

REIVINDICACIONES

1. Un constructo de una variante de proteína reguladora de señal α (SIRP- α), que comprende una variante de SIRP- α unida a un péptido de bloqueo basado en CD47 por medio de un enlazador escindible,

en donde el péptido de bloqueo basado en CD47 tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con un dominio IgSF de secuencia de tipo salvaje de CD47 (SEQ ID NO: 35) o un fragmento de este que puede unirse a una variante SIRP α , y

en donde la variante SIRP α comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en

EEEX₁QX₂IQPDKSVLVAAGETX₃TLRCTX₄TSLX₅PVGPIQWFRGAGPGRX₆LI
YNQX₇X₈GX₉FPRVTTVSDX₁₀TX₁₁RNNMDFSIRIGX₁₂ITX₁₃ADAGTYCYCX₁₄KX₁₅
RKGSPDDVEX₁₆KSGAGTELSVRKPS (SEQ ID NO: 13), en donde X₁ es L, I, o V; X₂ es V, L, o I; X₃ es A o V; X₄ es A, I, o L; X₅ es I, T, S, o F; X₆ es E, V, o L; X₇ es K o R; X₈ es E o Q; X₉ es H, P, o R; X₁₀ es L, T, o G; X₁₁ es K o R; X₁₂ es N, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, o Y; X₁₃ es P, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, o Y; X₁₄ es V o I; X₁₅ es F, L, o V; y X₁₆ es F o V.

2. El constructo de la variante SIRP- α de la reivindicación 1, en el que la variante SIRP- α tiene al menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 3 – 12 y 24 – 34.
3. El constructo de la variante SIRP- α de la reivindicación 1 o 2, en el que el péptido de bloqueo basado en CD47 tiene una secuencia de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 36 – 46.
4. El constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en el que el enlazador escindible comprende uno o más espaciadores.
5. El constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en el que el enlazador escindible es escindible bajo pH ácido y/o condición hipóxica.

6. El constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, en el que el enlazador escindible es escindible por una enzima asociada a tumor.
7. El constructo de la variante SIRP- α de la reivindicación 6, en la que la enzima asociada a tumor es una proteasa seleccionada del grupo que consiste en matriptasa (MTSP1), activador de plasminógeno de tipo urinario (uPA), legumaína, PSA (también llamado KLK3, peptidasa-3 relacionada con calicreína), metaloproteinasa-2 de matriz (MMP-2), MMP9, elastasa de neutrófilos humanos (HNE) y proteinasa 3 (Pr3), preferiblemente matriptasa (MTSP1).
8. El constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en el que el enlazador escindible comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NOs: 47 o 69 – 99.
9. El constructo de la variante SIRP- α de la reivindicación 8, en el que el enlazador escindible comprende la secuencia de aminoácidos LSGRSDNH (SEQ ID NO: 47).
10. El constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9, en el que el constructo de la variante SIRP- α comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NOs: 48 – 63.
11. El constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10, en el que el constructo de la variante SIRP- α está unido a un péptido de unión a anticuerpo.
12. El constructo de la variante SIRP- α de la reivindicación 11, en el que el péptido de unión a anticuerpo tiene al menos 75% de identidad de secuencia de aminoácidos a la secuencia de un péptido de localización de enfermedad (DLP) expuesto en la SEQ ID NO: 64 o un fragmento de este, o la SEQ ID NO: 65 o un fragmento de este.
13. El constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 12, en el que dicha variante SIRP- α está unido a un monómero de dominio Fc.

14. Una composición farmacéutica que comprende: a) una cantidad terapéuticamente efectiva del constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. El uso del constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13 o de la composición farmacéutica de la reivindicación 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad SIRP- α , la actividad CD47 o ambas actividades SIRP- α y CD47 en un sujeto.
16. El uso del constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13 o de la composición farmacéutica de la reivindicación 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
17. El uso de la reivindicación 16, en el que dicho cáncer se selecciona de cáncer de tumor sólido, cáncer hematológico, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, linfoma Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer cervical, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, bronquio, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de colon y recto, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, cáncer de tumor estromal gastrointestinal, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de orofaringe, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer inducido por virus, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, linfoma, sarcoma, glioma, tumor cerebral y carcinoma.
18. Un ácido nucleico que codifica el constructo de la variante SIRP- α de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13.
19. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 18.
20. Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 18 o el vector de la reivindicación 19.

21. Un método para producir un constructo de la variante SIRP- α que comprende cultivar la célula hospedera de la reivindicación 20 bajo condiciones apropiadas para causar la expresión del constructo de la variante SIRP- α y recuperar el constructo de la variante SIRP- α .