

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un polipéptido, que comprende:

(a) una variante D1 de una proteína reguladora de señales α (SIRP- α) que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en

EEELQX₁IQPDKSVX₂VAAGEX₃AX₄LX₅CTX₆TSLX₇PVGPIQWFRGAGP
X₈RX₉LIYNQX₁₀X₁₁GX₁₂FPRVTTVSX₁₃X₁₄TKRX₁₅NMDFSIX₁₆IX₁₇X₁₈IT
PADAGTYXCX₁₉KFRKGX₂₀X₂₁ X₂₂DX₂₃EFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ
ID NO: 48), en donde X₁ es V o I; X₂ es L o S; X₃ es T o S; X₄ es T o I; X₅
es R o H; X₆ es A, V o I; X₇ es I, R, Y, K o F; X₈ es G o A; X₉ es E o V;
X₁₀ es K o R; X₁₁ es E, D o Q; X₁₂ es H o P; X₁₃ es D o E; X₁₄ es S, L o T;
X₁₅ es N o E; X₁₆ es R o S; X₁₇ es G o S; X₁₈ es N o A; X₁₉ es V o I; X₂₀
es S, I o M; X₂₁ es P o está ausente; X₂₂ es D o P; y X₂₃ es V o T; y

(b) una variante Fc, en donde la variante Fc es:

- (i) una región IgG1 Fc humana que comprende las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, en donde la numeración es acorde al índice EU de Kabat;
- (ii) una región IgG2 Fc humana que comprende las mutaciones A330S, P331S y N297A, en donde la numeración es acorde al índice EU de Kabat;
- (iii) una región IgG4 Fc humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, en donde la numeración es acorde al índice EU de Kabat; o
- (iv) una región IgG4 Fc humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, en donde la numeración es acorde al índice EU de Kabat.

2. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde la variante D1 de SIRP- α comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NOs: 78-85.

3. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde la variante Fc es una región IgG1 Fc que comprende las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A.

4. El polipéptido de la reivindicación 1, donde la variante Fc presenta una unión disminuida o reducida a los receptores Fc γ en comparación con una versión de tipo salvaje de una región IgG Fc humana, en donde opcionalmente el receptor Fc γ es CD16a, CD32a, CD32b, CD32c y CD64.

5. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde la variante Fc presenta una reducción o ablación de la fagocitosis en un ensayo de fagocitosis en comparación con una versión de tipo salvaje de la variante Fc.
6. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde la variante D1 SIRP- α se une a CD47 con una K_D menor que 1×10^{-8} M, opcionalmente menor que 1×10^{-9} M, opcionalmente menor que 1×10^{-10} M.
7. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NOs: 98 – 104, 107-113, 116-122, 133 y 135-136.
8. Un ácido nucleico que codifica el polipéptido de la reivindicación 1.
9. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 8.
10. Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 8.
11. Un método para producir un polipéptido que comprende cultivar la célula hospedera de la reivindicación 10 bajo condiciones apropiadas para provocar la expresión del polipéptido y recuperar el polipéptido.
12. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
13. El uso de la formulación farmacéutica de la reivindicación 12 en la producción de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un sujeto.
14. El uso de la reivindicación 13, en donde el cáncer es cáncer de tumor sólido, cáncer hematológico, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer de bronquios, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de colon y recto, cáncer de estómago, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de estroma gastrointestinal, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de orofaringe, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de células 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 o carcinoma.
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el medicamento es formulación para administración con un anticuerpo terapéutico.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el anticuerpo terapéutico se une a 4-1BB, 5T4, ALK1, ANG-2, B7-H3, B7-H4, c-Met, CA6, CCR4, CD123, CD19, CD20, CD22, CD27, EpCAM, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CD74, CD79b, CD98, CEA, CEACAM5, CLDN18.2, CLDN6, CS1, CTLA-4, CXCR4, DLL-4, EGFR, EGP-1, ENPP3,

EphA3, ETBR, FGFR2, fibronectina, FR-alfa, receptor Frizzled, GCC, GD2, glipicano-3, GPNMB, HER2, HER3, HLA-DR, ICAM-1, IGF-1R, IL-3R, LIV-1, mesotelina, MUC16, MUC1, NaPi2b, Nectina-4, Notch 2, Notch 1, OX-40, PD-1, PD-L1, PD-L2, PDGFR- α , PS, PSMA, SLTRK6, STEAP1, TEM1, VEGFR, CD25, DKK-1, o CSF-1R.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el anticuerpo terapéutico es cetuximab, necitumumab, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI0680, atezolizumab, avelumab, durvalumab, MEDI6383, MEDI6469, RG7888, ipilimumab, tremelimumab, urelumab, PF-05082566, enoblituzumab, vantictumab, varlilumab, mogamulizumab, SAR650984, daratumumab, trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, elotuzumab, rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, RG7155, FPA008, panitumumab, o brentuximab vedotin.