



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 162**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/29 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06824878 .0**

96 Fecha de presentación : **31.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1928492**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54

Título: **Usos inmunológicos de compuestos inmunomoduladores para vacunas y terapia de enfermedades anti-infecciosas.**

30

Prioridad: **01.09.2005 US 712823 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2011

73

Titular/es: **CELGENE CORPORATION**
86 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901, US

72

Inventor/es: **Bertlett, Justin, B.;**
Muller, George, W.;
Schafer, Peter, H.;
Galutian, Christine;
Dagleish, Angus, G. y
Meyer, Brendan

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 162 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

Usos inmunológicos de compuestos inmunomoduladores para vacunas y terapia de enfermedades anti-infecciosas

La presente invención se refiere al uso de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona o 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, en particular como adyuvantes de vacunas, particularmente adyuvantes de vacunas contra el cáncer. La invención también se refiere a los usos de compuestos inmunomoduladores o IMiD® en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas. Adicionalmente se describen otros usos diversos de compuestos inmunomoduladores tales como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Vacunas

Tradicionalmente las vacunas han consistido en patógenos vivos atenuados, organismos completos inactivados o toxinas inactivadas. En muchos casos, estas estrategias han tenido éxito induciendo la protección inmunológica basándose en respuestas mediadas por anticuerpos. Sin embargo, determinados patógenos, por ejemplo, VIH, VHC, BT y malaria necesitan la inducción de inmunidad mediada por células (IMC). Generalmente las vacunas no vivas han demostrado ser ineficaces en la producción de IMC. Además, aunque las vacunas vivas pueden inducir IMC, algunas vacunas vivas atenuadas pueden producir enfermedades en sujetos inmunodeprimidos. Como resultado de estos problemas, han surgido diversas estrategias nuevas con respecto al desarrollo de vacunas, tales como subunidades de proteínas recombinantes, péptidos sintéticos, conjugados de polisacáridos con proteínas y ADN plasmídico. Aunque estas estrategias nuevas pueden ofrecer importantes ventajas en lo que a seguridad respecta, es un problema general el hecho de que las vacunas por sí solas son frecuentemente poco inmunogénicas. Por lo tanto, existe una continua necesidad de desarrollar adyuvantes potentes e inocuos que puedan usarse en formulaciones de vacunas para potenciar su inmunogenicidad. Véase, por ejemplo, Edelman, Molecular Biotech. 21: 129-148 (2002); O'Hagan y col., Biomolecular Engineering, 18: 69-85 (2001); Singh y col., Pharm. Res. 19(6): 715-28 (2000) para una revisión detallada de la situación de la técnica en cuanto al desarrollo de vacunas.

Tradicionalmente, la inmunogenicidad de una formulación de vacuna se ha mejorado por inyección en una formulación que incluye un adyuvante. Inicialmente, Ramón (1924, Ann. Inst. Pasteur, 38: 1) describió los adyuvantes inmunológicos como "sustancias usadas en combinación con un antígeno específico que produce una respuesta inmunitaria más fuerte que el antígeno en solitario". Se ha usado una amplia variedad de sustancias, tanto biológicas como sintéticas, como adyuvantes. Sin embargo, a pesar de la extensa evaluación de una gran cantidad de candidatos a lo largo de muchos años, los únicos adyuvantes actualmente aprobados por la administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos son minerales basados en aluminio (denominados genéricamente Alumbre). La Alumbre tiene un registro de seguridad cuestionable (véase, por ejemplo, Malakoff, Science, 2000, 288: 1323), y estudios comparativos demuestran que es un débil adyuvante para la inducción de anticuerpos contra subunidades de proteínas y un mal adyuvante para la IMC. Además, los adyuvantes de Alumbre pueden inducir respuestas de anticuerpos de la clase IgE y en algunos sujetos se han asociado con reacciones alérgicas (véase, por ejemplo, Gupta y col., 1998, Drug Deliv. Rev. 32: 155-72; Relyveld y col. 1998, Vaccine 16: 1016-23). Muchos adyuvantes experimentales han avanzado en estudios clínicos desde el desarrollo del Alumbre y algunos han demostrado una elevada potencia pero han demostrado ser demasiado tóxicos para el uso terapéutico en seres humanos. Por tanto, existe una continua necesidad de adyuvantes inocuos y potentes.

Las vacunas contra el cáncer han sido un objeto de mucha atención. Recientemente, parece haber un consenso emergente de que las vacunas contra el cáncer son probablemente menos satisfactorias en el contexto de carga/volumen tumoral elevada (véase, por ejemplo, Nature Medicine Commentary, 10(12): 1278 (2004) and Cancer Immunol. Immunother., 53(10): 844-54 (2004)). Esto se atribuye a una inmunosupresión eficaz mediada por tumor debido a la secreción de IL-10, TGF- β y PGE-2, entre otros.

Por otro lado, pruebas recientes sugieren que inmediatamente después de la resección o ablación tumoral, existe una filtración de células tumorales en la sangre periférica. Por lo tanto, la presencia de antígeno tumoral en el contexto de carga tumoral baja, sin inmunosupresión asociada, puede permitir la re-sensibilización de la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, existe una necesidad de un agente que promueva la inmunidad antitumoral prolongada, posiblemente a través de respuestas inmunitarias celulares de tipo Th1.

Linfocitos T reguladores (Linfocitos T_{reg})

Los linfocitos T_{reg} se refieren a una población de linfocitos T especializados que expresan CD4 y CD25. Los linfocitos T_{reg} son excepcionales ya que su principal función parece ser la supresión de la función de otras células. En este sentido, a los linfocitos T_{reg} también se les denomina "células supresoras". Se ha descrito que otra característica que define a los linfocitos T_{reg} es su expresión del factor de la transcripción Foxp3.

Debido a la diversidad de su efecto, los linfocitos T_{reg} han ido objeto de gran interés. Se ha indicado que los linfocitos T_{reg} pueden influenciar en la respuesta de la infección, autoinmunidad, trasplante, cáncer y alergia. Se ha sugerido

que los modos de supresión empleados por los linfocitos T_{reg} va desde las citocinas IL-10 y TGF-β al contacto célula-célula mediante la molécula inhibidora CTLA-4. Recientemente, se ha descrito que las células dendríticas (CD) pueden inducir la activación y proliferación de los linfocitos T_{reg}, aunque a las CD se las reconoce como activadoras poderosas de la respuesta inmunitaria debido, en parte a su potencia como células presentadoras de antígenos (CPA). Véase Yamazaki y col., J Exp. Med., 198: 235 (2003).

Generalmente, se cree que los linfocitos T_{reg} suprimen la inmunidad del huésped y por lo tanto impiden que un inmunógeno (por ejemplo, una vacuna) suscite una respuesta inmunitaria eficaz en el huésped. Por otro lado, la ausencia de linfocitos T_{reg} puede conducir a un estallido de respuesta inmunitaria, produciendo, a menudo, inflamación o autoinmunidad. Por lo tanto, para maximizar la inmunidad adquirida de un inmunógeno, es necesario conseguir un equilibrio con respecto al nivel o funcionalidad de los linfocitos T_{reg}.

Linfocitos T Gamma Delta (γδ)

Los linfocitos T humanos que contienen el receptor de linfocitos Tγδ representan una población de linfocitos única con distribución tisular característica, presente en el tejido linfoide organizado así como en el tejido linfoide asociado a la piel y al intestino. Los linfocitos Tγδ se activan de una manera no restringida por el CMH por pequeños metabolitos no peptídicos fosforilados, que incluyen el ligando prototípico isopentenil pirofosfato (IPP). Algunos de los ligandos de linfocitos Tγδ son intermedios microbianos procedentes de la ruta de la síntesis farnesilpirofosfato, que es ubicua y es esencial para la supervivencia celular. Se ha sugerido que esta especificidad antigénica única es la más adecuada para la activación de células centinela independientemente de los antígenos derivados de microbios individuales (De Libero, Immunology Today, 18: 22-26 (1997)). Datos recientes sugieren que los linfocitos Tγδ desempeñan una función en la supervivencia tumoral, por ejemplo, de linfomas espontáneos de linfocitos B (Street y col, J Exp Med, 199: 879-884(2004)), ya que se ha demostrado que estos linfocitos reconocen intermedios de la ruta del melavonato, una ruta esencial que conduce a la biosíntesis del colesterol (Gober y col, J Exp Med, 197: 163-168 (2003)). Estos ligandos tumorales de linfocitos Tγδ pueden potenciarse mediante tratamiento con amino-bifosfonatos (fármacos bifosfonato que contiene nitrógeno que incluyen pamidronato y zolodronato y se usan en el tratamiento del mieloma), lo que sugiere que el pretratamiento con estos fármacos podría sensibilizar a las células tumorales frente a la destrucción mediada por los linfocitos Tγδ. Los linfocitos T γδ también pueden aumentar la actividad antitumoral potenciando la maduración de las células dendríticas (Ismaili y col, Clin Immunol, 103: 296-302 (2002)).

En entornos no cancerosos, los linfocitos T γδ desempeñan una función en la protección de infección viral, por ejemplo, contra el virus del Nilo Occidental (Wang y col, J Immunol, 171: 2524-2531 (2003)). Además, los linfocitos Tγδ intraepiteliales desempeñan una función protectora en la inflamación intestinal (Chen y col, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 99: 14338-14343 (2002); e Inagaki-Ohara y col, J Immunol, 173: 1390-1398 (2004)). Adicionalmente, las células dendríticas epidérmicas que contienen RLTγδ desempeñan un papel en la cicatrización de heridas (Jameson y col, Science, 296: 747-749 (2002)).

Compuestos Inmunomoduladores

Se han realizado diversos estudios con el objetivo de proporcionar compuestos que puedan usarse de inocua y eficazmente para tratar enfermedades asociadas con la producción anómala de TNF-α. Véase, por ejemplo, Marriott, J.B., y col., Expert Opin. Biol. Ther. 1(4):1-8 (2001); G.W. Muller, y col., Journal of Medicinal Chemistry, 39(17): 3238-3240 (1996); y G.W. Muller, y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8: 2669-2674 (1998). Algunos estudios se han enfocado en un grupo de compuestos seleccionados por su capacidad para inhibir fuertemente la producción de TNF-α mediante CMSP estimulada por LPS. L.G. Corral, y col., Ann. Rheum. Dis., 58 (suppl I): 1107-1113 (1999). Estos compuestos, denominados IMiD® (Celgene Corporation) o Fármacos Inmunomoduladores, no solamente muestran una potente inhibición de TNF-α sino también una notable inhibición de la producción de monocitos IL1β e IL12 inducida por LPS. Los compuestos inmunomoduladores también inhiben IL6 inducido por LPS, aunque parcialmente. Estos compuestos son potentes estimuladores de IL10 inducido por LPS. *Id.* Los ejemplos particulares de los IMiD® incluyen, pero sin limitación, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) ftalimidias sustituidas y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1- oxoisoindoles sustituidos descritos y reivindicados en las Patentes de Estados Unidos N° 6.281.230 y 6.316.471, ambas de G.W. Muller, y col.

El documento WO 2002/059106 se refiere a determinados compuestos isoindol-imida y a procedimientos para reducir el nivel de citocinas y sus precursores en mamíferos. El documento WO 2004/103274 se refiere a procedimientos para tratar, prevenir y/o controlar el cáncer así como a enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada.

La invención se refiere a un compuesto, que es 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona o 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, para su uso suscitando y potenciando una respuesta inmunitaria de una vacuna en un sujeto, en la que el compuesto se formula para administrar al sujeto antes de la inducción de la vacuna en el sujeto. La invención se refiere adicionalmente a un compuesto, que es 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-

piperidil))-isoindolin-1,3-diona o 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, para su uso potenciando en un sujeto, una respuesta inmunitaria frente a una vacuna contra el cáncer, en la que el compuesto se formula para administrar al sujeto antes de administrar la vacuna al sujeto. La invención también se refiere a un compuesto, que es 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona o 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona para su uso potenciando en un sujeto, una respuesta inmunitaria frente a una vacuna contra una enfermedad infecciosa en la que el compuesto se formula para administrar al sujeto antes de administrar la vacuna al sujeto.

La divulgación incluye adicionalmente el uso de los IMiD® en combinación con un inmunógeno (por ejemplo, una vacuna) en un régimen de dosificación específico, proporcionando respuestas inmunitarias potenciadas procedentes del inmunógeno en comparación con las respuestas obtenidas cuando no se usan los IMiD®.

La divulgación también incluye usos para reducir o inhibir la proliferación o la actividad inmunosupresora de linfocitos T_{reg} que comprende poner en contacto el linfocito T_{reg} con un compuesto inmunomodulador de la invención.

La divulgación también incluye los usos para provocar una respuesta inmunitaria potenciada a partir de un inmunógeno. La divulgación también incluye usos para provocar una respuesta alérgica reducida a partir de un alérgeno. Los procedimientos comprenden administrar a un sujeto un compuesto inmunomodulador de la invención antes de exponer al sujeto a un inmunógeno o alérgeno. Debe observarse que los IMiD® pueden administrarse adicionalmente durante y/o después de la exposición del sujeto al inmunógeno o alérgeno.

También se describen composiciones farmacéuticas, el régimen de dosificación y las terapias de combinación que usan un compuesto inmunomodulador.

La FIG. 1 es una lista de vacunas no limitante que pueden usarse junto con los usos de la presente invención.

La FIG. 2A ilustra los efectos de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona en la función de los linfocitos T reguladores.

La FIG. 2B ilustra los efectos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en la función de los linfocitos T reguladores.

La FIG. 2C ilustra los efectos de la talidomida en la función de los linfocitos T reguladores.

La FIG. 3 ilustra los efectos de los compuestos inmunomoduladores de la invención y la talidomida en la expresión de Foxp3 marcador de T_{reg} (Fig. 3A-control con DMSO; Fig. 3B- 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona 1 μ M; Fig. 3C- 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona 0,01 μ M; Fig. 3D- 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona 1 μ M; Fig. 3E- 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona 0,01 μ M; Fig. 3F- talidomida 1 μ M; y Fig. 3G- talidomida 0,01 μ M).

La FIG. 4 ilustra de los efectos de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona y 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona sobre el número de linfocitos T reguladores.

La FIG. 5A ilustra los efectos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en la expresión de linfocitos $T\gamma\delta$ en CMSP activadas con IL-2 e IPP.

La FIG. 5B ilustra los efectos de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona en la expresión de linfocitos $T\gamma\delta$ en CMSP activadas con IL-2 e IPP.

La FIG. 5C ilustra los efectos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en la expresión de NKG2D en CMSP activadas con IL-2 e IPP.

La FIG. 5D ilustra los efectos de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona en la expresión de NKG2D en CMSP activadas con IL-2 e IPP.

La FIG. 6 ilustra los efectos 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona en la apoptosis en linfocitos $T\gamma\delta$ el día 4 (Fig. 6A), día 5 (Fig. 6B), día 6 (Fig. 6C) y día 7 (Fig. 6D) después del tratamiento.

Las FIGs. 7A y 7B ilustran la comparación de la producción de IFN- γ en células tratadas solo con α CD3 (Fig. 7A) y las tratadas con α CD3 y 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona (Fig. 7B) en linfocitos $T\gamma\delta$ recién preparados.

Las FIGs. 7C y 7D ilustran la comparación de la producción de TNF- α en células tratadas solo con α CD3 (Fig. 7C) y las tratadas con α CD3 y 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona en linfocitos $T\gamma\delta$ recién preparados.

Las FIGs. 7E y 7F ilustran la comparación de la producción de IFN- γ en células tratadas solo con IPP (Fig. 7E) y las

tratadas con IPP y 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona (Fig. 7D) en linfocitos $T\gamma\delta$ recién preparados.

Las FIGs. 7G y 7H ilustran la comparación de la producción de $TNF-\alpha$ en células tratadas solo IPP (Fig. 7G) y las tratadas con IPP y 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona (Fig. 7D) en linfocitos $T\gamma\delta$ recién preparados.

La FIG. 8A ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 0,5:1$) sin preincubación con pamidronato.

La FIG. 8B ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 0,5:1$) sin preincubación con pamidronato, pero con tratamiento con 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona.

La FIG. 8C ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 1:1$) sin preincubación con pamidronato.

La FIG. 8D ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 1:1$) sin preincubación con pamidronato, pero con tratamiento con 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona.

La FIG. 8E ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 2:1$) sin preincubación con pamidronato.

La FIG. 8F ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 2:1$) sin preincubación con pamidronato, pero con tratamiento con 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona.

La FIG. 8G ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 0,5:1$) con preincubación con pamidronato.

La FIG. 8H ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 0,5:1$) con preincubación con pamidronato y tratamiento con 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona.

La FIG. 8I ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor : $T\gamma\delta = 1:1$) con preincubación con pamidronato.

La FIG. 8J ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI (proporción de tumor: $T\gamma\delta = 1:1$) con preincubación con pamidronato y tratamiento con 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona.

La FIG. 8K ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI (proporción de tumor: $T\gamma\delta = 2:1$) con preincubación con pamidronato.

La FIG. 8L ilustra la producción de $IFN-\gamma$ en respuesta al co-cultivo con células en RPMI con (proporción de tumor: $T\gamma\delta = 2:1$) con preincubación con pamidronato y tratamiento con 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona.

La FIG. 9A ilustra los efectos de los compuestos inmunomoduladores de la invención sobre la citotoxicidad de linfocitos $T\gamma\delta$ en líneas de células MM cuando los compuestos se preincuban con células tumorales.

La FIG. 9B ilustra los efectos de los compuestos inmunomoduladores de la invención sobre la citotoxicidad de los linfocitos $T\gamma\delta$ en líneas de células MM cuando los compuestos no se preincuban con células tumorales, pero sólo se añaden durante la evaluación de liberación de cromo.

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de los autores de la presente invención de que el tratamiento previo con los compuestos inmunomoduladores de la presente invención, antes de la introducción de un inmunógeno (por ejemplo, una vacuna), produce una respuesta inmunitaria potenciada en un huésped, según determinan los experimentos descritos en el presente documento. Sin limitarse a ninguna teoría particular, la divulgación incluye la administración, a un huésped, de un compuesto inmunomodulador, preferentemente antes de la introducción de un inmunógeno, para potenciar la función de las células dendríticas como células presentadoras de antígenos y/o suprimir la proliferación y/o función de los linfocitos T_{reg} , dando como resultado una respuesta inmunitaria potenciada en el huésped. Además, sin limitarse a ninguna teoría particular, los compuestos inmunomoduladores de la invención aumentan la actividad anti-tumoral innata de los linfocitos $T\gamma\delta$. Adicionalmente, sin limitarse a ninguna teoría particular, también se cree que los compuestos inmunomoduladores de la presente

invención promueven satisfactoriamente respuestas inmunitarias celulares de tipo Th1 necesarias para la actividad antitumoral prolongada eficaz, retrasando de esta manera o impidiendo la reaparición del tumor.

5 Por consiguiente, la divulgación incluye usos para reducir o inhibir la proliferación y/o actividad inmunosupresora de los linfocitos T reguladores que comprende poner en contacto los linfocitos T reguladores con un compuesto inmunomodulador durante un tiempo suficiente para reducir o inhibir la proliferación y/o actividad inmunosupresora.

10 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión “reducir o inhibir la proliferación”, cuando se usa junto con los linfocitos T reguladores, significa que el número de linfocitos T reguladores en un cultivo celular o en un huésped tratado con un compuesto inmunomodulador, descrito en el presente documento, es menor que el número de linfocitos T reguladores en un cultivo celular o en un huésped sin el tratamiento con un compuesto inmunomodulador descrito en el presente documento, como se determina por procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se describen en la presente memoria. Un procedimiento típico implica la tinción de un marcador y el análisis de la tinción usando, por ejemplo, análisis por FACS. Preferentemente, la proliferación reducida significa que el número de linfocitos T en el cultivo o en el huésped tratado con el compuesto inmunomodulador es aproximadamente del 10%, 20%, 30%, 50%, 70% o 90% o menor que el de cultivo o el huésped sin dicho tratamiento.

20 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión “reducir o inhibir la actividad inmunosupresora”, cuando se usa junto con los linfocitos T reguladores, significa que la actividad inmunosupresora de los linfocitos T reguladores, cuando se tratan o se ponen en contacto con un compuesto inmunomodulador descrito en el presente documento, es menor que aquella sin dicho tratamiento o contacto. La actividad inmunosupresora puede determinarse usando procedimientos conocidos en la técnica incluyendo los descritos en el presente documento. Típicamente, la actividad inmunosupresora de los linfocitos T reguladores puede evaluarse controlando la proliferación, por ejemplo, de linfocitos CD25 estimulados con anti-CD3 en respuesta a una señal de RTC. Preferentemente, la actividad inmunosupresora reducida significa que la actividad de los linfocitos T reguladores tratados con un compuesto inmunomodulador, descrito en el presente documento, es de aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 50%, 70% o 90% o menor que la actividad de aquellos sin dicho tratamiento.

La presente invención también incluye usos para provocar y potenciar, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), una respuesta inmunitaria a partir de un inmunógeno, que comprende administrar al sujeto un compuesto inmunomodulador de la presente invención antes de administrar el inmunógeno al sujeto.

30 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, el término “inmunógeno” significa cualquier sustancia u organismo que suscite una respuesta inmunitaria (produce inmunidad) cuando se introduce en el cuerpo. En algunas realizaciones, puede usarse un inmunógeno en entornos terapéuticos en una forma de una vacuna.

35 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión “respuesta inmunitaria potenciada” significa que, cuando se administra un inmunógeno, en combinación con un compuesto inmunomodulador, de acuerdo con los usos de la presente invención, existe una formación de anticuerpos aumentada en el sujeto que recibe dicha administración, en comparación con un sujeto al que se administra la misma cantidad del inmunógeno solo, medida efectuada usando cualquiera de los procedimientos convencionales conocidos en la técnica o descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la expresión “administración en combinación con”, usada junto con dos o más agentes terapéuticos, significa que dichos agentes se administran simultánea, conjunta o secuencialmente usando la misma vía o diferentes. Preferentemente, una respuesta inmunitaria potenciada significa aproximadamente un aumento del 10%, 20%, 30%, 50%, 70% o 100% o más de la formación de anticuerpos.

45 En realizaciones específicas, a un sujeto se le administra un compuesto inmunomodulador aproximadamente 30 días, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 7 días, 5 días, 3 días, 1 día, 12 horas o 5 horas antes de la administración del inmunógeno. En otras realizaciones, el compuesto inmunomodulador se administra de aproximadamente 30 días a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 15 días a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 días a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 10 días a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 7 días a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 5 días a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 3 días a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 5 días a aproximadamente 1 día, de aproximadamente 3 días a aproximadamente 12 horas o de aproximadamente 3 días a aproximadamente 1 día antes de la administración de un inmunógeno.

55 En otras realizaciones, los usos de la invención comprenden adicionalmente una segunda administración de un compuesto inmunomodulador de la invención después de la administración de un inmunógeno. Sin limitarse a ninguna teoría particular, se cree que administrando un compuesto inmunomodulador después de la administración de un inmunógeno puede potenciarse la respuesta inmunitaria obtenida del inmunógeno mejorando la presentación de antígenos de las células huéspedes, potenciando la actividad de linfocitos T (por ejemplo, positivos a RLT $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$) y generando una respuesta efectora citotóxica y la respuesta inmunitaria prolongada (por ejemplo, de tipo Th1).

En estas realizaciones, existen al menos dos administraciones de un compuesto inmunomodulador de la presente invención - una pre-inmunogénica y una post-inmunogénica.

5 En realizaciones específicas, a un sujeto se le administra un compuesto inmunomodulador de la presente invención aproximadamente 30 días, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 7 días, 5 días, 3 días, 1 día, 12 horas o 5 horas después de la administración del inmunógeno. En otras realizaciones, un compuesto inmunomodulador de la presente invención se administra de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 30 días, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 20 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 15 días, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 12 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 10 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 7 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 5 días, de aproximadamente 1 día a aproximadamente 5 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 3 días o de aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 días después de la administración de un inmunógeno.

15 En otro aspecto, la divulgación incluye usos para provocar en un sujeto una respuesta alérgica reducida, que comprende administrar al sujeto un compuesto inmunomodulador descrito en el presente documento antes de exponer al sujeto al alérgeno. Como se usa en el presente documento, la expresión "exposición del sujeto al alérgeno" incluye una exposición del sujeto a un alérgeno que es previsible (por ejemplo, ingesta de alimento o exposición a alérgenos de origen natural), así como la vacunación contra una alergia en la que a un sujeto se le administra un alérgeno, de acuerdo con un esquema de dosificación, durante un periodo de tiempo. Sin limitarse a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos inmunomoduladores no solo inducen preferencialmente la respuesta inmunitaria, sino que también inhiben y/o invierten la diferenciación de Th2, dando como resultado una respuesta inmunitaria más leve, no aguda frente a un alérgeno mediado por células Th1.

20 En realizaciones específicas, a un sujeto se le administra un compuesto inmunomodulador aproximadamente 30 días, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 7 días, 5 días, 3 días, 1 día, 12 horas, 5 horas, 2 horas o 30 minutos antes de la exposición del sujeto a un alérgeno. En otras realizaciones, se administra un compuesto inmunomodulador de aproximadamente 30 días a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 15 días a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 12 días a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 10 días a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 7 días a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 5 días a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 5 días a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 1 día a aproximadamente 30 minutos o de aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 horas antes de la exposición del sujeto a un alérgeno.

25 En otras realizaciones, los usos desvelados en el presente documento comprenden adicionalmente una segunda administración de un compuesto inmunomodulador después de la exposición del sujeto a un alérgeno. Sin limitarse a ninguna teoría particular, se cree que la administración de un compuesto inmunomodulador después de la exposición del sujeto a un alérgeno, puede generar una respuesta inmunológica de memoria prolongada (por ejemplo, de tipo Th1). En estas realizaciones, existen al menos dos administraciones de un compuesto inmunomodulador una pre-inmunogénica y una post-inmunogénica.

30 En realizaciones específicas, a un sujeto se le administra un compuesto inmunomodulador aproximadamente 30 días, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 7 días, 5 días, 3 días, 1 día, 12 horas o 5 horas después de la exposición del sujeto a un alérgeno. En otras realizaciones, se administra un compuesto inmunomodulador de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 30 días, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 20 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 15 días, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 12 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 10 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 7 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 5 días, de aproximadamente 1 día a aproximadamente 5 días, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 3 días o de aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 días después de la exposición del sujeto a un alérgeno.

35 **INMUNÓGENOS Y VACUNAS**

Junto con los usos de la presente invención pueden usarse diversos inmunógenos. Los inmunógenos se administran normalmente a un sujeto en forma de una composición inmunogénica (por ejemplo, una vacuna), pero pueden administrarse de cualquier forma que sea aceptable para su uso en animales, en particular, en seres humanos.

Inmunógenos

50 Los inmunógenos que pueden usarse en las composiciones inmunogénicas incluyen antígenos procedentes de un animal, una planta, una bacteria, un protozoo, un parásito, un virus o de una combinación de los mismos. Los inmunógenos pueden ser cualquier sustancia que, en condiciones apropiadas, produzca una respuesta inmunológica en un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, polipéptidos, péptidos, proteínas, glucoproteínas, lípidos, ácidos nucleicos (por ejemplo, los ARN y los ADN) y polisacáridos.

55 Una composición inmunogénica puede comprender uno o más inmunógenos. La cantidad de inmunógeno usado en la composición puede variar dependiendo de la naturaleza química y de la fuerza del inmunógeno.

Los inmunógenos pueden ser cualquier péptido viral, proteína, polipéptido o un fragmento de los mismos, derivados de un virus.

Los inmunógenos usados en los usos de la invención pueden ser un antígeno de un virus patógeno tal como, pero sin limitación: adenoviridae (por ejemplo, mastadenovirus y aviadenovirus), herpesviridae (por ejemplo, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus del herpes simple 5 y virus del herpes simple 6), leviviridae (por ejemplo, levivirus, fago MS2 de enterobacteria, allosevirus), poxviridae (por ejemplo, cordopoxvirinae, parapoxvirus, avipoxvirus, capripoxvirus, leporipoxvirus, suipoxvirus, molluscipoxvirus, y entomopoxvirinae), papovaviridae (por ejemplo, poliomavirus y papilomavirus), paramyxoviridae (por ejemplo, paramixovirus, virus paragripal 1, mobilivirus (por ejemplo, virus del sarampión), rubulavirus (por ejemplo, virus de las paperas), pneumonovirinae (por ejemplo, pneumovirus, virus sincitial respiratorio humano), y metapneumovirus (por ejemplo, pneumovirus aviar y metapneumovirus humano), picomaviridae (por ejemplo, enterovirus, rinovirus), hepatovirus (por ejemplo, virus de la hepatitis A humana), cardiovirus, y aphovirus, reoviridae (por ejemplo, ortorreovirus, orbivirus, rotavirus, cipovirus, fijivirus, fitorreovirus y orizavirus), retroviridae (por ejemplo, retrovirus de mamífero de tipo B, retrovirus de mamífero de tipo C, retrovirus aviar de tipo C, grupo de retrovirus de tipo D, retrovirus BLV-HTLV, lentivirus (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana 1 y el virus de la inmunodeficiencia humana 2), espumavirus), flaviviridae (por ejemplo, virus de la hepatitis C), hepadnaviridae (por ejemplo, virus de la hepatitis B), togaviridae (por ejemplo, alfavirus, por ejemplo, virus sindbis) y rubivirus (por ejemplo, virus de la rubéola), rhabdoviridae (por ejemplo, vesiculovirus, lissavirus, efemerovirus, citorabdovirus, y necleorabdovirus), arenaviridae (por ejemplo, arenavirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, virus lppy, y virus lassa) y coronaviridae (por ejemplo, coronavirus y torovirus).

Los inmunógenos usados en los usos de la presente invención pueden ser un agente de enfermedad infecciosa que incluye, pero sin limitación, hemaglutinina del virus de la gripe (Nº de Acceso a Genbank JO2132 Air, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 7639-7643; Newton y col., 1983, Virology 128: 495-501), glucoproteína G del virus sincitial respiratorio humano (Nº de Acceso a Genbank Z33429; García y col., 1994, J. Virol.; Collins y col., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 7683), proteína del núcleo, proteína de la matriz o cualquier otra proteína del virus del Dengue (Nº de Acceso a Genbank. M19197; Hahn y col., 1988, Virology 162: 167-180), hemaglutinina del virus del sarampión (Nº de Acceso a Genbank M81899; Rota y col., 1992, Virology 188: 135-142), glucoproteína gB del virus del herpes simple de tipo 2 (Nº de Acceso a Genbank M14923; Bzik y col., 1986, Virology 155:322-333), VP1 del poliovirus I (Emini y col., 1983, Nature 304: 699), glucoproteínas de cubierta del VIH I (Putney y col., 1986, Science 234: 1392-1395), antígeno de superficie de la hepatitis B (Itoh y col., 1986, Nature 308: 19; Neurath y col., 1986, Vaccine 4: 34), toxina de la difteria (Audibert y col., 1981, Nature 289: 543), epítotope de 24M de streptococcus (Beachey, 1985, Adv. Exp. Med. Biol. 185: 193), pilina gonocócida (Rothbard y Schoolnik, 1985, Adv. Exp. Med. Biol. 185: 247), g50 del virus de la pseudorrabia (gpD), gll del virus de la pseudorrabia (gpB), glll del virus de la pseudorrabia (gpC), glucoproteína H del virus de pseudorrabia, glucoproteína E del virus de la pseudorrabia, glucoproteína 195 de la gastroenteritis transmisible, proteína de la matriz de la gastroenteritis transmisible, glucoproteína 38 de rotavirus porcino, proteína capsidial del parvovirus porcino, antígeno protector de *Serpulina hydodysenteriae*, glucoproteína 55 de la diarrea viral bovina, hemaglutinina-neuraminidasa del virus de la enfermedad de Newcastle, hemaglutinina de la gripe porcina, neuraminidasa de la gripe porcina, virus de la enfermedad de pies y boca, virus del cólera porcino, virus de la gripe porcina, virus de la peste porcina africana, *Mycoplasma hyopneumoniae*, virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina (por ejemplo, glucoproteína E o glucoproteína G del virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina) o virus de la laringotraqueitis infecciosa (por ejemplo, glucoproteína G o glucoproteína I del virus de la laringotraqueitis infecciosa), una glucoproteína del virus de La Crosse (Gonzales-Scarano y col., 1982, Virology 120: 42), virus de la diarrea en terneros recién nacidos (Matsuno e Inouye, 1983, Infection and Immunity 39: 155), virus de la encefalomiелitis equina venezolana (Mathews y Roehrig, 1982, J Immunol. 129: 2763), virus punta toro (Dalrymple y col., 1981, en Replication of Negative Strand Viruses, Bishop y Compans (eds.), Elsevier, NY, p. 167), virus de la leucemia murina (Steeves y col. , 1974, J. Virol. 14: 187), virus de tumor mamario de ratón (Massey y Schochetman, 1981, Virology 115: 20), proteína del núcleo del virus de la hepatitis B y/o antígeno de superficie del virus de la hepatitis B o un fragmento o derivado de los mismos (véase, por ejemplo, la publicación de patente U.K. Nº GB 2034323A publicada el 4 de junio de 1980; Ganem y Varmus, 1987, Ann. Rev. Biochem. 56: 651-693; Tiollais y col., 1985, Nature 317: 489-495), antígeno del virus de la gripe equina o herpesvirus equino (por ejemplo, neuraminidasa del virus de la gripe equina de tipo A/Alaska 91, neuraminidasa del virus de la gripe equina de tipo A/ Miami 63, neuraminidasa del virus de la gripe equina de tipo A/Kentucky 81, glucoproteína B del herpesvirus equino de y glucoproteína D del herpesvirus equino de tipo 1, antígeno del virus sincitial respiratorio bovino o virus paragripal bovino (por ejemplo, proteína de unión al virus sincitial respiratorio bovino (VSRB G), proteína de fusión al virus sincitial respiratorio bovino (VSRB F), proteína capsidial del núcleo del virus sincitial respiratorio bovino (VSRB N), proteína de fusión al virus paragripal bovino de tipo 3 y neuraminidasa de la hemaglutinina del virus paragripal bovino de tipo 3), glucoproteína 48 o 53 del virus de la diarrea viral bovina.

Los inmunógenos usados en los usos de la presente invención también pueden ser un antígeno canceroso o un antígeno tumoral. Puede usarse cualquier antígeno canceroso o tumoral, conocido por un experto en la materia, de acuerdo con las composiciones inmunogénicas de la invención que incluyen, pero sin limitación, pan-antígeno de carcinoma KS 1/4 (Pérez y Walker, 1990, J. Immunol. 142: 3662-3667; Bumal, 1988, Hybridoma 7(4): 407-415), antígeno de carcinoma ovárico (CA125) (Yu y col., 1991, Cancer Res. 51(2): 468-475), fosfato ácido prostático

(Tailor y col., 1990, Nucl. Acids Res. 18(16): 4928), antígeno prostático específico (Henttu y Vihko, 1989, Biochem. Biophys. Res. Comm. 160(2): 903-910; Israeli y col., 1993, Cancer Res. 53: 227-230), antígeno p97 asociado a melanoma (Estin y col., 1989, J. Natl. Cancer Instit. 81(6): 445-446), gp75 del antígeno de melanoma (Vijayasardahl y col., 1990, J. Exp. Med. 171(4): 1375-1380), antígeno de melanoma de elevado peso molecular (HMW-MAA) (Natali y col., 1987, Cancer 59: 55-63; Mittelman y col., 1990, J Clin. Invest. 86: 2136-2144), antígeno de membrana específico de la próstata, antígeno carcinoembrionario (ACE) (Foon y col., 1994, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 13: 294), antígeno de la mucina epitelial polimórfica, antígeno de los glóbulos de la grasa de la leche humana, antígenos asociados a tumores colorrectales, tales como: ACE, TAG-72 (Yokata y col., 1992, Cancer Res. 52: 3402-3408), CO17-1A (Ragnhammar y col., 1993, Int. J. Cancer 53: 751-758); GICA 19-9 (Herlyn y col., 1982, J Clin. Immunol. 2: 135), CTA-1 y LEA, antígeno 38.13 del linfoma de Burkitt, CD19 (Ghetie y col., 1994, Blood 83: 1329-1336), antígeno-CD20 del linfoma B humano (Reff y col., 1994, Blood 83: 435-445), CD33 (Sgouros y col., 1993, J. Nucl. Med. 34: 422-430), antígenos específicos de melanoma tales como gangliósido GD2 (Saleh y col., 1993, J. Immunol., 151, 3390-3398), gangliósido GD3 (Shitara y col., 1993, Cancer Immunol. Immunother. 36: 373-380), gangliósido GM2 (Livingston y col., 1994, J Clin. Oncol. 12: 1036-1044), gangliósido GM3 (Hoon y col., 1993, Cancer Res. 53: 5244-5250), antígeno de tipo superficie celular de trasplante específico de tumor (ATET) tal como antígenos tumorales inducidos viralmente que incluyen virus tumorales de ADN de antígeno T y antígenos de la cubierta de virus tumorales de ARN, alfafetoproteína antigénica oncofetal, tal como ACE de colon, antígeno oncofetal de tumor de vejiga (Hellstrom y col., 1985, Cancer. Res. 45: 2210-2188), antígeno de diferenciación tal como antígeno de carcinoma de pulmón humano L6, L20 (Hellstrom y col., 1986, Cancer Res. 46: 3917-3923), antígenos de fibrosarcoma, antígeno Gp37 de linfocitos T de la leucemia humana (Bhattacharya-Chatterjee y col., 1988, J. of Immunospecifically. 141: 1398-1403), neoglicoproteína, esfingolípidos, antígenos del cáncer de mama tales como RFCE (receptor del factor de crecimiento epidérmico), antígeno HER2 (p 185^{HER2}), mucina epitelial polimórfica (MEP) (Hilkens y col., 1992, Trends in Bio. Chem. Sci. 17: 359), antígeno linfocítico humano maligno APO-1 (Bernhard y col., 1989, Science 245: 301-304), antígeno de diferenciación (Feizi, 1985, Nature 314: 53-57) tal como antígeno I encontrado en eritrocitos fetales, endodermo primario, antígeno I encontrado en eritrocitos adultos, embriones de preimplantación, I (Ma) encontrado en adenocarcinomas gástricos, M18, M39 encontrado en epitelio de mama, SSEA-1 encontrado en células mieloides, VEP8, VEP9, Myl, VIM-D5, D₁₅₆₋₂₂ encontrado en cáncer colorrectal, TRA-1-85 (grupo sanguíneo H), C14 encontrado en adenocarcinoma de colon, F3 encontrado en adenocarcinoma pulmonar, AH6 encontrado en cáncer gástrico, hapteno Y, Le^y encontrado en células de carcinoma embrionario, TL5 (grupo sanguíneo A), receptor de EGF encontrado en células A431, series E₁ (grupo sanguíneo B) encontradas en cáncer pancreático, FC10.2 encontrado en células de carcinoma embrionario, antígeno de adenocarcinoma gástrico, CO-514 (grupo sanguíneo Le^a) encontrado en adenocarcinoma, NS-10 encontrado en adenocarcinomas, CO-43 (grupo sanguíneo Le^b), G49 encontrado en el receptor de EGF de células A431, MH2 (grupo sanguíneo AL^e/_b/Le^y) encontrado en adenocarcinoma de colon, 19.9 encontrado en cáncer de colon, mucinas de cáncer gástrico, T5A7 encontrado en células mieloides, R24 encontrado en melanoma, 4.2, G_{D3}, D1.1, OFA-1, G_{M2}, OFA-2, G_{D2} y M1:22:25:8 encontrados en células de carcinoma embrionario y SSEA-3 y SSEA-4 encontrado en embriones de fase celular 4 a 8. En una realización el antígeno es un péptido derivado de un receptor de linfocito T de un linfoma cutáneo de linfocito T (véase, Edelson, 1998, The Cancer Journal 4: 62).

En una realización preferida, la composición inmunogénica usada en los usos de la presente invención es una vacuna contra el cáncer. Los ejemplos de vacunas contra el cáncer incluyen, pero sin limitación: vacunas de células dendríticas (CD) modificadas con antígenos tales como, pero sin limitación, Provenge, Neuvengen, Immunovex, Telomerase, Uvidem, Collidem, DCVax-prostate y DCVaxbrain; vacunas peptídicas tales como, pero sin limitación, Theratope, L-BLP25, Oncophage (HSPPC-96), GTOPO-99, IGN-101, FavId, Panvac-VF, Prostavac-VF, Avicine, EP-2101, MyVax, Biovaxid, Mitumomab (IMC-BEC2), IMG-GP75, HER-2 DNA/Protein AutoVac, Zyc 300 y proteína HER-2 AutoVac; vacunas contra células tumorales completas tales como, pero sin limitación, Canvaxin, Ony-P, Melacine, GVAX, GVAX y MDX-010 y Oncovax; y vacunas de vectores virales tales como, pero sin limitación, ALVAC-CEA/B&1, Allovectin-7, ALVAC, Lovaxin C, AdhTAP(OS-1), TroVax y MVA-MUC1-IL2 (TG4010). En las **Tablas 1-4** se resumen las características de estas vacunas.

Los inmunógenos pueden comprender un virus, contra cuya respuesta inmunitaria se desea. En determinados casos, la composición inmunogénica usada en los procedimientos de la presente invención comprenden virus recombinantes o quiméricos. En otros casos, la composición inmunogénica comprende un virus que está atenuado. La producción de virus recombinantes, quiméricos y atenuados pueden realizarse usando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia. La presente invención también incluye una vacuna viral recombinante viva o una vacuna viral recombinante inactivada para formularse de acuerdo con la presente invención. Puede preferirse una vacuna viva porque la multiplicación en el huésped conduce a un estímulo prolongado de tipo y magnitud similar al que se produce de manera natural en infecciones naturales y por lo tanto, confiere inmunidad sustancial de larga duración. La producción de dichas formulaciones de vacunas de virus vivos recombinantes pueden conseguirse usando procedimientos convencionales que implican la propagación del virus en cultivos celulares o en el alantoides del embrión de pollo seguido de purificación.

Los virus recombinantes pueden ser no patógenos para el sujeto al cual se administran. En este sentido, el uso de virus modificados por ingeniería genética para fines de vacunas puede necesitar la presencia de características de atenuación en estas cepas. La introducción de mutaciones apropiadas (por ejemplo, deleciones) en los moldes

usados para transfección puede proporcionar los virus novedosos con características de atenuación. Por ejemplo, en mutaciones de delección, pueden realizarse mutaciones específicas de sentido equívoco que están asociadas con la sensibilidad a la temperatura o con la adaptación al frío. Estas mutaciones deben ser más estables que las mutaciones puntuales asociadas con mutantes sensibles al frío o a la temperatura y las frecuencias de inversión deben ser extremadamente bajas.

Como alternativa, pueden construirse virus quiméricos con características “suicidas” para su uso en las composiciones inmunogénicas. Dichos virus pasarían a través de solo una o algunas rondas de replicación dentro del huésped. Cuando se usa como una vacuna, el virus recombinante pasaría un ciclo (o ciclos) de replicación limitado e induciría un nivel suficiente de respuesta inmunitaria pero no irían más allá en el huésped humano ni ocasionaría enfermedad.

Como alternativa, pueden formularse virus inactivados (destruidos) de acuerdo con la invención. Las formulaciones de vacunas inactivadas pueden prepararse usando técnicas convencionales para “destruir” los virus quiméricos. Las vacunas inactivadas están “muertas” en el sentido de que su infectividad se ha destruido. Idealmente, la infectividad del virus se destruye sin que su inmunogenicidad se vea afectada. Para preparar vacunas inactivadas, el virus quimérico puede cultivarse en cultivos celulares o en el alantoideo de embrión de pollo, purificarse por ultracentrifugación zonal, inactivarse por formaldehído o β -propiolactona y agruparse.

En el virus también pueden modificarse, por ingeniería genética, epítopes completamente extraños, incluyendo antígenos derivados de otros patógenos virales y no virales, para su uso en composiciones inmunogénicas. Por ejemplo, en la cepa atenuada pueden modificarse, por ingeniería genética, antígenos de virus no relacionados tales como antígenos parasitarios del VIH (gp160, gp120, gp41) (por ejemplo, malaria), antígenos bacterianos o fúngicos o antígenos tumorales. Típicamente dichos procedimientos incluyen inocular huevos embrionarios, recoger el líquido alantoideo, concentrar, purificar y separar el virus completo, usando, por ejemplo, centrifugación zonal, ultracentrifugación, ultrafiltración y cromatografía en una diversidad de combinaciones.

Prácticamente puede construirse cualquier secuencia génica heteróloga en los virus quiméricos para su uso en composiciones inmunogénicas. Preferentemente, las secuencias génicas heterólogas son restos y péptidos que actúan como modificadores de la respuesta biológica. Preferentemente, los epítopes que inducen una respuesta inmunológica protectora frente a cualquiera de una variedad de patógenos o antígenos que se unen a anticuerpos neutralizantes pueden expresarse mediante o como parte de los virus quiméricos. Por ejemplo, las secuencias génicas heterólogas que pueden construirse en los virus quiméricos incluyen, pero sin limitación, neuraminidasa de hemaglutinina gripal y paragripal y glucoproteínas de fusión tales como los genes HN y F del PIV3 humano. Además, las secuencias génicas heterólogas que pueden modificarse por ingeniería genética en los virus quiméricos incluyen aquellas que codifican proteínas con actividades inmunomoduladoras. Los ejemplos de proteínas inmunomoduladoras incluyen, pero sin limitación, citocinas, interferón de tipo 1, interferón gamma, factores estimuladores de colonias, interleucina -1, -2, -4, -5, -6, -12 y antagonistas de estos agentes.

Otras secuencias heterólogas pueden derivar de antígenos tumorales, y los virus quiméricos resultantes pueden usarse para generar una respuesta inmunitaria contra las células tumorales que conducen al retroceso tumoral *in vivo*. De acuerdo con la presente invención, los virus recombinantes que pueden modificarse por ingeniería genética para expresar antígenos asociados a tumores (AAT), incluyen pero sin limitación, antígenos tumorales humanos reconocidos por linfocitos T (Robbins y Kawakami, 1996, Curr. Opin. Immunol. 8: 628-636, incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad); proteínas de linaje melanocítico, que incluyen gp100, MART-1/MelanA, TRP-1 (gp75) y tirosinasa; antígenos ampliamente compartidos específicos de tumores, tales como MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-1, N-acetilglucosaminiltransferasa-V y p15; antígenos mutados específicos de tumores, tales como β -catenina, MUM-1 y CDK4; antígenos no-melanoma de carcinoma mamario, de ovario, cervical y pancreático, HER-2/neu, papilomavirus humano -E6, -E7, MUC-1.

Vacunas y enfermedades diana

Junto con los usos de la presente invención puede usarse una amplia diversidad de vacunas. En la FIG 1 se proporciona una lista no limitante de vacunas que pueden usarse junto con la presente invención. Las enfermedades diana para los usos de la presente invención incluyen cáncer, otras enfermedades infecciosas o inflamatorias.

Los usos de la presente invención pueden ser para el tratamiento de cánceres, que incluyen, pero sin limitación, neoplasmas, tumores, metástasis o cualquier enfermedad o trastorno caracterizado por crecimiento celular incontrolado. Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero sin limitación: cánceres de piel, tales como melanoma; de nódulos linfáticos; de mama; de cuello uterino; de útero; del tracto gastrointestinal; de pulmón; de ovario; de próstata; de colon; de recto; de boca; de cerebro; de cabeza y cuello; de garganta; de testículos; de riñón; de páncreas; de hueso; de bazo; de hígado; de vejiga; de laringe; de fosas nasales; y cánceres relacionados con el SIDA. Los procedimientos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de cánceres de la médula ósea y de la sangre, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, mielocíticas y síndromes mielodisplásicos, que incluyen pero sin limitación, el

síndrome de la delección 5q o síndromes mielodisplásicos asociados con otras anomalías citogénicas. Los usos de la presente invención pueden ser para el tratamiento, prevención o control de tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero sin limitación, tumores malignos avanzados, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, multiformas de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de pronóstico malo, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C y D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica de cariotipo agudo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastático (melanoma localizado, incluyendo, pero sin limitación, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiocarcinoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata resistente a hormonas, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo resecable, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma quiescente, mieloma indolente, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógeno, cáncer de próstata no metastático en estado IV dependiente de andrógeno, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

Las enfermedades infecciosas están producidas por agentes infecciosos tales como, pero sin limitación, virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos y parásitos.

Los ejemplos de virus que se han encontrado en seres humanos incluyen, pero sin limitación, Retroviridae (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana, tales como VIH-1 (denominado también HTLV-III, LAV o HTLV-III/LAV o VIH-III; y otros aislados, tales como VIH-LP); Picornaviridae (por ejemplo, virus de la polio, virus de la hepatitis A; enterovirus, virus de Coxsackie humano, rinovirus, ecovirus); Calciviridae (por ejemplo, cepas que producen gastroenteritis); Togaviridae (por ejemplo, virus de la encefalitis equina, virus de la rubéola); Flaviridae (por ejemplo, virus del dengue, virus de la encefalitis, virus de la fiebre amarilla); Coronaviridae (por ejemplo, coronavirus); Rhabdoviridae (por ejemplo, virus de la estomatitis vesicular, virus de la rabia); Filoviridae (por ejemplo, virus del Ébola); Paramyxoviridae (por ejemplo, virus paragripales, virus de las paperas, virus del sarampión, virus sincitial respiratorio); Orthomyxoviridae (por ejemplo, virus gripales); Bungaviridae (por ejemplo, virus Hantaan, bunga virus, flebovirus y Nairo virus); Arenaviridae (por ejemplo, virus de la fiebre hemorrágica); Reoviridae (por ejemplo, reovirus, orbivirus y rotavirus); Bimaviridae; Hepadnaviridae (virus de la Hepatitis B); Parvoviridae (parvovirus); Papovaviridae (virus del papiloma, virus del polioma); Adenoviridae (la mayoría de los adenovirus); Herpesviridae (virus del herpes simple (VHS) 1 y 2, virus zoster de la varicela, citomegalovirus (CMV), virus del herpes); Poxviridae (virus de la viruela, virus de vacunas, poxvirus); e Iridoviridae (por ejemplo, virus de la fiebre porcina africana); y virus no clasificados (por ejemplo, los agentes etiológicos de encefalopatías espongiiformes, el agente de la hepatitis delta (que se piensa que es una satélite defectuoso del virus de la hepatitis B), los agentes de la hepatitis no A, no B (clase 1=transmitidos internamente; clase 2=transmitidos parenteralmente, por ejemplo, Hepatitis C); virus Norwalk y relacionados y astrovirus.

Los retrovirus que producen enfermedades infecciosas en animales y en seres humanos incluyen retrovirus simples y retrovirus complejos. Los retrovirus simples incluyen los subgrupos de los retrovirus de tipo B, retrovirus de tipo C y retrovirus de tipo D. Un ejemplo de un retrovirus de tipo B es el virus del tumor mamario de ratón (VTMR). Los retrovirus de tipo C incluyen los subgrupos del grupo A del tipo C (que incluyen el virus del sarcoma de Rous (VSR), virus de la leucemia aviar (VLA) y virus de la mieloblastosis aviar (VMA)) y del grupo B de tipo C (que incluyen el virus de la leucemia murina (1VB, V), virus de la leucemia felina (VFeL), virus del sarcoma murino (VSM), virus de la leucemia del mono gibón (VLMG), virus de la necrosis del bazo (VNB), virus de la reticuloendoteliosis (VR) y virus del sarcoma de simio (VSS)). Los retrovirus de tipo D incluyen virus de mono Mason-Pfizer (VMMP) y retrovirus de simio de tipo 1 (RVS-1). Los retrovirus complejos incluyen los subgrupos de lentivirus, virus de leucemia de linfocitos T y los virus espumosos. Los lentivirus incluyen el VIH-1, pero también incluyen el VIH-2, VIS, virus Visna, virus de inmunodeficiencia felina (VIF) y virus de la anemia infecciosa equina (VAIE). Los virus de la leucemia de linfocitos T incluyen HTLV-1, HTLV-11, virus de la leucemia de linfocitos T de simio (VLTS) y virus de la leucemia bovina (VLB). Los virus espumosos incluyen virus espumosos humanos (VEH), virus espumosos simios (VES) y virus espumosos bovinos (VEB).

Los ejemplos de virus de ARN que son antigénicos o inmunogénicos en animales vertebrados incluyen, pero sin limitación los siguientes: miembros de la familia Reoviridae, que incluyen los géneros Orthoreovirus (serotipos múltiples de retrovirus de mamíferos y aves), el género Orbivirus (virus de la lengua azul, virus Eugenangee, virus Kemerovo, virus de la enfermedad equina africana y virus de la fiebre de la garrapata de Colorado), el género Rotavirus (rotavirus humano, virus de la diarrea de los terneros de Nebraska, rotavirus murino, rotavirus simio, rotavirus bovino u ovino, rotavirus aviar); familia de Picornaviridae, que incluye el género Enterovirus (poliovirus, virus Coxsackie A y B, virus entérico citopático humano huérfano (ECHO), virus de la hepatitis A, enterovirus de

simio, virus de la encefalomiелitis murina (EM), poliovirus murino, enterovirus bovino, enterovirus porcino), el género Cardiovirus (virus de la encefalomiocarditis (ECM), Mengovirus), el género Rhinovirus (rinovirus humano que incluye al menos 113 subtipos; otros rinovirus), el género Aphovirus (enfermedad de pies y boca (VEPB); la familia Calciviridae, incluyendo el exantema vesicular del virus porcino, el virus del león marino de San Miguel, picornavirus felino y virus Norwalk; la familia de Togaviridae, incluyendo el género Alphavirus (virus de la encefalitis equina oriental, virus del bosque Semliki, virus Sindbis, virus Chikungunya, virus O'Nyong-Nyong, virus del río Ross, virus de la encefalitis equina de Venezuela, virus de la encefalitis equina occidental), el género Flavivirus (virus de la fiebre amarilla transmitida por mosquito, virus del Dengue, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus del Nilo occidental, virus Kunjin, virus transmitido por la garrapata centroeuropea, virus transmitido por la garrapata del extremo oriente, virus del bosque de Kyasanur, virus de Louping Ill, virus Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk), el género Rubivirus (virus de la rubéola), el género Pestivirus (virus de la enfermedad de las mucosas, virus de la fiebre porcina, virus de la enfermedad de la frontera); la familia Bunyaviridae, incluyendo el género Bunyavirus (virus Bunyamwera y relacionados, virus del grupo de la encefalitis de California), el género Phlebovirus (virus de la fiebre siciliana de la mosca de la arena, virus de la fiebre de Rift Valley), el género Nairovirus (virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de la enfermedad de la oveja de Nairobi) y el género Uukuvirus (virus Uukuniemi y relacionados); la familia Orthomyxoviridae, incluyendo el género del virus de la gripe (virus de la gripe de tipo A (muchos subtipos humanos), virus de la gripe porcina y virus de la gripe aviar y equina, virus de la gripe de tipo B (muchos subtipos humanos) y virus de la gripe de tipo C (posibles géneros separados); la familia de paramyxoviridae, incluyendo el género Paramyxovirus (virus paragripal de tipo 1, virus Sendai, virus de la hemoadsorción, virus paragripal de tipos 2 a 5, Virus de la Enfermedad de Newcastle, virus de las paperas), el género Morbillivirus (virus del sarampión, virus de la pan encefalitis esclerosante subaguda, virus del moquillo, virus Rinderpest), el género Pneumovirus (virus sincitial respiratorio (VSR), virus sincitial respiratorio bovino y virus de la neumonía en ratones), la familia Rhabdoviridae, incluyendo el género Vesiculovirus (VSV), virus Chandipura, virus del Parque Flanders-Hart), el género Lyssavirus (virus de la rabia), Rhabdovirus del pez y dos probables Rhabdovirus (virus Marburg y virus del Ébola); la familia Arenaviridae, incluyendo el virus de la coriomeningitis linfocítica (CML), virus Tacaribe complejo y virus Lassa; la familia Coronaviridae, incluyendo el virus de la Bronquitis Infecciosa (VBI), virus de la Hepatitis de ratón, coronavirus entérico humano y la peritonitis infecciosa felina (coronavirus Felino).

Los virus de ADN ilustrativos que son antigénicos o inmunogénicos en animales vertebrados incluyen, pero sin limitación: la familia Poxviridae, incluyendo el género Orthopoxvirus (viruela principal, viruela menor, poxvacuna del mono, pox de la vaca, pox del Búfalo, pox del Conejo, Ectromelia), el género Leporipoxvirus (Mixoma, Fibroma), el género Avipoxvirus (viruela aviar, otras viruelas aviares), el género Capripoxvirus (pox de la oveja, pox de la cabra), el género Suipoxvirus (pox del cerdo), el género Parapoxvirus (virus de la dermatitis postular contagiosa, pseudopox de la vaca, virus de la estomatitis postular bovina); la familia Iridoviridae (virus de la fiebre porcina africana, virus 2 y 3 de la rana, virus de la linfocistis del pez); la familia Herpesviridae, incluyendo los alfa-herpesvirus (herpes simple de tipo 1 y 2, varicela-zoster, virus del aborto equino, virus del herpes equino 2 y 3, virus de la pseudorrabia, virus de la queratoconjuntivitis bovina infecciosa, virus de rinotraqueitis bovina infecciosa, virus de la rinotraqueitis felina, virus de la laringotraqueitis infecciosa), los beta-herpesvirus (citomegalovirus humano y citomegalovirus del cerdo, monos y roedores), gamma-herpesvirus (virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la enfermedad de Marek, herpes saimiri, herpesvirus ateles, herpesvirus sylvilagus, virus del herpes de la cobaya, virus del tumor de Lucke); la familia Adenoviridae, incluyendo el género Mastadenovirus (subgrupos humanos A, B, C, D, E y sin agrupar; adenovirus del simio (al menos 23 serotipos), hepatitis canina infecciosa y adenovirus del ganado, cerdos, ovejas, ranas y muchas otras especies), el género Aviadenovirus (adenovirus aviar) y adenovirus no cultivables; la familia de Papoviridae, incluyendo el género Papillomavirus (virus del papiloma humano, virus del papiloma bovino, virus del papiloma del conejo Shope y diversos virus de papiloma patógenos de otras especies), el género Polyomavirus (poliomavirus, agente vacuolizante del simio (SV-40), agente vacuolizante del Conejo (RKV), virus K, virus BK, virus JC y otros virus de polioma de primates tales como el virus del papiloma Linfotrófico); la familia Parvoviridae incluyendo el género de virus adenoasociados, el género Parvovirus (virus de panleucopenia felina, parvovirus bovino, parvovirus canino, virus de la enfermedad del visón Aleutiano, etc.). Finalmente, los virus de ADN pueden incluir virus que no encajan en las familias anteriores tales como el virus del Kuru y de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y agentes neuropáticos infecciosos crónicos.

Las infecciones o enfermedades bacterianas que pueden tratarse mediante los usos desvelados en el presente documento están producidas por bacterias que incluyen, pero sin limitación, bacterias que tienen una fase intracelular en su ciclo de vida, tales como micobacterias (por ejemplo, *Mycobacteria tuberculosis*, *M bovis*, *M avium*, *M leprae* o *M africanum*), rickettsia, micoplasma, clamidia y legionela. Otros ejemplos de infecciones bacterianas contempladas incluyen, pero sin limitación, infecciones producidas por bacilos Gram positivos (por ejemplo, *Listeria*, *Bacillus* tales como *Bacillus anthracis*, especies de *Erysipelothrix*), bacilos Gram negativos (por ejemplo, *Bartonella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Francisella*, *Hemophilus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Vibrio*, y especies de *Yersinia*), bacterias espiroquetas (por ejemplo, especies de *Borrelia* que incluyen *Borrelia burgdorferi* que produce la enfermedad de Lyme), bacterias anaerobias (por ejemplo, especies de *Actinomyces* y *Clostridium*), bacterias cocales Gram positivas y negativas, especies de *Enterococcus*, especies de *Streptococcus*, especies de *Pneumococcus*, especies de *Staphylococcus*,

especies de *Neisseria*. Los ejemplos específicos de bacterias infecciosas incluyen, pero sin limitación: *Helicobacter pylori*, *Borelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacteria tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *Mkansasii*, *M. gordonae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* de Grupo A), *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* de Grupo B), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasturella multocida*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, *Leptospira*, *Rickettsia* y *Actinomyces israelii*.

Las enfermedades fúngicas que pueden tratarse por los procedimientos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aspergilosis, coccidiosis, esporotricosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, cigomicosis y candidiasis.

Las enfermedades parasitarias que pueden tratarse mediante los usos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, amebiasis, malaria, leishmania, coccidia, giardiasis, criptosporidiosis, toxoplasmosis y tripanosomiasis. También se incluyen infecciones por diversos gusanos tales como, pero sin limitación, ascariasis, anquilostomiasis, tricuriasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, oncocerciasis, filaria y dirofilariasis. También se incluyen infecciones por diversos nematodos tales como, pero sin limitación, esquistosomiasis, paragonimiasis y clonorquiasis. Los parásitos que producen estas enfermedades pueden clasificarse basándose en si son intracelulares o extracelulares. Un "parásito intracelular", como se usa en el presente documento, es un parásito cuyo ciclo de vida completo es intracelular. Los ejemplos de parásitos intracelulares humanos incluyen *Leishmania spp.*, *Plasmodium spp.*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia spp.* y *Trichinella spiralis*. Un "parásito extracelular", como se usa en el presente documento, es un parásito cuyo ciclo de vida completo es extracelular. Los parásitos extracelulares que pueden infectar a seres humanos incluyen *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Naegleria* y *Acanthamoeba* así como la mayoría de los helmintos. Otra clase de parásitos más, se define por ser principalmente extracelular pero con una existencia intracelular obligada en una fase crítica de su ciclo de vida. Dichos parásitos se denominan, en el presente documento, "parásitos intracelulares obligados". Estos parásitos pueden existir la mayor parte de su vida o solamente una pequeña parte de su vida en un entorno extracelular, pero todos tienen al menos una etapa intracelular obligada en su ciclo de vida. Esta última categoría de parásitos incluyen *Trypanosoma rhodesiense* and *Trypanosoma gambiense*, *Isospora spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Eimeria spp.*, *Neospora spp.*, *Sarcocystis spp.* y *Schistosoma spp.*

Alérgenos

La divulgación incluye el uso de la reducción o inhibición de reacciones alérgicas contra un alérgeno en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto inmunomodulador desvelado en el presente documento antes de la exposición del sujeto a un alérgeno. Opcionalmente, además de la administración antes de la exposición a un alérgeno, puede administrarse un compuesto inmunomodulador durante y/o después de la exposición del sujeto a un alérgeno. Se contempla que cualquiera de los tipos de exposición a alérgenos que incluyen, pero sin limitación, la exposición del sujeto a alérgenos de origen natural, la exposición por la ingesta de alimento y la exposición a través de la administración de vacunas de la alergia, se incluyen mediante los usos descritos en el presente documento.

Los ejemplos de alérgenos (por ejemplo, de origen natural o los contenidos en vacunas contra alergias), incluyen, pero sin limitación, alérgenos de:

ácaros tales como, pero sin limitación, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Acarus siro*, *Blomia tropicalis*, *Chortoglyphus arcuatus*, *Euroglyphus maynei*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Glyphagus demesticus*;

venenos tales como, pero sin limitación, *Bombus spp.*, *Vespa crabro*, *Apis mellifera*, *Dolichovespula spp.*, *Polistes spp.*, *Vespula spp.*, *Dolichovespula maculata* y *Dolichovespula arenaria*;

insectos tales como, pero sin limitación, *Camponotus pennsylvanicus*, *Solenopsis invicta*, *Solenopsis richteri*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Tebanus spp.*, *Musca domestica*, *Ephemeroptera spp.*, *Culicidae sp.* y *Heterocera spp.*;

epitelios, caspa, pelo y plumas tales como, pero sin limitación, *Serinus canaria*, *Felis catus (domesticus)*, *Bos taurus*, *Gallus gallus (domesticus)*, *Canis familiaris*, *Anas platyrhynchos*, *Meriones unguiculatus*, *Capra hircus*, *Anser domesticus*, *Cavia porcellus (cobaya)*, *Mesocricetus auratus*, *Sus scrofa*, *Equus caballus*, *Mus musculus*, *Psittacidae*, *Columba fasciata*, *Oryctolagus cuniculus*, *Rattus norvegicus* y *Ovis aries*;

hongos tales como, pero sin limitación, *Cephalosporium acremonium*, *Alternaria tenuis*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus versicolor*, *Aureobasidium pullulans (Pullularia pullulans)*, *Drechslera sorokiniana*, *Helminthosporium sativum*, *Botrytis cinerea*, *Candida albicans*, *Chaetomium globosum*, *Cladosporium herbarum*, *Cladosporium*

5 *sphaerospermum (Homodendrum hordei), Drechslera spicifera (Curvularia spicifera), Epicoccum nigrum (Epicoccum purpurascens), Epidermophyton floccosum, Fusarium moniliforme, Fusarium solani, Geotrichum candidum, Gliocladium viride, Helminthosporium solani, Microsporum canis, Mucor circinelloides f. circinelloides, Mucor circinelloides f. lusitanicus, Mucor plumbeus, Mycogone perniciosa, Neurospora intermedia, Nigrospora oryzae, Paecilomyces variotii, Penicillium brevi-compactum, Penicillium camembertii, Penicillium chrysogenum, Penicillium digitatum, Penicillium expansum, Penicillium notatum, Penicillium roquefortii, Phomabetae, Phoma herbarum, Rhizopus oryzae, Rhizopus stolonifer, Rhodotorula mucilaginosa, Saccharomyces cerevisiae, Scopulariopsis brevicaulis, Serpula lacrymans, Setosphaeria rostrata, Stemphylium botryosum, Stemphylium solani, Trichoderma harzianum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum y Trichothecium roseum;*

10 tizones tales como, pero sin limitación, *Ustilago nuda, Ustilago cynodontis, Ustilago maydis, Sporisorium cruentum, Ustilago avenae y Ustilago tritici;*

15 hierbas tales como, pero sin limitación, *Paspalum notatum, Cynodon dactylon, Poa compressa, Bromus inermis Phalaris arundinacea, Zea mays, Elytrigia repens (Agropyron repens), Sorghum halepense, Poa pratensis, Festuca pratensis (elatior), Avena sativa, Dactylis glomerata, Agrostis gigantea (alba), Secale cereale, Leymus (Elymus) condensatus, Lolium perenne ssp. multiflorum, Lolium perenne, Anthoxanthum odoratum, Phleum pratense, Holcus lanatus, Triticum aestivum y Elymus (Agropyron) smithii;*

20 malezas tales como, pero sin limitación, *Atriplex polycarpa, Baccharis halimifolia, Baccharis sarothroides, Hymenoclea salsola, Amaranthus hybridus, Xanthium strumarium (común), Rumex crispus, Eupathium capillifolium, Solidago spp., Amaranthus tuberculatus (Acnida tamariscina), Allenrolfea occidentalis, Chenopodium botrys, Kochia scoparia, Chenopodium album, Iva xanthifolia, Iva angustifolia, Chenopodium ambrosioides, Artemisia vulgaris, Artemisia ludoviciana, Urtica dioica, Amaranthus spinosus, Plantago lanceolata, Iva axillaris, Atriplex lentiformis, Ambrosia dumosa, Ambrosia acanthicarpa, Ambrosia trifida, Ambrosia artemisiifolia, Ambrosia confertiflora, Ambrosia bidentata, Ambrosia psilostachya, Salsola kali (pestifer), Artemisia californica, Artemisia frigida, Artemisia tridentata, Atriplex wrightii, Atriplex confertifolia y Artemisia annua;*

30 árboles tales como, pero sin limitación, *Acacia spp., Alnus glutinosa, Alnus rubra, Alnus incana ssp. rugosa, Alnus rhombifolia, Fraxinus velutina, Fraxinus pennsylvanica, Fraxinus latifolia, Fraxinus americana, Populus tremuloides, Myrica cerifera, Fagus grandifolia (americana), Casuarina equisetifolia, Betula lenta, Betula pendula, Betula nigra, Betula occidentalis (fontinalis), Betula populifolia, Acer negundo, Cryptomeria japonica, Juniperus ashei (sabinoidea), Juniperus virginiana, Tamarix gallica, Populus balsamifera ssp. trichocarpa, Populus deltoides, Populus fremontii, Populus wislizeni, Populus monilifera (sargentii), Cupressus arizonica, Taxodium distichum, Cupressus sempervirens, Ulmus americana, Ulmus crassifolia, Ulmus pumila, Eucalyptus globulus, Celtis occidentalis, Corylus americana, Corylus avellana, Carya ovata, Carya laciniosa, Carya alba, Juniferus monosperma, Juniperus princhotii, Juniperus scopulorum, Juniperus occidentalis, Robinia pseudoacacia, Mangifera indica, Acer macrophyllum, Acer rubrum, Acer saccharum, Melaleuca quinquenervia (leucadendron), Prosopis glandulosa (juliflora), Broussonetia papyrifera, Morus rubra, Morus alba, Quercus gambelii, Quercus velutina, Quercus macrocarpa, Quercus kelloggii, Quercus agrifolia, Quercus lobata, Quercus ilex, Quercus stellata, Quercus rubra, Quercus dumosa, Quercus virginiana, Quercus nigra, Quercus garryana, Quercus alba, Olea europaea, Elaeagnus angustifolia, Citrus sinensis, Arecastrum romanzoffianum (Cocos plumosa), Carya illinoensis, Schinus molle, Schinus terebinthifolius, Pinus taeda, Pinus strobus, Pinus palustris, Pinus ponderosa, Pinus elliotii, Pinus virginiana, Pinus monticola, Pinus echinata, Populus nigra, Populus alba, Ligustrum vulgare, Liquidambar styraciflua, Platanus occidentalis, Platanus orientalis, Platanus racemosa, Platanus acerifolia, Juglans nigra, Juglans californica, Juglans regia, Salix lasiolepis, Salix nigra, and Salix discolor;*

45 flores tales como, pero sin limitación, *Chrysanthemum leucanthemum, Taraxacum officinale y Helianthus annuus;*

plantas agrícolas tales como, pero sin limitación, *Medicago sativa, Ricinus communis, Trifolium pratense, Brassica spp., y Beta vulgaris;*

50 alimentos procedentes de plantas tales como, pero sin limitación, *Prunus dulcis, Malus pumila, Prunus armeniaca, Musapadisiaca (sapiantum), Hordeum vulgare, Phaseolus lunatus, Phaseolus vulgaris, Phaseolus sp., Phaseolus sp., Phaseolus vulgaris, Rubus allegheniensis, Vaccinium sp., Brassica oleracea var. botrytis, Fagopyrum esculentum, Brassica oleracea var. capitata, Theobroma cacao, Cucumis melo, Daucus carota, Brassica oleracea var. botrytis, Apium graveolens var. dulce, Prunus sp., Cinnamomum verum, Coffea arabic, Zea mays, Vaccinium macrocarpon, Cucumis sativus, Allium sativum, Zingiber officinale, Vitis sp., Citrus paradisi, Humulus lupulus, Citrus limon, Lactuca sativa, Agaricus campestris, Brassica sp., Myristica fragrans, Avena sativa, Olea europaea, Allium cepa var. cepa, Citrus sinensis, Vigna unguiculata, Pisum sativum, Prunus persica, Pyrus communis, Piper nigrum, Capsicum annuum var. annuum, Ananas comosus, Ipomoea batatas, Solanum tuberosum, Rubus idaeus var. idaeus, Oryza sativa, Secale cereale, Sesamum orientale (indicum),*

Glycine max, Spinacia oleracea, Cucurbita pepo var. melopepo, Fragaria chiloensis, Lycopersicon esculentum (lycopersicum), Brassica rapa var. rapa, Vanilla planifolia, Citrullus lanatus var. lanatus y Triticum aestivum;

peces y crustáceos tales como, pero sin limitación, *Micropterus sp., Ictalurus punctatus, Mercenaria mercenaria, Gadus morhua, Callinectes sapidus, Platichthys sp., Hippoglossus sp., Homarus americanus, Scomber scombrus, Crassostrea virginica, Sebastes marinus, Salmo salar, Clupeiformes, Pecten magellanicus, Penaeus sp., Salvelinus sp. y Thunnus. sp.;*

alimentos procedentes de animales tales como, pero sin limitación, *Bos taurus, Ovis aries y Sus scrofa;*

productos procedentes de aves de corral tales como, pero sin limitación, productos del pollo (*Gallus gallus*) y productos del pavo (*Meleagris gallopavo*);

10 productos lácteos tales como, pero sin limitación, caseína bovina y leche de vaca;

frutos secos tales como, pero sin limitación, *Bertholletia excelsa, Anacardium occidentale, Cocos nucifera, Corylus americana, Arachis hypogaea, Carya illinoensis, Juglans nigra y Juglans regia;*

alérgenos misceláneos tales como, pero sin limitación, los de los *Gossypium hirsutum, Linum usitatissimum, Acaia senegal, Sterculia urens, Astragalus gummifer, Ceiba pentandra, Iris germanica var. florentina, Chrysanthemum cinerariifolium, Bombyx mori y Nicotiana tabacum;*

15 polvos tales como, pero sin limitación, polvo del grano de cebada, polvo del grano de maíz, polvo doméstico, polvo de los colchones, polvo del grano de avena, polvo de grano de trigo y polvo de tapicería.

Compuestos Inmunomoduladores

20 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, las expresiones “compuestos inmunomoduladores” e “IMiD®” (Celgene Corporation) incluyen determinadas moléculas orgánicas pequeñas que inhiben la producción de TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-6, MIP-1 α , MCP-1, GM-CSF, G-CSF y COX-2 en monocitos inducida por LPS. A continuación se describen los compuestos inmunomoduladores específicos.

25 El TNF- α es una citocina inflamatoria producida por macrófagos y monocitos durante inflamación aguda. El TNF- α es responsable de un variado intervalo de acontecimientos de señalización dentro las células. Sin limitarse a ninguna teoría particular, uno de los efectos biológicos que ejerce el compuesto de la presente invención es la reducción de la producción de TNF- α en células mieloides. El compuesto de la presente invención puede potenciar la degeneración de ARNm en TNF- α .

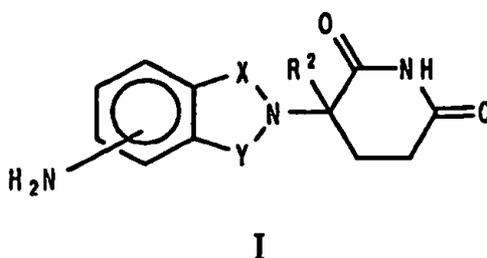
30 Adicionalmente, sin limitarse a ninguna teoría, el compuesto usado en la presente invención también puede ser un potente coestimulador de linfocitos T y aumentar drásticamente la proliferación celular de una manera dependiente de la dosis. El compuesto de la invención también puede tener un mayor efecto coestimulador en el subconjunto de linfocitos T CD8+ que en el subconjunto de linfocitos T CD4+. Además, el compuesto tiene preferentemente propiedades antiinflamatorias contra respuestas celulares mieloides, aunque coestimula de manera eficaz a los linfocitos T para producir mayores cantidades de IL-2, IFN- γ y para potenciar la proliferación de linfocitos T y la actividad citotóxica de linfocitos T CD8+. Adicionalmente, sin limitarse a ninguna teoría particular, el compuesto
35 usado en la presente invención puede actuar tanto indirectamente a través de la activación de citocinas como directamente en linfocitos citolíticos naturales (“NK” -Natural Killer- en idioma inglés) y linfocitos T citolíticos naturales (“NKT”) y aumentar la capacidad de los linfocitos citolíticos naturales NK para producir citocinas beneficiosas tales como, pero sin limitación, IFN- γ y para potenciar la actividad citotóxica de los linfocitos NK y TNK.

40 Los ejemplos específicos de compuestos inmunomoduladores incluyen derivados ciano y carboxi de estirenos sustituidos tales como los descritos en la patente de Estados Unidos Nº 5.929.117; 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluoropiperidin-3-il)isoindolinas y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluoropiperidin-3-il)isoindolinas, tales como las descritas en las patentes de Estados Unidos Nº 5.874.448 y 5.955.476; las 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas tetra sustituidas descritas en la patente de Estados Unidos Nº 5.798.368; 1-oxo y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolinas (por ejemplo, derivados de 4-metil de talidomida), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)ftalimidias sustituidas y 2-
45 (2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindoles sustituidos, que incluyen pero sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.635.517, 6.281.230, 6.316.471, 6.403.613, 6.476.052 y 6.555.554; 1-oxo y 1,3-dioxoisoindolinas sustituidas en la posición 4 ó 5 del anillo de indolina (por ejemplo, ácido 4-(4-amino-1,3-dioxoisoindolina-2-il)-4-carbamoilbutanoico) descritas en la Patente de Estados Unidos Nº 6.380.239; isoindolina-1-ona e isoindolina-1,3-diona sustituida en la posición 2 con 2,6-dioxo-3-hidroxipiperidin-5-ilo (por ejemplo 2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-5-fluoropiperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1-ona) descrito en la Patente de Estados Unidos Nº
50 6.458.810; una clase de amidas cíclicas no polipeptídicas desveladas en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.698.579 y 5.877.200; y compuestos isoindol-imida, tales como los descritos en la publicación de Patente de Estados Unidos Nº. 2003/0045552 publicada el 6 de marzo de 2003, publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2003/0096841 publicada el 22 de mayo de 2003, y la Solicitud Internacional Nº PCT/US01/50401 (Publicación

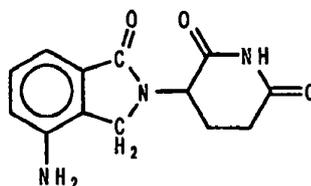
International N° WO 02/059106). Los compuestos inmunomoduladores no incluyen talidomida.

Diversos compuestos inmunomoduladores desvelados en el presente documento contienen uno o más centros quirales y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros o mezclas de diastereómeros. La divulgación incluye el uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos, así como el uso de mezclas de estas formas. Por ejemplo, pueden usarse mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto inmunomodulador particular en los usos y composiciones desveladas en este documento. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse usando técnicas convencionales, tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véase, por ejemplo, Jacques, J., y col., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y col., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

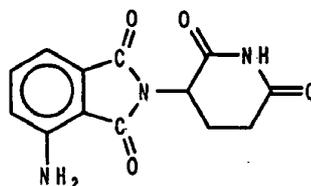
Los compuestos inmunomoduladores preferidos desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, 1-oxo y 1,3 dioxo- 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolinas sustituidas con amino en el anillo benzo como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.635.517 que se incorpora en este documento por referencia. Estos compuestos tienen la estructura I:



en la que uno de X e Y es C=O, el otro de X e Y es C=O o CH₂ y R² es hidrógeno o alquilo inferior, en particular metilo. Los compuestos inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación:

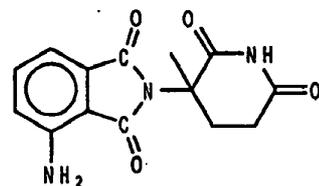


20 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina;



1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina;

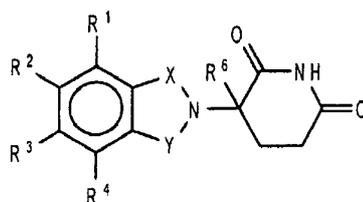
y



1,3-dioxo-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindol e isómeros ópticamente puros de los mismos. Los compuestos pueden obtenerse a través de procedimientos sintéticos convencionales (véase por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.635.517). Los compuestos también están disponibles en Celgene Corporation, Warren, NJ.

5 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "ópticamente puro" se refiere a una composición que comprende un isómero óptico de un compuesto y está sustancialmente libre de otros isómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición ópticamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición ópticamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto ópticamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros enantiómeros del compuesto, más preferentemente mayor de aproximadamente el 90% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros enantiómeros del compuesto, incluso más preferentemente mayor de aproximadamente el 95% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros enantiómeros del compuesto, más preferentemente mayor de aproximadamente el 97% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros enantiómeros del compuesto y lo más preferible mayor de aproximadamente el 99% en peso de un enantiómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1% en peso de los otros enantiómeros del compuesto.

20 Otros compuestos inmunomoduladores específicos pertenecen a una clase de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)ftalimidias sustituidas y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindoles sustituidos, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos N° 6.281.230; 6.316.471; 6.335.349; y 6.476.052 y la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US97/13375 (Publicación Internacional N° WO 98/03502). Los compuestos representativos son de fórmula:



en la que:

uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH₂;

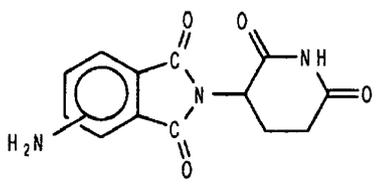
25 (i) cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los otros, es halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o (ii) uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -NHR⁵ y los restantes de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

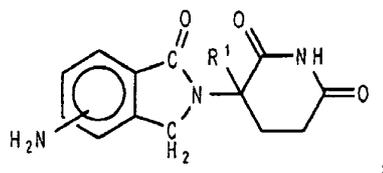
R⁶ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo o halo;

30 con la condición de que R⁶ sea distinto de hidrógeno si X e Y son C=O y (i) cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es flúor o (ii) uno de R¹, R², R³ o R⁴ es amino.

Los compuestos representativos de esta clase son de fórmulas:

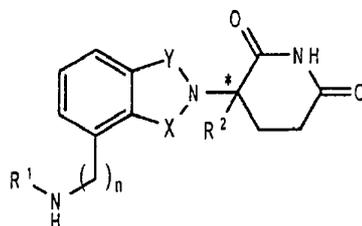


y



en la que R^1 es hidrógeno o metilo. En una realización separada, la invención incluye el uso de formas enantioméricamente puras (por ejemplo, enantiómeros ópticamente puros (R) o (S)) de estos compuestos.

- 5 Otros compuestos inmunomoduladores específicos pertenecen a una clase de isoindol-imidas desvelada en las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US 2003/0096841 y US 2003/0045552 y la Solicitud Internacional N° PCT/US01/50401 (Publicación Internacional N° WO 02/059106). Los compuestos representativos son de fórmula II:



II

- 10 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, clatratos, enantiómeros, diastereómeros, racematos y mezclas de estereoisómeros de los mismos, en los que:

uno de X e Y es C=O y el otro es CH₂ o C=O;

- 15 R^1 es H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), bencilo, arilo, alquil (C₀-C₄)-heterocicloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₀-C₄)-heteroarilo (C₂-C₅), C(O)R³, C(S)R³, C(O)OR⁴, alquil (C₁-C₈)-N(R⁶)₂, alquil (C₁-C₈)-OR⁵, alquil (C₁-C₈)-C(O)OR⁵, C(O)NHR³, C(S)NHR³, C(O)NR³R³, C(S)NR³R³ o alquil (C₁-C₈)-O(CO)R⁵;

R^2 es H, F, bencilo, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈);

R^3 y R^3 son independientemente alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), bencilo, arilo, alquil (C₀-C₄)-heterocicloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₀-C₄)-heteroarilo (C₂-C₅), alquil (C₀-C₈)-N(R⁶)₂, alquil (C₁-C₈)-OR⁵, alquil (C₁-C₈)-C(O)OR⁵, alquil (C₁-C₈)-O(CO)R⁵ o C(O)OR⁵;

- 20 R^4 es alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alquil (C₁-C₄)-OR⁵, bencilo, arilo, alquil (C₀-C₄)-heterocicloalquilo (C₁-C₆) o alquil (C₀-C₄)-heteroarilo (C₂-C₅);

R^5 es alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), bencilo, arilo o heteroarilo (C₂-C₅);

- 25 cada aparición de R^6 es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), bencilo, arilo, heteroarilo (C₂-C₅) o alquil (C₀-C₈)-C(O)O-R⁵ o los grupos R^6 pueden unirse para formar un grupo heterocicloalquilo;

n es 0 ó 1; y

* representa un centro de carbono quiral.

- 30 En los compuestos específicos de fórmula II, cuando n es 0 entonces R^1 es cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), bencilo, arilo, alquil (C₀-C₄)-heterocicloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₀-C₄)-heteroarilo (C₂-C₅), C(O)R³, C(O)OR⁴, alquil (C₁-C₈)-N(R⁶)₂, alquil (C₁-C₈)-OR⁵, alquil (C₁-C₈)-C(O)OR⁵, C(S)NHR³ o alquil (C₁-C₈)-O(CO)R⁵;

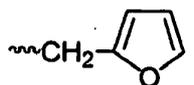
R^2 es H o alquilo (C₁-C₈); y

R³ es alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), bencilo, arilo, alquil (C₀-C₄)-heterocicloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₀-C₄)-heteroarilo (C₂-C₅), alquil (C₅-C₈)-N(R⁶), alquil (C₀-C₈)-NH-C(O)OR⁵; alquil (C₁-C₈)-OR⁵, alquil (C₁-C₈)-C(O)OR⁵, alquil (C₁-C₈)-O(CO)R⁵ o C(O)OR⁵; y las otras variables tienen las mismas definiciones.

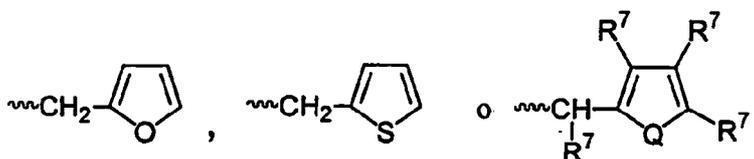
5 En otros compuestos específicos de fórmula II, R² es H o alquilo (C₁-C₄).

En otros compuestos de fórmula II, R¹ es alquilo (C₁-C₅) o bencilo.

En otros compuestos específicos de fórmula II, R¹ es H, alquilo (C₁-C₈), bencilo, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃ o



En otra realización de los compuestos de fórmula II, R¹ es



10 en la que Q es O o S y cada aparición de R⁷ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), bencilo, arilo, halógeno, alquil (C₀-C₄)-heterocicloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₀-C₄)-heteroarilo (C₂-C₅), alquil (C₀-C₈)-N(R⁶)₂, alquil (C₁-C₈)-OR⁵, alquil (C₁-C₈)-C(O)OR⁵, alquil (C₁-C₈)-O(CO)R⁵ o C(O)OR⁵ o apariciones adyacentes de R⁷ pueden tomarse juntas para formar un anillo de alquilo o arilo bicíclico.

15 En otros compuestos específicos de fórmula II, R¹ es C(O)R³.

En otros compuestos específicos de fórmula II, R³ es alquil (C₀-C₄)-heteroarilo (C₂-C₅), alquilo (C₁-C₈), arilo o alquil (C₀-C₄)-OR⁵.

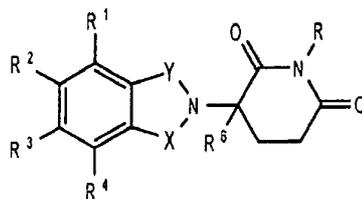
En otros compuestos específicos de fórmula II, heteroarilo es piridilo, furilo o tienilo.

En otros compuestos específicos de fórmula II, R¹ es C(O)OR⁴.

20 En otros compuestos específicos de fórmula II, el H de C(O)NHC(O) puede reemplazarse con alquilo (C₁-C₄), arilo, o bencilo.

Los ejemplos adicionales de los compuestos en esta clase incluyen, pero sin limitación: [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-ilmetil]-amida; éster *terc*-butílico del ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-ilmetil)-carbámico; 4-(aminometil)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona; 25 *N*-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-ilmetil)-acetamida; *N*-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}ciclopropil-carboxamida; 2-cloro-*N*-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}acetamida; *N*-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)-3-piridilcarboxamida; 3-{1-oxo-4-(bencilamino)isoindolin-2-il}piperidin-2,6-diona; 2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-4-(bencilamino)isoindolina-1,3-diona; *N*-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}propanamida; *N*-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}-3-piridilcarboxamida; 30 *N*-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}heptanamida; *N*-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}-2-furilcarboxamida; {*N*-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}acetato de etilo; *N*-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)pentanamida; *N*-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)-2-tienilcarboxamida; *N*-{[2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil}(butilamino)carboxamida; *N*-{[2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil}(octilamino)carboxamida; y 35 *N*-{[2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil}(bencilamino)carboxamida.

Otros compuestos inmunomoduladores específicos pertenecen a una clase de isoindol-imidas desveladas en las Solicitudes de Publicación de Patente N° US 2002/0045643, Publicación Internacional N° WO 98/54170 y la Patente de Estados Unidos N° 6.395.754. Los compuestos representativos son de fórmula III:



III

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, clatratos, enantiómeros, diastereómeros, racematos y mezclas de estereoisómeros de los mismos, en los que:

uno de X e Y es C=O y el otro es CH₂ o C=O;

5 R es H o CH₂OCOR';

(i) cada uno de R¹, R², R³ ó R⁴, independientemente de los demás, es halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o (ii) uno de R¹, R², R³ o R⁴ es nitro o -NHR⁵ y los restantes R¹, R², R³ o R⁴ son hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 carbonos

10 R⁶ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, benzo, cloro o flúor;

R' es R⁷-CHR¹⁰-N(R⁸R⁹);

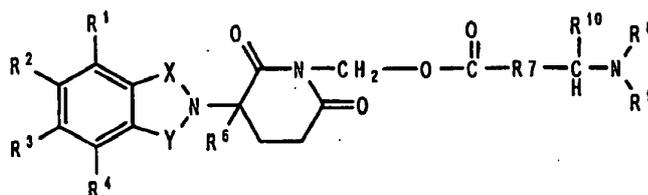
R⁷ es m-fenileno o p-fenileno o -(C_nH_{2n})- en el que n tiene un valor de 0 a 4;

15 cada uno de R⁸ y R⁹ tomado independientemente del otro es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o R⁸ y R⁹ tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂- en el que X¹ es -O-, -S- o -NH-;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o fenilo; y

* representa un centro de carbono quiral.

Otro compuestos representativos son de fórmula:



20 en la que:

uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH₂;

(i) cada uno de R¹, R², R³ o R⁴, independientemente de los otros, es halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o (ii) uno de R¹, R², R³ y R⁴ es NHR⁵ y los restantes de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno;

25 R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R⁶ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, benzo, cloro o flúor;

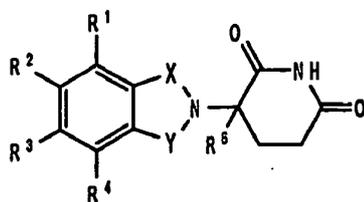
R⁷ es m-fenileno o p-fenileno o -(C_nH_{2n})- en el que n tiene un valor de 0 a 4;

cada uno de R⁸ y R⁹ tomado independientemente del otro es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o R⁸ y R⁹ tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂- en

el que X^1 es -O-, -S- o -NH-; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o fenilo.

Otros compuestos representativos son de fórmula:



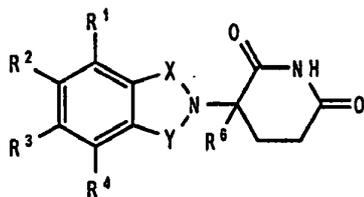
5 en la que

uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH_2 ;

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientemente de los demás, es halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o (ii) uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es nitro o amino protegido y los restantes de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno; y

10 R^6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, benzo, cloro o flúor.

Otros compuestos representativos son de fórmula:



en la que:

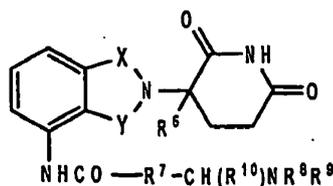
uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH_2 ;

15 (i) cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientemente de los demás, es halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o (ii) uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es -NHR⁵ y los restantes de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o $CO-R^7-CH(R^{10})NR^8R^9$ en el que cada uno de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es como se define en el presente documento; y

20 R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, benzo, cloro o flúor.

Los ejemplos específicos de los compuestos son de fórmula:



en la que:

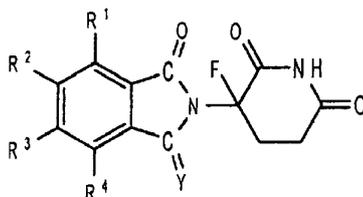
uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH_2 ;

25 R^6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, cloro o flúor;

R^7 es m-fenileno, p-fenileno o $-(C_nH_{2n})-$ en el que n tiene un valor de 0 a 4; cada uno de R^8 y R^9 tomados independientemente del otro es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o R^8 y R^9 tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o $-CH_2CH_2X^1CH_2CH_2-$ en el que X^1 es $-O-$, $-S-$ o $-NH-$; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o fenilo.

- 5 Otros compuestos inmunomoduladores específicos incluyen, pero sin limitación, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluoropiperidin-3-il)isoindolinas y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluoropiperidin-3-il)isoindolinas, tales como las descritas en las patentes de Estados Unidos N° 5.874.448 y 5.955.476. Los compuestos representativos son de fórmula:

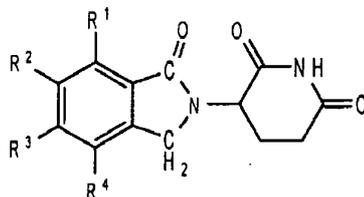


en la que:

- 10 Y es oxígeno o H^2 y

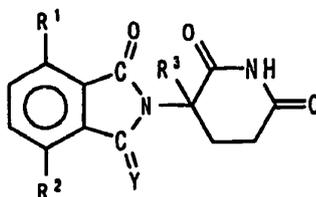
cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientemente de los demás, es hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o amino.

- 15 Otros compuestos inmunomoduladores específicos incluyen, pero sin limitación, las 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas tetra sustituidas descritas en la patente de Estados Unidos N° 5.798.368. Los compuestos son de fórmula:



en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientemente de los otros, es halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

- 20 Otros compuestos inmunomoduladores específicos incluyen, pero sin limitación, 1-oxo y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolinas desvelados en la patente de Estados Unidos 6.403.613. Los compuestos representativos son de fórmula:

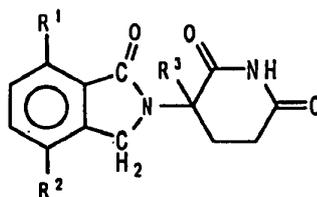


en la que

Y es oxígeno o H_2 ,

- 25 uno primero de R^1 y R^2 es halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, ciano o carbamoilo, el segundo de R^1 y R^2 , independientemente del primero, es hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, ciano o carbamoilo y R^3 es hidrógeno, alquilo o bencilo.

Los ejemplos específicos de los compuestos son de fórmula:



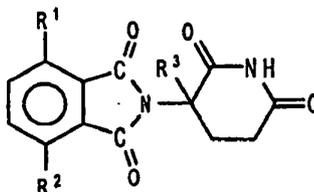
en la que

uno primero de R^1 y R^2 es halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino en los que cada alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o carbamoilo;

- 5 el segundo de R^1 y R^2 , independientemente del primero, es hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino en el que alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o carbamoilo; y

R^3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metilisoindolina.

- 10 Otros compuestos representativos son de fórmula:



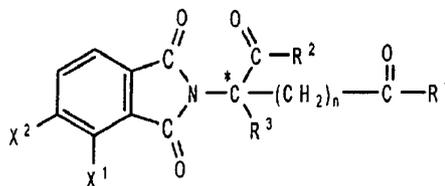
en la que:

uno primero de R^1 y R^2 es halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o carbamoilo;

- 15 el segundo de R^1 y R^2 , independientemente del primero, es hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino en que alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o carbamoilo; y

R^3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo.

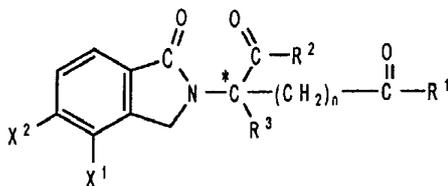
- 20 Otros compuestos inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, 1-oxo y 1,3-dioxoisoindolinas sustituidas en la posición 4 ó 5 del anillo de indolina descritas en la patente de Estados Unidos N° 6.380.239 y la solicitud de Estados Unidos relacionada N° 10/900.270, presentada el 28 de julio de 2004. Los compuestos representativos son de fórmula:



- 25 en la que el átomo de carbono designado C^* constituye un centro de quiralidad (cuando n no es cero y R^1 no es el mismo que R^2); uno de X^1 y X^2 es amino, nitro, alquilo de uno a seis carbonos o $NH-Z$ y el otro de X^1 o X^2 es hidrógeno; cada uno de R^1 y R^2 independiente del otro, es hidroxilo o $NH-Z$; R^3 es hidrógeno, alquilo de uno a seis carbonos, halo o haloalquilo;

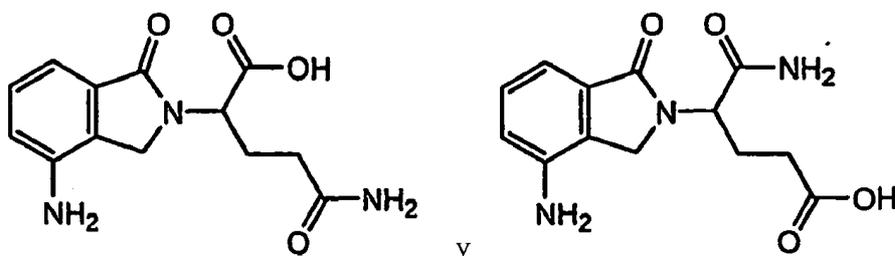
- 30 Z es hidrógeno, arilo, alquilo de uno a seis carbonos, formilo o acilo de uno a seis carbonos; y n tiene un valor de 0, 1 ó 2; con la condición de que si X^1 es amino y n es 1 ó 2, entonces ninguno de R^1 y R^2 es hidroxilo; y las sales de los mismos.

Los compuestos representativos de fórmula:

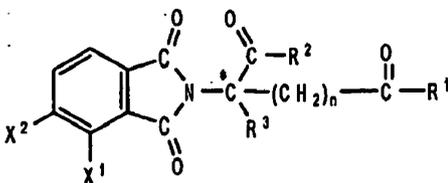


- 5 en el que el átomo de carbono designado C* constituye un centro de quiralidad cuando n no es cero y R¹ no es R²; uno de X¹ y X² es amino, nitro, alquilo de uno a seis carbonos o NH-Z y el otro de X¹ o X² es hidrógeno; cada uno de R¹ y R² independiente del otro, es hidroxilo o NH-Z; R³ es alquilo de uno a seis carbonos, halo o hidrógeno; Z es hidrógeno, arilo o un alquilo o acilo de uno a seis carbonos; y n tiene un valor de 0, 1 ó 2.

- 10 Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ácido 2-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico y ácido 4-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico, que tienen las siguientes estructuras, respectivamente y sales, solvatos, profármacos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

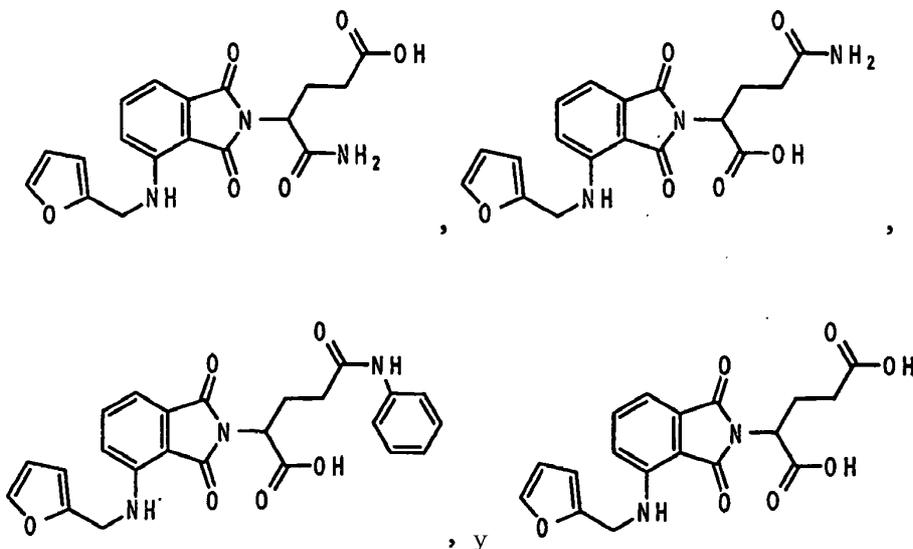


Otros compuestos representativos son de fórmula:

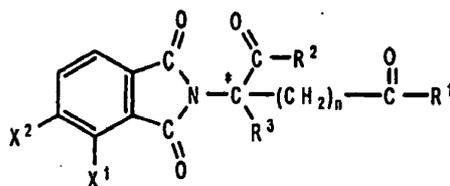


- 15 en la que el átomo designado C* constituye un centro de quiralidad cuando n no es cero y R¹ no es cero R²; uno de X¹ y X² es amino, nitro, alquilo de uno a seis carbonos o NH-Z y el otro de X¹ o X² es hidrógeno; cada uno de R¹ y R² independiente del otro, es hidroxilo o NH-Z; R³ es alquilo de uno a seis carbonos, halo o hidrógeno; Z es hidrógeno, arilo o un alquilo o acilo de uno a seis carbonos; y n tiene un valor de 0, 1 ó 2; y las sales de los mismos.

- 20 Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ácido 4-carbamoil-4-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico, ácido 4-carbamoil-2-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-butírico, ácido 2-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-4-fenilcarbamoil-butírico y ácido 2-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-pentanodioico, que tienen las siguientes estructuras, respectivamente y sales, solvatos, profármacos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Otros ejemplos específicos de los compuestos son de fórmula:



5 en la que:

uno de X^1 y X^2 es nitro o $NH-Z$ y el otro de X^1 o X^2 es hidrógeno;

cada uno de R^1 y R^2 , independiente del otro, es hidroxilo o $NH-Z$;

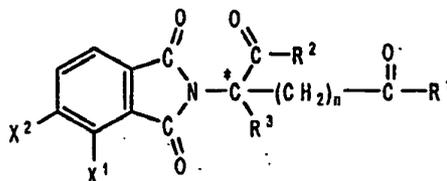
R^3 es alquilo de uno a seis carbonos, halo o hidrógeno;

Z es hidrógeno, fenilo, un acilo de uno a seis carbonos o un alquilo de uno a seis carbonos; y

10 n tiene un valor de 0, 1 ó 2; y

si $-COR^2$ y $-(CH_2)_nCOR^1$ son diferentes, el átomo de carbono designado C^* constituye un centro de quiralidad.

Otros compuestos representativos son de fórmula:



15 en la que:

uno de X^1 y X^2 es alquilo de uno a seis carbonos;

cada uno de R^1 y R^2 , independiente del otro, es hidroxilo o $NH-Z$;

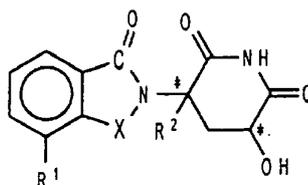
R³ es alquilo de uno a seis carbonos, halo o hidrógeno;

Z es hidrógeno, fenilo, un acilo de uno a seis carbonos o un alquilo de uno a seis carbonos; y

n tiene un valor de 0, 1 ó 2; y

5 si -COR² y -(CH₂)_nCOR¹ son diferentes, el átomo de carbono designado C* constituye un centro de quiralidad.

Otros compuestos inmunomoduladores específicos incluyen, pero sin limitación, isoindolin-1-ona y isoindolin-1,3-diona sustituidos en la posición 2 con 2,6-dioxo-3-hidroxipiperidin-5-ilo descritos en la patente de Estados Unidos N° 6.458.810. Los compuestos representativos son de fórmula:



10 en la que:

los átomos de carbono designados constituyen centros de quiralidad;

X es -C(O)- o -CH₂-;

R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o -NHR³;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o halógeno; y

15 R³ es hidrógeno,

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, halo, amino o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono,

20 fenilo, sin sustituir o sustituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, halo, amino o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

bencilo, sin sustituir o sustituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, halo, amino o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono o -COR⁴ en el que

R⁴ es hidrógeno,

25 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, sin sustituir o sustituido con alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, halo, amino o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono,

fenilo, sin sustituir o sustituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, halo, amino o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, o

30 bencilo, sin sustituir o sustituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, halo, amino o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono.

35 Todos los compuestos descritos pueden adquirirse en el mercado o prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en las patentes o publicaciones de patente desveladas en el presente documento. Adicionalmente, los compuestos óptimamente puros pueden sintetizarse o resolverse asimétricamente usando agentes de resolución conocidos o columnas quirales, así como otras técnicas de química orgánica sintética convencionales.

Los compuestos pueden ser moléculas orgánicas pequeñas que tienen un peso molecular menor de aproximadamente 1.000 g/mol y no son proteínas, péptidos, oligonucleótidos, oligosacáridos u otras macromoléculas.

Debe apreciarse que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a dicha estructura, la estructura representada se acordará más pesada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas continuas o discontinuas, la estructura o parte de la estructura se interpretará como que incluye todos los esteroisómeros de la misma.

5 **Usos para el tratamiento y prevención**

La descripción incluye usos de tratamiento y/o prevención (por ejemplo, tratamiento profiláctico tal como vacunación) de diversos trastornos que usan el régimen de dosificación que implica compuestos inmunomoduladores como se describe en el presente documento.

10 En una realización, la presente invención incluye usos para el tratamiento o prevención del cáncer. Los ejemplos de cáncer que pueden tratarse o prevenirse usando los usos de la presente invención incluyen los descritos anteriormente. En algunas realizaciones, los cánceres a tratar o a prevenir que usan los usos de la presente invención son metastásicos. En otra realización, los cánceres específicos que pueden tratarse o prevenirse mediante los usos de la presente invención son sarcoma, carcinoma, melanoma, linfoma y leucemia.

15 En otra realización, la presente invención incluye usos para la vacunación contra el cáncer reduciendo la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al sujeto el compuesto de la invención antes de la administración de una vacuna contra el cáncer. La presente invención también incluye el uso del compuesto de la invención para potenciar la respuesta inmunitaria en una vacuna contra el cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto el compuesto de la invención antes de la administración de una vacuna contra el cáncer. Los ejemplos de vacunas contra el cáncer que pueden usarse junto
20 con los usos de la presente invención incluyen los indicados en las **Tablas 1-4**. En una realización específica, los cánceres contra los que se realiza la vacunación son sarcoma, carcinoma, melanoma, linfoma y leucemia. En otra realización específica, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de célula dendrítica modificada con antígeno, una vacuna peptídica, una vacuna de célula tumoral completa o una vacuna de vector viral.

25 En otra realización, la presente invención también incluye usos para el tratamiento o prevención de una enfermedad infecciosa. Los ejemplos de enfermedades infecciosas que pueden tratarse o prevenirse usando los usos de la invención se han descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las enfermedades infecciosas que pueden tratarse o prevenirse mediante los usos de la presente invención incluyen las producidas por virus, bacterias, hongos y parásitos.

30 En otra realización, la presente invención incluye usos para la vacunación contra una enfermedad infecciosa reduciendo la inhibición de la respuesta inmunitaria en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al sujeto el compuesto de la invención antes de la administración de una vacuna contra una enfermedad infecciosa. La presente invención también incluye el uso de un compuesto de la invención para potenciar la respuesta inmunitaria de una vacuna contra una enfermedad infecciosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto el compuesto de la invención antes de la administración de la vacuna. Los ejemplos de enfermedades
35 infecciosas contra las que puede vacunarse a un sujeto de acuerdo con los usos de la presente invención se han descrito anteriormente. En una realización específica, las enfermedades infecciosas son las producidas por virus, bacterias, hongos y parásitos. En una realización específica, la vacuna contra una enfermedad infecciosa es la vacuna contra la hepatitis B.

Usos para administración

40 Los usos que se incluyen en la divulgación comprenden administrar a un sujeto (por ejemplo, a un ser humano) uno o más compuestos inmunomoduladores o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, antes de la exposición a o la administración de un inmunógeno o un alérgeno.

Puede usarse cualquier vía de administración. Por ejemplo, un compuesto inmunomodulador puede administrarse por vía oral, parenteral, transdérmica, rectal, sublingual, mucosa o nasal. Además, un compuesto inmunomodulador
45 puede administrarse en una forma de composición farmacéutica y/o forma de dosificación unitaria. Las formas de dosificación adecuadas incluyen, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos (incluyendo comprimidos de disolución rápida y de liberación prolongada), polvos, jarabes, suspensiones orales y soluciones para la administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Rowe y col., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª Ed. (2003). Además, un
50 compuesto inmunomodulador desvelado en el presente documento puede incluirse en un kit, que puede comprender un inmunógeno o un alérgeno, uno o más de otros principios activos y dispositivos e instrucciones para la administración. Con el compuesto inmunomodulador, pueden incluirse otros principios (por ejemplo, inmunógeno, alérgeno y otros principios activos) en la misma formulación o en formulaciones separadas.

55 La cantidad específica del agente dependerá del agente específico usado, del tipo de enfermedad o trastorno a tratar o a controlar y de la cantidad (o cantidades) de un compuesto inmunomodulador desvelado en el presente documento y cualquiera de los agentes adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente. Las

formas de dosificación típicas comprenden un compuesto inmunomodulador o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 150 mg. En particular, las formas de dosificación comprenden un compuesto inmunomodulador o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad de aproximadamente 0,001, 0,01, 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150 ó 200 mg. En una realización particular, una forma de dosificación comprende 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona en una cantidad de aproximadamente 0,001, 0,01, 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 25 ó 50 mg.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye la administración de mezclas racémicas, isómeros- (R) ópticamente puros o isómeros- (S)- ópticamente puros de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona. En una realización específica el 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona racémico se administra a una cantidad de 1, 2, 5, 10 ó 25 mg por día. Dado que se ha indicado que el isómero-(S) de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona tiene una mayor fuerza que la mezcla racémica, cuando se usa el isómero-(S) puede proporcionarse una dosis más baja. Por ejemplo, puede administrarse (S)- 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona a una cantidad de 0,01, 0,1, 1,25, 5 ó 10 mg por día. El isómero (R) de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona puede administrarse a una cantidad comparable a la de la mezcla racémica.

En una realización específica, una forma de dosificación comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en una cantidad de aproximadamente 0,001, 0,01, 0,1, 1, 5, 10, 25 ó 50 mg. Las formas de dosificación típica comprenden el segundo principio activo en una cantidad de 1 µg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg. La presente invención también incluye el uso de mezclas racémicas, isómero- (S) e isómero- (R) de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. Típicamente, el 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona racémico puede administrarse a una cantidad de 1, 5, 10, 15, 25 ó 50 mg por día. También pueden administrarse isómeros ópticos a una cantidad comparable a la de la mezcla racémica. Las dosis que pueden ajustarse dependiendo del tipo de enfermedad o trastorno a tratar, prevenir o controlar y la cantidad (cantidades) de un compuesto inmunomodulador y cualquiera de los agentes opcionales adicionales administrados simultáneamente al paciente, se encuentra dentro de la competencia de la técnica.

6. Ejemplos

6.1 Efectos de los IMiD sobre linfocitos T reguladores

Se realizó un ensayo para determinar la capacidad de los linfocitos T_{reg} aislados para suprimir linfocitos CD4⁺CD25⁺ activados por el mAb anti-CD3. Los resultados mostraron que la preincubación de T_{reg} con 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona (Actimid™) y 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (lenalidomida), pero sin talidomida, inhibe la función supresora de estas células. Se demostró que la inhibición de la función y producción de linfocitos T reguladores por estos compuestos no se debía a ningún efecto citotóxico o apoptótico de los IMiD en las células, sino que la inhibición de la función se asoció con una disminución de la expresión de FOXP3 en linfocitos CTLA4⁺CD25^{high}CD4⁺.

6.1.1 Efectos sobre la función de T_{reg}

Se aislaron linfocitos T reguladores mediante el kit Dynal de aislamiento de linfocitos T reguladores y se trataron durante 24 horas con diversas concentraciones de un compuesto inmunomodulador (Actimid™ o lenalidomida) o DMSO. Los linfocitos se lavaron y se incubaron a una proporción de 1:2 con linfocitos CD25⁺CD4⁺, que también se aislaron mediante el kit Dynal de aislamiento de linfocitos T reguladores. Los resultados se expresaron como el cambio medio de proliferación en % en comparación con los cpm obtenidos de los linfocitos CD25⁺ tratados con DMSO incubados con linfocitos CD25⁻. Como se muestra en la **FIG. 2**, el pretratamiento de linfocitos CD25⁺CD4⁺ con los IMiD ensayados aumentó significativamente la proliferación de linfocitos CD25⁻ en presencia de linfocitos CD25⁺CD4⁺ en comparación con los linfocitos CD4⁺CD25⁺ tratados con DMSO. La talidomida mostró escaso efecto en estas condiciones del ensayo. Los resultados sugieren que los IMiD ensayados reducen o inhiben la actividad supresora de los linfocitos T reguladores.

6.1.2 Efectos sobre la expresión de Foxp3

Se incubaron linfocitos CD4⁺CD25⁺ durante 24 horas con diversas concentraciones de DMSO, Actimid™, lenalidomida o talidomida y después se lavaron dos veces con medio RPMI. Los linfocitos se tiñeron con CD152-PE, CD4-PERCP y CD25-APC. La tinción de Foxp3 intracelular y la tinción de CD152 se realizó después de permeabilizar los linfocitos CD4⁺CD25⁺. Los resultados se expresaron como porcentaje de expresión de Foxp3 en la población de CD4⁺CD25⁺ o en la población de CD4⁺CD25⁻. Como se muestra en la **FIG. 3**, los linfocitos pretratados con los IMiD mostraron inhibición de expresión de Foxp3, mientras que con DMSO y talidomida mostraron escasos efectos. Los resultados muestran que la inhibición de linfocitos Treg por los IMiD ensayados puede asociarse con la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión de Foxp3.

6.1.3 Efectos sobre el nivel de linfocitos T_{reg}

Se trataron CMSP (células mononucleares de sangre periférica) con 150 U/ml de IL-2. Algunos de los cultivos también se trataron con Actimid™ o lenalidomida. Las células se tiñeron con CD25-FITC/CD152-PE/CD4-PerCP/NGK2D-APC y se analizaron usando un FACSCalibur. Como se muestra en la **FIG. 4**, los niveles de células que expresan CD4, CD25high, CD152high se reducen en grupos pretratados con un IMiD en comparación con el grupo no tratado. Los resultados sugieren que los IMiD de la invención también disminuyen los niveles de linfocitos T reguladores o inhiben la proliferación de dichos linfocitos.

6.2 Efectos sobre la resistencia adquirida a anticuerpos

Se generaron líneas celulares resistentes a Rituximab (LCRR) por exposición crónica de células Raji a incrementos de dosis de rituximab en solitario (2R) o junto con complemento humano (4RH). Se realizaron ensayos funcionales que incluían citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y citotoxicidad mediada por complemento (CMC) para demostrar resistencia a rituximab. Para estudiar los efectos de sensibilización a lenalidomida de las CMSP contra LCRR, se cultivaron células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos con DMSO o lenalidomida (a concentraciones finales de 10 ó 20 µg/ml), con o sin IL-2 (20 UI/ml), durante un periodo de 5 días a 37°C, CO₂ al 5%. Se marcaron células Raji parentales y LCRR (2R y 4RH) con ⁵¹Cr y se expusieron a rituximab o trastuzumab (control del Isotipo a 20 µg/ml) en presencia de un IMiD o CMSP estimuladas con control (proporción Efecto : Diana de 40:1). La liberación de ⁵¹Cr se midió y se calculó al porcentaje de lisis. Las diferencias estadísticas se analizaron mediante el ensayo de Chi cuadrado.

La exposición *in vitro* de CMSP frente a IMiD+/-IL-2 mejoró la CCDA asociada a rituximab en LCRR. La exposición de CMSP frente a IMiD+/-IL-2 durante 5 días condujo a un aumento estadísticamente significativo de la CCDA mediada por rituximab en células 2R [% medio de lisis de IMiD, 26,9 +/- 1,18%] [% medio de lisis de IMiD+IL-2 38,4+/- 4,14%] cuando se comparó con las CMSP estimuladas con control [% medio de lisis 17,6+/- 5,6%]. Se observaron efectos similares en células 4RH. Se observó que el % medio de lisis por CCDA para las CMSP expuestas con la combinación IMiD/IL-2 en células 4RH era mayor a 38,4+/-4,1% en comparación con IMiD (% medio de lisis 26,5+/- 1,83%) o las CMSP expuestas a vehículo (% medio de lisis 17,6+/-5,69%) (P = 0,01). Estos resultados sugieren que la modulación (por ejemplo, sensibilización a CMSP) del sistema inmunitario por el IMiD de la invención (+/-IL-2) mejora la actividad antitumoral de rituximab y puede superar parcialmente la resistencia a rituximab en LCRR mediante el aumento de CCDA.

6.3 Efectos sobre la interrupción del crecimiento y la apoptosis

Se ensayaron los efectos directos de los IMiD en células tumorales de LNH (linfoma no Hodgkin) tratando células Raji con los IMiD en solitario o en combinación con anticuerpos B1 anti-CD20 o rituxan. Los IMiD en solitario produjeron hasta un 40% de inhibición de proliferación a 10 µM en células Raji, que correspondió a la interrupción de G1. En combinación con B1, Actimid™ mostró un pequeño efecto aditivo a 10 µM, mientras que los efectos de la lenalidomida fueron mínimos hasta 10 µM. En combinación con rituxan, Actimid™ mostró un ligero efecto aditivo a 10 µM y la lenalidomida mostró lo mismo a 50 µM.

Se desarrolló un ensayo de co-cultivo de CMSP y células tumorales de LNH como un modelo *in vitro* de interacción del sistema inmunitario del hospedador frente a tumor, para explorar adicionalmente el potencial anti-tumoral de los IMiD en células LNH. Este ensayo es no radioactivo y está basado en citometría de flujo. Usando células Raji y CMSP, se demostró que el pre-tratamiento de CMSP con un IMiD puede potenciar la actividad de las CMSP induciendo apoptosis en células Raji de una manera dependiente de la dosis. Además, se demostró que el pretratamiento de células Raji con un IMiD puede potenciar adicionalmente la apoptosis inducida por las CMSP pretratadas con un IMiD. Estos resultados sugieren que los IMiD de la invención inducen directamente la interrupción del crecimiento celular tumoral de LNH y potencian eficazmente la apoptosis celular tumoral inducida por CMSP.

6.4 Efectos sobre la expansión de CMH

Se ensayó la capacidad de los IMiD para potenciar la expansión de células madre hematopoyéticas (CMH) *ex vivo* en combinación con factores de crecimiento. Se demostró que los IMiD de la invención potencian drásticamente la expansión de linfocitos CD34+ en un sistema asérico, consiguiendo una expansión hasta 100 veces después de 14 días en cultivo. Además, los IMiD de la invención permitieron una expansión preferencial de linfocitos CD34+CD38-, un fenotipo más inmaduro.

Los IMiD mostraron actividades similares sobre CMH de todas las fuentes ensayadas: médula ósea, células sanguíneas del cordón umbilical y periférico (en estado de equilibrio estacionario o movilizado con G-CSF). También se demostró que los IMiD pueden expandir eficazmente linfocitos CD34+ aislados de unidades de células sanguíneas del cordón umbilical congeladas.

El análisis de expresión génica global (Affymetrix) de linfocitos CD34+ expandidos con los IMiD reveló que los IMiD de la invención modulan diversos genes implicados en la diferenciación celular, adhesión celular y auto renovación

celular. Los IMiD de la invención también regulan positivamente muchos genes implicados en respuestas inmunitarias y presentación a antígenos.

6.5 Efectos sobre la diferenciación de linfocitos T

5 Se investigaron los efectos de los IMiD en la diferenciación de linfocitos T usando diversos procedimientos. Se demostró que, en combinación con la estimulación anti-CD3, el IMiD de la invención aumenta directamente la expresión del factor de la transcripción de Th1, T-bet mediante la transcripción de ARN de T-bet potenciada 4 horas después de la estimulación. También se observó una disminución simultánea en la expresión del factor de la transcripción Th2, GATA-3. La regulación de dos factores de transcripción clave por el IMiD favorece la diferenciación de Th1 de linfocitos T CD4⁺ humanos sin tratamiento previo. La potenciación de T-bet por el IMiD produce una fosforilación de tirosina aumentada de T-bet, expresión aumentada de IL-12Rβ2 y producción aumentada de IFN-γ, en comparación con el tratamiento solo con anti-CD3.

También se observó un efecto similar del IMiD sobre T-bet y GATA-3 en células Th2 humanas diferenciadas *in vitro* en condiciones polarizadoras de Th2. La tinción de citocina intracelular de IL-4 e IFN-γ en células Th2 re-estimuladas mostró que el IMiD reduce el número de células productoras de IL-4 y aumenta el número de células productoras de IFN-γ en presencia de anticuerpos anti-CD3 unidos a placas. El efecto del IMiD sobre células Th2 polarizadas incluye la inversión de la diferenciación de células Th2 y la ejecución de la expresión de IFN-γ en células positivas IL-4, lo que se potencia enormemente por la adición de IL-12 exógeno. Estos resultados sugieren que los IMiD de la invención no solo inducen preferencialmente la respuesta inmunitaria a Th1, potenciando T-bet, sino que también inhiben la participación del linaje de Th2 reduciendo la expresión de GATA-3.

6.6 Efectos sobre la activación de linfocitos T

Las proteínas Gab, que incluyen Gab1, Gab2 y Gab3 comprenden una familia en crecimiento de moléculas de armazón reguladas por fosfotirosina implicadas en la transducción de señal de RTK. La fosforilación de Gab1 en linfocitos B está asociada con la actividad PI3-quinasa y la proliferación de células. Mientras que Gab1 se expresa en linfocitos B, solamente Gab2 se expresa en linfocitos T. Aunque Gab2 se fosforila con tirosina después de la activación del RLT por ZAP-70, funciona como un regulador negativo de la señalización del RLT mediante un mecanismo dependiente de Shp-2. La sobreexpresión de Gab2 en linfocitos T produce la inhibición de la producción de IL-2 (Yamasaki y col., J. Biol. Chem, 2001). Se examinó el efecto de la lenalidomida sobre la fosforilación de Gab2 y la activación en linfocitos T Jurkat estimulados por anti-CD3/CD28. La lenalidomida inhibió la fosforilación Gab2 de una manera dependiente de las dosis (aproximadamente con una inhibición del 50% a aproximadamente 1 μM) que se correlaciona con la coestimulación de linfocitos T y la potenciación de producción de IL-2. Por lo tanto, los resultados demuestran que el mecanismo de acción de lenalidomida es coherente con la inhibición de la fosforilación de Gab2 en linfocitos T estimulados por anti-CD3/CD28.

6.7. Efectos sobre linfocitos T γδ

6.7.1 Materiales y procedimientos

35 **Fenotipado de preparaciones de CMSP estimuladas con IL-2 e IPP ± los IMiD:** Se obtuvieron preparaciones de CMSP y se trataron semanalmente con IL-2 e IPP (150 unidades/ml y 10 μM respectivamente). Durante un periodo de tres semanas, se midió la expresión del RLT δγ y NKG2D mediante FACS.

Generación de linfocitos T γδ: Las preparaciones de CMSP se trataron semanalmente con IL-2 (150 unidades/ml) e IPP (25 μM). Los cultivos se dividieron y se repusieron semanalmente con IL-2 e IPP recién preparados y mediante FACS se determinó el % de células RLT γδ. Después de 3-4 semanas los linfocitos T γδ se purificaron por separación magnética negativa usando Dynalbeads para CD4+ y CD8+ y se conservaron en IL-2.

45 **Medición de la producción de citocina en linfocitos T γδ purificados y linfocitos γδ recién preparados en preparaciones de CMSP:** Se estimularon linfocitos T γδ purificados con IPP ± los IMiD (10 μg/ml) o con la línea celular MM en RPMI-8226 (± los IMiD (10 μg/ml)) en placas de 24 pocillos y se incubaron durante 8-72 horas. Se recogieron sobrenadantes acelulares y se almacenaron a -70°C hasta su ensayo mediante ELISA. El IFN-γ, TNF-α e IL-2 se midieron mediante ELISA (BD Pharmingen). Para las preparaciones γδ recién preparadas, las CMSP se estimularon con anti-CD3 unido a placa (1,25 μg/ml) durante 48 horas y se midió la expresión de TNF-α, IFN-γ, IL-2 e IL-4 mediante FACS intracelular en células teñidas para el RLT γδ.

50 **Medición de la apoptosis en linfocitos γδ:** Se trataron linfocitos T gamma delta con una sola dosis de IPP 25 μM y semanalmente con 150 U/ml de IL-2 durante 4 semanas y 3 días. Después los linfocitos no se trataron o se trataron con Actimid™, IPP o Actimid™ e IPP. Se evaluó la apoptosis tiñendo los linfocitos con annexin V PE y 7-AAD a diversos puntos de tiempo y análisis usando FACSCalibur.

Ensayos de citotoxicidad: Se trataron linfocitos T gamma delta con una sola dosis de IPP 25 μM y semanalmente

5 con 150 U/ml de IL-2 durante 3 semanas y 1 día. Se incubaron linfocitos diana en RPMI-8226 durante una noche con pamidronato 50 μ M y después se trataron con 3MBq 51Cr. Se incubaron linfocitos diana y efectores a diferentes proporciones y después de 4 horas se evaluó la liberación de cromo. Para determinar los efectos de Actimid™, el compuesto se incluyó o en la preincubación el día 22 antes de la evaluación y en la etapa de liberación de cromo o se incluyó durante la evaluación de liberación de cromo.

6.7.2 Efectos sobre la expresión de linfocitos T $\gamma\delta$ y NKG2D

10 Se trataron CMSP con una sola dosis de IPP 25 μ M y después semanalmente con 150 U/ml de IL-2. Además, algunos cultivos se trataron con Actimid™ o lenolidomida 10 μ M. Las células tratadas con IL-2 se tiñeron con CD25 FITC/CD4 PE/CD3 PerCP/NKG2D APC y las células tratadas con IL-2 más IPP se tiñeron con RLT $\delta\gamma$ FITC/alfa beta RLT PE/CD3 Per-CP/NKG2D APC y se analizaron usando un FACSCalibur.

Como se muestra en la **FIG. 5**, las células tratadas con un compuesto inmunomodulador de la invención presentaron mayor expresión de linfocitos T $\gamma\delta$ y NKG2D. Los resultados muestran que los compuestos inmunomoduladores de la invención potencian la expresión de linfocitos T $\gamma\delta$ y NKG2D en las CMSP activadas con IL-2 e IPP.

6.7.3 Efectos apoptóticos en linfocitos T $\gamma\delta$

15 Se trataron linfocitos T gamma delta con una sola dosis de IPP 25 μ M y semanalmente con 150 U/ml de IL-2 durante 31 días. Después, los linfocitos o no se trataron o se trataron con Actimid™, IPP o Actimid™ e IPP en combinación. La apoptosis se evaluó tiñendo los linfocitos con annexin V PE y 7-AAD en los puntos de tiempo indicados y análisis usando FACSCalibur. Los linfocitos negativos a annexin V PE /negativos a 7-AAD se denominaron vivos, los
20 positivos a annexin V PE/negativos a 7-AAD se denominaron apoptóticos tempranos, los positivos a annexin V PE /positivos a 7-AAD se denominaron apoptóticos tardíos y los negativos a annexin V PE /positivos a 7-AAD se denominaron muertos.

Como se muestra en la **FIG. 6**, Actimid™ ofrece protección contra la apoptosis en linfocitos T $\gamma\delta$ con o sin IPP. Los resultados sugieren que los compuestos inmunomoduladores de la invención protegen contra la apoptosis de linfocitos T $\gamma\delta$.

6.7.4 Efectos sobre la producción de citocinas por linfocitos T $\gamma\delta$

Se examinaron los efectos de Actimid™ en IFN- γ , TNF- α e IL-4 en linfocitos T $\gamma\delta$ y líneas de linfocitos T $\gamma\delta$ recién preparadas estimuladas con IPP. Como se muestra en la **FIG. 7A**, el Actimid™ potenció la producción de IFN- γ y TNF- α en células RLT $\gamma\delta$ desde dentro de una población de CMSP recién preparada. Además, como se muestra en la **FIG. 7B**, el Actimid™ potenció la producción de IFN- γ , pero no la de IL-4 en linfocitos T $\gamma\delta$ estimulados con IPP.
30 Los resultados muestran que los compuestos inmunomoduladores de la invención estimulan la producción de IFN- γ y TNF- α , pero no la de IL-4.

6.7.5 Efectos sobre la producción de IFN- γ en respuesta a diversos tumores frente a una proporción de linfocitos T $\gamma\delta$

35 Se pre-incubaron células tumorales con (**FIG. 8B**) o sin (**FIG. 8A**) pamidronato con linfocitos T $\delta\gamma$ en tumores diferentes (RPMI-8226 MM) con respecto a proporciones de linfocitos T $\gamma\delta$ como se indica en la **FIG. 8**. Algunas de estas células se trataron adicionalmente con Actimid™. Se midió la producción de IFN-gamma intracelular por citometría de flujo.

40 Como se muestra en las **FIGS. 8A y 8B**, el Actimid™ aumentó la producción de IFN- γ por linfocitos T $\gamma\delta$. La producción de IFN- γ aumentó con el aumento de tumores con respecto a la proporción de linfocitos T $\gamma\delta$. Los resultados muestran que los compuestos inmunomoduladores de la invención potencian la producción de IFN- γ por linfocitos T $\gamma\delta$ y los efectos aumentan en respuesta al aumento tumoral con respecto a la proporción de linfocitos T $\gamma\delta$.

6.7.6 Efectos sobre la citotoxicidad de linfocitos T $\gamma\delta$

45 Se trataron linfocitos gamma delta con una sola dosis de IPP 25 μ M y semanalmente con 150 U/ml de IL-2 durante 22 días. Se incubaron linfocitos diana en RPMI-8226 durante una noche con pamidronato 50 μ M, después se trataron con 3MBq 51Cr. Los linfocitos diana y efectores se incubaron a diversas proporciones con Actimid™ recién preparado y después de 4 horas se evaluó la liberación de cromo. También se añadió Actimid™ a algunos pocillos durante los 22 días de pretratamiento con IL-2 e IPP (**FIG. 9A**) o justo durante las 4 h de la evaluación de liberación de cromo (**FIG. 9B**).

50 Como se muestran en la **FIG. 9**, la adición de Actimid™ durante el pretratamiento o la evaluación de liberación de

romo potenció la citotoxicidad de linfocitos T $\gamma\delta$ hacia líneas de células en RPMI-8226, aunque se observó un mejor efecto con la adición de Actimid™ durante el periodo de pretratamiento. Los resultados sugieren que los compuestos inmunomoduladores de la invención potencian la citotoxicidad de linfocitos T $\gamma\delta$ hacia células tumorales y los efectos pueden mejorarse pretratando las células tumorales con los compuestos de la invención.

5 **6.8 Efectos sobre linfocitos TNK invariantes**

Se ensayó el establecimiento de líneas primarias de linfocitos TNK invariantes (TNKi) purificadas procedentes de donantes sanos y de pacientes con mieloma múltiple (MM) y adicionalmente se exploraron los efectos de IMiD 2 en linfocitos TNKi. Los linfocitos TNKi derivados de células mononucleares de sangre periférica o de médula ósea se enriquecieron con el mAb anti-TCRV α o mAb anti-6B11 y se expandieron adicionalmente por diversas rondas de estimulación con células dendríticas cargadas con α -GalCer. Se confirmó el análisis del fenotipo con una pureza del 95% en líneas de linfocitos TNKi expandidas. No se observaron diferencias fenotípicas significativas en los linfocitos TNKi entre donantes sanos y pacientes con MM.

La mayoría de los linfocitos TNKi expresaron CD161 y CD28, mientras que la expresión de CD56 fue a un nivel muy bajo. Después de la estimulación con las células dendríticas cargadas con α -GalCer o anti-CD3, los linfocitos TNKi mostraron una fuerte actividad proliferativa según se midió por una evaluación de incorporación de ^3H -TdR y producción de IFN- γ medida por ELISA.

A continuación, se evaluaron los efectos de IMiD 2, que se sabe que potencia la coestimulación de los linfocitos T y la actividad de los linfocitos NK, sobre los linfocitos TNKi. A partir de los ensayos, se observó que IMiD 2 potenciaba 1,4 veces la proliferación mediada por anti-CD3 de los linfocitos TNKi expandidos y que potenciaba la expresión y la intensidad fluorescente de CD25 (MFI de 68,6 frente a 28,5) en linfocitos TNKi tratados con IMiD 2 en comparación con linfocitos TNKi no tratados. Adicionalmente, en comparación con el grupo de control estimulado solo con células dendríticas cargadas con α -GalCer, las CD cargadas con α -GalCer más IMiD también potenciaron la producción de IL-2. Estos resultados proporcionan la fiabilidad preclínica y lógica para evaluar químicamente la eficacia de transferencia adoptiva de linfocitos TNKi en MM. Adicionalmente, los resultados demuestran la capacidad de los IMiD de la invención para aumentar la inmunorreactividad de linfocitos TNKi, sugiriendo su uso en mieloma potenciando la inmunoterapia mediada por linfocitos TNKi.

6.9 Uso con la vacuna contra la hepatitis B

Se diseñó un experimento de distribución al azar, en dos centros, controlado por placebo, doble enmascarado. A los sujetos se les administró una sola dosis de vacuna contra la Hepatitis B. Se administró un IMiD o placebo a 64 pacientes durante 7 días antes y 7 días después de la vacuna. Para realizar el análisis inmunológico, se realizó la extracción de muestras de sangre antes del inicio de la administración de IMiD, en el momento de la vacunación y 7, 14 y 28 días después de la vacunación. El día 14 se realizaron evaluaciones de protección, el último día del estudio del fármaco.

Los sujetos pudieron optar por 2^{as} y 3^{as} dosis de la vacuna para completar el ciclo normal de vacunación contra la hepatitis B. La decisión de recibir vacunaciones adicionales no es un requisito de este estudio. A los pacientes que optaron por recibir la segunda (día 29) y 3^a (6 meses) vacunación se les extrajeron sus muestras de sangre antes del 2^o y 3^{er} y 1 mes después de la 3^a vacunación. La extracción de sangre el día 28 es la extracción de sangre antes de la 2^a dosis de la vacuna. Las extracciones de sangre un mes después de la 2^a y 3^a dosis no son necesarias para los sujetos que desean recibir la 2^a y 3^a dosis de vacuna.

El efecto del IMiD sobre la respuesta de la vacuna de la hepatitis B en sujetos con discrasias de células plasmáticas, como se midió por cambio en la titulación de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgSHb), puede determinarse después de los procedimientos anteriores. Además, las células sanguíneas y el suero puede extraerse para: a) evaluar el desarrollo de respuestas de linfocitos T contra el AgSHb después de la vacunación; b) identificar cambios fenotípicos en células sanguíneas periféricas después de la administración de IMiD especialmente con respecto a linfocitos T CD3, CD4, CD8 y linfocitos NK y TNK; y c) determinar cambios en el perfil de expresión génico de células inmunes antes y después del tratamiento de IMiD usando protocolos de micromatriz.

6.10 Fenotipado de linfocitos T_{reg} y análisis funcional de pacientes sometidos a tratamiento con Lenalidomida

A pacientes con cualquier tumor maligno, seleccionados para el tratamiento con lenalidomida, se les solicitó su participación en este estudio. El ciclo de dosificación para los pacientes seleccionados para el tratamiento con lenalidomida es de 3 semanas de dosificación diaria con 25 mg de lenalidomida, seguido de 1 semana sin dosificación, seguido de tres semanas más de dosificación, en ciclos repetidos. Se extrajeron 40 ml de muestras de sangre en tubos de heparina y 5 ml en tubos de suero en puntos de tiempo durante 1 hora a 24 horas antes de la primera administración de lenalidomida (25 mg/dosis) y a los 21 días y 49 días después de la dosificación.

La sangre de los tubos de heparina se estratificó sobre una histoplaque y se centrifugó durante 25 minutos a 600 g

para separar la capa leuco-plaquetaria. Se aisló la capa leuco-plaquetaria que contenía las células mononucleares de sangre periférica y las células hematológicas malignas. Las células aisladas se sometieron a los siguientes procedimientos:

6.10.1 Análisis fenotípico usando un aparato FACscalibur

- 5 Se analizaron fenotipos dominantes de las CMSP recién preparadas de cada paciente y se midió el porcentaje de células en los pacientes que era de fenotipo de linfocito T regulador (células positivas CD4⁺CD25⁺, tinción positiva también para FOXP3 y CTLA-4).

6.10.2 Aislamiento de linfocitos CD4⁺CD25⁺ de las CMSP de los pacientes

- 10 Se aislaron linfocitos CD4⁺CD25⁺ y CD4⁺CD25⁻ de las CMSP de los pacientes usando kits de perlas magnéticas convencionales (Invitrogen). Se evaluó la capacidad *in vitro* de los linfocitos CD4⁺CD25⁺ para inhibir la proliferación de linfocitos CD4⁺CD25⁻, después de la estimulación con anti-CD3.

6.10.3 Análisis séricos

Se analizaron sueros para concentraciones TGF-beta, IL-10, IL-4, IL-6, IFN-γ y TNF-α usando los procedimientos descritos en el presente documento así como los conocidos en la técnica.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto, que es 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona o 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, para su uso para provocar una respuesta inmunitaria potenciada a partir de una vacuna en un sujeto, en el que el compuesto se formula para administrar al sujeto antes de la introducción de la vacuna en el sujeto.
2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la vacuna es una vacuna enumerada en la siguiente tabla:

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
A.D.T	Difteria, tétanos (adsorbido)	Commonwealth (Australia)
A.K.D.S.	Difteria, tétanos, tosferina	
AC Vax	Meningococo (polisacárido)	GSK (Reino Unido)
Acel-Imune ^x	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	WYE (Estados Unidos)
ACTAcel	Difteria, tétanos, tosferina, Hib	AVP (Argentina)
ActHIB	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (PRP-T)	AVP (Estados Unidos)
Aimmugen	Hepatitis A (inactivada)	Chemo-Sero-Therapeutic Resh Inst (Japón)
Aldiana	Difteria (absorbida)	Sevac (Checoslovaquia)
Alditeana	Difteria, tétanos (absorbida)	Sevac (Checoslovaquia)
Alditerpera	Difteria, tétanos (adsorbida), tos ferina	Sevac (Checoslovaquia)
Amaril	Fiebre amarilla	AVP (Francia)
AMC	<i>Haemophilus influenzae</i> , type b	
Anadifterall	Difteria (adsorbida)	CHIR (Italia)
Anatetall	Tétanos (adsorbida)	CHIR (Italia)
Arilvax	Fiebre amarilla	MEDI (Reino Unido)
Attenuvax ^x	Sarampión (viva, después atenuada)	MRK (Estados Unidos)
AVAC-1, AVA	Ántrax	
AVAXIM	Hepatitis A	
B-CAPSA ^x	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polisacárido, de 1987 a 1989)	Mead Johnson (Estados Unidos)
BayGam	Inmunoglobulina humana	Bayer Corporation (Estados Unidos)
BayHepB	Inmunoglobulina (humana) Hepatitis B	Bayer Corporation (Estados Unidos)
BayRab	Inmunoglobulina de la Rabia	Bayer Corporation (Estados Unidos)
BayTet	Inmunoglobulina (humana) del Tétanos	Bayer Corporation (Estados Unidos)
BCG	Tuberculosis	Muchos fabricantes y países
Begrivac	Gripe (virus fragmentados)	CHIR (Alemania)
Biavax II ^x	Rubéola, paperas (viva)	MRK (Estados Unidos)

(cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
Biavax ^x	Rubéola, paperas (viva)	MRK (Estados Unidos)
BIG	Inmunoglobulina del Botulismo (no es una vacuna)	
Biken-HB	Hepatitis B (recombinante)	BIK (Japón)
Bimmugen	Hepatitis B (recombinante, adsorbida, derivada de levadura)	Chemo-Sero-Therapeutic Resh Inst (Japón)
BioThrax	Ántrax (adsorbida)	BPT (Estados Unidos)
Biviraten Bema	Sarampión, paperas (viva)	BER (Suiza)
BVAC	Antitoxina botulínica	(para uso militar en los Estados Unidos)
C.D.T.	Difteria, tétanos (pediátrica, adsorbida)	Commonwealth (Australia)
Celluvax	Tosferina (acelular)	CHIR (Italia)
Cendevax ^x	Rubéola (viva) 3/70 a 1976	RIT/SmithKline & French (Estados Unidos)
Certiva ^x	Difteria, tétanos, (acelular) tos ferina	Baxter Hyland (Estados Unidos)
Cocquelucheau	Tosferina (adsorbida)	AVP (Francia)
Comvax	Hepatitis B, <i>Haemophilus influenza</i> de tipo b	MRK (Estados Unidos)
Daptacel	Difteria, tétanos, (acelular) tos ferina	AVP (Estados Unidos)
D.S.D.P.T.	Difteria, tétanos, tosferina (adsorbida)	Dong Shin Pharm (Corea)
D.T. Bis Rudivax	Difteria, tétanos, rubéola	AVP (Francia)
Di Te Per Pol Impfstoff	Difteria, tétanos, tosferina, polio	BER (Suiza)
Di-Te-Pol	Difteria, tétanos, polio	Statens Seruminstitut (Dinamarca)
Dif-Tet-All	Difteria, tétanos	CHIR (Italia)
DIFTAVAX	Difteria, tétanos, polio	
DiTe Anatoxal	Difteria, tétanos (adsorbida)	BER (Suiza)
Ditoxim	Difteria, tétanos (adsorbida)	Dong Shin Pharm (Corea)
Double Anigen B.I.	Difteria, tétanos	Bengal Immunity Co (India)
Dryvax	Viruela	WYE (Estados Unidos)
DT	Difteria, tétanos (para uso pediátrico)	AVP (Estados Unidos)
DTx	Difteria, tétanos (para uso pediátrico)	WYE (Estados Unidos)
DT TAB	Difteria, tétanos, <i>Salmonella typhi</i> , <i>Paratyphi A y B</i>	AVP (Francia)
DTaP (genérica)	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	AVP, WYE, GSK (Estados Unidos)
DTwP (genérica) ^x	Difteria, tétanos, (célula completa) tosferina	AVP, WYE, GSK (Estados Unidos)
Dual Antigen SII	Difteria, tétanos (adsorbida)	Serum Institute of India (India)

Ecolarix ^x	Sarampión, rubéola (viva)	RIT/SmithKline (Estados Unidos)
eIPV	Polio (inactivada, fuerza potenciada)	AVP (Estados Unidos)
Engerix-B	Hepatitis B	GSK (Reino Unido, Estados Unidos)
Epaxal Bema	Hepatitis A – vacuna virosomal	BER (Suiza)
Ervevax RA 27/3	Rubéola (viva)	GSK (Bélgica)
Flu Shield ^x	Gripe	WYE (Estados Unidos)
Fluad, Agrippal-S I	Gripe	CHIR (Italia)
FluMist	Gripe (viva, atenuada, intranasal)	MEDI (Estados Unidos)
Fluogen ^x	Gripe	PD (Estados Unidos)
Fluvirin	Gripe	EVN (Estados Unidos)
Fluzone	Gripe	AVP (Estados Unidos)
Funed-CEME	Difteria, tétanos, tosferina	Belo Horizonte (Brasil)
GenHevac-B Pasteur	Hepatitis B	
Gunevax	Rubéola	CHIR (Italia)
Havrix	Hepatitis A	GSK (Reino Unido, Estados Unidos)
H-BIG	Inmunoglobulina de la Hepatitis B	NABI, Bayer Corporation (Estados Unidos)
HbOC	Abreviatura química de HibTITER	WYE (Estados Unidos)
HBV	Hepatitis B (recombinante)	KGC (Japón)
Heprecomb	Hepatitis B (derivada de levadura)	BER (Suiza)
HeptavaxB ^x	Hepatitis B (derivada de plasma) 1982 a	MRK (Estados Unidos)
Hevac B	Hepatitis B (derivada de plasma)	AVP (Francia)
Hexavac	Difteria, tétanos, tosferina, polio, hepatitis B, Hib	AVP (Europa)
HibTITER	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (HbOC)	WYE (Estados Unidos)
Hinkuys karokoe	Tosferina (adsorbida)	Natl. Public Health Institute (Finlandia)
HPV-77; DK-5	Rubéola (viva) 1969-1979	MRK (Estados Unidos)
HPV-77; DK-12	Rubéola (viva) 19704973	MRK (Estados Unidos)
HRIG	Inmunoglobulina de la rabia	AVP; Bayer Corporation (Estados Unidos)
Humotet-anti Tetanus	Tétanos	Wellcome (Reino Unido)
Hyper-Tet (denominada actualmente "BayTet")	Inmunoglobulina del tétanos	Bayer Corporation (Estados Unidos)
IBV	Polio (inactivada)	Statens Seruminstitut (Dinamarca)
Inmunoglobulina Intramuscular (Humana)	Inmunoglobulinas de amplio espectro	MA, BPT, Nueva York Blood Ctr, Bayer Corporation, CEN (Estados Unidos)
Imogam Rabies -HT	Inmunoglobulina de la rabia	AVP (Estados Unidos)

Imovax	Rabia	AVP (Estados Unidos)
Imovax Parotiditis	Paperas	AVP (Francia)
Imovax Polio	Polio	AVP (Francia)
Imovax Sarampión	Sarampión	AVP (Francia)
Imovax D.T.	Difteria, tétanos	
Imovax Gripe	Gripe	
Imovax R.O.R.	Sarampión, rubéola, paperas (viva)	AVP (Francia)
Imovax Rubeola	Sarampión	AVP (International)
Imovax Mumps	Paperas	
Imovax Oreillons	Paperas	AVP (Francia)
Imovax Rabies I.D.	Vacuna antirrábica (HDCV)	AVP (Estados Unidos)
Imovax Rabies I.M.	Vacuna antirrábica (HDCV)	AVP (Estados Unidos)
Infanrix	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	GSK (Bélgica, Estados Unidos)
Ipad TP	Tétanos, polio	AVP (Francia)
IPOL	Polio (fuerza potenciada, inactivada)	AVP (Estados Unidos)
IPV	Polio (inactivada)	Término general para la vacuna de la polio inactivada
Istivac	Gripe	
JE-VAX	Encefalitis japonesa	AVP (Estados Unidos)
Kaksoisrokote Dubbelvaccin	Difteria, tétanos (adsorbida)	Natl. Public Health Institute (Finlandia)
Kikhoste-Vaksine	Tosferina	Statens Institutt for Folkehelse (Noruega)
Lancy Vaxina ^x	Viruela	Swiss Serum and Vaccine Institute (Suiza)
Lavantuu tirokote	Fiebre tifoidea	Central Pub Health Lab (Finlandia)
Liovax ^x	Viruela	CHIR (Italia)
Lirubel ^x	Sarampión, rubéola (viva) 4/74 a 6/78	Dow/PitneyMoore (Estados Unidos)
Lirugen	Sarampión	AVP (Int'l)
Lirugenx	Sarampión (viva) 2/65 a 6/78	Dow (Estados Unidos)
LM -3 RIT	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	Dong Shin Pharm (Corea)
LM -2 RIT	Sarampión, paperas (viva)	Dong Shin Pharm (Corea)
LTEANAS Imuna	Tétanos (adsorbida)	Imuna sp. (Eslovaquia)
LYMERix ^x	Enfermedad de Lyme	GSK (Estados Unidos)
Lyovac Attenuvax ^x	Sarampión (viva, atenuada)	MRK (Estados Unidos)
Lyovac Meruvax ^x	Rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
M-R Vax II ^x	Sarampión, rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
M-Vax ^x	Sarampión (viva) 5/63 a 1979	WYE (Estados Unidos)
Masern-Impfstoff SSW	Sarampión (viva)	

Measles Vaccine DK3 ^x	Sarampión (viva) 1964 a 1972	Philips Roxane, Inc. (Estados Unidos)
Measles ^x	Sarampión (inactivada) 1963 a 1966 Sarampión (viva) 12/64 a 1974	Eli Lilly (Estados Unidos)
Mencevax A	Meningococo (polisacárido) (Grupo A)	SmithKline/RIT (Bélgica)
Meningitec	Meningococo (conjugado) (Grupo C)	WYE (Reino Unido, Australia)
Menomune-A/C/Y/W-135	Meningococo (polisacárido) (Grupos A, C, Y, W435)	AVP (Estados Unidos)
Menpovax 4	Meningococo (polisacárido) (Grupos A y C)	CHIR (Italia)
Menpovax A+C	Meningococo (Grupos A y C)	CHIR (Italia)
Meruvax ^x	Rubéola (viva) 6/69 a	MRK (Estados Unidos)
Meruvax II	Rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
Mevilin-L ^x	Sarampión (viva)	Glaxo Operations
MMR ^x	Sarampión, paperas, rubéola (viva) 6/71 a	(Estados Unidos)
MMR (genérica) ^x	Sarampión, paperas, rubéola (viva) 4/74 a 6178	Dow Chemical (Estados Unidos)
M-M-R II	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
Moniarix	Neumococo (polisacárido)	SmithKline/RIT (Bélgica)
Mopovac Sevac	Sarampión, paperas atenuada (viva)	Institute of Sera and vaccines Checoslovaquia
MOPV ^x	Polio (viva, de Sabin, tipos monovalentes I, II, III)	WYE (Estados Unidos)
Morbilvax	Sarampión (viva, atenuada)	CHIR (Italia)
Morubel	Sarampión, rubéola (viva, atenuada)	CHIR (Italia)
Moruman Berna	Inmunoglobulina de sarampión	BER (Suiza)
Morupar	Sarampión, paperas, rubéola (viva, atenuada)	CHIR (Italia)
Movivac	Sarampión (viva, atenuada)	
M-R VAX ^x	Sarampión, rubéola (viva) 7/71 a	MRK (Estados Unidos)
Mumaten Berna	Paperas (viva)	BER (Suiza)
Mumps (genérica) ^x	Paperas (viva) 4/74 a 6178	Dow Chemical (Estados Unidos)
Mumps (genérica) ^x	Paperas (inactivada) 1950 a 1978	WYE (Estados Unidos)
Mumps (genérica) ^x	Paperas (inactivada) 1950 a 1977	Eli Lilly (Estados Unidos)
Mumpsvax ^x	Paperas (viva)	MRK (Estados Unidos)
Mutagrip	Gripe	
Nabi-HB	Inmunoglobulina de la Hepatitis B	NABI (Estados Unidos)
Nothav	Hepatitis A	CHI (Italia)

OmniHIB ^x	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (PRP-T)	GSK, AVP (Estados Unidos)
VPO	Término general para la vacuna de la polio oral	
Orimune ^x	Vacuna antipoliomelítica (oral, trivalente)	WYE (Estados Unidos)
Pariorix	Paperas (viva)	SmithKline/RIT (Bélgica)
Pavivac-Sevac	Paperas (viva)	Instituto de Inmunología (Croacia)
PCV. PCV7	Término general para un conjugado de neumococo (heptavalente)	
Pediarix	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina, hepatitis B, IPV	GSK (Estados Unidos)
PedvaxHIB	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (PRP-OMP)	MRK (Estados Unidos)
Penta	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina, Hib, IPV	AVP (Canadá)
Pentacel	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	AVP (Canadá)
Pentacoq	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	
PENTAct-HIB	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	
Pentavac	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	
Pentavalente	Difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, Hib	
Pfizer Vax-Measles K ^x	Sarampión (inactivada) 3/63 a 1970	Pfizer (Estados Unidos)
Pfizer Vax-Measles L ^x	Sarampión (viva) 2/65 a 1970	Pfizer (Estados Unidos)
Pluserix	Sarampión, paperas, rubéola	
Pneumovax 23	Neumococo (polisacárido)	MRK (Estados Unidos)
PNU-IMUNE 23 ^x	Neumococo (polisacárido)	WYE (Estados Unidos)
POLIAce 1	Difteria, tétanos, tosferina, polio, HIB	AVP (Argentina)
PPV, PPV23	Término general para polisacárido neumocócido (23-valente)	
Prevnar	Neumococo (heptavalente, conjugado)	WYE (Estados Unidos)
Priorix	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	GSK (Reino Unido)
ProHIBIT ^x	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (PRP-D)	AVP (Estados Unidos)
PRP-OMP	Abreviatura química para PedvaxHIB	
PRP-T	Abreviatura química para ActHIB	
Purivax ^x	Polio (inactivada) 1956 a 1965	MRK (Estados Unidos)
QUADRAcel	Difteria, tétanos, tosferina, polio	AVP (Argentina)
QUADRAcel / Hibest	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	AVP (Argentina)
Quadrigenx	DTP + polio (1959-1968)	PD (Estados Unidos)

Quatro-Virelon	Difteria, tétanos, polio	CHI (Alemania)
Quintuple	Difteria, tétanos, tosferina, Hib, Polio	GSK (Méjico)
R-HB Vaccine	Hepatitis B (recombinante)	Mitsubishi Chem Corp (Japón)
R-VAC	Rubéola (viva)	Serum Institute (India)
RA27/3	Rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
RabAvert	Rabia (PCEC)	CHI (Estados Unidos)
Recombivax HB	Hepatitis B (recombinante)	MRK (Estados Unidos)
Respigam, RSV-IVIG	Inmunoglobulina de virus sincitial respiratorio (no es una vacuna)	MEDI (Estados Unidos)
RIG (genérica)	Inmunoglobulina de la rabia	Bayer Corporation, AVP (Estados Unidos)
Rimevax	Sarampión (viva)	SmithKline/RIT (Bélgica)
Rimparix	Sarampión (viva)	SmithKline/RIT
RIT - LM-2	Sarampión, paperas (viva)	Dong Shin Pharm (Corea)
MT - LM-3	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	Dong Shin Pharm (Corea)
RotaShield, RRV-TV ^x	Rotavirus 8/98 a 7/99	WYE (Estados Unidos)
Rouvax	Sarampión (viva, atenuada)	AVP (Francia)
Rubeaten Berna	Rubéola (viva)	BER (Suiza)
Rubella (genérica) ^x	Rubéola (viva) 12/69 a 1972	Philips Roxane (Estados Unidos)
Rubellovac	Rubéola	CHIR (Alemania)
Rubelogen ^x	Rubéola (viva) 12/69 a 1972	PD (Estados Unidos)
Rubeovax ^x	Sarampión (viva) 2/63 a 1971	MRK (Estados Unidos)
Rudi-Rouvax	Sarampión, rubéola (viva)	AVP (Francia)
Rudivax	Rubéola (viva, atenuada)	AVP (Francia)
RVA (genérica)	Vacuna antirrábica adsorbido	BP (Estados Unidos)
Sabin	Término general para la vacuna de la polio oral (viva)	
Sahia	Polio (viva, oral)	Muchos fabricantes
Salk	Término general para la vacuna de la polio inyectable (inactivada)	
Sandovac	Gripe	
Serobacterin ^x	Tosferina - 1945 a 1954	MRK (Estados Unidos)
Sii Triple Antigen	Difteria, tétanos, tosferina	Serum Institute (India)
Stamaril	Fiebre amarilla (viva, atenuada)	AVP (Francia)
Synagis (palizivumab)	Inmunoglobulina del virus sincitial respiratorio (no es una vacuna)	MEDI (Estados Unidos)
T. Polio	Toxoide tetánico, polio	AVP (Canada)

T.A.B.	Fiebre tifoidea, paratifoidea (A y B)	-Instituto Pasteur (Túnez) -Pharmaceutical Industries Corp. (Birmania)
T-Immun	Tétanos (adsorbida)	
Td (genérica)	Tétanos, difteria (formulación para adulto)	AVP, BP (Estados Unidos)
Te/Vac/Ptap	Tétanos	
Te Anatoxal	Tétanos	BER (Europa)
Telvacptap	Tétanos	
Tetagrip	Tétanos, gripe	AVP (Francia)
Tetamun SSW	Tétanos no adsorbida (líquida)	Veb Sachsisches Serumwerk (Alemania)
Tetamyn	Tétanos	Bioclon, S.A. De C.V. (Méjico)
Tetanol	Tétanos (adsorbida)	CHIR (Alemania) Veb Sachsisches Serumwerk
Tetasorbat SSW	Tétanos (adsorbida)	(Alemania)
Tetavax	Tétanos (adsorbida)	AVP (Francia)
Tetracoq 05	Difteria, tétanos, tosferina, polio	AVP (Francia)
TetrAct-HIB	Difteria, tétanos, tosferina, Hib	
Tetramune x	Difteria, tétanos, tosferina, Hib	WYE (Estados Unidos)
Tetravax"	Difteria, tétanos, tosferina, polio -1959 a 1965	MRK (Estados Unidos)
Tice BCG	Vacuna contra el bacilo de Calmette-Gudrin (para TB)	OTC (Estados Unidos)
TIG	Inmunoglobulina antitetánica (genérica)	Bayer Corporation (Estados Unidos)
TOPV	Vacuna contra la polio, oral trivalente	Muchos fabricantes y países
Titifica	Fiebre tifoidea y paratifoidea	
Tresivac Lyophilized	Sarampión, paperas, rubéola	Serum Institute (India)
Triacel	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	
Triacelluvax	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	CHIR (Europa)
TriHIBit	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina, Hib	AVP (Estados Unidos)
Tri-Immunol ^x	Difteria, tétanos, tosferina	WYE (Estados Unidos)
Trimovax	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	AVP (Francia)
Trinivac ^x	Difteria, tétanos, tosferina- 1952 a 1964	MRK (Estados Unidos)
Tripacel	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	
Tripedia	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	AVP (Estados Unidos)
Triple antigen	Difteria, tétanos, tosferina	-Chowgule & Co. (India) -CSL Limited (Australia)

Triple Sabin	Polio (viva, oral)	
Triple	Difteria, tétanos, tosferina	
Triple Viral	Sarampión, paperas, rubéola	
Trivacuna Leti	Difteria, tétanos (adsorbida), tosferina	Laboratory Leti (España)
Trivax	Difteria, tétanos (simple), tosferina	Wellcome (Reino Unido)
Trivax-ad	Difteria, tétanos (adsorbida), tosferina	-EVN(UK) -Wellcome (UK)
Trivax-Hib	Difteria, tétanos, tosferina, Hib	GSK (UK)
Trivb	Difteria, tétanos, tosferina	
Triviraten	Sarampión, paperas, rubéola (viva, atenuada)	BER (Suiza)
Trivivax x	Difteria, tétanos, tosferina	MRK (Estados Unidos)
Trivivac Sevac	Sarampión, paperas, rubéola (viva, atenuada)	Institute of Sera & Vaccines (Checoslovaquia)
TT	Toxoide tetánico (genérica)	AVP (Estados Unidos)
TT vaccine	Toxoide tetánico (adsorbida)	
Tussitrupin Forte	Tosferina	Staatliches Institut (Alemania)
Twinrix	Hepatitis A y B (formulación para adulto)	GSK (Reino Unido, Estados Unidos)
Twinrix Junior	Hepatitis A y B (formulación pediátrica)	GSK (Estados Unidos)
Ty2la (Vivotif Berna)	Fiebre tifoidea (viva, oral, liofilizada)	BER (Suiza)
Tyne	Tuberculosis (BCG)	Suecia
Typherix	Fiebre tifoidea	GSK (Reino Unido)
Typhim Vi (ViCPs)	Fiebre tifoidea (parenteral, inyectable)	AVP (Estados Unidos, Francia)
Typhoid Vaccine ^x	Fiebre tifoidea (inactivada, parenteral)	WYE (Estados Unidos)
Typhopara-typhoidique	Fiebre tifoidea y paratifoidea	
VA-Mengoc-BC	Meningococo (Grupos B y C)	Finlay Vacunas y Sueros Centro de Investigation (Cuba)
Vaccin Difteric Adsorbit	Toxoide diftérico (adsorbida)	Instituto de Cantacuzino (Rumania)
Vaccin Combinat Diftero-Tetanic	Difteria, tétanos (adsorbida)	Instituto de Cantacuzino (Rumania)
Vaccinum Morbillorum Vivum	Sarampión (viva)	Moscow Research Institute (Rusia)
Vacina Triplíce Viral	Sarampión, paperas, rubéola	
Vacina Triplíce	Difteria, tétanos, tosferina	Instituto de Butantan (Brasil)
Vacina Dupla	Difteria, tétanos	Instituto de Butantan (Brasil)
Vaksin Cacar	Viruela	
Vaksin Serap	Difteria, tétanos, tosferina	Perum Bio Farma (Indonesia)
Vaksin Campak Kerig	Sarampión (viva, atenuada)	Pasteur Institute (Indonesia)

ES 2 359 162 T3

Vaksin Kotipa	Cólera, fiebre tifoidea y paratifoidea A, B y C	Perum Bio Farma (Indonesia)
Vamoavax	Sarampión, paperas (viva)	Instituto de Inmunología (Croacia)
Vaqta	Hepatitis A (inactivada)	MRK (Estados Unidos)
Varicellon	Inmunoglobulina para varicela zoster	Behringwerke Aktiengesellschaft (Alemania)
Varie	Viruela (liofilizada)	Institute of Sera and Vaccine (Checoslovaquia)
Varilrix	Varicela (viva, cepa Oka)	GSK (Australia, Bélgica)
Varivax	Varicela (viva)	MRK (Estados Unidos)
Vaxem-Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b	CHIR (Italia)
Vaxicoq	Tosferina (adsorbida)	AVP (Francia)
Vaxigrip	Gripe	
Vaxipar	Paperas (viva)	CHIR (Italia)
VCDT	Difteria, tétanos	Instituto de Cantacuzino (Rumania)
VDA Vaccin Difteric Adsorbit	Difteria	Instituto de Cantacuzino (Rumania)
ViCPs (Typhim Vi)	Fiebre tifoidea (inactivada, inyectable)	AVP (Estados Unidos)
VIG	Inmunoglobulina de la viruela (viruela) (no es una vacuna)	Distribuido por CDC
Virelon T 20	Polio (viva, oral, trivalente)	Behringwerke Aktiengesellschaft (Alemania)
Virovac Massling, Perotid, Rubella	Sarampión, paperas, rubéola	
Vivotif Berna (Ty21a)	Fiebre tifoidea (oral, viva)	BER (Suiza)
VT (Vacina Triplice)	Difteria, tétanos, tosferina	Instituto de Butantan (Brasil)
VTV (Vacina Triplice Viral)	Sarampión, paperas, rubéola	
WR	Sarampión (viva, atenuada)	Instituto de Cantacuzino (Rumania)
VZIG	Inmunoglobulina de la varicela y zoster (genérica)	MA (Estados Unidos)
Welltrivax trivalente	Difteria, tétanos, tosferina	
YF-VAX	Fiebre amarilla	AVP (Estados Unidos)
Zaantide	Antitoxina Diftérica	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zaantite	Antitoxina tetánica	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zaditeadvax	Difteria, tétanos	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zaditevax	Difteria, tétanos	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zamevax A+C	Meningococo (polisacárido, Grupos A y C)	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zamovax	Sarampión (viva)	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zamruvax	Sarampión, rubéola (viva)	Inst. de Inmunología (Croacia)

Zaruvax	Rubéola (viva)	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zatetravax	Difteria, tétanos, tosferina, paratosferina	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zatevax	Tétanos	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zatribavax	Difteria, tétanos, tosferina	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zatrivax	Sarampión, rubéola, paperas (vivo)	Inst. de Inmunología (Croacia)

- 5 3. Un compuesto, que es 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona o 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, para su uso para potenciar una respuesta inmunitaria para una vacuna contra el cáncer en un sujeto, en el que el compuesto se formula para administrar al sujeto antes de administrar la vacuna al sujeto.
4. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, en el que la vacuna es una vacuna contra sarcoma, carcinoma, melanoma, linfoma y leucemia.
- 10 5. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, en el que la vacuna es una vacuna contra células dendríticas modificada por un antígeno, una vacuna peptídica, una vacuna contra células tumorales completas o una vacuna de vector viral.
6. Un compuesto, que es 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona o 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, para su uso para potenciar una respuesta inmunitaria para una vacuna contra una enfermedad infecciosa en un sujeto, en el que el compuesto se formula para administrar al sujeto antes de administrar la vacuna al sujeto.
- 15 7. El compuesto para su uso de la reivindicación 6, en el que la enfermedad infecciosa es una enfermedad producida por un virus, una bacteria, un hongo o un parásito.
8. El compuesto para su uso de la reivindicación 7, en el que la enfermedad infecciosa es la hepatitis B.
- 20 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, en el que el compuesto se formula para administrar de 10 días a 12 horas antes de la administración de la vacuna, de 7 días a 12 horas antes de la administración de la vacuna, de 5 días a 1 día antes de la administración de la vacuna, o de 3 días a 1 día antes de la administración de la vacuna.
10. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, 3 ó 6, en el que el compuesto se formula adicionalmente para una segunda administración después de la administración de la vacuna.
- 25 11. El compuesto para su uso de la reivindicación 10, en el que el compuesto se formula para administrar de 12 horas a 10 días después de la administración de la vacuna, de 12 horas a 7 días después de la administración de la vacuna, de 1 día a 5 días después de la administración de la vacuna o de 1 día a 3 días después de la administración de la vacuna.

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
A.D.T	Difteria, tétanos (adsorbido)	Commonwealth (Australia)
A.K.D.S.	Difteria, tétanos, tosferina	
AC Vax	Meningococo (polisacárido)	GSK (Reino Unido)
Acel-Imune ^x	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	WYE (Estados Unidos)
ACTAcel	Difteria, tétanos, tosferina, Hib	AVP (Argentina)
ActHIB	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (PRP-T)	AVP (Estados Unidos)
Aimmugen	Hepatitis A (inactivada)	Chemo-Sero-Therapeutic Resh Inst (Japón)
Aldiana	Difteria (absorbida)	Sevac (Checoslovaquia)
Alditeana	Difteria, tétanos (absorbida)	Sevac (Checoslovaquia)
Alditerpera	Difteria, tétanos (adsorbida), tos ferina	Sevac (Checoslovaquia)
Amaril	Fiebre amarilla	AVP (Francia)
AMC	<i>Haemophilus influenzae</i> , type b	
Anadiferall	Difteria (adsorbida)	CHIR (Italia)
Anatetall	Tétanos (adsorbida)	CHIR (Italia)
Arilvax	Fiebre amarilla	MEDI (Reino Unido)
Attenuvax ^x	Sarampión (viva, después atenuada)	MRK (Estados Unidos)
AVAC-1, AVA	Ántrax	
AVAXIM	Hepatitis A	
B-CAPSA ^x	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polisacárido, de 1987 a 1989)	Mead Johnson (Estados Unidos)
BayGam	Inmunoglobulina humana	Bayer Corporation (Estados Unidos)
BayHepB	Inmunoglobulina (humana) Hepatitis B	Bayer Corporation (Estados Unidos)
BayRab	Inmunoglobulina de la Rabia	Bayer Corporation (Estados Unidos)
BayTet	Inmunoglobulina (humana) del Tétanos	Bayer Corporation (Estados Unidos)
BCG	Tuberculosis	Muchos fabricantes y países
Begrivac	Gripe (virus fragmentados)	CHIR (Alemania)
Biavax II ^x	Rubéola, paperas (viva)	MRK (Estados Unidos)
Biavax ^x	Rubéola, paperas (viva)	MRK (Estados Unidos)
BIG	Inmunoglobulina del Botulismo (no es una vacuna)	
Biken-HB	Hepatitis B (recombinante)	BIK (Japón)
Bimmugen	Hepatitis B (recombinante, adsorbida, derivada de levadura)	Chemo-Sero-Therapeutic Resh Inst (Japón)

FIG. 1

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
BioThrax	Ántrax (adsorbida)	BPT (Estados Unidos)
Biviraten Bema	Sarampión, paperas (viva)	BER (Suiza)
BVAC	Antitoxina botulínica	(para uso militar en los Estados Unidos)
C.D.T.	Difteria, tétanos (pediátrica, adsorbida)	Commonwealth (Australia)
Celluvax	Tosferina (acelular)	CHIR (Italia)
Cendevax ^x	Rubéola (viva) 3/70 a 1976	RIT/SmithKline & French (Estados Unidos)
Certiva ^x	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	Baxter Hyland (Estados Unidos)
Cocquelucheau	Tosferina (adsorbida)	AVP (Francia)
Comvax	Hepatitis B, <i>Haemophilus influenza</i> de tipo b	MRK (Estados Unidos)
Daptacel	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	AVP (Estados Unidos)
D.S.D.P.T.	Difteria, tétanos, tosferina (adsorbida)	Dong Shin Pharm (Corea)
D.T. Bis Rudivax	Difteria, tétanos, rubéola	AVP (Francia)
Di Te Per Pol Impfstoff	Difteria, tétanos, tosferina, polio	BER (Suiza)
Di-Te-Pol	Difteria, tétanos, polio	Statens Seruminstitut (Dinamarca)
Dif-Tet-All	Difteria, tétanos	CHIR (Italia)
DIFTAVAX	Difteria, tétanos, polio	
DiTe Anatoxal	Difteria, tétanos (adsorbida)	BER (Suiza)
Ditoxim	Difteria, tétanos (adsorbida)	Dong Shin Pharm (Corea)
Double Anigen B.I.	Difteria, tétanos	Bengal Immunity Co (India)
Dryvax	Viruela	WYE (Estados Unidos)
DT	Difteria, tétanos (para uso pediátrico)	AVP (Estados Unidos)
DT ^x	Difteria, tétanos (para uso pediátrico)	WYE (Estados Unidos)
DT TAB	Difteria, tétanos, <i>Salmonella typhi</i> , <i>Paratyphi A y B</i>	AVP (Francia)
DTaP (genérica)	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	AVP, WYE, GSK (Estados Unidos)
DTwP (genérica) ^x	Difteria, tétanos, (célula completa) tosferina	AVP, WYE, GSK (Estados Unidos)
Dual Antigen SII	Difteria, tétanos (adsorbida)	Serum Institute of India (India)
Ecolarix ^x	Sarampión, rubéola (viva)	RIT/SmithKline (Estados Unidos)
eIPV	Polio (inactivada, fuerza potenciada)	AVP (Estados Unidos)
Engerix-B	Hepatitis B	GSK (Reino Unido, Estados Unidos)
Epaxal Bema	Hepatitis A – vacuna virosomal	BER (Suiza)
Ervevax RA 27/3	Rubéola (viva)	GSK (Bélgica)
Flu Shield ^x	Gripe	WYE (Estados Unidos)

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
Fluad, Agrippal-S I	Gripe	CHIR (Italia)
FluMist	Gripe (viva, atenuada, intranasal)	MEDI (Estados Unidos)
Fluogen ^x	Gripe	PD (Estados Unidos)
Fluvirin	Gripe	EVN (Estados Unidos)
Fluzone	Gripe	AVP (Estados Unidos)
Funed-CEME	Difteria, tétanos, tosferina	Belo Horizonte (Brasil)
GenHevac-B Pasteur	Hepatitis B	
Gunevax	Rubéola	CHIR (Italia)
Havrix	Hepatitis A	GSK (Reino Unido, Estados Unidos)
H-BIG	Inmunoglobulina de la Hepatitis B	NABI, Bayer Corporation (Estados Unidos)
HbOC	Abreviatura química de HibTITER	WYE (Estados Unidos)
HBV	Hepatitis B (recombinante)	KGC (Japón)
Heprecomb	Hepatitis B (derivada de levadura)	BER (Suiza)
HeptavaxB ^x	Hepatitis B (derivada de plasma) 1982 a	MRK (Estados Unidos)
Hevac B	Hepatitis B (derivada de plasma)	AVP (Francia)
Hexavac	Difteria, tétanos, tosferina, polio, hepatitis B, Hib	AVP (Europa)
HibTITER	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (HbOC)	WYE (Estados Unidos)
Hinkuys karokoe	Tosferina (adsorbida)	Natl. Public Health Institute (Finlandia)
HPV-77; DK-5	Rubéola (viva) 1969-1979	MRK (Estados Unidos)
HPV-77; DK-12	Rubéola (viva) 1970-1973	MRK (Estados Unidos)
HRIG	Inmunoglobulina de la rabia	AVP; Bayer Corporation (Estados Unidos)
Humotet-anti Tetanus	Tétanos	Wellcome (Reino Unido)
Hyper-Tet (denominada actualmente "BayTet")	Inmunoglobulina del tétanos	Bayer Corporation (Estados Unidos)
IBV	Polio (inactivada)	Statens Seruminstitut (Dinamarca)
Inmunoglobulina Intramuscular (Humana)	Inmunoglobulinas de amplio espectro	MA, BPT, Nueva York Blood Ctr, Bayer Corporation, CEN (Estados Unidos)
Imogam Rabies -HT	Inmunoglobulina de la rabia	AVP (Estados Unidos)
Imovax	Rabia	AVP (Estados Unidos)
Imovax Parotiditis	Paperas	AVP (Francia)
Imovax Polio	Polio	AVP (Francia)
Imovax Sarampión	Sarampión	AVP (Francia)
Imovax D.T.	Difteria, tétanos	

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
Imovax Gripe	Gripe	
Imovax R.O.R.	Sarampión, rubéola, paperas (viva)	AVP (Francia)
Imovax Rubeola	Sarampión	AVP (International)
Imovax Mumps	Paperas	
Imovax Oreillons	Paperas	AVP (Francia)
Imovax Rabies I.D.	Vacuna antirrábica (HDCV)	AVP (Estados Unidos)
Imovax Rabies I.M.	Vacuna antirrábica (HDCV)	AVP (Estados Unidos)
Infanrix	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	GSK (Bélgica, Estados Unidos)
Ipad TP	Tétanos, polio	AVP (Francia)
I POL	Polio (fuerza potenciada, inactivada)	AVP (Estados Unidos)
IPV	Polio (inactivada)	Término general para la vacuna de la polio inactivada
Istivac	Gripe	
JE-VAX	Encefalitis japonesa	AVP (Estados Unidos)
Kaksoisrokote Dubbelvaccin	Difteria, tétanos (adsorbida)	Natl. Public Health Institute (Finlandia)
Kikhoste-Vaksine	Tosferina	Statens Institutt for Folkehelse (Noruega)
Lancy Vaxina ^x	Viruela	Swiss Serum and Vaccine Institute (Suiza)
Lavantuu tirokote	Fiebre tifoidea	Central Pub Health Lab (Finlandia)
Liovox ^x	Viruela	CHIR (Italia)
Lirubel ^x	Sarampión, rubéola (viva) 4/74 a 6/78	Dow/PitneyMoore (Estados Unidos)
Lirugen	Sarampión	AVP (Int'l)
Lirugenx	Sarampión (viva) 2/65 a 6/78	Dow (Estados Unidos)
LM -3 RIT	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	Dong Shin Pharm (Corea)
LM -2 RIT	Sarampión, paperas (viva)	Dong Shin Pharm (Corea)
LTEANAS Imuna	Tétanos (adsorbida)	Imuna sp. (Eslovaquia)
LYMERix ^x	Enfermedad de Lyme	GSK (Estados Unidos)
Lyovac Attenuvax ^x	Sarampión (viva, atenuada)	MRK (Estados Unidos)
Lyovac Meruvax ^x	Rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
M-R Vax II ^x	Sarampión, rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
M-Vax ^x	Sarampión (viva) 5/63 a 1979	WYE (Estados Unidos)
Masern-Impfstoff SSW	Sarampión (viva)	
Measles Vaccine DK3 ^x	Sarampión (viva) 1964 a 1972	Philips Roxane, Inc. (Estados Unidos)

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
Measles ^x	Sarampión (inactivada) 1963 a 1966 Sarampión (viva) 12/64 a 1974	Eli Lilly (Estados Unidos)
Mencevax A	Meningococo (polisacárido) (Grupo A)	SmithKline/RIT (Bélgica)
Meningitec	Meningococo (conjugado) (Grupo C)	WYE (Reino Unido, Australia)
Menomune-A/C/Y/W-135	Meningococo (polisacárido) (Grupos A, C, Y, W435)	AVP (Estados Unidos)
Menpovax 4	Meningococo (polisacárido) (Grupos A y C)	CHIR (Italia)
Menpovax A+C	Meningococo (Grupos A y C)	CHIR (Italia)
Meruvax ^x	Rubéola (viva) 6/69 a	MRK (Estados Unidos)
Meruvax II	Rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
Mevilin-L ^x	Sarampión (viva)	Glaxo Operations
MMR ^x	Sarampión, paperas, rubéola (viva) 6/71 a	(Estados Unidos)
MMR (genérica) ^x	Sarampión, paperas, rubéola (viva) 4/74 a 6178	Dow Chemical (Estados Unidos)
M-M-R II	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
Moniarix	Neumococo (polisacárido)	SmithKline/RIT (Bélgica)
Mopavac Sevac	Sarampión, paperas atenuada (viva)	Institute of Sera and vaccines Checoslovaquia
MOPV ^x	Polio (viva, de Sabin, tipos monovalentes I, II, III)	WYE (Estados Unidos)
Morbilvax	Sarampión (viva, atenuada)	CHIR (Italia)
Morubel	Sarampión, rubéola (viva, atenuada)	CHIR (Italia)
Moruman Berna	Inmunoglobulina de sarampión	BER (Suiza)
Morupar	Sarampión, paperas, rubéola (viva, atenuada)	CHIR (Italia)
Movivac	Sarampión (viva, atenuada)	
M-R VAX ^x	Sarampión, rubéola (viva) 7/71 a	MRK (Estados Unidos)
Mumaten Berna	Paperas (viva)	BER (Suiza)
Mumps (genérica) ^x	Paperas (viva) 4/74 a 6178	Dow Chemical (Estados Unidos)
Mumps (genérica) ^x	Paperas (inactivada) 1950 a 1978	WYE (Estados Unidos)
Mumps (genérica) ^x	Paperas (inactivada) 1950 a 1977	Eli Lilly (Estados Unidos)
Mumpsvax ^x	Paperas (viva)	MRK (Estados Unidos)
Mutagrip	Gripe	
Nabi-HB	Inmunoglobulina de la Hepatitis B	NABI (Estados Unidos)
Nothav	Hepatitis A	CHI (Italia)
OmniHIB ^x	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (PRP-T)	GSK, AVP (Estados Unidos)
VPO	Término general para la vacuna de la polio oral	

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
Orimune ^x	Vacuna antipoliomelítica (oral, trivalente)	WYE (Estados Unidos)
Pariorix	Paperas (viva)	SmithKline/RIT (Bélgica)
Pavivac-Sevac	Paperas (viva)	Institute of Immunology (Croacia)
PCV. PCV7	Término general para un conjugado de neumococo (heptavalente)	
Pediarix	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina, hepatitis B, IPV	GSK (Estados Unidos)
PedvaxHIB	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (PRP-OMP)	MRK (Estados Unidos)
Penta	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina, Hib, IPV	AVP (Canadá)
Pentacel	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	AVP (Canadá)
Pentacoq	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	
PENTAct-HIB	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	
Pentavac	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	
Pentavalente	Difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, Hib	
Pfizer Vax-Measles K ^x	Sarampión (inactivada) 3/63 a 1970	Pfizer (Estados Unidos)
Pfizer Vax-Measles L ^x	Sarampión (viva) 2/65 a 1970	Pfizer (Estados Unidos)
Pluserix	Sarampión, paperas, rubéola	
Pneumovax 23	Neumococo (polisacárido)	MRK (Estados Unidos)
PNU-IMUNE 23 ^x	Neumococo (polisacárido)	WYE (Estados Unidos)
POLIAce 1	Difteria, tétanos, tosferina, polio, HIB	AVP (Argentina)
PPV, PPV23	Término general para polisacárido neumocócido (23-valente)	
Prenar	Neumococo (heptavalente, conjugado)	WYE (Estados Unidos)
Priorix	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	GSK (Reino Unido)
ProHIBIT ^x	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (PRP-D)	AVP (Estados Unidos)
PRP-OMP	Abreviatura química para PedvaxHIB	
PRP-T	Abreviatura química para ActHIB	
Purivax ^x	Polio (inactivada) 1956 a 1965	MRK (Estados Unidos)
QUADRAcel	Difteria, tétanos, tosferina, polio	AVP (Argentina)
QUADRAcel / Hibest	Difteria, tétanos, tosferina, polio, Hib	AVP (Argentina)
Quadrigenx	DTP + polio (1959-1968)	PD (Estados Unidos)
Quatro-Virelon	Difteria, tétanos, polio	CHI (Alemania)
Quintuple	Difteria, tétanos, tosferina, Hib, Polio	GSK (Méjico)
R-HB Vaccine	Hepatitis B (recombinante)	Mitsubishi Chem Corp (Japón)

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
R-VAC	Rubéola (viva)	Serum Institute (India)
RA27/3	Rubéola (viva)	MRK (Estados Unidos)
RabAvert	Rabia (PCEC)	CHI (Estados Unidos)
Recombivax HB	Hepatitis B (recombinante)	MRK (Estados Unidos)
Respigam, RSV-IVIG	Inmunoglobulina de virus sincitial respiratorio (no es una vacuna)	MEDI (Estados Unidos)
RIG (genérica)	Inmunoglobulina de la rabia	Bayer Corporation, AVP (Estados Unidos)
Rimevax	Sarampión (viva)	SmithKline/RIT (Bélgica)
Rimparix	Sarampión (viva)	SmithKline/RIT
RIT - LM-2	Sarampión, paperas (viva)	Dong Shin Pharm (Corea)
MT - LM-3	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	Dong Shin Pharm (Corea)
RotaShield, RRV-TV ^x	Rotavirus 8/98 a 7/99	WYE (Estados Unidos)
Rouvax	Sarampión (viva, atenuada)	AVP (Francia)
Rubeaten Berna	Rubéola (viva)	BER (Suiza)
Rubella (genérica) ^x	Rubéola (viva) 12/69 a 1972	Philips Roxane (Estados Unidos)
Rubellovac	Rubéola	CHIR (Alemania)
Rubelogen ^x	Rubéola (viva) 12/69 a 1972	PD (Estados Unidos)
Rubeovax ^x	Sarampión (viva) 2/63 a 1971	MRK (Estados Unidos)
Rudi-Rouvax	Sarampión, rubéola (viva)	AVP (Francia)
Rudivax	Rubéola (viva, atenuada)	AVP (Francia)
RVA (genérica)	Vacuna antirrábica adsorbido	BP (Estados Unidos)
Sabin	Término general para la vacuna de la polio oral (viva)	
Sahia	Polio (viva, oral)	Muchos fabricantes
Salk	Término general para la vacuna de la polio inyectable (inactivada)	
Sandovac	Gripe	
Serobacterin ^x	Tosferina - 1945 a 1954	MRK (Estados Unidos)
Sii Triple Antigen	Difteria, tétanos, tosferina	Serum Institute (India)
Stamaril	Fiebre amarilla (viva, atenuada)	AVP (Francia)
Synagis (palizivumab)	Inmunoglobulina del virus sincitial respiratorio (no es una vacuna)	MEDI (Estados Unidos)
T. Polio	Toxoide tetánico, polio	AVP (Canada)
T.A.B.	Fiebre tifoidea, paratifoidea (A y B)	-Instituto Pasteur (Túnez) - Pharmaceutical Industries Corp. (Birmania)

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
T-Immun	Tétanos (adsorbida)	
Td (genérica)	Tétanos, difteria (formulación para adulto)	AVP, BP (Estados Unidos)
Te/Vac/Ptap	Tétanos	
Te Anatoxal	Tétanos	BER (Europa)
Telvacptap	Tétanos	
Tetagrip	Tétanos, gripe	AVP (Francia)
Tetamun SSW	Tétanos no adsorbida (líquida)	Veb Sachsische Serumwerk (Alemania)
Tetamyn	Tétanos	Bioclon, S.A. De C.V. (Méjico)
Tetanol	Tétanos (adsorbida)	CHIR (Alemania) Veb Sachsische Serumwerk
Tetasorbat SSW	Tétanos (adsorbida)	(Alemania)
Tetavax	Tétanos (adsorbida)	AVP (Francia)
Tetracoq 05	Difteria, tétanos, tosferina, polio	AVP (Francia)
TetrAct-HIB	Difteria, tétanos, tosferina, Hib	
Tetramune x	Difteria, tétanos, tosferina, Hib	WYE (Estados Unidos)
Tetravax"	Difteria, tétanos, tosferina, polio -1959 a 1965	MRK (Estados Unidos)
Tice BCG	Vacuna contra el bacilo de Calmette-Gudrin (para TB)	OTC (Estados Unidos)
TIG	Inmunoglobulina antitetánica (genérica)	Bayer Corporation (Estados Unidos)
TOPV	Vacuna contra la polio, oral trivalente	Muchos fabricantes y países
Titifica	Fiebre tifoidea y paratifoidea	
Tresivac Lyophilized	Sarampión, paperas, rubéola	Serum Institute (India)
Triacel	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	
Triacelluvax	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	CHIR (Europa)
TriHIBit	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina, Hib	AVP (Estados Unidos)
Tri-Immunol ^x	Difteria, tétanos, tosferina	WYE (Estados Unidos)
Trimovax	Sarampión, paperas, rubéola (viva)	AVP (Francia)
Trinivac ^x	Difteria, tétanos, tosferina- 1952 a 1964	MRK (Estados Unidos)
Tripacel	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	
Tripedia	Difteria, tétanos, (acelular) tosferina	AVP (Estados Unidos)
Triple antigen	Difteria, tétanos, tosferina	-Chowgule & Co. (India) -CSL Limited (Australia)
Triple Sabin	Polio (viva, oral)	
Triple	Difteria, tétanos, tosferina	

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
Triple Viral	Sarampión, paperas, rubéola	
Trivacuna Leti	Difteria, tétanos (adsorbida), tosferina	Laboratory Leti (España)
Trivax	Difteria, tétanos (simple), tosferina	Wellcome (Reino Unido)
Trivax-ad	Difteria, tétanos (adsorbida), tosferina	-EVN(UK) -Wellcome (UK)
Trivax-Hib	Difteria, tétanos, tosferina, Hib	GSK (UK)
Trivb	Difteria, tétanos, tosferina	
Triviraten	Sarampión, paperas, rubéola (viva, atenuada)	BER (Suiza)
Trivivac x	Difteria, tétanos, tosferina	MRK (Estados Unidos)
Trivivac Sevac	Sarampión, paperas, rubéola (viva, atenuada)	Institute of Sera & Vaccines (Checoslovaquia)
TT	Toxoide tetánico (genérica)	AVP (Estados Unidos)
TT vaccine	Toxoide tetánico (adsorbida)	
Tussitrupin Forte	Tosferina	Staatliches Institut (Alemania)
Twinrix	Hepatitis A y B (formulación para adulto)	GSK (Reino Unido, Estados Unidos)
Twinrix Junior	Hepatitis A y B (formulación pediátrica)	GSK (Estados Unidos)
Ty2la (Vivotif Berna)	Fiebre tifoidea (viva, oral, liofilizada)	BER (Suiza)
Tyne	Tuberculosis (BCG)	Suecia
Typherix	Fiebre tifoidea	GSK (Reino Unido)
Typhim Vi (ViCPs)	Fiebre tifoidea (parenteral, inyectable)	AVP (Estados Unidos, Francia)
Typhoid Vaccine ^x	Fiebre tifoidea (inactivada, parenteral)	WYE (Estados Unidos)
Typhopara-typhoidique	Fiebre tifoidea y paratifoidea	
VA-Mengoc-BC	Meningococo (Grupos B y C)	Finlay Vacunas y Sueros Centro de Investigation (Cuba)
Vaccin Difteric Adsorbit	Toxoide diftérico (adsorbida)	Cantacuzino Institute (Rumania)
Vaccin Combinat Diftero-Tetanic	Difteria, tétanos (adsorbida)	Cantacuzino Institute (Rumania)
Vaccinum Morbillorum Vivum	Sarampión (viva)	Moscow Research Institute (Rusia)
Vacina Triplice Viral	Sarampión, paperas, rubéola	
Vacina Triplice	Difteria, tétanos, tosferina	Instituto Butantan (Brasil)
Vacina Dupla	Difteria, tétanos	Instituto Butantan (Brasil)
Vaksin Cacar	Viruela	
Vaksin Serap	Difteria, tétanos, tosferina	Perum Bio Farma (Indonesia)
Vaksin Campak Kerig	Sarampión (viva, atenuada)	Pasteur Institute (Indonesia)
Vaksin Kotipa	Cólera, fiebre tifoidea y paratifoidea A, B y C	Perum Bio Farma (Indonesia)

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
Vamoavax	Sarampión, paperas (viva)	Institute of Immunology (Croacia)
Vaqta	Hepatitis A (inactivada)	MRK (Estados Unidos)
Varicellon	Inmunoglobulina para varicela zoster	Behringwerke Aktiengesellschaft (Alemania)
Varie	Viruela (liofilizada)	Institute of Sera and Vaccine (Checoslovaquia)
Varilrix	Varicela (viva, cepa Oka)	GSK (Australia, Bélgica)
Varivax	Varicela (viva)	MRK (Estados Unidos)
Vaxem-Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b	CHIR (Italia)
Vaxicoq	Tosferina (adsorbida)	AVP (Francia)
Vaxigrip	Gripe	
Vaxipar	Paperas (viva)	CHIR (Italia)
VCDT	Difteria, tétanos	Cantacuzino Institute (Rumania)
VDA Vaccin Difteric Adsorbit	Difteria	Cantacuzino Institute (Rumania)
ViCPs (Typhim Vi)	Fiebre tifoidea (inactivada, inyectable)	AVP (Estados Unidos)
VIG	Inmunoglobulina de la viruela (viruela) (no es una vacuna)	Distributed by CDC
Virelon T 20	Polio (viva, oral, trivalente)	Behringwerke Aktiengesellschaft (Alemania)
Virovac Massling, Perotid, Rubella	Sarampión, paperas, rubéola	
Vivotif Berna (Ty21a)	Fiebre tifoidea (oral, viva)	BER (Suiza)
VT (Vacina Triplice)	Difteria, tétanos, tosferina	Instituto Butantan (Brasil)
VTV (Vacina Triplice Viral)	Sarampión, paperas, rubéola	
WR	Sarampión (viva, atenuada)	Cantacuzino Institute (Rumania)
VZIG	Inmunoglobulina de la varicela y zoster (genérica)	MA (Estados Unidos)
Welltrivax trivalente	Difteria, tétanos, tosferina	
YF-VAX	Fiebre amarilla	AVP (Estados Unidos)
Zaantide	Antitoxina Diftérica	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zaantite	Antitoxina tetánica	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zaditeadvax	Difteria, tétanos	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zaditevax	Difteria, tétanos	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zamevax A+C	Meningococo (polisacárido, Grupos A y C)	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zamovax	Sarampión (viva)	Inst. de Inmunología (Croacia)

FIG. 1 (Cont.)

Producto o nombre comercial	Antígeno	Fabricante (país)
Zamruvax	Sarampión, rubéola (viva)	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zaruvax	Rubéola (viva)	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zatetravax	Difteria, tétanos, tosferina, paratosferina	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zatevax	Tétanos	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zatribavax	Difteria, tétanos, tosferina	Inst. de Inmunología (Croacia)
Zatrivax	Sarampión, rubéola, paperas (vivo)	Inst. de Inmunología (Croacia)

FIG. 1 (Cont.)

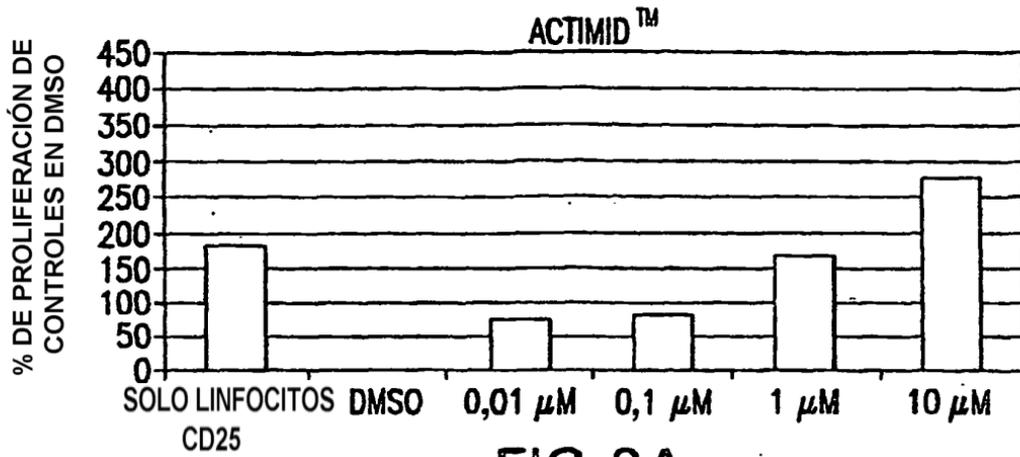


FIG.2A

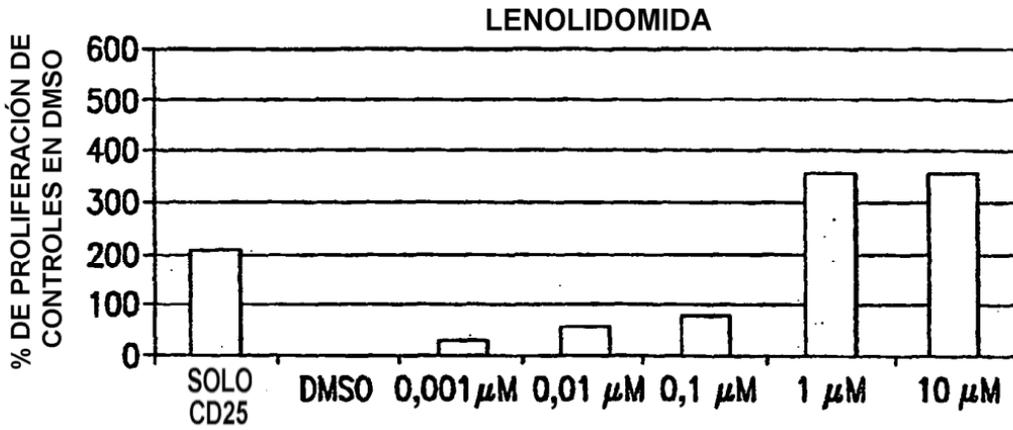


FIG.2B

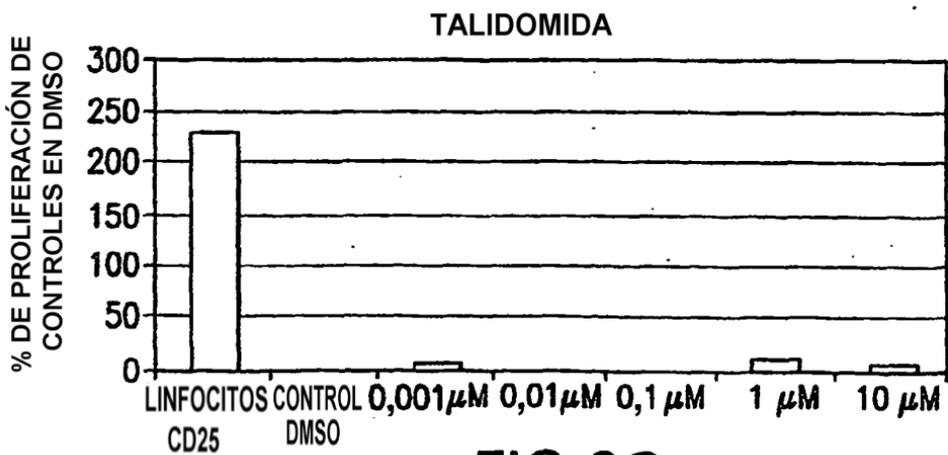


FIG.2C

LINOCITOS ENSAYADOS
EN CONTROL CON DMSO

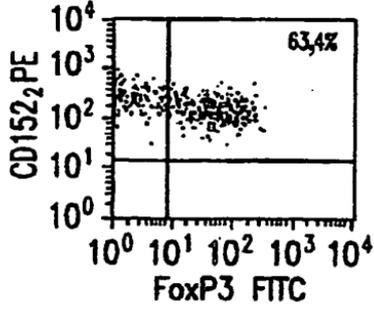


FIG.3A

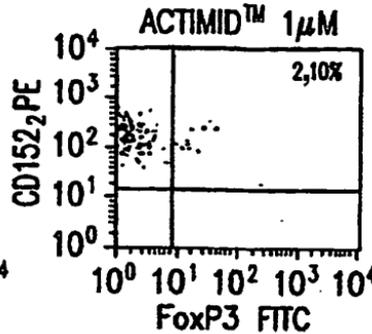


FIG.3B

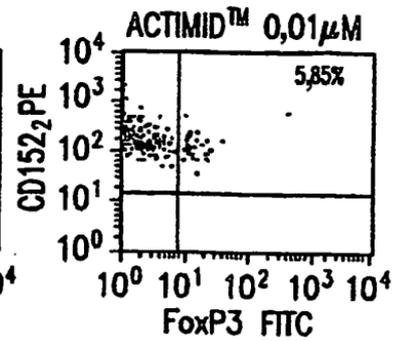


FIG.3C

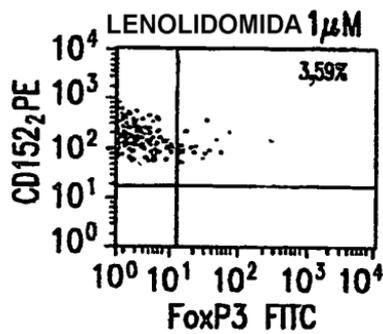


FIG.3D

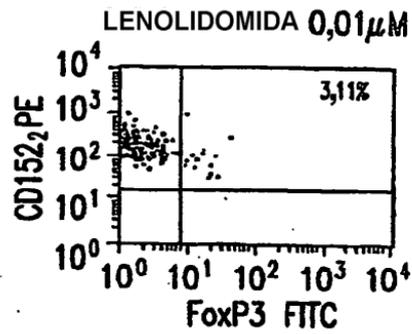


FIG.3E

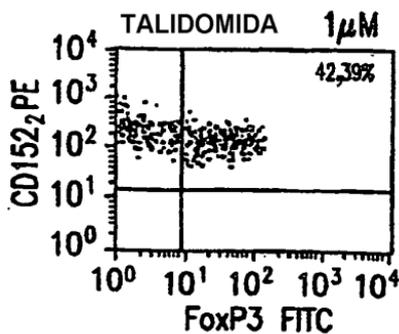


FIG.3F

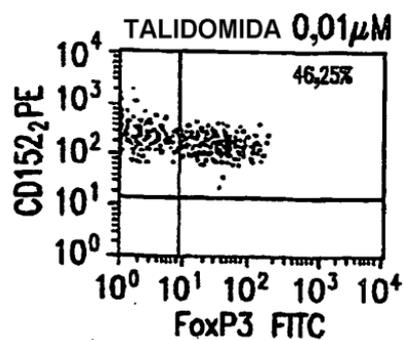


FIG.3G

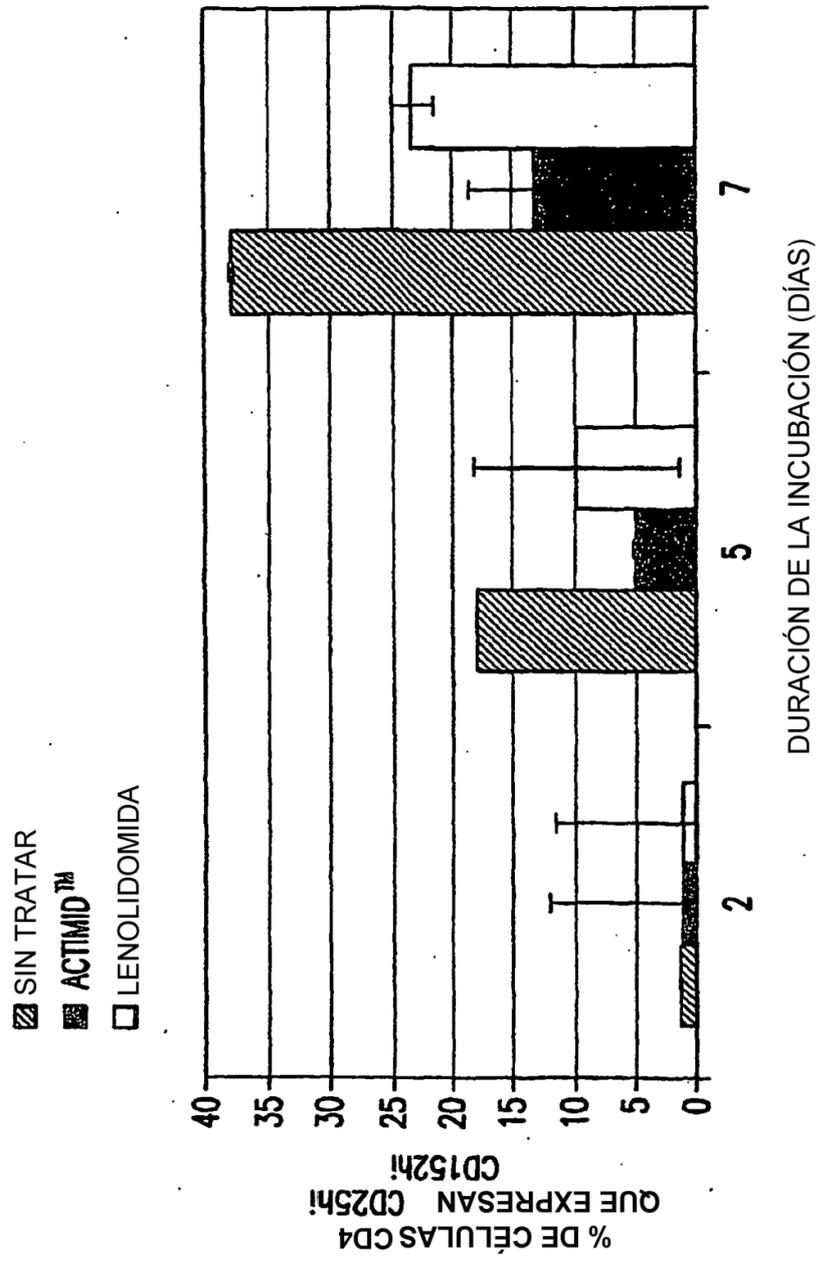


FIG.4

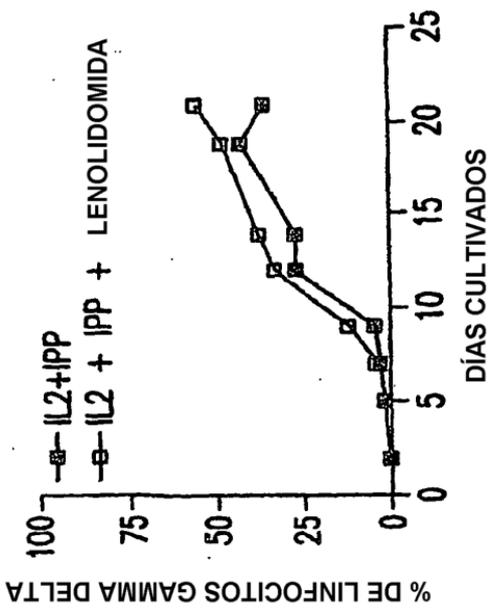


FIG. 5A

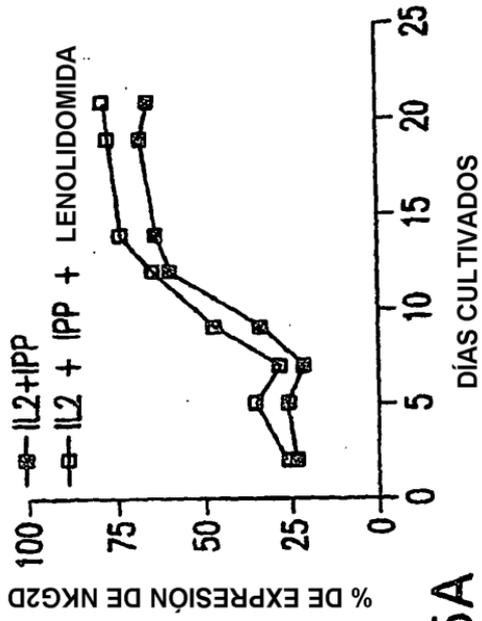


FIG. 5C

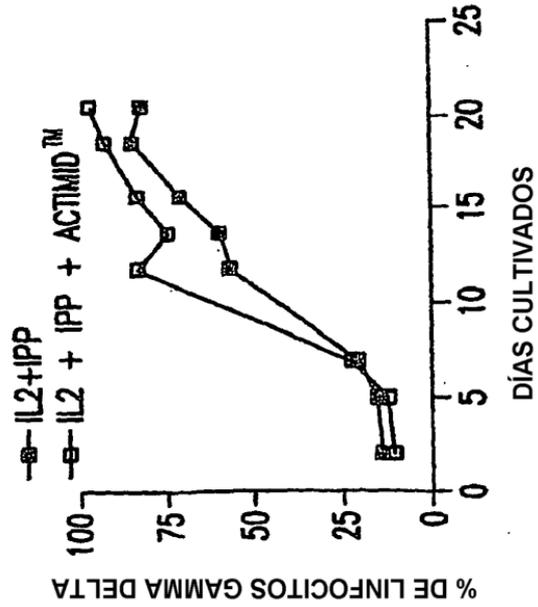


FIG. 5B

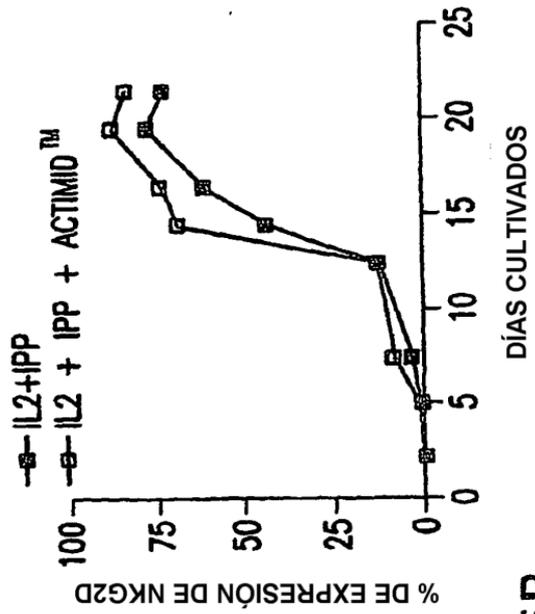
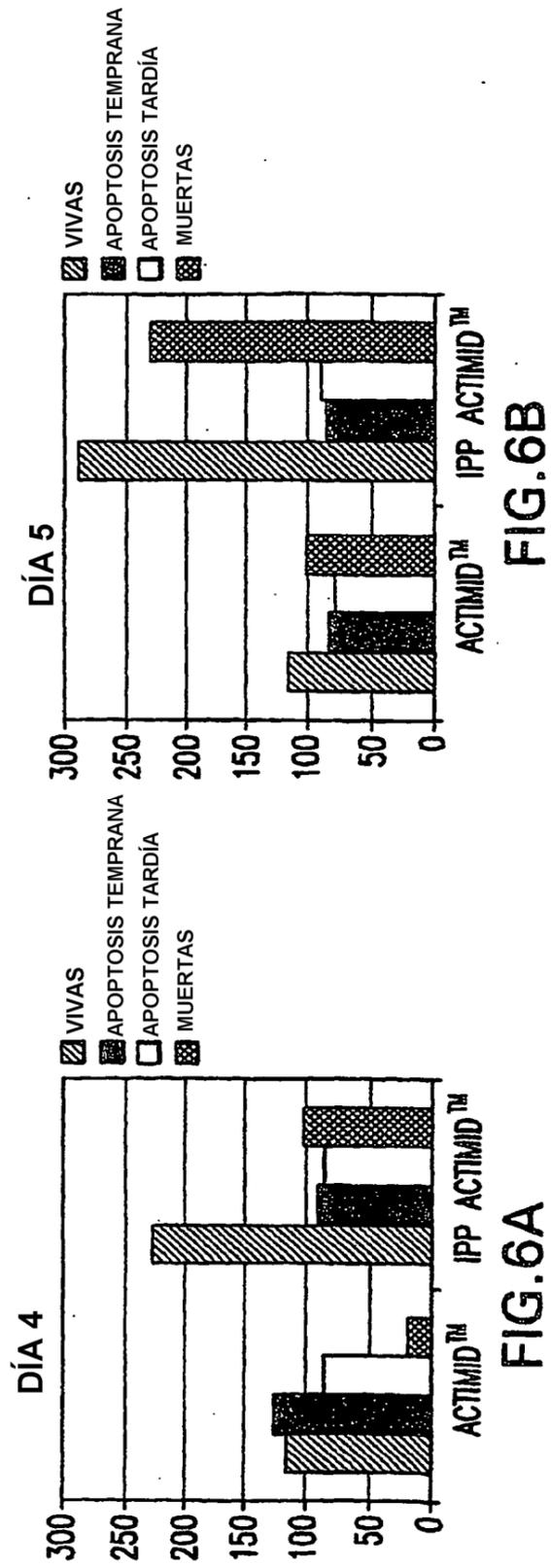


FIG. 5D



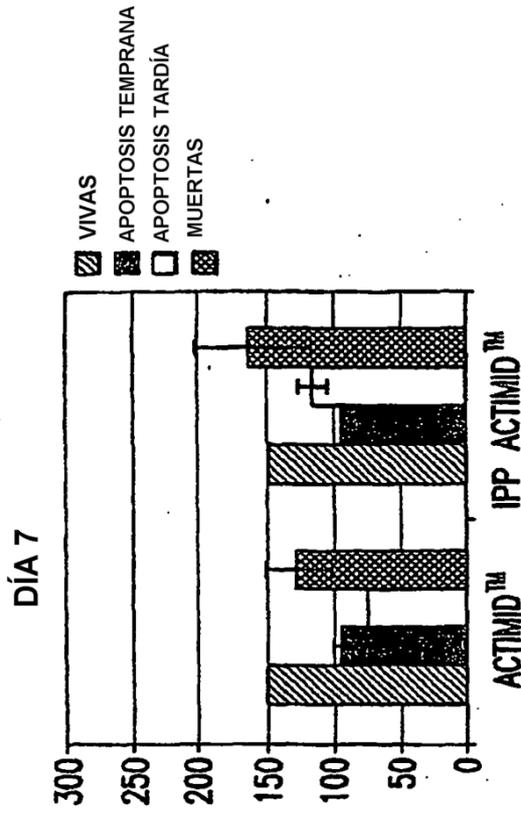


FIG.6D



FIG.6C

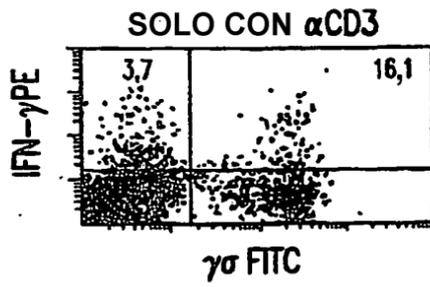


FIG.7A

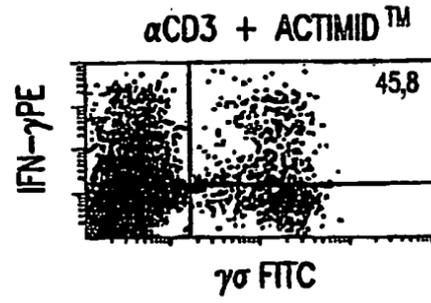


FIG.7B

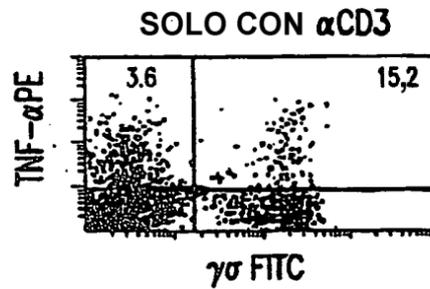


FIG.7C

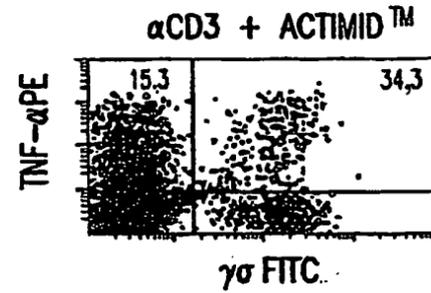


FIG.7D

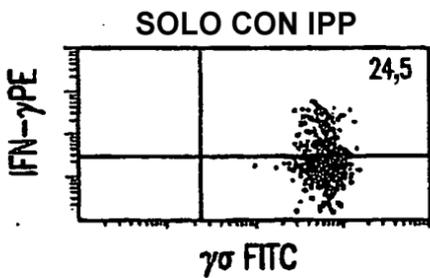


FIG.7E

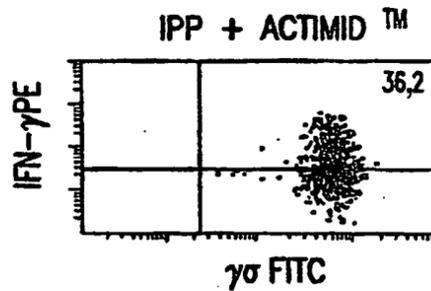


FIG.7F

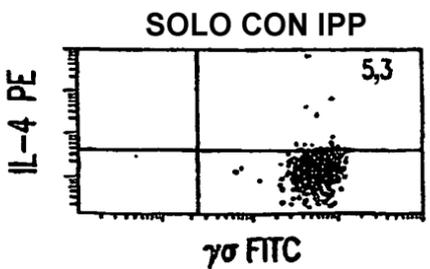


FIG.7G

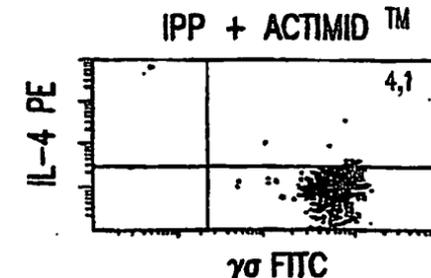
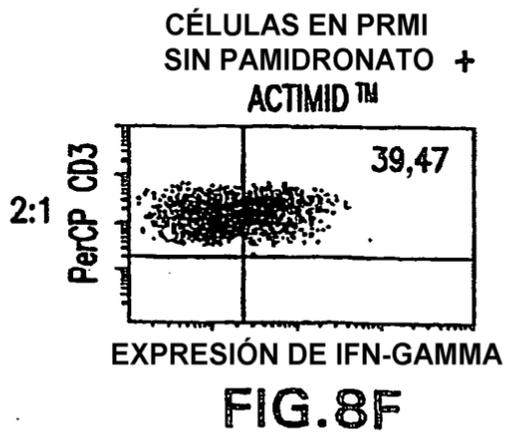
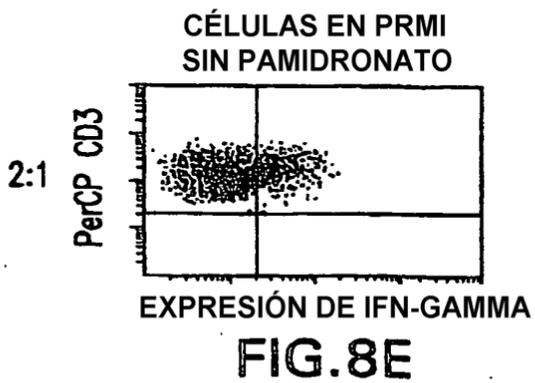
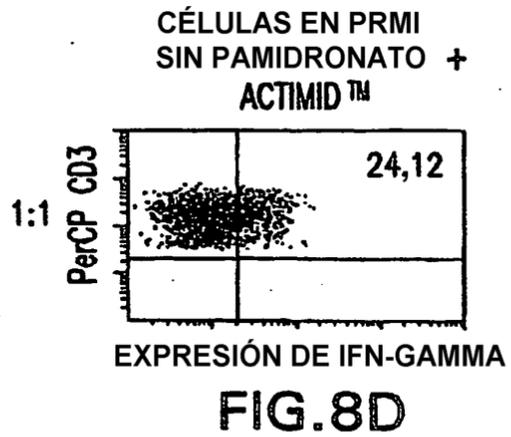
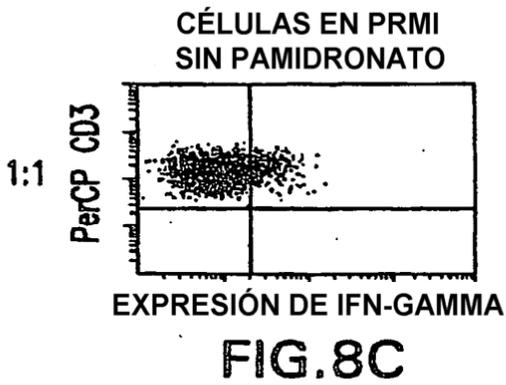
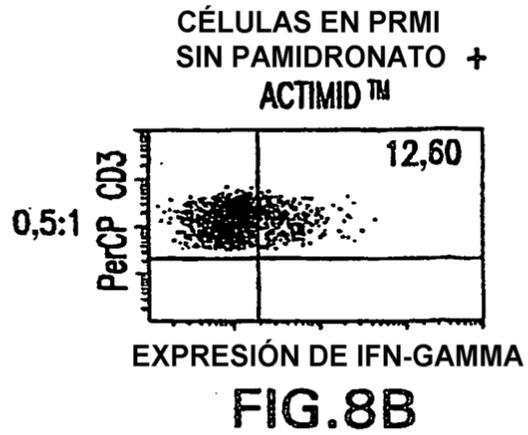
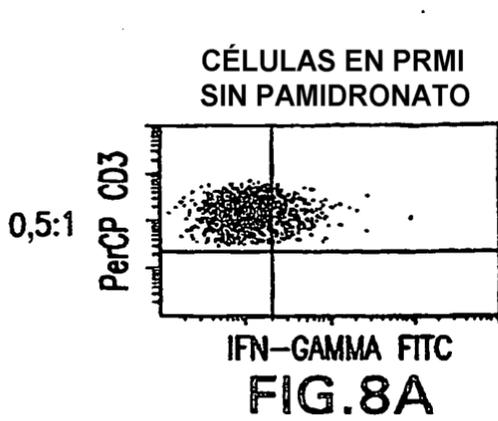


FIG.7H



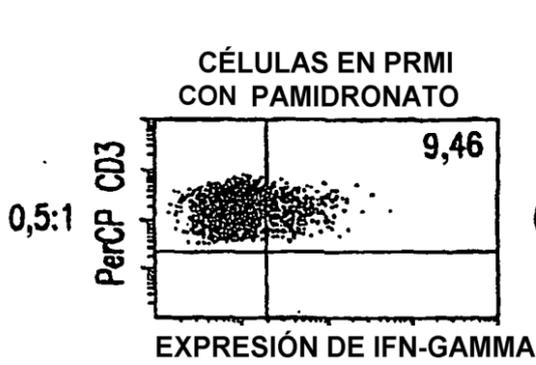


FIG. 8G

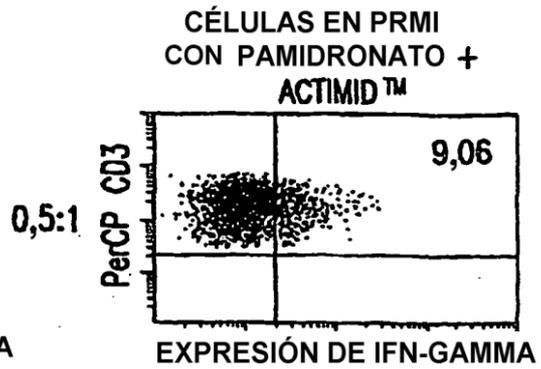


FIG. 8H

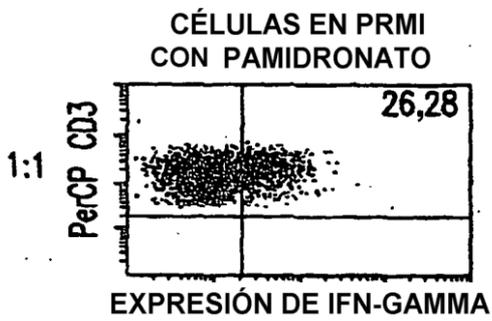


FIG. 8I

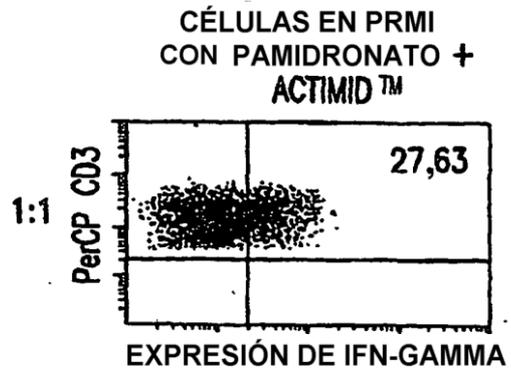


FIG. 8J

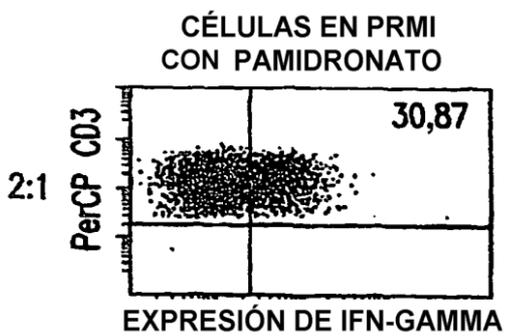


FIG. 8K

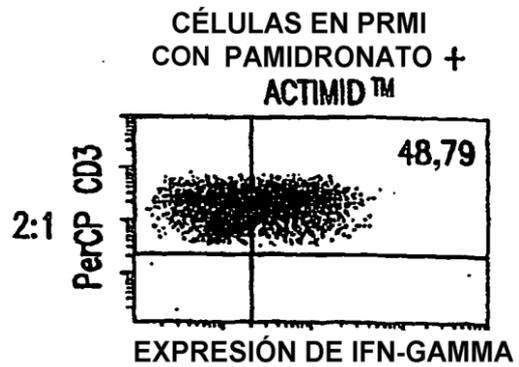


FIG. 8L

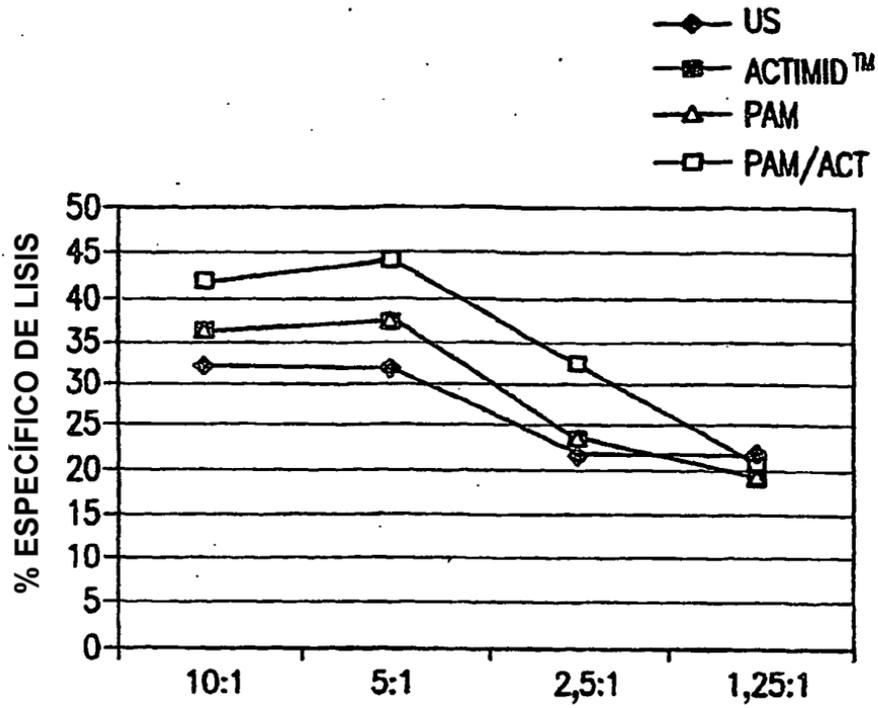


FIG. 9A

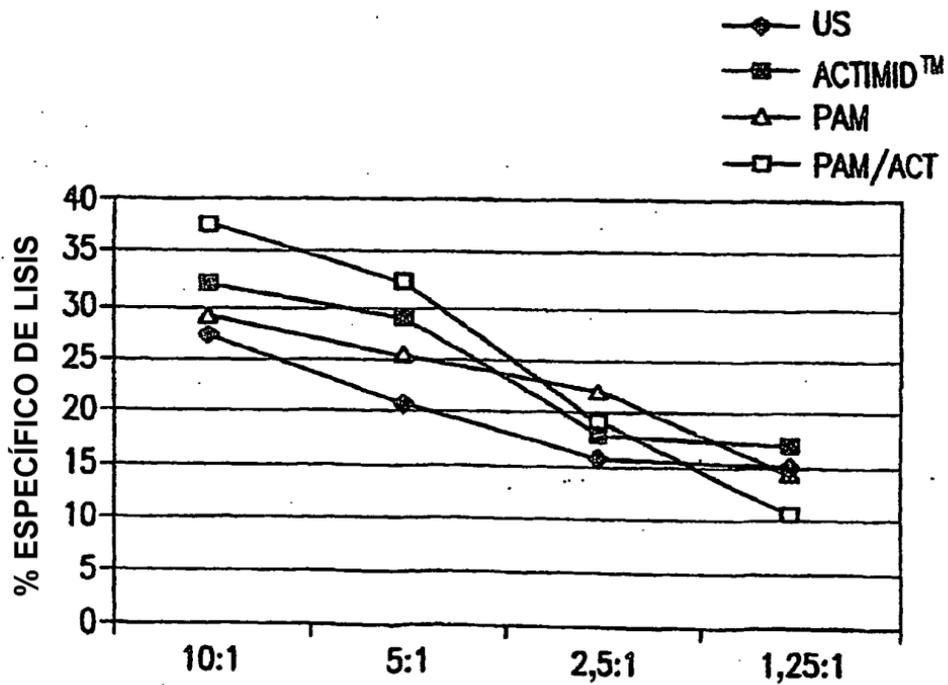


FIG. 9B