

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende:

5 a) un dominio variable de cadena pesada que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y

b) un dominio variable de cadena ligera que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3,

en donde:

10 - HCDR1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14,

- HCDR2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 15 o SEQ ID NO: 16,

15 - HCDR3 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20,

- LCDR1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 21,

20 - LCDR2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 22, y

- LCDR3 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 23.

25 2. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que no se une específicamente a SIRPg humana.

3. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con las reivindicaciones
30 1 o 2, que comprende:

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo

que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo

5 que consiste en SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 y SEQ ID NO: 33, en particular, que comprende:

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 33, y

10 - un dominio variable de cadena pesada que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30, en particular SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, y más
15 particularmente SEQ ID NO: 30.

4. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

20 - un dominio variable de cadena pesada que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 24, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 31,
25

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 25, y

30 - un dominio variable de cadena ligera que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

32,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID

5 NO: 25, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

33,

o

10 - un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

26, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

15 32,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

26, y

20 - un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

33,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
25 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

27, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

32,

30 o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o

consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
27, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:

5 33,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
NO: 28, y

10 - un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
32,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
15 consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID
NO: 28, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
33,

20 o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
29, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
25 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
32,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:
30 29, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o

consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 33,

o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
5 consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 32,

10 o

- un dominio variable de cadena pesada que comprende o
consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30, y

- un dominio variable de cadena ligera que comprende o
15 consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 33.

5. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de
unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de
20 las reivindicaciones 1 a 4, que es un anticuerpo monoclonal
humanizado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en
particular en donde el dominio constante de cadena ligera de
anticuerpo se deriva de un dominio constante de cadena ligera
kappa humana, más particularmente en donde el dominio constante
25 de cadena ligera consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 35, y
en donde el dominio constante de cadena pesada del anticuerpo
se deriva de un dominio constante de cadena pesada de IgG1,
IgG2, IgG3 o IgG4 humana, en particular de un dominio constante
de cadena pesada de IgG4 humana, más particularmente en donde
30 el dominio constante de cadena pesada de anticuerpo consiste
en la secuencia SEQ ID NO: 34.

6. Un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno, que se une específicamente a un péptido que
 5 consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3 y al menos otro péptido que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; en particular que se une a los péptidos que consisten en las
 10 secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; y/o

que se une específicamente a un epítipo conformacional que comprende al menos dos péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72,
 15 SEQ ID NO: 73 y secuencia de aminoácidos SIR.

7. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las
 20 reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo son un antagonista de SIRPa e inhiben la unión de SIRPa humana a CD47 humana.

8. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de
 25 unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que no se une específicamente a células T humanas, en particular a células T CD3+.

30 9. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión

a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que no inhibe la proliferación de células T humanas.

5 10. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que no inhibe la unión de CD47 humana a SIRPg humana.

10

 11. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o

15 un anticuerpo antagonista anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno, que inhiben la unión de CD47 humana a SIRPa humana, y que no se unen específicamente a SIRPg humana, en particular que además no se unen específicamente a células T
20 humanas, y/o que no inhiben la proliferación de células T humanas, y/o que no inhiben la unión de CD47 humana a SIRPg humana,

 para su uso como un medicamento.

25 12. El anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o

 un anticuerpo antagonista anti-SIRPa humana o un fragmento
30 de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno, que inhiben la unión de CD47 humana a SIRPa

humana, y que no se unen específicamente a SIRP_g humana, en particular que además no se unen específicamente a células T humanas, y/o que no inhiben la proliferación de células T humanas, y/o que no inhiben la unión de CD47 humana a SIRP_g humana,

para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en un cáncer (en particular cáncer inflamatorio y cáncer con células mieloides infiltradas, particularmente con células MDSC y/o TAM infiltradas), una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria crónica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad neurológica, una lesión cerebral, una lesión nerviosa, una policitemia, una hemocromatosis, un traumatismo, un shock séptico, una enfermedad infecciosa crónica (en particular *Pseudomonas* y CMV), fibrosis, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo II y una disfunción por trasplante, o para su uso en vacunación.

13. El anticuerpo anti-SIRP_a humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde dicho anticuerpo anti-SIRP_a humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno se administran a un paciente que presenta un tumor positivo a SIRP_a.

14. Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-SIRP_a humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno como se define en una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un producto de combinación que comprende:

- 5 - al menos un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y
- al menos un segundo agente terapéutico seleccionado
- 10 del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes de radioterapia, agentes inmunoterapéuticos, agentes de terapia celular, antibióticos y probióticos; en particular, agentes inmunoterapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un bloqueador del punto de control o un activador
- 15 de células inmunológicas adaptativas, particularmente seleccionado del grupo que consiste en anti-PDL1, anti-PD1, anti-CTLA4, anti-CD137, anti-CD2, anti-CD28, anti-CD40, anti-HVEM, anti-BTLA, anti-CD160, anti-TIGIT, anti-TIM-1/3, anti-LAG-3, anti-2B4 y anti-OX40, agonista anti-CD40, CD40-L,
- 20 agonistas de TLR, anti-ICOS, ICOS-L y agonistas de receptores de células B,
- para su uso simultáneo, separado o secuencial como un medicamento.

25 16. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30 17. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 16.

18. Una célula huésped aislada que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 16 y/o un vector de acuerdo con la reivindicación 17.

5

19. Un polipéptido, particularmente un antígeno, que comprende o consiste en la secuencia del epítipo de SIRPa humana que consiste en SEQ ID NO: 3,

y al menos una secuencia del epítipo de SIRPa humana seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, más particularmente un antígeno que comprende o consiste en las secuencias de epítopos de SIRPa humana que consisten en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6,

o que comprende o consiste en un epítipo conformacional que comprende al menos dos péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 y secuencia de aminoácidos SIR,

dicho polipéptido consiste en una secuencia de hasta 300 aminoácidos.

20. Un procedimiento para fabricar un anticuerpo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende inmunizar a un animal no humano, en particular a un mamífero no humano, contra al menos un antígeno como se define en la reivindicación 19 y/o contra al menos un antígeno que comprende o consiste en al menos dos péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 y el péptido de la secuencia de aminoácidos SIR, consistiendo dicho antígeno en una secuencia

de hasta 300 aminoácidos y, en particular, recolectar el suero resultante de dicho animal no humano inmunizado para obtener anticuerpos dirigidos contra dicho antígeno.

5 21. Un procedimiento *in vitro* o *ex vivo* para determinar células SIRPa positivas en un sujeto a partir de una muestra biológica previamente obtenida de dicho sujeto, que comprende:

 i) determinar *in vitro* la expresión y/o el nivel de expresión de SIRPa, en una muestra biológica obtenida

10 previamente de dicho sujeto usando el anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15 22. Un procedimiento de diagnóstico *in vitro* o *ex vivo*, en particular un procedimiento de diagnóstico adecuado para su uso en medicina personalizada, más particularmente en un diagnóstico complementario, en donde un anticuerpo anti-SIRPa o un fragmento de unión a antígeno o un mimético de anticuerpo

20 de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 se usa para la detección de células SIRPa+ en una muestra obtenida previamente de un sujeto y opcionalmente para la cuantificación de la expresión de SIRPa.

25 23. Uso de un anticuerpo anti-SIRPa o de un fragmento de unión a antígeno del mismo o de un mimético de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento adecuado para su uso en una prueba de diagnóstico, en particular para su uso en

30 medicina personalizada, o en una prueba de diagnóstico complementaria.

24. Uso *in vitro* o *ex vivo* de al menos un anticuerpo anti-SIRPa humana o del fragmento de unión a antígeno del mismo o del mimético de anticuerpo de unión a antígeno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en un procedimiento en el que se usa SIRPa como un biomarcador que es predictivo para la respuesta a un tratamiento en un sujeto, en particular en un sujeto con cáncer.

25. Un procedimiento *in vitro* o *ex vivo* para predecir la respuesta de un sujeto con cáncer a un tratamiento, en particular con un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende:

- determinar el nivel de expresión de SIRPa en una muestra de tumor obtenida previamente de un sujeto, en particular con un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno del mismo o un mimético de anticuerpo de unión a antígeno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y

- comparar el nivel de expresión de SIRPa con un valor representativo de un nivel de expresión de SIRPa en una población de sujetos que no responden,

en donde un nivel de expresión más alto de SIRPa en la muestra de tumor del sujeto es indicativo para un paciente que responderá al tratamiento.