

REIVINDICACIONES

1. Un adaptador biespecífico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende una fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína (FITC) o N-hidroxisuccinimida (NHS)-fluoresceína conjugada a un radical de un ligando de anhidrasa carbónica IX (CAIX) a través de un enlazador, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en polietilenglicol (PEG).

2. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el ligando de CAIX es o comprende ácido 3-((3-(cicloctilamino)-2,5,6-trifluoro-4-sulfamoilfenil)tio)propanoico (*orto*-CAL), ácido 3-((2-(cicloctilamino)-3,5,6-trifluoro-4-sulfamoilfenil)sulfonyl)propanoico (*meta*-CAL), acetazolamida (Aza), o un derivado o análogo de cualquiera de los anteriores.

3. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en PEG₁ a PEG₉.

4. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el ligando de CAIX es o comprende *orto*-CAL o un derivado o análogo del mismo y el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en PEG₁ a PEG₉.

5. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en PEG₃ a PEG₉.

6. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el ligando de CAIX es o comprende *meta*-CAL o un derivado o análogo del mismo y el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en PEG₃ a PEG₉.

7. El adaptador biespecífico de la reivindicación 3, en donde el ligando de CAIX es o comprende Aza o un derivado o análogo del mismo.

8. El adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 4, 6 y 7, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en PEG₆.

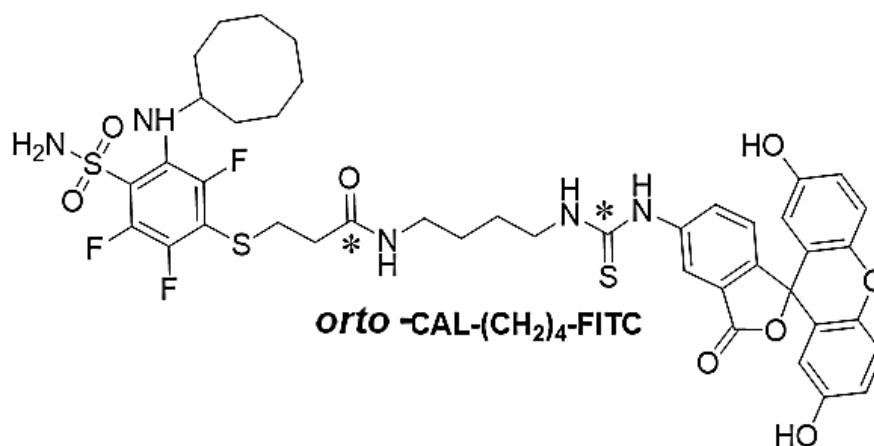
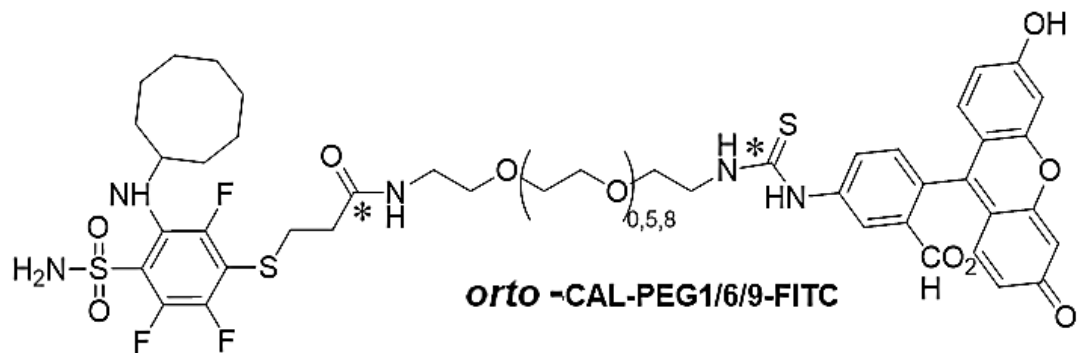
9. El adaptador biespecífico de la reivindicación 6 o de la reivindicación 7, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en PEG₉.

10. El adaptador biespecífico de la reivindicación 7, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en PEG₆.

11. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en un alquilo.

12. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el enlazador comprende, consiste esencialmente en, o consiste en (CH₂)₄.

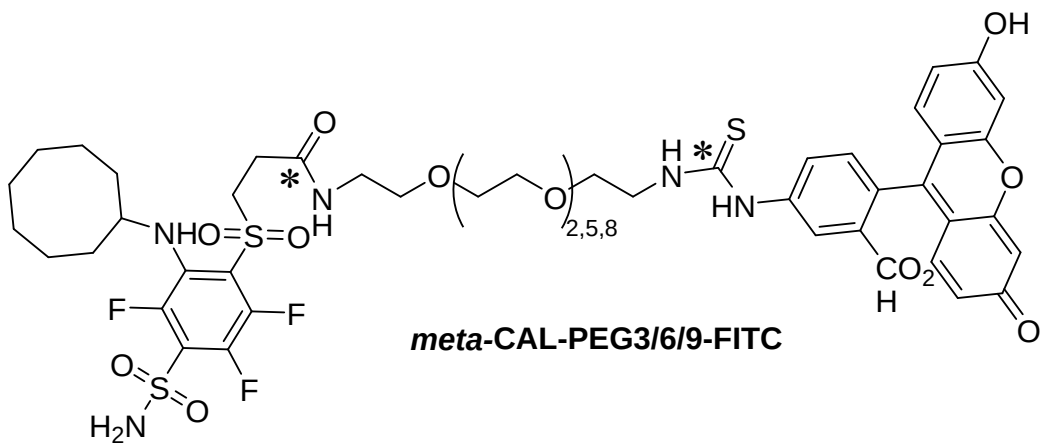
13. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, que comprende una estructura de una de las siguientes fórmulas:



,

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

14. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, que comprende una estructura de las siguientes fórmulas:

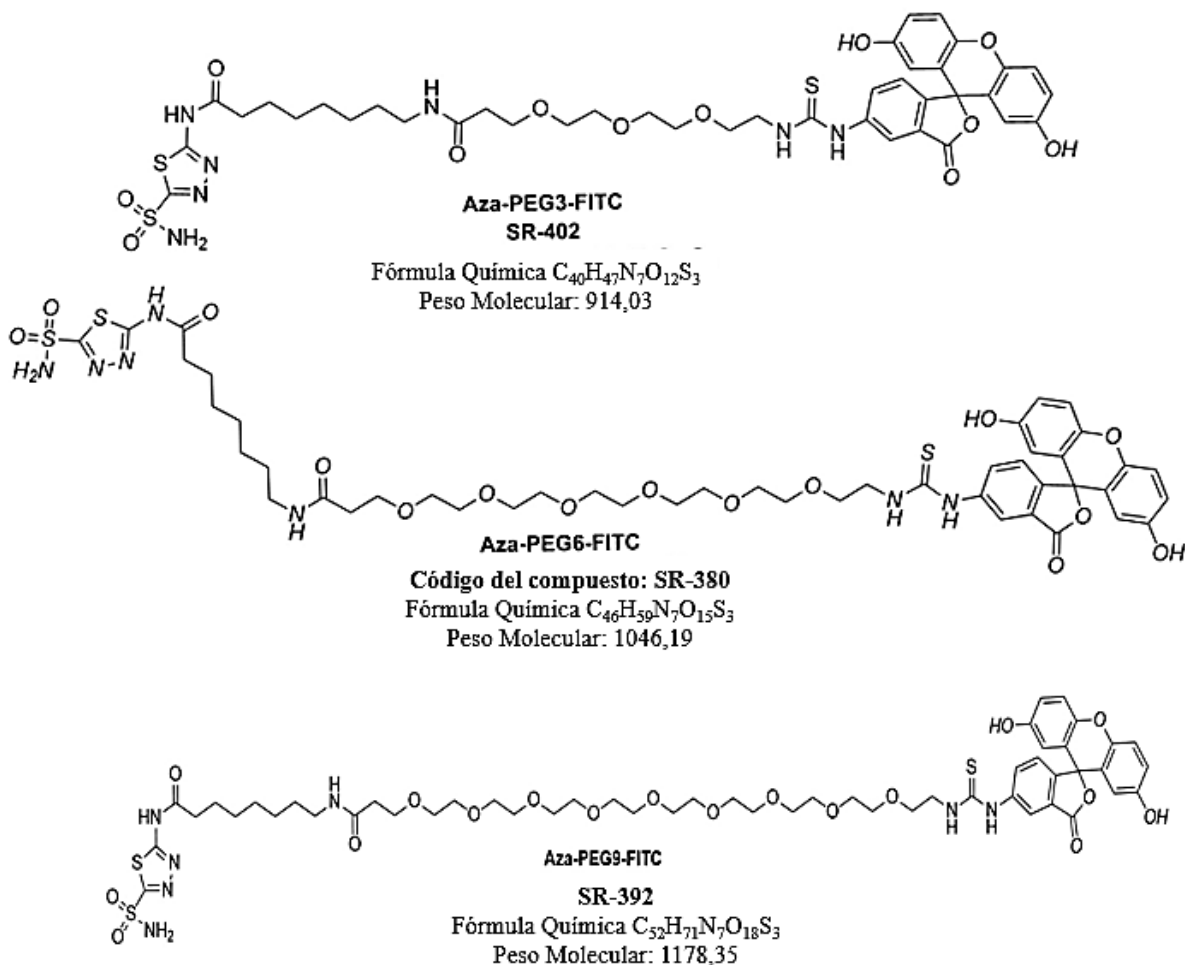


,

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

15. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, que comprende una estructura de las siguientes fórmulas:

o



, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

16. El adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10-15 para uso con una célula CAR-T anti-fluoresceína en el tratamiento de cáncer.

17. El adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10-15 para uso con una célula CAR-T anti-fluoresceína en el tratamiento de un cáncer que exprese CAIX.

18. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un cáncer que exprese CAIX que comprende el adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. Un kit que comprende:

(i) al menos una unidad de dosificación de un adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o una composición farmacéutica de la reivindicación 18; y
(ii) al menos una unidad de dosificación de células CAR-T anti-fluoresceína o una composición farmacéutica que comprende células CAR-T anti-fluoresceína y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;

en donde (i) y (ii) están opcionalmente en recipientes separados.

20. El kit de la reivindicación 19, en donde el ligando de CAIX del adaptador biespecífico es o comprende ácido 3-((3-(ciclooctilamino)-2,5,6-trifluoro-4-sulfamoilfenil)tio)propanoico (*orto*-CAL) o un derivado o análogo del mismo.

21. El kit de la reivindicación 19, en donde el ligando de CAIX del adaptador biespecífico es o comprende ácido 3-((2-(ciclooctilamino)-3,5,6-trifluoro-4-sulfamoilfenil)sulfonil)propanoico (*meta*-CAL) o un derivado o análogo del mismo.

22. El kit de la reivindicación 19, en donde el ligando de CAIX del adaptador biespecífico es o comprende acetazolamida (Aza) o un derivado o análogo del mismo.

23. Un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto cantidades eficaces para el tratamiento de:

(i) células CAR-T anti-fluoresceína o una composición farmacéutica que comprende células CAR-T anti-fluoresceína y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y
(ii) un adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o una composición farmacéutica de la reivindicación 18;
tras lo cual el sujeto es tratado contra el cáncer.

24. El método de la reivindicación 23, en donde el CAR comprende:
una región de reconocimiento que comprende una región variable de fragmento de cadena sencilla (scFv) de un anticuerpo anti-fluoresceína;
un dominio de co-estimulación, que es CD28, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40) o CD278 (ICOS); y/o
un dominio de señalización de activación, que es una cadena CD3 ζ de célula T o un receptor Fc γ .

25. El método de la reivindicación 23, en donde la fluoresceína del adaptador biespecífico se une a la célula CAR-T anti-fluoresceína con afinidad tras la exposición a la misma, y el ligando de CAIX del adaptador biespecífico enlaza la célula CAR-T anti-fluoresceína unida a una célula cancerígena que exprese CAIX tras la unión del adaptador biespecífico con afinidad a un receptor en dicha célula cancerígena que exprese CAIX.

26. El método de la reivindicación 23, en donde (i) y (ii) se administran simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, por la misma o diferentes vías.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en donde (i) y (ii) se administran cada uno por vía intravenosa.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, que comprende además la obtención de imágenes del cáncer en el sujeto.

29. El método de la reivindicación 28, en donde la obtención de imágenes del cáncer comprende imagenología óptica, tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23-29, en donde el cáncer es un cáncer que exprese CAIX.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23-30, en donde el cáncer es cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga o carcinoma de células renales claras, tal como, opcionalmente, carcinoma de células renales claras en estadio 3-4.

32. Un método para potenciar la activación de células CAR-T que comprende: proporcionar un adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o una composición farmacéutica de la reivindicación 18; y

exponer células CAR-T anti-fluoresceína o una composición farmacéutica que comprende células CAR-T anti-fluoresceína y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable al adaptador biespecífico o a la composición farmacéutica;

en donde la célula CAR-T experimenta una activación potenciada contra células cancerígenas tras la exposición en comparación con una célula CAR-T no expuesta al adaptador biespecífico.

33. El método de la reivindicación 32, en donde las células CAR-T anti-fluoresceína están en circulación sistémica en un sujeto cuando se exponen al adaptador biespecífico.

34. El método de la reivindicación 32, en donde las células cancerígenas son células cancerígenas que expresan CAIX.