se sabe que induce la apoptosis de células tumorales, recibió cada uno una dosis subcutánea de IMP321 de 0,25 mg 1-2 días después de la quimioterapia cada dos semanas, durante 24 semanas, separadas por intervalos sin administración de 14 días.

Se recogieron muestras de sangre en tubos de litio heparinizados (Vacutainer; BD Biosciences) de cada paciente, 14 días después de la última inyección de IMP321 (es decir, con el objetivo de determinar los efectos
65 inmunomoduladores duraderos del producto), a los 3 meses (día 85) y a los 6 meses (día 170). Las CMSP fueron

aisladas en gradiente de Ficoll-Paque (Pharmacia) usando tubos Leucosep (Greiner Bio-One), y se utilizaron inmediatamente.

5 El aumento del número de monocitos se analizó por clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) en dicha muestra de CMSP frescas (porque los monocitos son sensibles a la congelación), y se comparó con los recuentos de monocitos efectuados en muestras de CMSP frescas recogidas antes de la administración IMP321 (Día 1).

10 Los resultados se representan en la Figura 1.

Los resultados mostraron aumento medio 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 baja de IMP321.

15 Con el fin de confirmar los resultados anteriores, se llevó a cabo un enfoque más directo y probablemente más preciso, que fue cuantificar directamente *ex-vivo* el número de monocitos en sangre completa (es decir, sin purificación previa de CMSP en gradiente de Ficoll) midiendo primero el volumen exacto de sangre a ser analizada con perlas fluorescentes diluidas y luego contando el número de linfocitos CD14⁺ (es decir, monocitos) en los linfocitos CD45⁺ acotados (leucocitos) presentes en este volumen de sangre completa.

20 Los resultados se representan en la Figura 2.

25 Los resultados mostraron un aumento medio de 4,4 veces en el Día 170 (2,8 veces en el Día 85) cuando IMP321 se administraba en dosis baja (0,25 mg) durante un largo periodo de tiempo, 6 meses, con 12 inyecciones, lo que demuestra una estimulación fuerte y directa de las células hematopoyéticas análogas a los monocitos de clase MHC II⁺ diana.

Ejemplo 2: Aumento de monocitos en el carcinoma renal de células claras metastásico (MRCC) pacientes usando altas dosis de IMP321

30 Tres pacientes con MRCC 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.

35 Se recogieron muestras de sangre como se describió anteriormente de cada paciente, 14 días después de la última inyección de IMP321 (es decir, con el objetivo de determinar los efectos inmunomoduladores duraderos del producto), a los 2 meses (día 57) y 3 meses (día 85), y se utilizaron inmediatamente.

40 La expansión de linfocitos CD14⁺ CD45⁺ se analizó por FACS en muestras de sangre fresca (porque los monocitos son sensibles a la congelación), y se compararon con los recuentos de monocitos efectuados en muestras de sangre fresca recogidas antes de la administración de IMP321 (Día 1).

Los resultados se representan en la Figura 3.

45 Los resultados mostraron un aumento medio de 2 veces (a los 3 meses, Día 85) de los recuentos de monocitos con este protocolo clínico de dosis alta de IMP321 donde los pacientes sólo recibieron 6 inyecciones.

Ejemplo 3: Aumento de monocitos en pacientes con carcinoma de mama metastásico que reciben dosis de paclitaxel y de IMP321

50 Pacientes que reciben como una primera línea de quimioterapia para el carcinoma de mama metastásico 6 ciclos de paclitaxel (80 mg/m² administrado i.v.) en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, recibieron 1-30 mg s.c. (subcutáneo) de IMP321 en los días 2 y 16 de cada ciclo de 28 días. O bien, IMP321 se administra en los días 3 o 17.

55 Por consiguiente, cada paciente recibió un ciclo estándar de 6 meses de paclitaxel semanal con 12 inyecciones s.c. de IMP321, cada inyección se administró uno a dos días después de la administración de paclitaxel en un esquema cada dos semanas.

60 El aumento en el recuento de monocitos absolutos por microlitro de sangre fresca se analizó mediante clasificación de células activadas 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) se representan en la Figura 4.

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

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

5 Estas dosis han demostrado ser seguras y proporcionar una exposición sistémica aceptable en base a los resultados de los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes con cáncer de células renales metastásico (Figura 5). Podría obtenerse una concentración en sangre de IMP321 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 reciben dosis de gemcitabina y IMP321

10 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 de gemcitabina estándar (1 gm/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. O bien, IMP321 se administra en los días 3 o 17.

15 Por consiguiente, cada paciente recibe un ciclo estándar de 6 meses de gemcitabina con 12 inyecciones s.c. de IMP321, administrándose cada inyección uno a dos días después de la administración de gemcitabina en un esquema cada dos semanas.

20 El número de monocitos se analiza mediante clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) como en el ejemplo 1.

Lista de referencias

- 25 [1] TRIEBEL et al., J. Exp. Med., 171 : 1393-1405, 1990
[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
30 [5] PRIGENT et al., Eur. J. Immunol., 29 : 3867-3876, 1999
[6] BRIGNONE et al., J. Immunol., 179: 4202-4211, 2007

REIVINDICACIONES

1. Proteína LAG-3 recombinante LAG-3, o derivado de la misma que es un mutante o fragmento de LAG-3 que mantiene la capacidad de LAG-3 para unirse a moléculas MHC de clase II, que provoca una respuesta inmunitaria mediada por monocitos, y un agente de quimioterapia, para su uso en el tratamiento del cáncer mediante la administración de una pluralidad efectiva de dosis de la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma, donde la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se debe administrar antes de, con, o posteriormente a la administración del agente de quimioterapia.
2. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según la reivindicación 1, donde dicha pluralidad de dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se debe administrar como sigue: una dosis cada semana a varias semanas durante al menos 12 semanas, y preferiblemente durante al menos 24 semanas, separadas por intervalos sin administración de 13 ± 2 días.
3. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según la reivindicación 1 o 2, donde la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se debe administrar después de la administración del agente de quimioterapia.
4. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según la reivindicación 3, donde la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se debe administrar uno o dos días después de la administración del agente de quimioterapia.
5. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según cualquier reivindicación precedente, donde la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se debe administrar al menos seis veces, preferiblemente siete veces, diez veces, doce veces o más.
6. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según cualquier reivindicación precedente, donde la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se debe administrar en un esquema cada dos semanas.
7. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según cualquier reivindicación precedente, donde la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se debe administrar de 12 a 96 horas después de la administración del agente de quimioterapia.
8. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según cualquier reivindicación precedente, donde la proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma se debe administrar sistémicamente, preferiblemente como una inyección subcutánea, intramuscular, o intravenosa.
9. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según cualquier reivindicación precedente, donde una dosis de una proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma comprende una dosis de dicha proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma que es un equivalente molar de 0,25-30 mg, preferiblemente 6-30 mg, de la proteína de fusión LAG-3Ig humana soluble recombinante IMP321.
10. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según cualquier reivindicación precedente, donde el agente de quimioterapia se selecciona del grupo que consiste en taxanos, gemcitabina y antraciclinas.
11. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según la reivindicación 10, donde el agente de quimioterapia es un taxano que es paclitaxel o docetaxel, o el agente de quimioterapia es una antraciclina que es doxorubicina.
12. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según la reivindicación 10, donde el agente de quimioterapia es un taxano que es paclitaxel.
13. Proteína LAG-3 recombinante o derivado de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el derivado de LAG-3 es la proteína de fusión LAG-3Ig humana soluble recombinante IMP321.
14. Kit de partes que comprende la proteína LAG-3 recombinante, o derivado de la misma que es un mutante o fragmento de LAG-3 que mantiene la capacidad de LAG-3 para unirse a moléculas MHC de clase II y un agente de quimioterapia para el uso simultáneo, separado o secuencial.
15. Kit de partes según la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento del cáncer.
16. Kit de partes según la reivindicación 14 o 15, donde el agente de quimioterapia se selecciona del grupo que consiste en taxanos, gemcitabina y antraciclinas.

17. Kit de partes según la reivindicación 16, donde el agente de quimioterapia es un taxano que es paclitaxel o docetaxel, o el agente de quimioterapia es una antraciclina que es doxorubicina.

18. Kit de partes según la reivindicación 16, donde el agente de quimioterapia es un taxano que es paclitaxel.

5 19. Kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, donde el derivado de LAG-3 es la proteína de fusión LAG-3lg humana soluble recombinante IMP321.

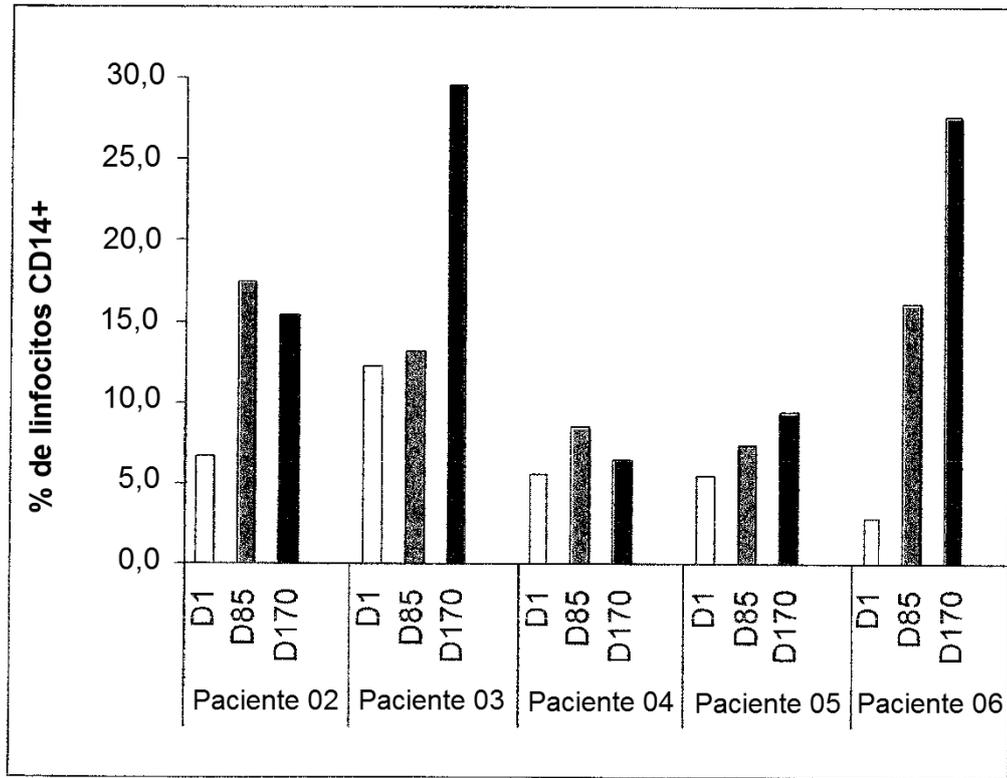


Figura 1

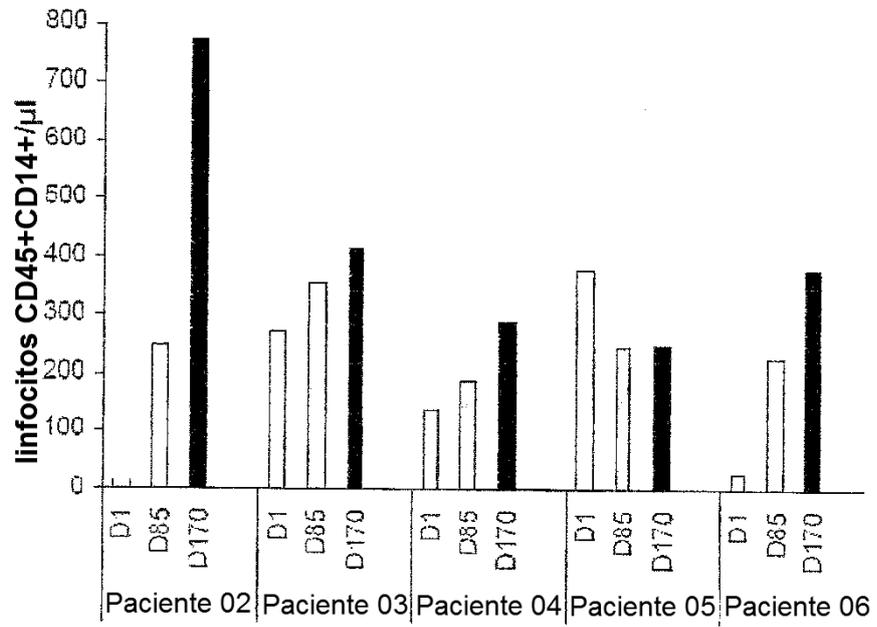


Figura 2

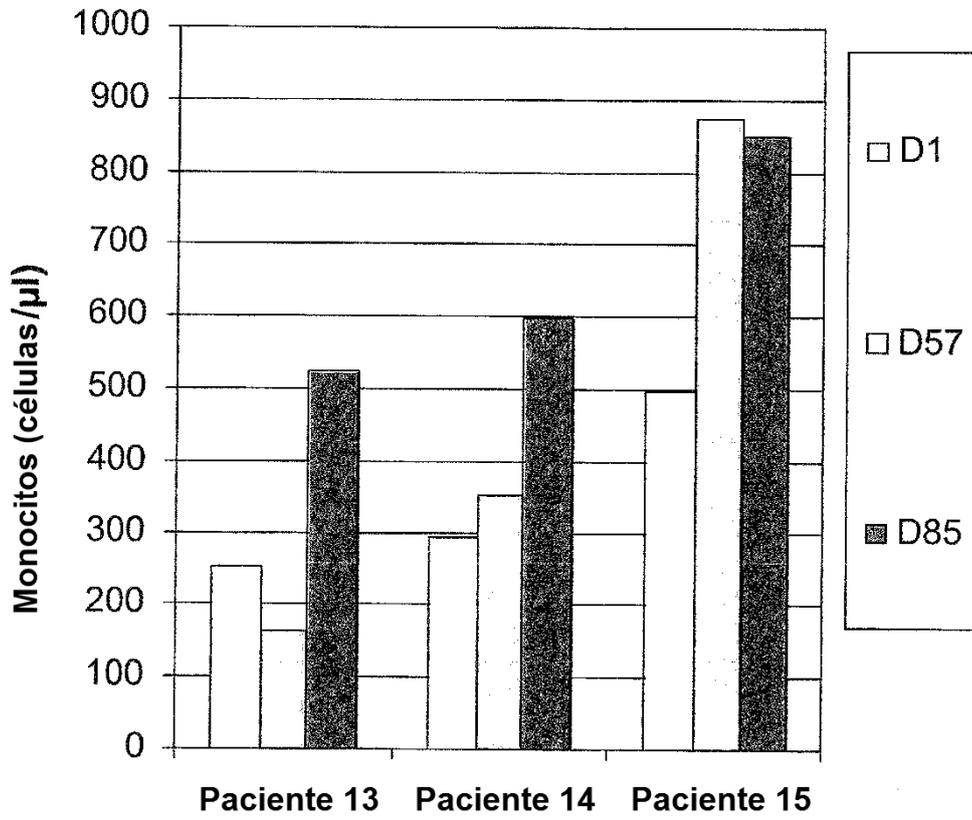


Figura 3

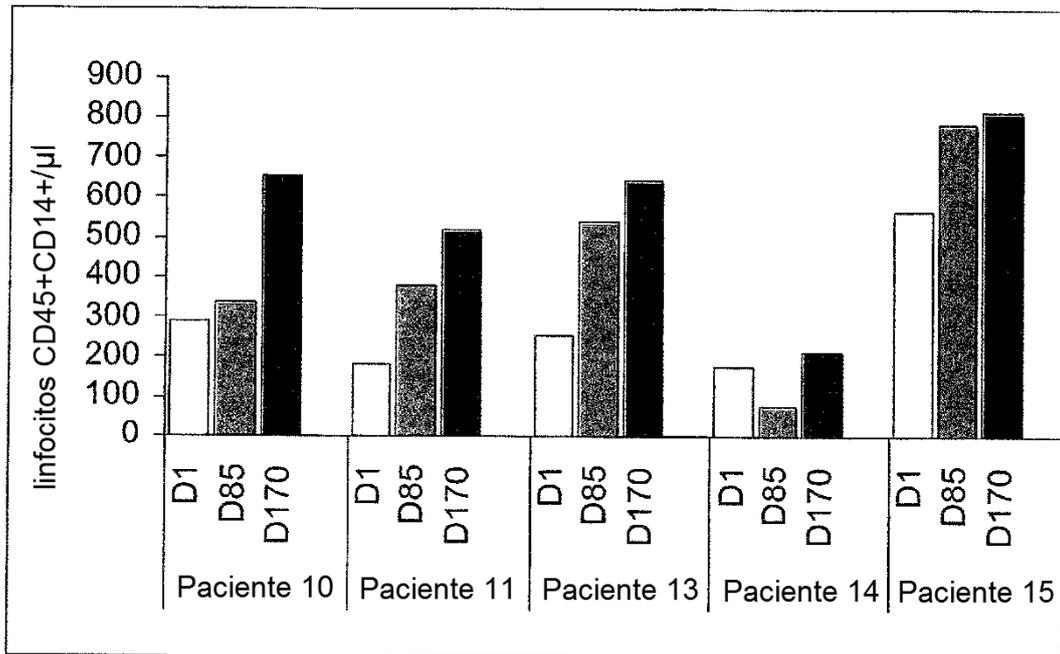


Figura 4

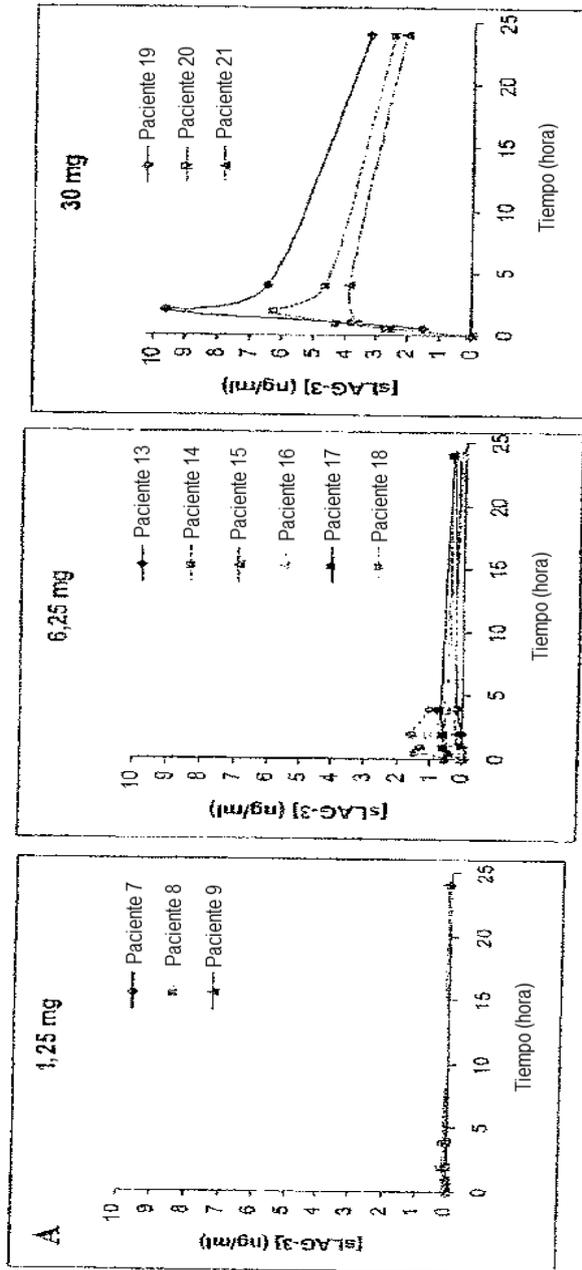


Figura 5