

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 591**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/36** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

**A61K 39/35** (2006.01)

**A61K 39/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2011 E 11771114 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2627355**

54 Título: **Supresión de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad con un antígeno no relacionado derivado de material fuente de alérgenos**

30 Prioridad:

**11.03.2011 EP 11157869**

**15.10.2010 US 393483 P**

**15.10.2010 EP 10187745**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.10.2015**

73 Titular/es:

**ALK-ABELLÓ A/S (100.0%)**

**Bøge Allé 6-8**

**2970 Hørsholm, DK**

72 Inventor/es:

**BRIMNES, JENS y**

**LUND, KAARE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 549 591 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

Supresión de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad con un antígeno no relacionado derivado de material fuente de alérgenos

**Campo técnico**

- 5 La presente invención está dentro del campo de la inmunoterapia, del tratamiento de respuestas inmunitarias de hipersensibilidad y de supresión presencial.

**Antecedentes**

- 10 La inmunoterapia alérgeno-específica (IAE) se introdujo en la medicina clínica hace CASI un siglo para el tratamiento de respuestas inmunitarias de hipersensibilidad de tipo I y en la actualidad la IAE es el único tratamiento que conduce a una tolerancia prolongada contra alérgenos. En la IAE, el alérgeno específico o un alérgeno que reacciona en cruzado del mismo se administra repetitivamente al individuo, normalmente bien por administración subcutánea o por administración sublingual, durante un período de tiempo prolongado, normalmente durante más de un año. Típicamente, el paciente experimenta menores puntuaciones de los síntomas cuando vuelve a exponerse a uno o más alérgenos después de algunas semanas o meses de tratamiento (Allergens and Allergen Immunotherapy 4ª Ed, 2008, Ed por R Lockety y D Ledford, Informa healthcare).

15 Un reto con el que se encuentra la IAE es que el alérgeno debe identificarse y que el individuo que se somete a IAE tiene un riesgo significativo elevado de adquirir reacciones adversas sistémicas graves como anafilaxia así como reacciones adversas locales como inflamación y escozor. Por lo tanto, hay una necesidad de mejorar el tratamiento de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad.

- 20 Hace aproximadamente 20 años, Miller y col (1991) demostraron el principio de proporcionar tolerancia periférica contra un antígeno (PBM) (proteína básica de mielina) en ratas vírgenes aún no sensibilizadas contra el antígeno PBM mediante el tratamiento de las ratas vírgenes por administración intra-gástrica de OVA (un antígeno no relacionado con PBM) antes de que las ratas se expusieran a PBM por primera vez. Miller y col (1991) descubrieron que las ratas solo se protegían del desarrollo de EAE, si las ratas se exponían conjuntamente con el antígeno no relacionado (OVA) además de exponerse a PBM por primera vez.

Más adelante, varios investigadores investigaron la supresión presencial contra una respuesta inmunitaria administrando un antígeno no relacionado con el antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria.

- 30 Por ejemplo, Dahlman-Hoglund y col (1995) han investigado la supresión de una respuesta inmunitaria en ratas vírgenes después de administrar a las ratas vírgenes por vía oral un primer antígeno antes de exponer a las ratas vírgenes a un segundo antígeno para así desencadenar una respuesta inmunitaria inadvertida. Los investigadores descubrieron que la respuesta inmunitaria debida al segundo antígeno se suprimía solo cuando las ratas se exponían a una mezcla que contenía tanto el primer antígeno como el segundo antígeno en el momento de desencadenar la respuesta inmunitaria inadvertida. Por otro lado, no se obtenía la supresión de la respuesta inmunitaria cuando el primer y segundo antígenos se administraban en dos partes distintas del cuerpo de la rata.

- 35 La publicación de Millington y col (2004) se refiere a suministrar a ratones una proteína soluble (OVA) para así inducir una supresión presencial contra un antígeno no relacionado.

- 40 Oliveira CR y col (2005) han sugerido el efecto presencial de un antígeno no relacionado como un mecanismo interesante para controlar la sensibilización contra un nuevo alérgeno en individuos que ya están sensibilizados contra un alérgeno. Los autores han indicado que el tratamiento previo por vía oral con OVA conduce a una regulación negativa presencial de anticuerpos específicos contra el alérgeno, pero solo cuando OVA está presente en la inmunización posterior.

- 45 La publicación de Wang Lifang y col (2009) se refiere a un efecto presencial dirigido por antígenos que acelera la sensibilización epicutánea con un nuevo alérgeno proteico. La publicación de Brimnes y col (2009) se refiere a la investigación de inmunoterapia sublingual en ratones vírgenes. La publicación de Kildsgaard y col (2005) se refiere a la investigación de inmunoterapia sublingual en ratones sensibilizados. La publicación de Weiner y col (1997) se refiere a la tolerancia oral y al tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. La publicación de Rask y col (2010) se refiere a la investigación de inmunoterapia sublingual en un modelo murino de inflamación alérgica. La publicación de Brimnes y col (2007) se refiere a la investigación de inmunoterapia sublingual en un modelo murino de rinitis. La publicación de Kildsgaard y col (2007) se refiere a la investigación de inmunoterapia sublingual en ratones sensibilizados.

- 50 La solicitud de patente internacional WO 2004/082710 se refiere a un producto que comprende i) un modulador de la ruta de señalización de Notch; y ii) un alérgeno o antígeno presencial alergénico o un determinante antigénico del mismo, o un polinucleótido que codifica un alérgeno o un antígeno presencial alergénico o determinante antigénico del mismo; como una preparación combinada para el uso simultáneo, contemporáneo, separado o secuencial para la modulación del sistema inmunitario.

### Sumario de la invención

5 A diferencia de la inmunoterapia alérgeno-específica convencional en la que el individuo se trata con el alérgeno específico (incluyendo una mezcla de alérgenos o de alérgenos con reacción cruzada de los mismos) desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad, la presente invención se refiere al tratamiento que incluye el tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo con un antígeno no relacionado con el alérgeno desencadenante de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo. Es decir, que la presente invención también se refiere a la supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad.

10 Los autores de la presente invención han proporcionado pruebas de que una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad desencadenada por antígenos ejemplares en ratones puede reducirse significativamente si los ratones se han tratado previamente con otro antígeno no relacionado con el antígeno "desencadenante". Cabe destacar que, el alivio de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad también se reflejó en lecturas clínicamente relevantes de una respuesta inmunitaria alérgica, por ejemplo, reducción del número de estornudos o reducción de hipersensibilidad de las vías respiratorias. Incluso de un modo más interesante, el alivio de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad podía demostrarse en ratones previamente sensibilizados contra el antígeno "desencadenante" así como en ratones no sensibilizados contra el antígeno "desencadenante". Los autores de la presente invención también han descubierto que la respuesta inmunitaria solo era reducible, si el antígeno no relacionado estaba disponible junto con el antígeno "desencadenante" al mismo tiempo que los ratones desafiaban/se exponían al antígeno "desencadenante".

20 Por tanto, debe entenderse que el presente tratamiento de una respuesta inmunitaria con un antígeno no relacionado con el antígeno "desencadenante" solo es factible, si el órgano diana del antígeno "desencadenante" también se expone al antígeno no relacionado al mismo tiempo que el antígeno "desencadenante". Por ejemplo, debería contemplarse que el tratamiento con un antígeno no relacionado de un individuo que padece una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad debido a exposición a un alérgeno por inhalación es solamente factible si el antígeno no relacionado también se expone al tracto respiratorio del individuo.

25 Como reconocen los autores de la presente invención, es una labor muy desafiante garantizar la co-disponibilidad/co-exposición tanto del antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria inadvertida como del antígeno no relacionado en el órgano diana para la exposición natural de un antígeno "desencadenante". Al menos, se contempla que, cuando el órgano diana es el tracto respiratorio, es un desafío garantizar la co-exposición de un alérgeno de polen y de un antígeno no relacionado, a menos que al individuo se le administre el antígeno no relacionado al tracto respiratorio simultáneamente durante la exposición al material alérgico transmitido por el aire (por ejemplo polen).

30 Los autores de la presente invención han descubierto ahora que la co-exposición podría proporcionarse seleccionando un antígeno no relacionado que se exponga naturalmente al órgano diana junto con el antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo. Como tal, el antígeno no relacionado alcanza intrínsecamente el mismo órgano diana que el antígeno "desencadenante" después de la exposición natural al antígeno "desencadenante". Por ejemplo, los autores de la presente invención han descubierto que el antígeno no relacionado podría seleccionarse entre antígenos presentes en un material fuente que también comprende el antígeno desencadenante de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo, tales como los seleccionados entre los antígenos presentes en el polen, en la caspa de animales o en un producto dietético que comprende un antígeno (es decir, un alérgeno) capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo.

35 Por consiguiente, el tratamiento de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad, siguiendo las enseñanzas de la presente invención, implica al menos el tratamiento del individuo que lo necesite con un antígeno no relacionado con el antígeno "desencadenante" y medios para garantizar la co-disponibilidad/co-exposición/co-presencia del antígeno "desencadenante" y el antígeno no relacionado en el órgano diana relevante para la exposición natural al antígeno desencadenante.

40 Por tanto, un aspecto principal de la invención se refiere a un antígeno proteico para su uso en el tratamiento de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 en un individuo que lo necesite, en el que

- 50 i) la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 la desencadena un alérgeno después de que el individuo se exponga a un material de fuente ambiental o dietética que comprenda dicho alérgeno;
- 55 ii) el antígeno proteico puede obtenerse de dicho material de fuente ambiental o dietética;
- iii) el antígeno proteico no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el sentido de que 1) no se une a anticuerpos IgE procedentes de dicho individuo en niveles detectables en un ensayo RAST y/o 2) no induce una reacción inmunitaria de hipersensibilidad en dicho individuo;
- iv) el antígeno proteico se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a una mucosa de la cavidad oral de dicho individuo, y
- v) el antígeno proteico no se co-administra junto con dicho alérgeno.

En un subaspecto del mismo, debe entenderse que cuando el antígeno es para su uso en el tratamiento de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo, el individuo tiene anticuerpos IgE específicos, tales como anticuerpos IgE específicos en suero, contra el alérgeno (o alérgenos). Además, debe entenderse que este individuo no presenta necesariamente síntomas clínicos de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el momento del tratamiento, pero el individuo está sensibilizado contra un alérgeno.

**Leyendas de las figuras**

Figura 1. Esquema del protocolo de tratamiento profiláctico mediante ITSL (inmunoterapia sublingual) con un antígeno no relacionado en ratones.

Figura 2. El panel A representa el resultado de la proliferación de esplenocitos aislados de ratones tratados mediante ITSL con Phl p frente a tampón que posteriormente se han inmunizado por vía i.p. con OVA y Phl p juntos, mientras que el panel B muestra la proliferación de esplenocitos aislados de ratones similares posteriormente inmunizados por vía i.p. solo con OVA. Cada punto representa un ratón individual.

Figura 3. Los paneles A y B representan niveles de citocinas IL-4 e IL-5, respectivamente, el día 5 determinados en el sobrenadante del cultivo de esplenocitos procedente de ratones tratados mediante ITSL con Phl p o con tampón que posteriormente se han inmunizado por vía i.p. con OVA y Phl p juntos. Cada punto representa un ratón individual.

Figura 4. El panel A representa el resultado de la proliferación de esplenocitos aislados de ratones tratados mediante ITSL con Phl p frente a tampón que posteriormente se han inmunizado por vía i.p. con Phl p y OVA juntos, mientras que el panel B muestra la proliferación de esplenocitos aislados de ratones similares posteriormente inmunizados por vía i.p. solo con Phl p.

Figura 5. Se representa un esquema del tratamiento profiláctico mediante ITSL frente al tratamiento por vía oral con un antígeno no relacionado en ratones.

Figura 6. La figura muestra la proliferación de esplenocitos de ratones tratados mediante ITSL con extracto de Phl p bien por vía sublingual o por vía oral (sonda intragástrica) durante dos semanas. Estos tratamientos fueron seguidos por una inyección intra-peritoneal con Phl p y OVA juntos. Después de la eutanasia, los esplenocitos se re-estimularon con una dosis baja de OVA (5 µg/ml, panel A) o con una dosis alta de OVA (125 µg/ml, panel B). Cada punto representa un ratón individual.

Figura 7. Se representa un esquema del tratamiento profiláctico ITSL con un antígeno no relacionado en ratones con lecturas clínicamente relevantes de una respuesta inmunitaria conducida por Th2.

Figura 8. La figura muestra el resultado del tratamiento profiláctico ITSL de ratones vírgenes con un antígeno no relacionado antes de inmunizar y exponer por vía intranasal a los ratones a otro antígeno para inducir lecturas clínicamente relevantes de asma alérgico. Los paneles A y B muestran la hipersensibilidad de las vías respiratorias en ratones tratados mediante ITSL inmunizados con OVA y Phl p juntos y solo con OVA, respectivamente. Los paneles C y D muestran el porcentaje de eosinófilos en fluido de lavado broncoalveolar (LBA) obtenido de ratones tratados mediante ITSL inmunizados con OVA y Phl p juntos y solo con OVA, respectivamente. Los paneles E y F muestran la proliferación *in vitro* de células de nodos linfáticos cervicales aislados de ratones tratados mediante ITSL inmunizados con OVA y Phl p juntos y solo con OVA, respectivamente.

Figura 9. Esquema de tratamiento ITSL con un antígeno no relacionado (Phl p) en ratones previamente sensibilizados con el antígeno OVA que desarrollan una respuesta inmunitaria contra el antígeno OVA con lecturas clínicamente relevantes de una respuesta inmunitaria conducida por Th2.

Figura 10. Los paneles A y B muestran la fracción de eosinófilos en el fluido LBA en ratones previamente sensibilizados con OVA tratados mediante ITSL con Phl p (antígeno no relacionado) frente a ratones tratados mediante ITSL tratados con tampón, después de exposición intranasal posterior con OVA y Phl p juntos frente a solo OVA, respectivamente.

Figura 11. Niveles de IL-5 en fluido LBA obtenidos de ratones previamente sensibilizados con OVA y de ratones tratados mediante ITSL con Phl p frente a ratones tratados con tampón mediante ITSL. El panel A se refiere a ratones expuestos tanto a OVA como a Phl p (antígeno no relacionado) después de exposición intranasal. El panel B se refiere a ratones expuestos a OVA (antígeno desencadenante de una respuesta inmunitaria) después de exposición intranasal.

Figura 12. Hipersensibilidad de las vías respiratorias en ratones previamente sensibilizados con OVA y tratados con Phl p mediante ITSL frente a ratones tratados con tampón mediante ITSL. El panel A se refiere a ratones expuestos tanto a OVA como a Phi p (antígeno no relacionado) después de exposición intranasal. El panel B se refiere a ratones expuestos a OVA (antígeno desencadenante de una respuesta inmunitaria) después de exposición intranasal.

Figura 13. Esquema de tratamiento ITSL con un antígeno no relacionado (OVA) en ratones previamente sensibilizados con el antígeno Phl p que desarrollan una respuesta inmunitaria contra antígenos Phl p con lecturas clínicamente relevantes de una respuesta inmunitaria conducida por Th2.

5 Figura 14. Los paneles A y B muestran el número de estornudos en ratones sensibilizados con Phl p tratados mediante ITSL con OVA frente a ratones tratados mediante ITSL con tampón después de exposición intranasal con Phl p. El panel A representa ratones expuestos por vía intranasal tanto a Phl p como a OVA y el panel B representa ratones expuestos por vía intranasal solo a Phl p.

10 Figura 15. Los paneles A y B muestran la fracción de eosinófilos en el fluido LBA en ratones previamente sensibilizados con Phl p tratados mediante ITSL con OVA (antígeno no relacionado) frente a ratones tratados con tampón mediante ITSL, después de exposición intranasal posterior a Phl p y a OVA juntos frente solo a Phl p, respectivamente.

Figura 16. Muestra los niveles de IL-5 en sobrenadantes de cultivo celular de células NL (nodos linfáticos) cervicales obtenido de ratones previamente sensibilizados con Phl p y ratones tratados con OVA mediante ITSL frente a ratones tratados con tampón mediante ITSL.

15 Figura 17. Esquema del tratamiento mediante ITSL con un antígeno no relacionado (Phl p) en ratones previamente sensibilizados con antígeno OVA que desarrollan una respuesta inmunitaria contra antígenos Phl p con lecturas clínicamente relevantes de una respuesta inmunitaria conducida por Th2.

20 Figura 18. El panel A muestra la hipersensibilidad de las vías respiratorias en ratones previamente sensibilizados con OVA y en ratones tratados con phl p mediante ITSL (círculos blancos) frente a ratones tratados con tampón mediante ITSL (triángulos blancos). El panel B muestra la fracción de eosinófilos en fluido LBA en ratones previamente sensibilizados con OVA y tratados con phl p mediante ITSL (círculos negros) frente a ratones tratados con tampón mediante ITSL (triángulos negros). El panel C muestra la proliferación *in vitro* de esplenocitos de ratones previamente sensibilizados con OVA y tratados con phl p mediante ITSL (círculos negros) frente a ratones tratados con tampón mediante ITSL (triángulos negros).

25 Figura 19. El panel A muestra la fracción de eosinófilos en fluido LBA en ratones que se trataron mediante ITSL con Phl p 5 o con tampón y que posteriormente se sensibilizaron i.p. con OVA y con Phl p 5 juntos y después se expusieron por vía intranasal a OVA. El panel B muestra la proliferación *in vitro* de esplenocitos de los mismos ratones que los anteriores después de re-estimulación con OVA.

30 Figura 20. El diagrama de IEC presenta precipitados de anticuerpos de IgE en suero y antígenos de un extracto de polen de la planta herbácea *Pleum pratense* (radioactivo + no radioactivo).

Figura 21. Alograma que muestra el número de individuos en cuyo suero se han detectado diversos antígenos (alérgenos) de un extracto de polen de la planta herbácea *Pleum pratense*. Cuando un precipitado no puede asignarse a ninguna de las puntuaciones; fuerte, moderada o débil, hay un espacio vacío en el Alergograma. Los espacios vacíos indican un antígeno no relacionado.

35 Figura 22. Diagrama de IEC que muestra precipitados de anticuerpos de IgE en suero y antígenos de un extracto alergénico del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) (radioactivo + no radioactivo).

Figura 23. Alograma que muestra el número de individuos en cuyo suero se han detectado diversos antígenos numerados (alérgenos) de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p).

40 Figura 24. Diagrama de IEC que muestra precipitados de anticuerpos de IgE en suero y antígenos de un extracto alergénico del ácaro *Dermatophagoides farinae* (Der f) (radioactivo + no radioactivo).

Figura 25. Alograma que muestra el número de individuos en cuyo suero se han detectado diversos antígenos numerados (alérgenos) de *Dermatophagoides farinae* (Der f).

### **Descripción detallada**

#### *Definiciones*

45 Los siguientes términos y frases tendrán los siguientes significados;

Los términos “un”, “uno” o “una” se refieren a un número indefinido y no deberán interpretarse solo como “único(as)” sino que también deben interpretarse en el sentido de “algunos(as)” o “varios(as)”.

La expresión “un alérgeno” deberá interpretarse como uno o más alérgenos.

50 El término “alérgeno” significa designar un alérgeno capaz de suscitar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo, tal como en un animal, tal como en un ser humano. El alérgeno puede ser un alérgeno sensibilizante o un alérgeno con reacción cruzada.

La expresión “alérgeno sensibilizante” significa designar un alérgeno capaz de desencadenar la producción de anticuerpos de IgE a través del sistema inmunitario para producir anticuerpos IgE en un individuo.

5 La expresión “alérgeno con reacción cruzada” define un alérgeno que responde a anticuerpos de IgE originalmente creados contra un alérgeno sensibilizante. Es decir que un alérgeno con reacción cruzada es un alérgeno capaz de suscitar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad debido a anticuerpos de IgE con reacción cruzada inducidos por un alérgeno sensibilizante. Por ejemplo, el alérgeno Mal d 1 de las manzanas es una proteína homóloga a Bet v 1 del polen del abedul y capaz de suscitar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo previamente sensibilizado contra el alérgeno bet v 1 debido a su capacidad para provocar a los mastocitos cargados con IgE anti-Bet v 1.

10 La expresión “alérgeno principal” deberá significar un alérgeno que causa la sensibilización en más del 50 % de una población de pacientes que tienen una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad desencadenada por la exposición a un material fuente de alérgenos que comprende dicho alérgeno.

15 La expresión “alérgeno minoritario” significará un alérgeno que causa la sensibilización en menos del 50 % de una población de pacientes que tienen una respuesta inmunitaria a la hipersensibilidad desencadenada por exposición a un material fuente de alérgenos que comprende dicho alérgeno.

La frase “antígeno no relacionado con un alérgeno” y la expresión “antígeno no relacionado” son intercambiables y significan designar un antígeno proteico distinto y diferente de un alérgeno, tal como diferente de un alérgeno sensibilizante así como de un alérgeno con reacción cruzada.

20 La frase “antígeno no relacionado con un antígeno desencadenante de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo” significa designar un antígeno proteico distinto y diferente de un alérgeno, tal como diferente de un alérgeno sensibilizante así como de un alérgeno con reacción cruzada capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo.

25 La frase “antígeno obtenible de un material fuente” significa designar que está aislado del material fuente que comprende el alérgeno o de otra manera aislado/obtenido de otro material fuente, pero de todas formas idéntico, o al menos esencialmente idéntico, al antígeno no relacionado presente en el material fuente original que comprende el alérgeno capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo.

30 La frase “antígeno derivable de un material fuente” significa designar un antígeno idéntico, o al menos esencialmente idéntico, al antígeno no relacionado presente en el material fuente que comprende el alérgeno capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo que lo necesite, pero que se reproduce mediante procedimientos químicos y/o biológicos, tales como mediante técnicas de síntesis peptídica y/o de proteínas recombinantes de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en el campo técnico de las proteínas.

La expresión “antígeno esencialmente idéntico al antígeno no relacionado” significa designar que el antígeno está ligeramente modificado en relación a la molécula no relacionada que está presente o aislada del material fuente que comprende el alérgeno. Las modificaciones típicas se definen más adelante en el presente documento.

35 La expresión “supresión presencal” significa generalmente que incluye la capacidad de suprimir una reacción inmunitaria en un individuo contra un antígeno (A) mediante el tratamiento del individuo con otro antígeno no relacionado (B).

40 La expresión “supresión presencal inducida por tolerancia” significa generalmente que incluye la capacidad de suprimir una reacción inmunitaria en un individuo contra un antígeno (A) mediante el tratamiento del individuo con otro antígeno no relacionado (B).

45 El término “co-disponibilidad” como se usa en el presente documento significa designar que el antígeno no relacionado está presente en el mismo órgano diana, de tal manera que la misma mucosa o piel, a la que llega el alérgeno “desencadenante” a través de la exposición natural de un material fuente, comprende el alérgeno. No significa necesariamente que el antígeno no relacionado y el alérgeno estén disponibles o presentados en el órgano diana exactamente al mismo tiempo, sino lo suficientemente próximos en el tiempo para garantizar que se realiza la supresión presencal. Por ejemplo, el antígeno no relacionado está presente/disponible en el órgano diana, horas, días o semanas antes, o después, de que el alérgeno “desencadenante” llegue el órgano diana. Sin embargo, el antígeno no relacionado está preferentemente presente en el órgano diana durante un periodo de tiempo que se solapa al menos parcial o totalmente, tal como coincidiendo parcial o totalmente, con el periodo de tiempo en el que el alérgeno desencadenante se expone al mismo órgano diana.

55 El término “co-exposición” como se usa en el presente documento, significa que incluye que el antígeno que suscita la enfermedad, tal como el alérgeno “desencadenante”, y el antígeno no relacionado, se exponen al mismo órgano diana, por ejemplo, a la misma mucosa durante el tiempo en el que el individuo se expone al alérgeno “desencadenante”. No significa necesariamente que el antígeno no relacionado y el alérgeno sensibilizante se encuentren disponibles o estén presentes en la misma parte del organismo en el mismo momento, sino suficientemente próximos en el tiempo, como para garantizar que se produce la supresión presencal. Por ejemplo,

- 5 el antígeno no relacionado se presenta/está disponible en el órgano diana, horas, días o semanas antes, o después, de que el alérgeno “desencadenante” llegue al órgano diana. Sin embargo, el antígeno no relacionado está preferentemente presente en el órgano diana durante un período de tiempo que se solapa al menos parcial o totalmente, tal como coincidiendo parcial o totalmente, con el periodo de tiempo en el que el alérgeno desencadenante se expone al mismo órgano diana.
- 10 El término “inmunoterapia” significa que incluye terapia, en la que el agente terapéuticamente activo (el inmunomodulador) es un antígeno. Normalmente, la inmunoterapia incluye la administración repetitiva de una dosis suficiente del antígeno, normalmente en cantidades de microgramo, durante un periodo de tiempo prolongado, normalmente durante meses o años, en el que el antígeno se administra diariamente, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente.
- La expresión “un individuo” significa designar a un mamífero que tiene un sistema inmunitario adaptativo, tal como un ser humano, una mascota, como un perro o un gato, y un animal de granja, como un caballo o ganado.
- 15 La frase “un individuo que lo necesite” significa que incluye un individuo que tenga una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad, un individuo sensibilizado contra un alérgeno así como un individuo que está en riesgo de sensibilizarse contra un alérgeno o que está en riesgo de desarrollar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad. El individuo, puede presentar clínicamente síntomas de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad o el individuo solamente puede sensibilizarse contra un alérgeno y no aún presentar clínicamente síntomas de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad. Un individuo que está en riesgo de sensibilizarse contra un alérgeno puede identificarse gracias al historial familiar de los individuos atópicos.
- 20 La frase “un individuo sensibilizado contra un alérgeno” significa que incluye un individuo que tiene anticuerpos de IgE específicos, tales como anticuerpos en suero, contra el alérgeno.
- La frase “tratamiento profiláctico” significa que incluye tratamiento, tal como inmunoterapia, de un individuo con el objetivo de aliviar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad o impedir completamente que el individuo desarrolle una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad. El tratamiento profiláctico, tal como inmunoterapia profiláctica, se inicia por tanto antes de que el individuo haya comenzado a sensibilizarse a un alérgeno. Esto puede realizarse iniciando la inmunoterapia antes de que el individuo haya alcanzado niveles detectables de anticuerpos de IgE en suero que pueden unirse específicamente con el alérgeno sensibilizante o de que cualquier otro marcador bioquímico, indicativo de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad, pueda detectarse en muestras biológicas aisladas del individuo. Además, la inmunoterapia profiláctica también deberá designar inmunoterapia iniciada antes de que el individuo haya desarrollado síntomas clínicos de la enfermedad, tales como síntomas de rinitis alérgica o asma alérgico.
- 25 La frase “tratamiento” se refiere a cualquier tipo de tratamiento o prevención que confiere un beneficio a un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de desarrollar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad contra un alérgeno de interés, incluyendo la mejoría de la afección del sujeto (por ejemplo, en uno o más síntomas), el retraso de la aparición de los síntomas o la disminución del avance de los síntomas, etc. Como se usa en el presente documento, “tratamiento” no significa necesariamente que implique la curación o la anulación completa de los síntomas, sino que se refiere a cualquier tipo de tratamiento que confiera un beneficio a un paciente.
- 30 La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa designar una cantidad eficaz para realizar un tratamiento, tal como una cantidad suficiente para conseguir el efecto deseable. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz es la dosis total de un antígeno no relacionado que se administra durante un periodo de inmunoterapia para conseguir la eficacia deseada o la dosis máxima tolerada dentro de un periodo de tiempo dado. La dosis total puede dividirse en dosis únicas administradas una vez al día, dos veces a la semana, una vez a la semana, cada dos o cuatro semanas o una vez al mes, dependiendo de la vía de administración. La dosis total puede administrarse a diferentes concentraciones. Se espera que una sola dosis sea una que esté en el intervalo de microgramos, tal como en el intervalo de 5 a 500 microgramos dependiendo del antígeno no relacionado.
- 35 La frase “sensibilizado contra un alérgeno” significa generalmente que incluye que el individuo se ha expuesto a un alérgeno de una manera que el sistema inmunoadaptativo del individuo presenta memoria contra el alérgeno, de tal manera que se han suscitado anticuerpos de IgE detectables contra el alérgeno o que las células t estimuladas *in vitro* pueden proliferar en presencia del alérgeno sensibilizante.
- 40 La expresión “vía sublingual” y la expresión “administración sublingual” son términos intercambiables que significan designar que el antígeno no relacionado se administra por vía tópica o por vía transmucosa a la mucosa sublingual de un individuo. Preferentemente, el antígeno no relacionado se proporciona como una formulación farmacéutica adecuada para este propósito, tal como un comprimido, por ejemplo, un comprimido de rápida disgregación o como una solución para administrar gota a gota.
- 45 El término “adyuvante” se refiere a una sustancia que potencia la respuesta inmunitaria contra un antígeno. Dependiendo de la naturaleza del adyuvante, éste puede promover una respuesta inmunitaria mediada por células, una respuesta inmunitaria humoral o una mezcla de ambas.

*Sumario sobre los datos proporcionados en el presente documento*

Como se muestra en la sección de Ejemplos del presente documento, los autores de la presente invención han estudiado la supresión presencional usando diversos diseños experimentales de modelos murinos.

5 Uno de los diseños experimentales es un modelo murino profiláctico y se usa en los Ejemplos 1 y 2. Este modelo permite investigar si el tratamiento profiláctico con un antígeno puede regular negativamente una respuesta inmunitaria inflamatoria sistémica causada por otro antígeno (antígeno desencadenante) con el cual el primer antígeno no está relacionado. Además, este modelo permite investigar si la regulación negativa es dependiente de la presencia del antígeno no relacionado en la exposición sistémica. Como una primera etapa, ratones vírgenes reciben inmunoterapia sublingual (ITSL) con el antígeno no relacionado para inducir la tolerancia. Posteriormente, el efecto del tratamiento con ITSL se evalúa induciendo una respuesta inmunitaria sistémica inyectando por vía intraperitoneal (i.p.) el antígeno “desencadenante” (es decir, alérgeno) adsorbido en alumbre. La respuesta inmunitaria así generada se caracteriza generalmente mediante proliferación de células T esplénicas y producción de citocinas Th2 después de la re-estimulación *in vitro* con el alérgeno. Por lo tanto, la respuesta inmunitaria generada en este sencillo modelo murino profiláctico refleja la situación humana, en la que el individuo se somete a inmunización profiláctica con el objetivo de prevenir la sensibilización contra un alérgeno inductor de Th2 y/o prevenir una respuesta inmunitaria desencadenada por un alérgeno inductor de Th2.

20 Para estudiar la supresión presencional, un grupo de ratones se expuso tanto al alérgeno como al antígeno no relacionado por inyección i.p. La supresión presencional se obtendrá en los ratones, si las células T esplénicas procedentes de ratones tratados por vía sublingual con el antígeno no relacionado muestran proliferación de células T reducida después de la re-estimulación *in vitro* con el alérgeno inductor de Th2 en comparación con células T procedentes de ratones tratados por vía sublingual con placebo (tampón). En los ejemplos actuales, como antígenos no relacionados ejemplares, se han usado dos antígenos sencillos, OVA y el alérgeno Phleum p 5 del polen de herbácea así como una mezcla de alérgenos de *Phleum p* (extracto alérgico acuoso del polen de la planta herbácea de la especie *Phleum pratense*). Dos alérgenos diferentes inductores por Th2, OVA y extracto de Phl p, se han usado como alérgenos ejemplares para desencadenar una respuesta inmunitaria similar a Th2 en los modelos murinos. Por ejemplo, cuando se aplica OVA como el antígeno no relacionado, los ratones se exponen al extracto alérgico de Phl p, y viceversa cuando se aplica OVA como el alérgeno de exposición.

30 En los Ejemplos 3 y 6 se adopta otro diseño experimental del modelo murino profiláctico con la intención de demostrar la supresión presencional de la inflamación de las vías respiratorias y por lo tanto demostrar la supresión presencional de una respuesta inmunitaria clínicamente relevante, como parámetros clínicamente relevantes se evaluaron la fracción de eosinófilos en los pulmones y la hiperreactividad de las vías respiratorias. En este modelo, la inyección i.p. que se realiza después del tratamiento profiláctico mediante ITSL puede considerarse como una etapa de sensibilización, porque ésta se realiza después de una exposición intranasal con el mismo alérgeno usado en la etapa de sensibilización i.p. La etapa adicional de exposición intranasal sirve exclusivamente para inducir inflamación de las vías respiratorias clínicamente relevante para el asma alérgico y la rinitis.

35 Para estudiar la supresión presencional, un grupo de ratones se expuso tanto al alérgeno como al antígeno no relacionado mediante inyección i.p. La supresión presencional se obtendrá en ratones tratados por vía sublingual con el antígeno no relacionado, si los ratones muestran eosinofilia reducida y/o hiperreactividad de las vías respiratorias reducida en comparación los ratones tratados por vía sublingual con placebo (tampón).

40 En los Ejemplos 4 y 5 se usa un diseño experimental de un modelo terapéutico en ratones. Los ratones se sensibilizaron primero contra el alérgeno mediante inyección i.p. y posteriormente se trataron mediante inmunoterapia sublingual con un antígeno no relacionado. Para estudiar la supresión presencional de una respuesta inmunitaria clínicamente relevante, los ratones se expusieron después a instilación intranasal del alérgeno, en solitario o junto con el antígeno no relacionado con intención de desarrollar inflamación de las vías respiratorias, como puede observarse por el aumento de la fracción de eosinófilos en el pulmón, por el aumento de hiperreactividad de las vías respiratorias o por el aumento de los estornudos, todos ellos síntomas clínicos relevantes de asma alérgico y rinitis. La supresión presencional se obtendrá en ratones tratados por vía sublingual con el antígeno no relacionado, si los ratones muestran eosinofilia reducida y/o reducción de hiperreactividad de las vías respiratorias o de los estornudos en comparación con los ratones tratados por vía sublingual con placebo (tampón).

50 Los modelos murinos usados en el presente documento son procedimientos muy conocidos usados en el campo del estudio de la inmunoterapia alérgeno-específica (J Brimnes y col, *Clinical and Experimental Allergy* 37, 488-497, 2007) y son modelos razonablemente predictivos de la eficacia en el tratamiento de seres humanos que tienen las mismas lecturas inmunológicas y clínicas que las presentadas en los modelos murinos usados en el presente documento. En particular, el modelo murino presenta muchas de las características clínicas e inmunológicas asociadas con la rinitis alérgica humana y el asma humano, incluyendo estornudos, hiperreactividad de las vías respiratorias aumentada, influjo de eosinófilos así como niveles elevados de IL-5 e IgE específica de antígeno de manera local y sistémica (pág. 489 de J Brimnes y col 2007). La validez del modelo murino de Brimnes y col 2007 se ha confirmado en la Editorial de la publicación en la que aparece el artículo de Brimnes, consúltese “New allergy intervention strategies: hitting the mucosal road”, U Wiedermann y col., *Clinical and Experimental Allergy* 37, 473-475, 2007.

Los resultados presentados en el presente documento pueden resumirse de la siguiente manera: las Figuras 2A y 3A muestran la supresión presencional de la proliferación de células T y la generación de IL-4 citocina Th2 respectivamente, en el modelo murino profiláctico usando OVA como el “alérgeno desencadenante” y Phl p como el antígeno no relacionado. La Figura 4A muestra la supresión presencional de la proliferación de células T en el modelo murino profiláctico usando extracto de Phl p como el “alérgeno desencadenante” y OVA como el antígeno no relacionado. Las dos Figuras 5A y B muestran la supresión presencional mejorada de la tasa de proliferación de células T en ratones tratados por vía sublingual con el antígeno no relacionado frente a ratones tratados por vía oral con antígeno no relacionado. La diferencia entre A y B es la dosis de OVA usada en la re-estimulación de células T esplénicas. Las Figuras 8A, C y E muestran la supresión presencional de la hiperreactividad de las vías respiratorias, influjo de eosinófilos y la tasa de proliferación de células T, respectivamente en el modelo murino profiláctico usando OVA como el “alérgeno desencadenante” y extracto de Phl p como el antígeno no relacionado. Las Figuras 10A, 11A y 12A muestran la supresión presencional del influjo de eosinófilos, niveles de citocina IL-5 e hipersensibilidad de las vías respiratorias en el modelo murino terapéutico usando OVA como el alérgeno “desencadenante” y extracto de Phl p como el antígeno no relacionado. Las Figuras 14A, 15A y 16 muestran la supresión presencional con respecto al número de estornudos, influjo de eosinófilos y niveles de citocina IL-5, respectivamente, en el modelo murino terapéutico usando “extracto de Phl p”, como el alérgeno “desencadenante” y OVA como el antígeno no relacionado. Las Figuras 18A, B y C muestran la supresión presencional de hipersensibilidad de las vías respiratorias, influjo de eosinófilos en LBA y tasa de proliferación de células T, respectivamente, en el modelo murino profiláctico usando OVA como el “alérgeno desencadenante” y extracto de Phl p como el antígeno no relacionado. Las Figuras 19A y B muestran la supresión presencional del influjo de eosinófilos en LBA y la tasa de proliferación de células T, respectivamente, en el modelo murino profiláctico usando OVA como el “alérgeno desencadenante” y Phl p 5 (antígeno único) como el antígeno no relacionado.

Como puede observarse, la supresión presencional solo pudo demostrarse donde los ratones también se exponían al antígeno no relacionado, cuando se exponían al “alérgeno desencadenante”. Por lo tanto, las Figuras 2B, 3B, 8B, 8D, 8F, 10B, 11B, 12B, 14B y 15B no muestran supresión presencional ya que estas figuras se refieren a ratones solamente expuestos al alérgeno “desencadenante”. También podría observarse que, un antígeno normalmente definido en el presente documento como un alérgeno (Phl p 5 o extracto del Phl p) se presenta como un antígeno no relacionado ejemplar. Sin embargo, dichos alérgenos aún son antígenos no relacionados ejemplares en cuanto a que los ratones no están sensibilizados contra estos alérgenos, pero están sensibilizados contra OVA en los experimentos en los que como antígeno no relacionado se usa Phl p 5 o extracto de Phl p.

Por tanto, los autores de la presente invención han proporcionado numerosos datos que apuntan al hecho de que un antígeno no relacionado con el alérgeno “desencadenante” puede proporcionar supresión presencional de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad, tal como inflamación de las vías respiratorias. Adicionalmente, los numerosos datos proporcionados en el presente documento indican que también es alcanzable la supresión presencional mediante el uso de otros antígenos no relacionados aún no ensayados y que la supresión presencional también puede demostrarse con respecto a alguna respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal (alergia alimentaria) o de la piel (dermatitis atópica o dermatitis por contacto). La supresión presencional de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad desencadenada por un alérgeno dietético, como un alérgeno de cacahuete, leche, huevo o semilla de soja, puede estudiarse usando el modelo murino indicado en el Ejemplo 8 y la supresión presencional de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad desencadenada por un alérgeno asociado con dermatitis por contacto o dermatitis atópica puede estudiarse usando el modelo murino indicado en el Ejemplo 9.

#### *Antígeno no relacionado y materiales fuente*

Como se ha mencionado, los usos y procedimientos de la presente invención que incluyen la administración de un antígeno no relacionado con el alérgeno (es decir, el uno o más alérgenos) desencadenan una respuesta de hipersensibilidad en un individuo y en el que el mismo antígeno es obtenible o derivable de un material fuente que comprende el alérgeno (o alérgenos).

En principio cualquier antígeno presente en el material fuente puede ser candidato como un antígeno no relacionado de la presente invención, siempre y cuando el antígeno no relacionado sea diferente a, y distinto de, uno o más alérgenos desencadenantes de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo particular que necesita el tratamiento. Por lo tanto, un antígeno no relacionado de la presente invención se identificaría determinando si el antígeno no relacionado puede o no, al menos a niveles detectables, unirse a anticuerpos de IgE, tales como anticuerpos de IgE en suero, obtenidos del individuo a tratar. Como alternativa, y en realizaciones particularmente relacionadas con el tratamiento profiláctico, esto podría determinarse si un antígeno no relacionado del material fuente puede o no, al menos a niveles detectables, unirse a anticuerpos de IgE, tales como anticuerpos de IgE en suero, obtenidos de un grupo de individuos que tiene anticuerpos de IgE específicos en suero, tales como anticuerpos de IgE específicos en suero contra un alérgeno de un material fuente preseleccionado de interés, por ejemplo, polen de herbáceas.

Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) “desencadenante” del material fuente en el sentido de que el antígeno no puede, al menos a niveles detectables,

unirse a anticuerpos de IgE, tales como anticuerpos de IgE en suero, obtenidos del individuo que necesita el tratamiento. En otras realizaciones de la invención, el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) “desencadenante” en el sentido de que el antígeno no relacionado no puede, al menos a niveles detectables, unirse a anticuerpos de IgE, tales como anticuerpos de IgE en suero, obtenidos de un grupo de individuos que tienen anticuerpos específicos contra el alérgeno (o alérgenos). Esto también es cierto cuando el mismo antígeno no relacionado puede usarse para el tratamiento de diversos individuos que necesiten el tratamiento.

Por lo tanto, en realizaciones preferidas de la invención, el antígeno está no relacionado con el alérgeno (o alérgenos) “desencadenante” en el sentido de que el antígeno no puede, al menos a niveles detectables, unirse a anticuerpos de IgE, tales como anticuerpos de IgE en suero, obtenidos de un grupo de individuos que tienen anticuerpos de IgE específicos, tales como anticuerpos de IgE en suero contra dicho alérgeno (o alérgenos).

Los anticuerpos de IgE específicos contra un alérgeno pueden ensayarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como mediante el uso del ensayo RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*, ensayo radioalergoabsorbente) que es un radioinmunoensayo para detectar anticuerpos de IgE específicos contra alérgenos sospechosos o conocidos. En dicho ensayo, el alérgeno sospechoso se une a un material insoluble y se añade el suero del paciente. Si el suero contiene anticuerpos contra el alérgeno, los anticuerpos se unirán al alérgeno. El anticuerpo anti-IgE humano radiomarcado se añade cuando se une a aquellos anticuerpos de IgE ya unidos al material insoluble. Los anticuerpos anti-IgE humanos no unidos se retiran por lavado. La cantidad de radioactividad es proporcional a la IgE en suero para el alérgeno. En los últimos años se ha desarrollado un ensayo mucho mejor, denominado ensayo ImmunoCAP de IgE específica en sangre, conocido también en la bibliografía como: CAP RAST, CAP FEIA (inmunoensayo fluoroenzimático), y Pharmacia CAP. El límite de detección cuantitativo de dicho ensayo puede ser tan solo de aproximadamente 0,1 kU/l. Para su uso en el contexto de la presente invención, el límite de detección cuantitativo puede ser inferior a 1 kU/l, tal como inferior a 0,5 kU/l, tal como inferior a 0,3 kU/l, cuando se usa el ensayo ImmunoCAP de IgE específica en sangre o un ensayo comparable.

Preferentemente, el antígeno no está relacionado con dicho alérgeno (o alérgenos) en el sentido en el que el individuo que necesita el tratamiento y/o el grupo de individuos que se está ensayando dan negativo en el ensayo para anticuerpos de IgE específicos, tales como anticuerpos de IgE en suero, capaces de unirse al antígeno. Es decir que los anticuerpos de IgE son al menos no detectables o al menos no están presentes a niveles cuantificables.

Es obvio, que el antígeno también podría diferenciarse del alérgeno (o alérgenos) en el sentido en el que el antígeno no puede inducir una reacción inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo y/o en el grupo de individuos que necesita el tratamiento. Como tal, en algunas realizaciones de la invención, el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) en el sentido de que el antígeno no puede iniciar una reacción cutánea inmediata en el individuo y/o en el grupo de individuos que necesita el tratamiento después de realizar un ensayo cutáneo con distintas concentraciones del antígeno.

Además, aún en otras realizaciones adicionales de la invención, el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) en el sentido en el que el antígeno no puede inducir la liberación de histamina en un ensayo de basófilos/mastocitos realizado *in vitro* usando sangre del individuo a tratar o de un grupo de individuos.

Como se ha mencionado, en algunas realizaciones de la invención, el antígeno no está relacionado con un alérgeno definido por los anticuerpos de IgE obtenidos en un grupo de individuos en lugar del individuo a tratar. Una cantidad representativa de dicho grupo puede variar. Se piensa de antemano que un grupo de individuos consta de un número de individuos de al menos 4 individuos, tal como de al menos 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 o al menos 100 individuos. Cuando es deseable seleccionar un antígeno para su uso en el tratamiento de un grupo de individuos más grande, el antígeno debe ser diferente del resto de los alérgenos sensibilizantes o alérgenos con reacción cruzada de los mismos contra los cuales se suscita a un grupo de pacientes que tiene anticuerpos de IgE específicos. En este caso podría ser relevante someter a ensayo a un grupo de pacientes de al menos 30 pacientes, más preferentemente, 40, incluso más preferentemente 50 individuos. Por tanto, en realizaciones interesantes de la invención, un grupo de individuos tiene un número de individuos en el intervalo de 30 a 1000 individuos, tal como de 30 a 500, tal como de 30 a 400, tal como de 30 a 300, tal como de 30 a 250, tal como de 30 a 100.

Además, un antígeno no relacionado puede identificarse determinando si el antígeno tiene un determinante antigénico distinto en relación con el alérgeno, tal como compartiendo epítomos de células B y/o células T, incluyendo epítomos conformacionales y epítomos lineales, con el alérgeno en cuestión. Por lo tanto, en realizaciones preferibles de la invención, el antígeno no está relacionado con dicho alérgeno (o alérgenos) en el sentido de que el antígeno no comparte ningún epítomo de células T o células B con dicho alérgeno (o alérgenos). Los epítomos pueden “mapearse”, el proceso de identificación y caracterización de las estructuras moleculares mínimas que son capaces de reconocer el sistema inmunitario, puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo técnicas con micromatrices de proteínas, ELISPOT o ELISA etc. En algunas realizaciones, los epítomos de células T que se unen a moléculas de MHC de clase II se mapean con el uso del Mapeo Epitópico Guiado por Tetrámeros (MEGT). Véase la Patente de Estados Unidos N° 7.094.555 de Kwok y col. Los epítomos

también pueden predecirse basándose en modelado informático, por ejemplo, el programa TEPITOPE. Véase, por ejemplo, Kowk y col., Trends in Immunology, 2001, 22(11): 583-588.

5 Por lo tanto, en realizaciones preferibles de la invención, el antígeno no relacionado tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad menor de 70 %, preferentemente menor de 65, 60, tal como menor de 65, menor de 60 %, menor de 55 %, tal como menor de 50 %, tal como menor de 45 %, tal como menor de 40 %, tal como menor de 30 %, tal como menor de 25 %, tal como menor de 20 % con la secuencia de aminoácidos del alérgeno.

Adicionalmente, como tal, el antígeno no relacionado para su uso en la presente invención no debe, preferentemente, unirse a anticuerpos de IgE, tal como anticuerpos de IgE en suero obtenidos del individuo a tratar.

10 Además el antígeno no relacionado no se une, al menos no a niveles detectables, a anticuerpos de IgG, por ejemplo anti-IgG de conejo, suscitados después de la inmunización de un animal con uno o más o todos los alérgenos de un material fuente preseleccionado.

15 De acuerdo con la invención, el antígeno no relacionado es un antígeno encontrado en un material fuente que comprende el uno o más alérgenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo que necesita tratamiento o en un grupo de individuos que tiene anticuerpos de IgE específicos, tales como anticuerpos de IgE en suero, contra uno o más alérgenos de un material fuente preseleccionado. Sin embargo, se contempla que el antígeno no relacionado no tiene por qué ser completamente idéntico al antígeno encontrado en el material fuente de alérgenos. Por lo tanto, el antígeno no relacionado de la invención debe ser más o menos esencialmente idéntico, tal como en particular esencialmente idéntico, al antígeno original no relacionado seleccionado/detectado en el material fuente. Por ejemplo, el antígeno no relacionado debe ser un antígeno homólogo del antígeno no relacionado originalmente detectado/seleccionado. Por lo tanto, en realizaciones interesantes de la invención, el antígeno no relacionado es un antígeno presente en el material fuente en cuestión o un antígeno homólogo del mismo, tal como una variante del mismo. Es decir que el antígeno es una variante del antígeno originalmente obtenible o derivable del material fuente.

25 Preferentemente, el material fuente es un material fuente de origen natural como un material fuente ambiental (por ejemplo polen, caspa de animales, venenos y látex) o un material fuente dietético (por ejemplo frutos secos y cereales). Debe entenderse que un antígeno no relacionado de la presente invención puede obtenerse del material fuente en el sentido en el que el antígeno no relacionado o un antígeno homólogo del mismo está aislado del material fuente que comprende el alérgeno "desencadenante" o como alternativa aislado de otro material fuente que comprenda el mismo antígeno no relacionado o un antígeno homólogo del mismo. Por tanto, en algunas realizaciones, el antígeno puede obtenerse de o es derivable de más de un material fuente conteniendo cada uno de ellos el mismo antígeno no relacionado. Aún, como alternativa, el antígeno no relacionado que está presente/se encuentra en un material fuente se reproduce mediante procedimientos químicos y/o biológicos, tal como mediante síntesis peptídica y/o técnicas de proteína recombinante de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica de proteínas u otros procedimientos adecuados para la generación de antígenos proteicos.

35 Un antígeno no relacionado encontrado en un material fuente puede identificarse mediante el uso de técnicas de separación de proteínas bien conocidas teniendo en cuenta que las proteínas se desnaturalizan fácilmente y que la estructura tridimensional se pierde fácilmente. En primer lugar, se identificará el material fuente que comprende el alérgeno. El material fuente puede después someterse a diversos protocolos de extracción, preferentemente en los que el foco es sobre el aislamiento de un antígeno no relacionado soluble en agua. Por ejemplo, el antígeno no relacionado puede extraerse del material fuente que comprende principalmente disolventes de extracción acuosos. Es decir que el antígeno no relacionado está presente en una fracción de extracción acuosa del material fuente, de tal manera que se eluye en un disolvente de extracción acuoso durante una extracción y purificación cromatografía. Los disolventes de extracción de lípidos pueden incluso usarse con el propósito de extraer la grasa del material fuente o retirar la materia no deseable. Diversas fracciones del procedimiento de extracción pueden después someterse a procedimientos adecuados para detectar el antígeno no relacionado. La radioinmunolectroforesis cruzada (RIEC) es un procedimiento adecuado para esa finalidad. En resumen, un procedimiento adecuado para proporcionar un antígeno no relacionado es proporcionar extractos de proteínas solubles en agua de un material fuente, por ejemplo, polen, que después se separan por electroforesis, seguido de otra electroforesis a través de un gel que contiene anticuerpos IgG suscitados contra el extracto de proteína soluble en agua en cuestión. Los anticuerpos IgG pueden suscitarse inmunizando conejos. Los complejos resultantes de anticuerpo:antígeno (complejos Ac:Ag) pueden después visualizarse mediante tinción con azul de Coomassie o incubarse con sueros de individuos sensibilizados con polen, seguido de anticuerpos anti-IgE humana, para visualizar los alérgenos del extracto de polen. Los antígenos que no están unidos por anticuerpos de IgE de sueros de pacientes se consideran que son candidatos para un antígeno no relacionado.

55 En el Ejemplo 7 del presente documento se hace referencia a la detección de antígenos no relacionados en tres materiales fuente diferentes, en concreto en polen de herbácea y en dos especies diferentes de ácaros de polvo doméstico. Como se observa, diversos candidatos pueden detectarse mediante el procedimiento indicado anteriormente.

También debe entenderse que cuando el mismo antígeno no relacionado se encuentra en diferentes materiales fuente, el antígeno no relacionado puede usarse en el tratamiento de reacciones inmunitarias de hipersensibilidad desencadenadas por la exposición de alérgenos presentes en más de un material fuente. Por lo tanto, ventajosamente, un antígeno no relacionado se selecciona entre antígenos no relacionados comúnmente encontrados en diversos materiales fuente. Por ejemplo, cuando el mismo antígeno no relacionado se encuentra en el polen de diferentes géneros, tal como en polen de herbáceas de los géneros *Phleum* y *Lolium*, el antígeno no relacionado se selecciona ventajosamente entre los antígenos comunes no relacionados detectados en el polen de herbáceas de los géneros *Phleum* y *Lolium*. Además, cuando el antígeno no relacionado, incluyendo una variante, tal como un antígeno homólogo del mismo, está presente en una especie de polen de herbácea, así como en una especie de polen de abedul, el antígeno no relacionado se selecciona ventajosamente entre los antígenos no relacionados comunes presentes tanto en especies de polen de herbácea como en especies de polen de abedul.

Por consiguiente, en realizaciones aun más interesantes de la invención, el antígeno no relacionado es obtenible o derivable de más de un material fuente, conteniendo cada uno de ellos el mismo antígeno no relacionado o esencialmente el mismo antígeno no relacionado.

Por ejemplo, el antígeno no relacionado puede aislarse o derivar de polen de herbácea, pero usarse en el tratamiento de una reacción inmunitaria de hipersensibilidad desencadenada por uno o más alérgenos de polen de abedul.

Como se ha mencionado, el antígeno no relacionado puede ser esencialmente idéntico a uno originalmente detectado en el material fuente de alérgenos, por ejemplo, el antígeno no relacionado se modifica ligeramente en relación al antígeno no relacionado encontrado originalmente. Por ejemplo, el antígeno encontrado originalmente se modifica ligeramente antes, durante o después del procedimiento de aislamiento del antígeno no relacionado originalmente detectado. Más específicamente, el antígeno originalmente detectado se modifica ligeramente durante la reproducción química y/o biológica. En el presente contexto, la expresión "se modifica ligeramente", significa designar que el antígeno modificado es esencialmente el mismo que el antígeno no relacionado originalmente detectado. Por lo menos, debe entenderse que el antígeno no relacionado ha de modificarse a un nivel en el que aun así se obtenga la supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad.

Por lo tanto, se dice que el antígeno no relacionado de la presente invención deriva del material fuente que comprende el alérgeno "desencadenante" en el sentido en el que el antígeno no relacionado es esencialmente idéntico al antígeno no relacionado encontrado en el material fuente, pero ligeramente modificado. Es decir que el antígeno no relacionado es una variante antigénica del antígeno originalmente no relacionado, tal como un antígeno homólogo del antígeno originalmente no relacionado.

Por ejemplo, el antígeno originalmente detectado se modifica química o biológicamente para modificar sus propiedades de solubilidad, biodisponibilidad o estabilidad. Son ejemplos variantes antigénicas con modificaciones químicas, tales como glucosilación ligada a N o a O la derivatización del extremo N o de grupos tiol del antígeno no relacionado. Otros ejemplos son variantes antigénicas que están modificadas biológicamente, tales como mediante modificaciones pos-traduccionales, tales como, por ejemplo; glucosilación, acetilación, alquilación (metilación, etilación), biotilación, glutamilación, glicilación, isoprenilación, lipoilación, fosfopanteteinilación, fosforilación, sulfatación, selenación y amidación C terminal.

Se contempla que la variante antigénica de un antígeno originalmente no relacionado tenga una longitud de cadena de aminoácidos que tenga un número de aminoácidos en el intervalo del 50 % al 105 %, tal como en el intervalo del 70 % al 130 % en relación con el antígeno no relacionado originalmente encontrado, tal como preferentemente en el intervalo del 75 % al 125 %, tal como incluso más preferible en el intervalo del 80 % al 120 %, tal como aún más preferible en el intervalo del 85 % al 115 % en relación con el antígeno no relacionado originalmente encontrado. Aún más preferible, la variante antigénica tiene una longitud de cadena de aminoácidos que tiene un número de aminoácidos en el intervalo del 90 % al 110 %, tal como del 95 % al 105 %, tal como del 98 % al 102 % en relación con el antígeno no relacionado originalmente encontrado.

Las expresiones "antígeno homólogo" o una "variante antigénica" significan incluir un antígeno que tiene una homología o una identidad significativa con el antígeno original. Homología o identidad significativa significa al menos 50 por ciento, 55 por ciento, 60 por ciento, 65 por ciento, 70 por ciento, 75 por ciento, 80 por ciento, 85 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 98 por ciento y/o 100 por cien de homología o identidad con la secuencia de aminoácidos del antígeno original. Dichos homólogos también pueden identificarse porque tienen una identidad significativa a nivel de las secuencias de nucleótidos (es decir, al menos 50 por ciento, 55 por ciento, 60 por ciento, 65 por ciento, 70 por ciento, 75 por ciento, 80 por ciento, 85 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 98 por ciento y/o 100 por cien o identidad con otra secuencia de nucleótidos).

Las variantes de proteína ejemplares de un antígeno no relacionado originalmente encontrado/aislado pueden ser una variante de sustitución, una variante de delección, una variante de duplicación, una variante de inserción, una variante de inserción-delección o una variante de desplazamiento de fase o cualquier otra variante adecuada.

Teniendo en cuenta que una variante antigénica, tal como un antígeno homólogo del antígeno no relacionado, puede ser esencialmente idéntica al antígeno no relacionado originalmente detectado/aislado, se espera que en algunas realizaciones solamente se detecte, se sustituya se añada o derivatice un número limitado de los aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del antígeno no relacionado originalmente encontrado/aislado. Por ejemplo, debe esperarse que menos de 20, tal como menos de 15, 10, 8, 6, 5, 4 o 3 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos del antígeno no relacionado originalmente detectado/aislado pueda sustituirse por otro aminoácido. Además, menos de 20, tal como menos de 15, 10, 8, 6, 5, 4 o 3 aminoácidos se añaden o delecionan de la secuencia de aminoácidos del antígeno no relacionado originalmente detectado/aislado. También se espera que en menos de 15, 10, 8, 6, 5, 4 o 3 aminoácidos del antígeno no relacionado originalmente detectado/aislado se sometan a derivatización, tal como glucosilación, acetilación, alquilación (metilación, etilación), biotilación, glutamilación, glicilación, isoprenilación, lipoilación, fosfopanteteinilación, fosforilación, sulfatación, selenación y amidación C terminal.

Más particularmente, en algunas realizaciones de la invención, la variante antigénica, tal como una variante homóloga, tiene no más del 30 % de los aminoácidos del antígeno no relacionado originalmente detectado sometido a sustitución, deleción, duplicación, inserción o una mezcla de los mismos. Más preferentemente no más del 25 %, tal como incluso más preferentemente no más del 20 %, tal como no más del 15 %, tal como no más del 10 %, tal como no más del 5 % de los aminoácidos del antígeno no relacionado originalmente detectado está sometido a sustitución, deleción, duplicación, inserción o una mezcla de los mismos.

También se espera que menos del 20 %, tal como menos del 15 %, menos del 10, 8, 6, 5, 4 o 3 % de aminoácidos del antígeno no relacionado originalmente detectado/aislado se someta a derivatización, tal como glucosilación, acetilación, alquilación (metilación, etilación), biotilación, glutamilación, glicilación, isoprenilación, lipoilación, fosfopanteteinilación, fosforilación, sulfatación, selenación y amidación C terminal.

Además, en algunas realizaciones, un antígeno homólogo o una variante antigénica puede referirse a un antígeno que tiene una alta similitud de secuencia de aminoácidos con el antígeno no relacionado originalmente detectado/aislado, tal como que tiene un plegamiento de proteínas similar. Por ejemplo, el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos es alto y puede determinarse comparando dos secuencias de aminoácidos alineadas sobre una ventana de comparación, preferentemente comparando secuencias de aminoácidos de longitud completa, en las que la proteína variante del antígeno no relacionado puede comprender adiciones o deleciones (por ejemplo, huecos o salientes) en comparación con la secuencia de referencia (el antígeno no relacionado originalmente detectado/aislado) (que no comprende adiciones o deleciones) para el alineamiento óptimo de las dos secuencias. El porcentaje de identidad se calcula determinando el número de posiciones en las que se presentan restos de aminoácidos idénticos en ambas secuencias para producir el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes entre el número total de aminoácidos en la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para producir el porcentaje de identidad de secuencia. El alineamiento óptimo de secuencias para la comparación puede realizarse mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman Add. APL. Math. 2: 482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman y Wunsch J. Mol. Biol. 48: 443 (1970), mediante la búsqueda del procedimiento de similitud de Pearson y Lipman Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 85: 2444 (1988), mediante implementaciones informatizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, PASTA, y TFASTA en el Paquete Informático Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, Wis.), o mediante inspección. Dado que las dos secuencias se han identificado por comparación, preferentemente se emplean GAP y BESTFIT para determinar su alineamiento óptimo. Típicamente, se usan valores por defecto de 5,00 para el peso de hueco y de 0,30 para la longitud del peso de hueco.

La expresión "identidad de secuencia de aminoácidos alta" entre el antígeno variante (antígeno homólogo) y el antígeno originalmente detectado/aislado se refiere a un antígeno variante que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 por ciento, tal como al menos 75 por ciento, tal como al menos 80 por ciento de identidad de secuencia u homología, preferentemente al menos 85 por ciento, más preferentemente al menos 90 por ciento y más preferentemente al menos 95 por ciento, incluso más preferentemente, al menos 96 por ciento, 97 por ciento, 98 por ciento o 99 por ciento de identidad de secuencia u homología en comparación con el antígeno originalmente detectado/aislado.

En realizaciones normalmente interesantes de la invención, el antígeno no relacionado es idéntico a su forma de origen natural incluyendo sus sales y sus derivados.

Como un antígeno proteico, el antígeno no relacionado posee intrínsecamente propiedades inmunogénicas y el sistema inmunitario del individuo lo reconoce como exógeno. Por tanto, un antígeno no relacionado puede inducir anticuerpos de IgG específicos, tales como anticuerpos de IgG<sub>4</sub> o IgG<sub>1</sub>, anticuerpos de IgM o IgA capaces de unirse específicamente al antígeno no relacionado dependiendo de la vía de exposición/administración.

El antígeno no relacionado es una proteína por naturaleza, que incluye una glucoproteína, una lipoproteína y sus derivados pos-traduccionales, por ejemplo fosfoproteínas. El antígeno no relacionado también puede proporcionarse como un péptido inmunogénico, incluyendo un glucopéptido, un lipopéptido y sus derivados pos-traduccionales, por ejemplo, fosfopéptidos, siempre que este péptido no sea idéntico u homólogo a un fragmento peptídico de un alérgeno.

Además, en realizaciones más preferidas de la invención, el antígeno no relacionado es un antígeno soluble en agua. En realizaciones aún más interesantes de la invención, el antígeno no relacionado es un antígeno que se co-eluye/co-extrae con el alérgeno (o alérgenos) del material fuente después de exponer el material fuente a fluidos biológicos, como fluidos que recubren una mucosa del tracto respiratorio o del tracto gastrointestinal, tales como secreciones nasales, saliva, secreciones pulmonares o fluidos intestinales. Además, el antígeno no relacionado es preferentemente un antígeno que se co-eluye/co-extrae con el alérgeno (o alérgenos) del material fuente después de suspender/disolver el material fuente en una solución acuosa que tiene una composición que refleja un fluido biológico, tal como una solución acuosa que tiene un pH en el intervalo de 6 a 8, tal como particularmente en el intervalo de 6,5 a 7,5, opcionalmente con la presencia de solución salina y/o la presencia de enzimas relevantes. Por ejemplo, en realizaciones interesantes de la presente invención, el antígeno se selecciona entre antígenos capaces de co-extraerse con el alérgeno (o alérgenos) después de someter el material fuente a una solución salina acuosa que tiene un pH en el intervalo de 6 a 8, tal como preferentemente en el intervalo de 6,5 a 7,5 durante un período que no supera los 60 minutos, tal como preferentemente un periodo que no supera los 45, 30, 20, 15, 10 o 6 minutos.

De acuerdo con la invención, el antígeno de la invención no está relacionado con el alérgeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad. Generalmente, no todos los alérgenos de un material fuente pueden desencadenar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad. Normalmente, tan solo están implicados alérgenos principales. Es decir, que en más realizaciones más interesantes de la presente invención, el antígeno de la invención no está relacionado con alérgenos principales presentes en un material fuente. Sin embargo, en otras realizaciones interesantes de la invención, el antígeno no está relacionado con todos los alérgenos de un material fuente independientemente de si es un antígeno principal o secundario. Es decir que el antígeno no relacionado no es un alérgeno, tal como un alérgeno presente en un material fuente ambiental que contiene el alérgeno o un material fuente dietético que contiene el alérgeno.

Debería entenderse que el material fuente específico está relacionado con el alérgeno específico desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad. Por tanto la invención permite

I) Un procedimiento para el tratamiento o para tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio en un individuo que lo necesite, tal como un procedimiento para la supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria se desencadena por un alérgeno después de la exposición del individuo a un material fuente ambiental transmitido por el aire que comprende dicho alérgeno y en el que; i) el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo y es obtenible o derivable de dicho material fuente; y ii) el antígeno se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a dicho individuo.

Dicho de otra manera, la invención proporciona un antígeno para su uso en el tratamiento o tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio en un individuo que lo necesite, tal como un antígeno para su uso en supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria se desencadena por un alérgeno después de la exposición del individuo a un material fuente ambiental transmitido por el aire que comprende dicho alérgeno y en el que i) el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo y es obtenible o derivable de dicho material fuente; y ii) el antígeno se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a dicho individuo.

II) Un procedimiento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal en un individuo que lo necesite, tal como un procedimiento para la supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria se desencadena por un alérgeno después de la exposición del individuo a un material fuente dietético que comprende dicho alérgeno y en el que; i) el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo y es obtenible o derivable de dicho material fuente; y ii) el antígeno se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a dicho individuo.

Dicho de otra manera, la invención proporciona un antígeno para su uso en el tratamiento o tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal en un individuo que lo necesite, tal como un antígeno para su uso en la supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria se desencadena por un alérgeno después de la exposición del individuo a un material fuente dietético que comprende dicho alérgeno y en el que i) el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo y es obtenible o derivable de dicho material fuente; y ii) el antígeno se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a dicho individuo.

III) un procedimiento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de la piel (por ejemplo una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad asociada con dermatitis por contacto y/o dermatitis atópica) en un individuo que lo necesite, tal como un procedimiento para la supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de la piel en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria se desencadena por un alérgeno después de la exposición del individuo a un material

fuerza ambiental que comprende dicho alérgeno y en el que; i) el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo y es obtenible o derivable de dicho material fuente; y ii) el antígeno se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a dicho individuo.

5 Dicho de otra manera, la invención proporciona un antígeno para su uso en el tratamiento o tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de la piel (por ejemplo una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad asociada con dermatitis por contacto y/o dermatitis atópica) en un individuo que lo necesite, tal como un antígeno para su uso en la supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de la piel en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria se desencadena por un alérgeno después  
10 de la exposición del individuo al material fuente ambiental que comprende dicho alérgeno y en el que i) el antígeno no está relacionado con el alérgeno (o alérgenos) desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo y es obtenible o derivable de dicho material fuente; y ii) el antígeno se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a dicho individuo.

15 Son ejemplos típicos de material fuente ambiental que contiene alérgenos y o de material fuente dietético que contiene alérgenos, un material fuente ambiental (incluyendo un material fuente ambiental transmitido por el aire) o un material fuente dietético que comprende uno o más alérgenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en un individuo, tales como materiales fuente derivados de los grupos taxonómicos principales de animales artrópodos, cordados, hongos ascomicetos, plantas Coniferópsidas, Liliópsidas y/o Magnoliópsidas.

20 Más particularmente, en realizaciones interesantes de la invención, el material fuente deriva de un género que incluye una especie perteneciente al orden *Astigmata*, *Diptera*, *Hymenoptera*, *Carminora*, *Perissodactyla*, *Capnodialis*; *Eurotialis*, *Hypocreales*, *Pleosporales*, *Saccharomycetes*, *Corniferales*, *Poales*, *Asterales*, *Fagales*, *Hevea*, *Lamiales* y/o *Proteales*.

25 Por tanto, en realizaciones interesantes de las mismas, un antígeno de la invención no está relacionado con un alérgeno principal o con todos los alérgenos de un material fuente derivado de un género que incluye una especie perteneciente al orden *Astigmata*, *Diptera*, *Hymenoptera*, *Carminora*, *Perissodactyla*, *Capnodialis*; *Eurotialis*, *Hypocreales*, *Pleosporales* y/o *Saccharomy*.

30 Por consiguiente, en diversas realizaciones de la invención, el antígeno no está relacionado con al menos un alérgeno principal, preferentemente todos los alérgenos encontrados en un material fuente ambiental (incluyendo un material fuente ambiental transmitido por el aire) o un material fuente dietético deriva de los grupos taxonómicos principales seleccionados del grupo que consiste en animales artrópodos, cordados, hongos Ascomicetos, plantas Coniferópsidas, Liliópsidas y/o Magnoliópsidas. En aún diversas realizaciones de las mismas, el antígeno no está relacionado con al menos un alérgeno principal, preferentemente todos los alérgenos, encontrados en un material fuente ambiental (incluyendo un material fuente ambiental transmitido por el aire) o un material fuente dietético  
35 derivado de un género que pertenece al orden seleccionado del grupo que consiste en *Astigmata*, *Diptera*, *Hymenoptera*, *Carminora*, *Perissodactyla*, *Capnodialis*; *Eurotialis*, *Hypocreales*, *Pleosporales*, *Saccharomycetes*, *Corniferales*, *Poales*, *Asterales*, *Fagales*, *Hevea*, *Lamiales* y *Proteales*.

*A continuación se proporcionan ejemplos típicos de materiales fuente y alérgenos:*

40 En una realización principal de la invención, el material fuente es un material fuente ambiental, tal como un material fuente ambiental transmitido por el aire, tal como particularmente colonias de ácaros y excrementos de ácaros del grupo taxonómico principal de animales artrópodos, caspa, pelo, saliva, heces u otras secreciones derivadas del grupo taxonómico principal de animales cordados; esporas o partículas derivadas del grupo taxonómico principal de hongos ascomicetos, polen derivado del grupo taxonómico principal de coniferópsidas, polen derivado del grupo taxonómico principal de plantas magnoliópsidas, polen derivado del grupo taxonómico principal de plantas Liliópsidas; venenos o secreciones procedentes del grupo taxonómico principal de animales artrópodos; gomas o productos que comprenden dicha goma procedente de árboles del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas.

50 Aún, en una realización principal de la invención, el material fuente es un material fuente dietético, tal como un ingrediente alimentario o un producto que comprende dicho ingrediente alimentario, en particular gambas o un alimento que contiene gambas del grupo taxonómico principal de animales artrópodos; langosta o una comida que contiene langostas del grupo taxonómico principal de animales artrópodos; frutas, leguminosas, cereales o judías derivados del grupo taxonómico principal de plantas Liliópsidas o un producto alimentario que comprende dichas frutas, leguminosas, cereales y/o judías; frutas, leguminosas, cereales o judías derivados del grupo taxonómico principal de plantas magnoliópsidas o un producto alimentario que comprende dichos frutos, leguminosas, cereales  
55 y/o judías; frutos secos o un alimento que contiene frutos secos del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas.

Aún, en una realización principal de la invención, el material fuente es un material fuente dietético, tal como leche de vaca, un alimento que contiene leche, clara de huevo de pollo, un alimento que contiene clara de huevo de pollo, pescado o un alimento que contiene pescado.

Los materiales fuente ejemplares procedentes de colonias y excrementos del grupo taxonómico principal de animales artrópodos son colonias y excrementos del orden *Astigmata*, tales como colonias y/o excrementos de un ácaro de almacenamiento de los siguientes géneros: *Acarus* (por ejemplo, la especie *Acarus siro* que contiene al menos el alérgeno Aca s 23); *Glycyphagus* (por ejemplo, la especie *Glycyphagus domesticus* que contiene al menos el alérgeno Gly d 2); *Lepidoglyphus* (por ejemplo, la especie *Lepidoglyphus destructor* que contiene al menos uno o más alérgenos Lep d 2, Lep d 5, Lep d 7, Lep d 10 y Lep d 13); de *Tyrophagus* (por ejemplo, la especie *Tyrophagus putrescentiae* que contiene al menos uno o más alérgenos Tyr p 2, Tyr p 3, Tyr p 10, Tyr p 13 y Tyr p 24).

Materiales fuentes aún ejemplares de los mismos son partículas inhalables y/o transmitidas por el aire, tales como particularmente colonias y/o excrementos de un ácaro del polvo doméstico del género *Blomia* (por ejemplo la especie *Blomia tropicalis* (Ácaro) que contiene al menos uno o más alérgenos Blo t 1, Blo t 2, Blo t 3, Blo t 4, Blo t 5, Blo t 6, Blo t 10, Blo t 11, Blo t 12, Blo t 13, Blo t 19 y Blo t 21); del género *Dermatophagoides* (por ejemplo la especie *Dermatophagoides farinae* (ácaro americano del polvo doméstico) que contiene al menos uno o más alérgenos Der f 1, Der f 2, Der f 3, Der f 6, Der f 7, Der f 10, Der f 11, Der f 13, Der f 14, Der f 15, Der f 16, Der f 17, Der f 18 y Der f 22; *Dermatophagoides microceras* (ácaro del polvo doméstico) que contiene al menos el alérgeno Der m 1; *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro europeo del polvo doméstico) que contiene al menos uno o más alérgenos Der p 1, Der p 2, Der p 3, Der p 4, Der p 5, Der p 6, Der p 7, Der p 8, Der p 9, Der p 10, Der p 11, Der p 14, Der p 20, Der p 21 y Der p 23); del género *Euroglyphus* (por ejemplo *Euroglyphus maynei* que contiene al menos uno o más alérgenos Eur m 1, Eur m 2, Eur m 3, Eur m 4 y Eur m 14). Otros materiales fuentes aun ejemplares de los mismos son partículas inhalables y/o transmitidas por el aire, tales particularmente colonias y/o excrementos de una cucaracha del orden *Blattaria*, tal como la representada por el género *Blattella* (por ejemplo la especie *Blattella germanica* (cucaracha alemana) que contiene al menos uno o más alérgenos Bla g 1, Bla g 2, Bla g 4, Bla g 5, Bla g 6, Bla g 7 y Bla g 8); y el género *Periplaneta* (por ejemplo la especie *Periplaneta americana* (cucaracha americana) que contiene al menos uno o más alérgenos Per a 1, Per a 3, Per a 6, Per a 7, Per a 9 y Per a 10).

Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, el material fuente ambiental transmitido por el aire es una colonia y/o excrementos de un ácaro seleccionado del grupo que consiste en ácaros de los géneros *Acarus*, *Glycyphagus*, *Lepidoglyphus*, *Tyrophagus*, *Blomia*, *Dermatophagoides*, *Euroglyphus*, *Blattella* y *Periplaneta*, tal como una colonia y/o excrementos de un ácaro que comprende uno o más de los alérgenos Aca s 13, Gly d 2, Lep d 2, Lep d 5, Lep d 7, Lep d 10, Lep d 13, Tyr p 2, Tyr p 3, Tyr p 10, Tyr p 13, Tyr p 24, Blo t 1, Blo t 2, Blo t 3, Blo t 4, Blo t 5, Blo t 6, Blo t 10, Blo t 11, Blo t 12, Blo t 13, Blo t 19, Blo t 21, Der f 1, Der f 2, Der f 3, Der f 6, Der f 7, Der f 10, Der f 11, Der f 13, Der f 14, Der f 15, Der f 16, Der f 17, Der f 18, Der f 22, Der m 1, Der p 1, Der p 2, Der p 3, Der p 4, Der p 5, Der p 6, Der p 7, Der p 8, Der p 9, Der p 10, Der p 11, Der p 14, Der p 20, Der p 21, Der p 23, Eur m 1, Eur m 2, Eur m 3, Eur m 4, Eur m 14, Bla g 1, Bla g 2, Bla g 4, Bla g 5, Bla g 6, Bla g 7, Bla g 8, Per a 1, Per a 3, Per a 6, Per a 7, Per a 9 y Per a 10.

En realizaciones interesantes de la misma, el material fuente ambiental transmitido por el aire es un cultivo y/o excrementos de un ácaro de almacenamiento seleccionado del grupo que consiste en ácaros de almacenamiento de los géneros *Acarus*, *Glycyphagus*, *Lepidoglyphus*, y *Tyrophagus*, tal como una colonia y/o excrementos de un ácaro de almacenamiento que comprende uno o más de los alérgenos Aca s 13, Gly d 2, Lep d 2, Lep d 5, Lep d 7, Lep d 10 y Lep d 13, Tyr p 2, Tyr p 3, Tyr p10, Tyr p 13 y Tyr p 24.

En realizaciones aún interesantes de las mismas, el material fuente ambiental transmitido por el aire es una colonia y/o excrementos de un ácaro del polvo doméstico seleccionado del grupo que consiste en los géneros *Blomia*, *Dermatophagoides* y *Euroglyphus*, tal como una colonia y/o excrementos de un ácaro del polvo doméstico que comprende uno o más de los alérgenos Blo t 1, Blo t 2, Blo t 3, Blo t 4, Blo t 5, Blo t 6, Blo t 10, Blo t 11, Blo t 12, Blo t 13, Blo t 19, Blo t 21, Der f 1, Der f 2, Der f 3, Der f 6, Der f 7, Der f 10, Der f 11, Der f 13, Der f 14, Der f 15, Der f 16, Der f 17, Der f 18, Der f 22, Der m 1, Der p 1, Der p 2, Der p 3, Der p 4, Der p 5, Der p 6, Der p 7, Der p 8, Der p 9, Der p 10, Der p 11, Der p 14, Der p 20, Der p 21, Der p 23, Eur m 1, Eur m 2, Eur m 3, Eur m 4 y Eur m 14.

En realizaciones aún interesantes de las mismas, el material fuente ambiental transmitido por el aire es una colonia y/o excrementos de una cucaracha seleccionada del grupo que consiste en los géneros *Blattella* y *Periplaneta*, tal como una colonia y/o excrementos de una cucaracha que comprende uno o más de los alérgenos Bla g 1, Bla g 2, Bla g 4, Bla g 5, Bla g 6, Bla g 7, Bla g 8, Per a 1, Per a 3, Per a 6, Per a 7, Per a 9 y Per a 10.

Debe entenderse que los materiales fuente ambientales transmitidos por el aire en forma de una colonia y/o excrementos de ácaros, como se ha mencionado anteriormente, son de particular relevancia en el tratamiento o tratamiento profiláctico de una reacción inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio, en cuyas realizaciones, el antígeno no está preferentemente relacionado con uno o más o todos los alérgenos seleccionados del grupo que consiste en Aca s 13, Gly d 2, Lep d 2, Lep d 5, Lep d 7, Lep d 10, Lep d 13, Tyr p 2, Tyr p 3, Tyr p 10, Tyr p 13, Tyr p 24, Blo t 1, Blo t 2, Blo t 3, Blo t 4, Blo t 5, Blo t 6, Blo t 10, Blo t 11, Blo t 12, Blo t 13, Blo t 19, Blo t 21, Der f 1, Der f 2, Der f 3, Der f 6, Der f 7, Der f 10, Der f 11, Der f 13, Der f 14, Der f 15, Der f 16, Der f 17, Der f 18, Der f 22, Der m 1, Der p 1, Der p 2, Der p 3, Der p 4, Der p 5, Der p 6, Der p 7, Der p 8, Der p 9, Der p 10, Der p 11, Der p 14, Der p 20, Der p 21, Der p 23, Eur m 1, Eur m 2, Eur m 3, Eur m 4, Eur m 14, Bla g 1, Bla g 2, Bla g 4, Bla g 5, Bla g 6, Bla g 7, Bla g 8, Per a 1, Per a 3, Per a 6, Per a 7, Per a 9 y Per a 10 y preferentemente en el que el antígeno e obtenible o derivable de dicha colonia y/o de excrementos de dicho género de ácaro.

Otros ejemplos adicionales de materiales fuente ambientales, incluyen materiales fuente ambientales transmitidos por el aire, que son materiales tales como, caspa, pelo, saliva, materias fecales u otras secreciones, procedentes del grupo taxonómico principal de animales Cordados. Son ejemplos representativos de dichos materiales, los procedentes de géneros que pertenecen al orden *Carminora*, tales como el género *Canis* (por ejemplo la especie *Canis familiaris* (perro) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5 y Can f 6); el género *Felis* (por ejemplo la especie *Felis domesticus* (gato) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 5w, Fel d 6w, Fel d 7 y Fel d 8. Otros ejemplos representativos de los mismos son materiales, tales como caspa, pelo, saliva, materias fecales y otras secreciones de especies que pertenecen al orden *Perissodactyla*, tal como el género *Equus* (por ejemplo la especie *Equus caballus* (caballo doméstico) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Equ c 1, Equ c 2, Equ c 3, Equ c 4 y Equ c 5).

Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, el material fuente ambiental que incluye un material del mismo transmitido por el aire es caspa, pelo, saliva o materias fecales de un animal de los géneros *Canis*, *Felis* o *Equus*, tal como caspa, pelo, saliva o materias fecales que comprenden uno o más de los alérgenos Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 5w, Fel d 6w, Fel d 7, Fel d 8, Equ c 1, Equ c 2, Equ c 3, Equ c 4 y Equ c 5.

Por tanto, debe entenderse que en realizaciones interesantes, la invención se refiere al tratamiento o al tratamiento profiláctico de una reacción inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria la desencadena un alérgeno después de la exposición del individuo a pelo, caspa, saliva o materia fecal de un animal del grupo taxonómico de animales Cordados (por ejemplo, del género *Canis*, *Felis* o *Equus*) que comprende dicho alérgeno (o alérgenos); y preferentemente en el que el antígeno no está relacionado con el antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo (tal como uno o más o todos los alérgenos seleccionados del grupo que consiste en Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 5w, Fel d 6w, Fel d 7, Fel d 8, Equ c 1, Equ c 2, Equ c 3, Equ c 4 y Equ c 5); y preferentemente en el que el antígeno es obtenible o derivable de dicho pelo, caspa, saliva o materia fecal de dicho género de un animal.

Otros ejemplos adicionales de materiales fuente ambientales que incluyen materiales de los mismos transmitidos por el aire, son esporas o partículas derivadas del grupo taxonómico principal de hongos Ascomycetos. Son ejemplos típicos de dichos materiales los derivados del género que pertenece al orden *Capnodiales*, tal como el género *Cladosporium* (por ejemplo la especie *Cladosporium cladosporioides* que contiene al menos uno o más de los alérgenos Cla c 9 y Cla c 14; *Cladosporium herbarum* que contiene al menos uno o más de los alérgenos Cla h 2, Cla h 5, Cla h 6, Cla h 7, Cla h 8, Cla h 9, Cla h 10 y Cla h 12). Otros ejemplos de los mismos son los géneros que pertenecen al orden *Eurotiales*, tal como el género *Aspergillus* (por ejemplo, la especie *Aspergillus flavus* (hongo) que contienen al menos el alérgeno Asp fl 13; *Aspergillus fumigatus* (hongo) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4, Asp f 5, Asp f 6, Asp f 7, Asp f 8, Asp f 9, Asp f 10, Asp f 11, Asp f 12, <sup>40</sup> Asp f 13, Asp f 15, Asp f 16, Asp f 17, Asp f 18, Asp f 22, Asp f 23, Asp f 27, Asp f 28, Asp f 29 y Asp f 34; *Aspergillus niger* que contiene al menos uno o más de los alérgenos Asp n 14, Asp n 18 y Asp n 25; *Aspergillus oryzae* que contiene al menos uno o más de los alérgenos Asp o 13 y Asp o 21; *Aspergillus versicolor* que contiene al menos el alérgeno Asp v 13; tal como el género *Penicillium* (por ejemplo, la especie *Penicillium brevicompactum* que contiene al menos uno o más de los alérgenos Pen b 13 y Pen b 26; *Penicillium chrysogenum* que contiene al menos uno o más de los alérgenos Pen ch 13, Pen ch 18, Pen ch 20, Pen ch 31, Pen ch 33 y Pen ch 35; *Penicillium citrinum* que contiene al menos uno o más de los alérgenos Pen c 3, Pen c 13, Pen c 19, Pen c 22, Pen c 24; Pen c 30 y Pen c 32; y *Penicillium oxalicum* que contiene al menos el alérgeno Pen o 18). Ejemplos adicionales de los mismos son géneros que pertenecen al orden *Hypocreales*, tal como el género *Fusarium* (por ejemplo la especie *Fusarium culmorum* (N.A.) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Fus c 1 y Fus c 2; *Stachybotrys chartarum* que contiene al menos el alérgeno Sta c 3. Otras realizaciones ejemplares de las mismas son los géneros que pertenecen al orden *Pleosporales*, tal como el género *Alternaria* (por ejemplo, la especie *Alternaria alternata* (hongo de la raíz de *Alternaria*) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Alt a 1, Alt a 3, Alt a 4, Alt a 5, Alt a 6, Alt a 7, Alt a 8, Alt a 10, Alt a 12 y Alt a 13). Ejemplos adicionales de los mismos son los géneros que pertenecen al orden *Saccharomycetes*, tal como el género *Candida* (por ejemplo la especie *Candida albicans* (Levadura) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Cand a 1 y Cand a 3 y *Candida boidinii* (Levadura) que contiene al menos el alérgeno Cand b 2.

Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, el material fuente deriva de los géneros *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* y *Candida*, tal como una levadura, un moho o un hongo de los géneros *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* y *Candida*. Resulta que en algunas realizaciones de la invención, el material fuente es una levadura, un moho u un hongo que comprende uno o más de los alérgenos Cla c 9m, Cla c 14, Cla h 2, Cla h 5, Cla h 6, Cla h 7, Cla h 8, Cla h 9, Cla h 10, Cla h 12, Asp fl 13, Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4, Asp f 5, Asp f 6, Asp f 7, Asp f 8, Asp f 9, Asp f 10, Asp f 11, Asp f 12, Asp f 13, Asp f 15, Asp f 16, Asp f 17, Asp f 18, Asp f 22, Asp f 23, Asp f 27, Asp f 28, Asp f 29, Asp f 34, Asp n 14, Asp n 18, Asp n 25; Asp o 13, Asp o 21, Pen b 13, Pen b 26, Pen ch 13, Pen ch 18, Pen ch 20, Pen ch 31, Pen ch 33, Pen ch 35, Pen c 3, Pen c 13, Pen c 19, Pen c 22, Pen c 24; Pen c 30, Pen c 32, Pen o 18, Fus c 1, Fus c 2, Alt a 1, Alt a 3, Alt a 4, Alt a 5, Alt a 6, Alt a 7, Alt a 8, Alt a 10, Alt a 12, Alt a 13, Cand a 1, Cand a 3 y Cand b 2.

Por consiguiente, debe entenderse que en realizaciones interesantes, el tratamiento o el tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria la desencadena un alérgeno después de la exposición del individuo a una levadura, un moho o un hongo de los géneros seleccionados del grupo que consiste en *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* o *Candida*; preferentemente en el que el antígeno no está relacionado con el alérgeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo (tal como no relacionado con uno o más o todos los alérgenos seleccionados del grupo que comprende Cla c 9m Cla c 14, Cla h 2, Cla h 5, Cla h 6, Cla h 7, Cla h 8, Cla h 9, Cla h 10, Cla h 12. Asp fl 13, Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4, Asp f 5, Asp f 6, Asp f 7, Asp f 8, Asp f 9, Asp f 10, Asp f 11, Asp f 12, Asp f 13, Asp f 15, Asp f 16, Asp f 17, Asp f 18, Asp f 22, Asp f 23, Asp f 27, Asp f 28, Asp f 29, Asp f 34, Asp n 14, Asp n 18, Asp n 25; Asp o 13, Asp o 21, Pen b 13, Pen b 26, Pen ch 13, Pen ch 18, Pen ch 20, Pen ch 31, Pen ch 33, Pen ch 35, Pen c 3, Pen c 13, Pen c 19, Pen c 22, Pen c 24; Pen c 30, Pen c 32, Pen o 18, Fus c 1, Fus c 2, Alt a 1, Alt a 3, Alt a 4, Alt a 5, Alt a 6, Alt a 7, Alt a 8, Alt a 10, Alt a 12, Alt a 13, Cand a 1, Cand a 3 y Cand b 2), preferentemente, en el que el antígeno no relacionado es obtenible o derivable de dicho género de levadura, moho u hongo.

Otros ejemplos adicionales de materiales fuente ambientales que incluyen materiales de los mismos transmitidos por el aire, son materiales derivados de plantas y de árboles, tales como partículas transmitidas por el aire y/o partículas inhalables, tales como particularmente polen derivado del grupo taxonómico principal de plantas Coniferópsidas. Los ejemplos representativos de materiales que pertenecen a este grupo son los géneros que pertenecen al orden *Coniferales*, tales como el género *Chamaecyparis* (por ejemplo la especie *Chamaecyparis obtusa* (ciprés Japonés) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Cha o 1 y Cha o 2); tal como el género *Cryptomeria* (por ejemplo la especie *Cryptomeria japonica* (Sugi (cedro japonés)) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Cry j 1 y Cry j 2); tal como el género *Cupressus* (por ejemplo, la especie *Cupressus arizonica* (Ciprés)) que contiene al menos el alérgeno Cup a 1; *Cupressus sempervirens* (ciprés común) que contiene al menos uno más alérgenos Cup s 1 y Cup s 3); tal como el género *Juniperus* (por ejemplo, la especie *Juniperus ashei* (cedro de montaña) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Jun a 1, Jun a 2 y Jun a 3; *Juniperus oxycedrus* (enebro espinoso) que contiene al menos el alérgeno Jun o 4; *Juniperus sabinoides* (cedro de montaña) que contiene al menos el alérgeno Jun s 1 y *Juniperus virginiana* (cedro rojo oriental) que contiene al menos uno más alérgenos Jun v 1 y Jun v 3).

Otros ejemplos adicionales de materiales fuente ambientales son materiales de plantas y de árboles, tales como partículas transmitidas por el aire y/o partículas inhalables, tal como particularmente polen derivado del grupo taxonómico principal de Plantas Liliópsidas. Los ejemplos representativos de géneros que pertenecen a este grupo son los géneros que pertenecen al orden *Poales*, tal como el género *Anthoxanthum* (por ejemplo la especie *Anthoxanthum odoratum* (hierba vernal dulce) que contiene al menos el alérgeno Ant o 1; del género *Cynodon* (por ejemplo, la especie *Cynodon dactylon* (hierba de las Bermudas) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Cyn d 1, Cyn d 7, Cyn d 12, Cyn d 15, Cyn d 22w, Cyn d 23 y Cyn d 24; tal como el género *Dactylic* (por ejemplo, la especie *Dactylis glomerata* (hierba de huerto) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Dac g 1, Dac g 2, Dac g 3, Dac g 4, y Dac g 5); tal como del género *Festuca* (por ejemplo, la especie *Festuca pratensis* (festuca de las praderas) que contiene al menos el alérgeno Fes p 4; tal como del género *Holcus* (por ejemplo, la especie *Holcus lanatus* (hierba de terciopelo) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Hol l 1 y Hol l 5; tal como del género *Hordeum* (por ejemplo, la especie *Hordeum vulgare* (cebada) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Hor v 1 y Hor v 5); tal como del género *Lolium* (por ejemplo, la especie *Lolium perenne* (raigrás) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Lol p 1, Lol p 2, Lol p 3, Lol p 4, Lol p 5 y Lol p 11); tal como del género *Oryza* (por ejemplo, la especie *Oryza sativa* (Arroz) que contiene al menos el alérgeno Ory s 1; tal como del género *Phleum* (por ejemplo, la especie *Phleum pratense* (agróstide) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11, Phl p 12 y Phl p 13; tal como del género *Poa* (por ejemplo, la especie *Poa pratensis* (hierba azul de Kentucky) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Poa p 1 y Poa p 5; tal como del género *Secale* (por ejemplo, la especie *Secale cereale* (centeno) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Sec c 1, Sec c 5 y Sec c 20; tal como del género *Sorghum* (por ejemplo, la especie *Sorghum halepense* (hierba de Johnson) que contiene al menos el alérgeno Sor h 1; tal como del género *Triticum* (por ejemplo, *Triticum aestivum* (trigo) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Tri a 15, Tri a 21, Tri a 27, Tri a 28, Tri a 29, Tri a 30, Tri a 31, Tri a 32, Tri a 33, Tri a 34 y Tri a 35); y tal como del género *Zea* (por ejemplo, la especie *Zea mays* (maíz) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Zea m 1 y Zea m 12).

Ejemplos adicionales de materiales fuente ambientales son materiales de plantas y de árboles, tales como partículas transmitidas por el aire y/o partículas inhalables, tal como particularmente polen derivado del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas. Son ejemplos representativos de este grupo los géneros que pertenecen al orden *Asterales*, tal como el género *Ambrosia* (por ejemplo, la especie *Ambrosia artemisiifolia* (ambrosía pequeña) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Amb a 1, Amb a 2, Amb a 3, Amb a 4, Amb a 5, Amb a 6, Amb a 7, Amb a 8, Amb a 9 y Amb a 10; *Ambrosia psilostachya* (ambrosía occidental) que contiene al menos el alérgeno Amb p 5; *Ambrosia trifida* (ambrosía gigante) que contiene al menos el alérgeno Amb t 5); tal como del género *Artemisia* (por ejemplo, la especie *Artemisia vulgaris* (artemisa) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Art v 1, Art v 2, Art v 3, Art v 4, Art v 5 y Art v 6) y tal como del género *Helianthus* (por ejemplo, la especie *Helianthus annuus* (girasol) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Hel a 1, Hel a 2 y Hel a 3. Otros ejemplos representativos de este grupo son los géneros que pertenecen al orden *Fagales*, tal como el género *Alnus* (por ejemplo *Alnus glutinosa* (aliso) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Aln g 1 y Aln g 4); tal como del

género *Betula* (por ejemplo, la especie *Betula verrucosa* (abedul) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 4, Bet v 6 y Bet v 7); tal como del género *Corylus* (por ejemplo *Corylus avellana* (avellano) que contiene al menos el alérgeno Cor a 10). Otros ejemplos de este grupo son los géneros que pertenecen al orden *Lamiales*, tal como el género *Fraxinus* (por ejemplo, la especie *Fraxinus excelsior* (fresno) que contiene al menos el alérgeno Fra e 1; tal como el género *Olea* (por ejemplo, la especie *Olea europea* (olivo) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Ole e 1, Ole e 2, Ole e 3, Ole e 4, Ole e 5, Ole e 6, Ole e 7, Ole e 8, Ole e 9, Ole e 10 y Ole e 11; otros ejemplos representativos de este grupo son los géneros que pertenecen al orden *Proteales*, tal como el género *Platanus* (por ejemplo, la especie *Platanus acerifolia* (plátano Londinense) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Pla a 1, Pla a 2 y Pla a 3 y *Platanus orientalis* (plátano oriental) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Pla or 1, Pla or 2 y Pla or 3.

Por tanto, en realizaciones aún interesantes de la invención, el material fuente es un polen del grupo taxonómico principal de plantas Coniferópsidas, Liliópsidas o Magnoliópsidas, tal como un polen del género seleccionado del grupo que comprende *Chamaecyparis*, *Cryptomeria*, *Cupressus*, *Juniperus*, *Anthoxanthum*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Festuca*, *Holcus*, *Hordeum*, *Lolium*, *Oryza*, *Paspalum*, *Phalaris*, *Phleum*, *Poa*, *Secale*, *Sorghum*, *Triticum*, *Zea*, *Ambrosia*, *Artemisia*, *Alnus*, *Betula*, *Corylus*, *Fraxinus*, *Olea* y *Platanus*.

Es decir, que en realizaciones aún interesantes de la invención, el material fuente es un polen que comprende uno o más de los alérgenos Cha o 1, Cha o 2, Cup a 1, Cup s 1, Cup s 3, Jun a 1, Jun a 2, Jun a 3, Jun o 4, Jun s 1, Jun v 1 and Jun v 3, Ant o 1, Cyn d 1, Cyn d 7, Cyn d 12, Cyn d 15, Cyn d 22w, Cyn d 23, Cyn d 24, Dac g 1, Dac g 2, Dac g 3, Dac g 4, Dac g 5, Fes p 4, Hol l 1, Hol l 5, Hor v 1, Hor 5, Lol p 1, Lol p 2, Lol p 3, Lol p 4, Lol p 5, Lol p 11, Pas n 1, Pha a 1, Pha a 5, Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phi p 5, Phl p 6, Phi p 7, Phi p 11, Phl p 12, Phl p 13, Poa p 1, Poa p 5, Sec c 1, Sec c 5, Sec c 20, Sor h 1, Tri a 15, Tri a 21, Tri a 27, Tri a 28, Tri a 29, Tri a 30, Tri a 31, Tri a 32, Tri a 33, Tri a 34, Tri a 35, Zea m 1 Zea m 12, Amb a 1, Amb a 2, Amb a 3, Amb a 4, Amb a 5, Amb a 6, Amb a 7, Amb a 8, Amb a 9 and Amb a 10; Amb p 5; Amb t 5; Art v 1, Art v 2; Art v 3, Art v 4, Art v 5, Art v 6, Aln g 1, Aln g 4, Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 4, Bet v 6, Bet v 7, Cor a 10, Fra e 1, Ole e 1, Ole e 2, Ole e 3, Ole e 4, Ole e 5, Ole e 6, Ole e 7, Ole e 8, Ole e 9, Ole e 10, Ole e 11, Pla a 1, Pla a 2, Pla a 3, Pla o 1, Pla or 2 y Pla or 3.

Por consiguiente, un aspecto de la invención permite el tratamiento o el tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria la desencadena un alérgeno después de la exposición del individuo a polen del grupo taxonómico principal de plantas Coniferópsidas, Liliópsidas o Magnoliópsidas (tal como un polen del género seleccionado del grupo que comprende *Chamaecyparis*, *Cryptomeria*, *Cupressus*, *Juniperus*, *Anthoxanthum*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Festuca*, *Holcus*, *Hordeum*, *Lolium*, *Oryza*, *Paspalum*, *Phalaris*, *Phleum*, *Poa*, *Secale*, *Sorghum*, *Triticum*, *Zea*, *Ambrosia*, *Artemisia*, *Alnus*, *Betula*, *Corylus*, *Fraxinus*, *Olea* y *Platanus* que comprende dicho uno o más alérgenos, preferentemente en el que el antígeno no está relacionado con el alérgeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo (tal como uno o más o todos los alérgenos seleccionados del grupo que comprende Cha o 1, Cha o 2, Cup a 1, Cup s 1, Cup s 3, Jun a 1, Jun a 2, Jun a 3, Jun o 4, Jun s 1, Jun v 1 and Jun v 3, Ant o 1, Cyn d 1, Cyn d 7, Cyn d 12, Cyn d 15, Cyn d 22w, Cyn d 23, Cyn d 24, Dac g 1, Dac g 2, Dac g 3, Dac g 4, Dac g 5, Fes p 4, Hol l 1, Hol l 5, Hor v 1, Hor 5, Lol p 1, Lol p 2, Lol p 3, Lol p 4, Lol p 5, Lol p 11, Pas n 1, Pha a 1, Pha a 5, Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11, Phl p 12, Phl p 13, Poa p 1, Poa p 5, Sec c 1, Sec c 5, Sec c 20, Sor h 1, Tri a 15, Tri a 21, Tri a 27, Tri a 28, Tri a 29, Tri a 30, Tri a 31, Tri a 32, Tri a 33, Tri a 34, Tri a 35, Zea m 1 Zea m 12, Amb a 1, Amb a 2, Amb a 3, Amb a 4, Amb a 5, Amb a 6, Amb a 7, Amb a 8, Amb a 9 y Amb a 10; Amb p 5; Amb t 5; Art v 1, Art v 2, Art v 3, Art v 4, Art v 5, Art v 6, Aln g 1, Aln g 4, Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 4, Bet v 6, Bet v 7, Cor a 10, Fra e 1, Ole e 1, Ole e 2, Ole e 3, Ole e 4, Ole e 5, Ole e 6, Ole e 7, Ole e 8, Ole e 9, Ole e 10, Ole e 11, Pla a 1, Pla a 2, Pla a 3, Pla or 1, Pla or 2 y Pla or 3; y preferentemente en el que el antígeno no relacionado es obtenible o derivable de dicho polen.

En realizaciones preferibles de las mismas el material fuente es un polen de herbácea del género seleccionado del grupo que consiste en *Anthoxanthum*, *Dactylis*, *Lolium*, *Phleum* y *Poa*, tal como un polen de herbácea que comprende uno o más de los alérgenos Ant o 1, Dac g 1, Dac g 2, Dac g 3, Dac g 4, Dac g 5, Lol p 1, Lol p 2, Lol p 3, Lol p 4, Lol p 5, Lol p 11, Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11, Phl p 12, Phl p 13, Poa p 1 y Poa p 5.

En otras realizaciones preferibles de las mismas el material fuente es un polen de maleza del género seleccionado del grupo que consiste en *Cupressus*, *Juniperus*, *Alnus*, *Betula* y *Olea*, tal como polen de árboles que comprenden uno o más de los alérgenos Cup a 1, Cup s 1, Cup s 3, Jun a 1, Jun a 2, Jun a 3, Jun o 4, Jun s 1, Jun v 1 and Jun v 3, Aln g 1, Aln g 4, Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 4, Bet v 6, Bet v 7, Ole e 1, Ole e 2, Ole e 3, Ole e 4, Ole e 5, Ole e 6, Ole e 7, Ole e 8, Ole e 9, Ole e 10 y Ole e 11.

En realizaciones aún preferibles de las mismas el material fuente es un polen de árboles de los géneros seleccionados del grupo que consiste en *Ambrosia* y *Artemisia*, tal como polen de maleza que comprende uno o más de los alérgenos Amb a 1, Amb a 2, Amb a 3, Amb a 4, Amb a 5, Amb a 6, Amb a 7, Amb a 8, Amb a 9 y Amb a 10; Amb p 5; Amb t 5; Art v 1, Art v 2, Art v 3, Art v 4, Art v 5 ay Art v 6.

Son ejemplos típicos aún adicionales de materiales fuente ambientales, materiales tales como, venenos, saliva u otras secreciones, derivadas del grupo taxonómico principal de animales artrópodos. Son ejemplos representativos

de los mismos materiales derivados del orden Díptera, tales como un mosquito del género *Aedes* (por ejemplo, la especie *Aedes aegypti* (mosquito de la fiebre Amarilla) que contiene al menos uno o más alérgenos Aed a 1, Aed a 2 y Aed a 3, tal como un mosquito pequeño del género *Chironomus* (por ejemplo *Chironomus kiiensis* que contiene al menos el alérgeno Chi k 10 y *Chironomus thummi* que contiene al menos uno o más alérgenos Chi t 1, Chi t 2, Chi t 3, Chi t 4, Chi t 5, Chi t 6, Chi t 7, Chi t 8 y Chi t 9). Aún otros ejemplos representativos de los mismos son venenos, saliva u otras secreciones de géneros y especies que pertenecen al orden *Hymenoptera*, tales como una abeja del género *Apis* (por ejemplo *Apis cerana* (abeja colmenera oriental) que contiene al menos el alérgeno Api c 1; *Apis dorsata* (abeja melífera gigante) que contiene al menos el alérgeno Api d 1; *Apis mellifera* (abeja melífera) que contiene al menos uno o más alérgenos Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5, Api m 6, Api m 7, Api m 8, Api m 9, Api m 10 y Api m 11) del género *Bombus* (por ejemplo, la especie *Bombus pennsylvanicus* (Abejorro) que contiene al menos uno o más alérgenos Bom p 1 y Bom p 4; *Bombus terrestris* (Abejorro) que contiene al menos uno o más alérgenos Bom t 1 y Bom t 4); del género *Dolichovespula* (por ejemplo, la especie *Dolichovespula arenaria* (avispon amarillo) que contiene al menos el alérgeno Dol a 5; *Dolichovespula maculata* (avispon de cara blanca) que contiene al menos uno o más alérgenos Dol m 1, Dol m 2 y Dol m 5); tal como el género *Polistes* (por ejemplo, la especie *Polistes annularis* (Avispa) que contiene al menos uno o más alérgenos Pol a 1, Pol a 2 y Pol a 5; *Polistes dominulus* (avispa mediterránea de papel) que contiene al menos uno o más alérgenos Pol d 1, Pol d 4 y Pol d 5; *Polistes exclamans* (Avispa) que contiene al menos uno o más alérgenos Pol e 1, Pol e 4 y Pol e 5; *Polistes fuscatus* (Avispa) que contiene al menos el alérgeno Pol f 5; *Polistes gallicus* (Avispa) que contiene al menos uno o más alérgenos Pol g 1 y Pol g 5; *Polistes metricus* (avispa) que contiene al menos el alérgeno Pol m 5); tal como del género *Polybia* (por ejemplo, la especie *Polybia paulista* (avispa) que contiene al menos el alérgeno Poly p 1; *Polybia scutellaris* (avispa) que contiene al menos el alérgeno Poly s 5); tal como del género *Vespa* (por ejemplo, la especie *Vespa crabro* (avispon europeo) que contiene al menos uno o más alérgenos Vesp c 1 y Vesp c 5; *Vespa magnifica* (avispon) que contiene al menos uno o más alérgenos Vesp ma 2 y Vesp ma 5; *Vespa mandarinia* (avispon asiático gigante) que contiene al menos uno o más alérgenos Vesp m 1 y Vesp m 5), tal como el género *Vespula* (por ejemplo, la especie *Vespula flavopilosa* (avispa amarilla) que contiene al menos el alérgeno Ves f 5; *Vespula germanica* (avispa amarilla) que contiene al menos el alérgeno Ves g 5; *Vespula maculifrons* (avispa amarilla) que contiene al menos uno o más alérgenos Ves m 1, Ves m 2 y Ves m 5; *Vespula pensylvanica* (avispa amarilla) que contiene al menos el alérgeno Ves p 5; *Vespula squamosa* (avispa amarilla) que contiene al menos uno o más alérgenos Ves s 1 y Ves s 5; *Vespula vidua* (avispa) que contiene al menos el alérgeno Ves vi 5; y *Vespula vulgaris* (avispa amarilla) que contiene al menos uno o más alérgenos Ves v 1, Ves v 2, Ves v 3 y Ves v 5).

Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, el material fuente ambiental es veneno y/o saliva y/u otra secreción de una abeja del género *Apis*, *Bombus*, *Dolichovespula*, *Polistes*, *Polybia*, *Vespa* y *Vespula*. Dicho material fuente está en forma de veneno y/o saliva y/u otra secreción de una abeja que comprende uno o más de los alérgenos Api c 1, Api d 1; Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5, Api m 6, Api m 7, Api m 8, Api m 9, Api m 10, Api m 11, Bom p 1, Bom p 4; Bom t 1, Bom t 4, Dol a 5, Dol m 1, Dol m 2, Dol m 5, Pol a 1, Pol a 2 and Pol a 5, Pol d 1, Pol d 4, Pol d 5, Pol e 1, Pol e 4 and Pol e 5, Pol f 5; Pol g 1, Pol g 5, Poly p 1, Poly s 5; Vesp c 1, Vesp c 5, Vesp ma 2, Vesp ma 5, Vesp m 1, Vesp m 5, Ves g 5, Ves m 1, Ves m 2, Ves m 5; Ves p 5; Ves s 1, Ves s 5; Ves vi 5; Ves v 1, Ves v 2, Ves v 3 y Ves v 5.

Por lo tanto, debe entenderse que en realizaciones interesantes, la invención permite el tratamiento o el tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de la piel y/o de choque anafiláctico en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria la desencadena un alérgeno después de la exposición del individuo a veneno del grupo taxonómico de animales artrópodos (géneros *Apis*, *Bombus*, *Dolichovespula*, *Polistes*, *Polybia*, *Vespa* y *Vespula*) que comprende dicho uno o más alérgenos y en el que el antígeno no está relacionado con el alérgeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo (tal como uno o más o todos los alérgenos seleccionados del grupo que consiste en Api c 1, Api d 1; Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5, Api m 6, Api m 7, Api m 8, Api m 9, Api m 10, Api m 11, Bom p 1, Bom p 4; Bom t 1, Bom t 4, Dol a 5, Dol m 1, Dol m 2, Dol m 5, Pol a 1, Pol a 2 and Pol a 5, Pol d 1, Pol d 4, Pol d 5, Pol e 1, Pol e 4 and Pol e 5, Pol f 5; Pol g 1, Pol g 5, Poly p 1, Poly s 5; Vesp c 1, Vesp c 5, Vesp ma 2, Vesp ma 5, Vesp m 1, Vesp m 5, Ves g 5, Ves m 1, Ves m 2, Ves m 5; Ves p 5; Ves s 1, Ves s 5; Ves vi 5; Ves v 1, Ves v 2, Ves v 3 y Ves v 5) y que es obtenible o derivable de dicho veneno de abeja de dicho género de abeja.

Otros ejemplos adicionales de materiales fuente ambientales son materiales tales como particularmente gomas o productos que comprenden particularmente dichas gomas, derivadas de árboles del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas en particular de un género que pertenece al orden *Malpighiales*, tal como el género *Hevea* (por ejemplo, la especie *Hevea brasiliensis* (árbol del caucho (látex) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Hev b 1, Hev b 2, Hev b 3, Hev b 4, Hev b, 5, Hev b 6, Hev b 7, Hev b 8, Hev b 9, Hev b 10, Hev b 11, Hev b 12, Hev b 13 y Hev b 14.

Por lo tanto debe entenderse que en realizaciones interesantes, la invención permite el tratamiento o el tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de la piel en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria la desencadena una goma o productos que comprenden dicha goma derivados del género *Hevea* que comprende dicho alérgeno (o alérgenos), preferentemente en el que el antígeno no está relacionado con el alérgeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo (por ejemplo no relacionado con al menos uno o más de los alérgenos que contienen al menos uno o más de los alérgenos Hev b 1, Hev b 2, Hev b 3, Hev b 4, Hev b, 5, Hev b 6, Hev b 7, Hev b 8, Hev b 9, Hev b 10, Hev b 11, Hev b 12, Hev b 13 y

Hev b 14; preferentemente en el que el antígeno no relacionado es obtenible o derivable de dicha goma de dicho género.

5 Son ejemplos típicos de un material fuente dietético los ingredientes alimentarios derivados del grupo taxonómico principal de animales artrópodos o cualquier alimento que comprenda dicho ingrediente. Son ejemplos representativos de ingredientes alimentarios o de alimentos derivados de un género que pertenece al orden *Decapoda*, tal como una gamba o un alimento que contiene gambas, en el que la gamba es del género *Artemia* (por ejemplo, la especie *Artemia franciscana* (gamba de salmuera) que contiene al menos el alérgeno Art fr 5; del género *Crangon* (por ejemplo, la especie *Crangon* (gamba del Mar del Norte) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Cra c 1, Cra c 2, Cra c 4, Cra c 5, Cra c 6 y Cra c 8); del género *Litopenaeus* (por ejemplo, la especie *Litopenaeus vannamei* (gamba Blanca) que comprende al menos uno o más de los alérgenos Lit v 1, Lit v 2, Lit v 3 y Lit v 4); del género *Metapenaeus* (por ejemplo *Metapenaeus ensis* (Gamba) que contiene al menos el alérgeno Met e 1); o del género *Penaeus* (por ejemplo, la especie *Penaeus aztecus* (Gamba) que contiene al menos el alérgeno Pen a 1; *Penaeus indicus* (Gamba) que contiene al menos el alérgeno Pen i 1; *Penaeus monodon* (gamba tigre negra) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Pen m 1, Pen m 2, Pen m 3, Pen m 4 y Pen m 6). Otros ejemplos representativos son una langosta o un alimento que contiene langosta del género *Homarus* (por ejemplo, la especie *Homarus americanus* (langosta americana) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Hom a 1, Hom a 3 y Hom a 6); tal como del género *Panulirus* (por ejemplo, la especie *Panulirus stimpsoni* (langosta de espinas) que contiene al menos el alérgeno Pan s 1).

20 Son ejemplos aún típicos de un material fuente dietético, los ingredientes alimentarios del grupo taxonómico principal de plantas Liliópsidas o cualquier alimento que comprenda dicho ingrediente. Son ejemplos típicos de un material fuente dietético un cereal o un alimento que contenga un cereal del grupo taxonómico principal de plantas *Liliópsidas*, tal como de un género que pertenece al orden *Poales*, tal como el género *Hordeum* (por ejemplo la especie *Hordeum vulgare* (cebada) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Hor v 12, Hor v 15, Hor v 16, Hor v 17 y Hor v 21); tal como del género *Oryza* (por ejemplo, la especie *Oryza sativa* (arroz) que contiene al menos el alérgeno Ory s 12); tal como del género *Secale* (por ejemplo, la especie *Secale cereale* (centeno) que contiene al menos el alérgeno Sec c 20); tal como del género *Triticum* (por ejemplo, la especie *Triticum aestivum* (trigo) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Tri a 12, Tri a 14, Tri a 18, Tri a 19, Tri a 21, Tri a 25, Tri a 26 y Tri a 36); tal como del género *Zea* (por ejemplo la especie *Zea mays* (maíz) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Zea m 14 y Zea m 25).

30 Son ejemplos aún típicos de un material fuente dietético los ingredientes alimentarios del grupo taxonómico principal de Plantas Magnoliópsidas o cualquier alimento que comprenda dicho ingrediente. Son ejemplos típicos adicionales de un material fuente dietético un fruto seco o un alimento que contenga un fruto seco de un género que pertenece al orden *Fabales*, tal como el género *Arachis* (por ejemplo, la especie *Arachis hypogaea* (cacahuete) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 4, Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10 y Ara h 11) del orden *Fagales*, tal como el género *Corylis* (por ejemplo, la especie *Corylus avellana* (avellano) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Cor a 1, Cor a 2, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 12, Cor a 13 y Cor a 14); tal como del género *Juglans* (por ejemplo, la especie *Juglans nigra* (nuez negra) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Jug n 1 y Jug n 2; *Juglans regia* (nuez Inglesa) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4). Otros ejemplos más representativos son frutos secos o alimentos que contienen frutos secos del orden *Rosales*, tal como el género *Prunus* (por ejemplo, la especie *Prunus dulcis* (almendra) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Pru du 3, Pru du 4, Pru du 5 y Pru du 6). Incluso ejemplos más representativos son frutos secos o alimentos que contienen frutos secos del orden *Sapindales*, tal como del género *Anacardium* (por ejemplo, la especie *Anacardium occidentale* (anacardo) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Ana o 1, Ana o 2 y Ana o 3; , tal como del género *Pistacia* (por ejemplo, la especie *Pistacia vera* (pistacho) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Pis v 1, Pis v 2, Pis v 3, Pis v 4 y Pis v 5.4).

50 Son ejemplos aún típicos de un material fuente dietético ingredientes alimentarios derivados del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas o cualquier alimento que comprenda dicho ingrediente. Son ejemplos judías o alimentos que contengan judías de un género perteneciente al orden *Fabales*, tal como el género *Glycine* (por ejemplo la especie *Glycine max* (soja) que contiene al menos uno o más de los alérgenos Gly m 1, Gly m 2, Gly m 3, Gly m 4, Gly m 5 y Gly m 6).

Son ejemplos aún típicos de un material fuente dietético la leche de vaca o un alimento que contenga leche tal como un material fuente dietético que comprenda un alérgeno de leche de vaca, tal como caseína y/o beta-lacto-globulina de leche de vaca.

55 Son ejemplos aún típicos de un material fuente dietético la clara de huevo de pollo o un alimento que contenga clara de huevo de pollo, tal como un material fuente dietético que comprenda ovoalbúmina, ovomucoide de clara de huevo de pollo.

Son ejemplos aún típicos de un material fuente dietético un pescado o un alimento que contenga pescado, tal como un material fuente dietético que comprenda un alérgeno M de un pescado.

Por lo tanto, en realizaciones interesantes de la invención, el material fuente dietético es un ingrediente alimentario que incluye un alimento que comprende el ingrediente alimentario, en el que el ingrediente alimentario deriva de un género seleccionado de *Hordeum*, *Oryza*, *Secale*, *Triticum*, *Zea*, *Arachis*, *Corylis*, *Juglans*, *Prunus*, *Anacardium*, *Pistacia* y *Glycine*.

5 Es decir que en realizaciones aún interesantes de la invención, el material fuente dietético es un ingrediente alimentario que incluye un alimento que comprende el ingrediente alimentario, en que el ingrediente alimentario comprende uno o más de los alérgenos Hor v 12, Hor v 15, Hor v 16, Hor v 17, Hor v 21, Ory s 12, Sec c 20, Tri a 12, Tri a 14, Tri a 18, Tri a 19, Tri a 21, Tri a 25, Tri a 26, Tri a 36, Zea m 14, Zea m 25, Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 4, Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10, Ara h 11, Cor a 1, Cor a 2, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 12, Cor a 13, Cor a 14, Jug n 1, Jug n 2, Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4, Pru du 3, Pru du 4, Pru du 5, Pru du 6, Ana o 1, Ana o 2, Ana o 3, Pis v 1, Pis v 2, Pis v 3, Pis v 4, Pis v 5, Gly m 1, Gly m 2, Gly m 3, Gly m 4, Gly m 5 y Gly m 6.

10 En realizaciones aún representativas, el material fuente dietético es leche de vaca, un alimento que contiene leche de vaca, clara de huevo de pollo, un alimento que contiene clara de huevo de pollo, pescado o un alimento que contiene pescado, tal como un material fuente dietético que comprende uno o más o todos los alérgenos de caseína de leche de vaca, beta-lacto-globulina de leche de vaca, ovoalbúmina de clara de huevo de pollo, ovomucoide de clara de huevo de pollo y alérgeno M de un pescado.

15 En realizaciones preferibles de las mismas, el material fuente dietético es un cereal o un alimento que contiene un cereal del género seleccionado del grupo que consiste en *Hordeum*, *Oryza*, *Secale*, *Triticum* y *Zea*, tal como un cereal o un alimento que contiene un cereal que comprende uno o más de los alérgenos Hor v 12, Hor v 15, Hor v 16, Hor v 17, Hor v 21, Ory s 12, Sec c 20, Tri a 12, Tri a 14, Tri a 18, Tri a 19, Tri a 21, Tri a 25, Tri a 26, Tri a 36, Zea m 14 y Zea m 25.

20 En realizaciones aún preferibles de las mismas, el material fuente es un fruto seco o un alimento que contiene un fruto seco del género seleccionado del grupo que consiste en *Arachis*, *Corylis*, *Juglans*, *Prunus*, *Anacardium* y *Pistacia*, tal como un fruto seco o un alimento que contiene un fruto seco que comprende uno o más de los alérgenos Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 4, Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10, Ara h 11, Cor a 1, Cor a 2, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 12, Cor a 13, Cor a 14, Jug n 1, Jug n 2, Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4, Pru du 3, Pru du 4, Pru du 5, Pru du 6, Ana o 1, Ana o 2, Ana o 3, Pis v 1, Pis v 2, Pis v 3, Pis v 4 y Pis v 5.

25 En realizaciones aún preferibles de las mismas, el material fuente es una judía o un alimento que contiene judía del género *Glycine*, tal como una judía o un alimento que contiene judía que comprende uno o más de los alérgenos Gly m 1, Gly m 2, Gly m 3, Gly m 4, Gly m 5 y Gly m 6.

30 Debe entenderse que, en realizaciones interesantes, la invención permite el tratamiento o tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria la desencadena un alérgeno de un material fuente dietético que comprende dicho alérgeno (o alérgenos), preferentemente en el que el material fuente dietético, tal como un ingrediente alimentario o un producto que comprende el ingrediente alimentario deriva de un género seleccionado de *Hordeum*, *Oryza*, *Secale*, *Triticum*, *Zea*, *Arachis*, *Corylis*, *Juglans*, *Prunus*, *Anacardium*, *Pistacia* y *Glycine*; preferentemente en el que el antígeno no está relacionado con el antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo (por ejemplo uno o más o todos los alérgenos Hor v 12, Hor v 15, Hor v 16, Hor v 17, Hor v 21, Ory s 12, Sec c 20, Tri a 12, Tri a 14, Tri a 18, Tri a 19, Tri a 21, Tri a 25, Tri a 26, Tri a 36, Zea m 14, Zea m 25, Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 4, Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10, Ara h 11, Cor a 1, Cor a 2, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 12, Cor a 13, Cor a 14, Jug n 1, Jug n 2, Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4, Pru du 3, Pru du 4, Pru du 5, Pru du 6, Ana o 1, Ana o 2, Ana o 3, Pis v 1, Pis v 2, Pis v 3, Pis v 4, Pis v 5, Gly m 1, Gly m 2, Gly m 3, Gly m 4, Gly m 5 y/o Gly m 6; preferentemente en el que el antígeno no relacionado es obtenible o derivable de dicho material fuente dietético.

35 Además, en realizaciones aún interesantes, la invención permite el tratamiento o tratamiento profiláctico de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal en un individuo que lo necesite, en el que la respuesta inmunitaria la desencadena un alérgeno de un material fuente dietético que comprende dicho alérgeno (o alérgenos), preferentemente en el que el material fuente dietético deriva de leche de vaca, de un alimento que contiene leche de vaca, de clara de huevo de pollo, de un alimento que contiene clara de huevo de pollo, de pescado o de un alimento que contiene pescado; preferentemente en el que el antígeno no está relacionado con el alérgeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo (por ejemplo, uno o más o todos los alérgenos de caseína de leche de vaca, de beta-lacto-globulina de leche de vaca, de ovoalbúmina de clara de huevo de pollo, de ovomucoide de clara de huevo de pollo y/o de alérgeno M de un pescado; preferentemente en el que el antígeno no relacionado es obtenible o derivable de dicho material fuente dietético.

40 Podría resumirse que son ejemplos típicos de materiales fuente ambientales que se originan de polen, pero sin limitación;

- polen de plantas y de árboles de diversas especies del género *Ambrosia* (ambrosía); del género *Alder* (aliso); del género *Artemisia*; del género *Betula* (abedul); del género *Dactylis* (grama de huerto); del género *Quercus* (roble);

del género *Olea* (olivos); del género *Parietaria* (malezas); del género *Cupressus* (secuoyas)); del género *Juniperus* (cedros); *Festuca* (cañuela); del género *Avena*; del género *Holcus*; del género *Anthoxanthum*; del género *Arrhenatherum*; del género *Agrostis*; del género *Phleum* (agróstide); del género *Poa* (pasto azul); del género *Cynodon* (pasto bermuda) del género *Phalaris*; del género *Paspalum*; del género *Lolium* (raigrás).

5 Son ejemplos típicos de materiales fuente ambientales de origen animal, pero sin limitación;

- caspa, pelo, orina y heces del género *Canis*, de la familia *Felis*, del género *Equus*, del género *Periplaneta* (cucaracha americana), del género *Blomia* (ácaros de almacenamiento) y del género Dermatophagoides;

10 Son ejemplos típicos de materiales fuente ambientales de esporas, hongos, levaduras y mohos, pero sin limitación, esporas de hongos, de levaduras y de mohos de diversas especies de los géneros *Alternaria*, *Aspergillus* y *Cladosporium*.

Incluso otros ejemplos de material fuente ambiental son venenos de insectos, tales como venenos de la clase de insectos denominados Himenópteros, más específicamente de insectos de la familia denominada *Apidae* (tales como abejas melíferas y abejorros) y de la familia denominada *Vespidae* (tales como avispa (la especie *Vespula*), avispas y avispas de papel).

15 En realizaciones particularmente interesantes, el material fuente ambiental es polen de diversas especies del género *Ambrosia* (ambrosia); del género *Alder* (aliso); del género *Betula* (abedul); del género *Olea* (olivo); del género *Cupressus* (secuoya); del género *Juniperus* (cedro) y del género *Phleum*.

20 Como se ha mencionado, un material fuente de la invención también puede ser un dietético, inclusive alimentos, piensos, bebidas y dietéticos producidos en la industria. Son ejemplos típicos, de dichos materiales fuente, pero sin limitación, diversas especies de frutos secos, tales como frutos secos de árboles que incluyen nueces de Macadamia, nueces de Brasil, anacardo, almendra, nuez, pacana, pistacho, castaña, hayuco, avellana, piñón, frutos secos del Ginkgo y del nogal americano, así como productos dietéticos industriales de los mismos.

25 Otras fuentes de alimentos son los cereales que contienen gluten (por ejemplo trigo, centeno, cebada, avena, espelta); pescado, crustáceos; huevo; cacahuete; semilla de soja (proteína de soja, proteína vegetal texturizada PVT, proteína de planta hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, proteína vegetal hidrolizada); leche y productos lácteos, incluyendo lactosa (azúcar lácteo); frutos secos (por ejemplo almendra (*Amygdalus communis*), avellana (*Corylus avellana*), nuez (*Juglans regia*), anacardo (*Anacardium occidentale*), pacana (*Carya illinoensis*), nuez del Brasil (*Bertholletia excelsa*), pistacho (*Pistacia vera*), nuez de Macadamia, nuez Australiana (*Macadamia ternifolia*)); apio y otros alimentos de la familia Umbelliferae; mostaza; y semilla de sésamo así como productos dietéticos industriales de los mismos.

#### *Tratamiento y administración del antígeno no relacionado*

35 Como se ha mencionado, el antígeno de la invención se usa en el tratamiento de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad. Más particularmente, la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad está asociada con una enfermedad alérgica/respuesta inmunitaria alérgica, tal como una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 o de tipo 4. Cabe destacar que, debe entenderse, que el procedimiento no incluye necesariamente el tratamiento de un individuo para prevenir la sensibilización contra otro alérgeno en comparación con uno o más individuos que ya están sensibilizados, tal como por ejemplo, contra una sensibilización epicutánea anterior con un nuevo alérgeno proteico.

40 Los ejemplos típicos de enfermedades mediadas por una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad son, pero sin limitación, enfermedades alérgicas de tipo dermatitis atópica, urticaria, dermatitis por contacto, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgico, choque anafiláctico, alergia alimentaria y alergia por fármacos.

Los ejemplos típicos de enfermedades mediadas por una reacción inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 son, pero sin limitación, enfermedades alérgicas como dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, choque anafiláctico, alergia alimentaria, alergia por fármacos y fiebre del heno.

45 En particular, una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio está asociada con rinitis alérgica y/o asma alérgico; una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal está asociada con alergia alimentaria y una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de la piel está asociada con dermatitis por contacto y/o dermatitis atópica.

50 Se espera que la administración a la mucosa de la cavidad oral pueda realizarse liberando por vía tópica el antígeno en la superficie de un epitelio de la cavidad oral desde la cual se absorbe el antígeno al interior de la mucosa y submucosa. Por ejemplo, el antígeno se administra al epitelio de la parte sublingual, incluyendo el suelo de la boca desde donde se absorbe el antígeno, hacia el interior de la mucosa y submucosa. Debe entenderse que, en realizaciones más interesantes de la invención, el antígeno se administra por administración sublingual.

En particular, una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto respiratorio está asociada a rinitis alérgica y/o a asma alérgico; una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad del tracto gastrointestinal está asociada a una alergia alimentaria y una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de la piel está asociada a dermatitis por contacto y/o dermatitis atópica.

5 Se espera que un antígeno de la invención pueda administrarse al epitelio, a la mucosa o a la piel. Por ejemplo, sería importante administrar el antígeno mediante una vía que ayudase a liberar el antígeno a una célula presentadora de antígeno o a nodos linfáticos. La administración a un epitelio puede comprender la administración del antígeno por vía tópica al epitelio de la piel, a la cavidad oral y/o al tracto gastrointestinal, mientras que la administración mucosal generalmente incluye la administración a la mucosa de la cavidad oral, encías, parte sublingual, mucosa gástrica, intestinal, nasal o pulmonar. Como alternativa, el antígeno se administra directamente a un nodo linfático. La administración mucosal puede realizarse liberando por vía tópica el antígeno en la superficie del epitelio desde la cual se absorbe el antígeno hacia el interior de la mucosa y submucosa. Por tanto, la administración mucosal puede incluir la liberación en la superficie del epitelio de la cavidad oral, incluyendo la parte sublingual, el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio, la cavidad nasal o la cavidad ocular.

10 Como han descubierto los autores de la presente invención, la administración del antígeno no relacionado a una mucosa de la cavidad oral, tal como mediante la vía de administración sublingual, es una vía de administración precisa, conveniente y fiable, que proporciona una mayor supresión presencial de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en comparación con la administración por vía oral del mismo antígeno.

15 Por lo tanto, en realizaciones aún adicionales de la invención, el antígeno de la invención se administra mediante administración sublingual, es decir, por vía tópica al epitelio sublingual o directamente a la mucosa sublingual. Dado que la vía sublingual forma parte de la cavidad oral, también se prefiere administrar el antígeno no relacionado al epitelio o mucosa de la cavidad oral, tal como mediante administración bucal. A través de la administración bucal se pretende aplicar una formulación farmacéutica adecuada del antígeno no relacionado en un mucosa de la cavidad oral, tal como la mucosa sublingual, en la superficie superior de la lengua, en las encías o en las mejillas, para así liberar el antígeno no relacionado a la mucosa de la cavidad oral y dónde no se pretende liberar el antígeno no relacionado al tracto gastrointestinal. Por lo tanto, en realizaciones más preferidas de la invención, el antígeno se administra a la mucosa de la cavidad oral, tal como mediante administración sublingual, pero al individuo se le pide no tragar el antígeno no relacionado antes de un período de tiempo de al menos 1 minuto después de la administración del antígeno no relacionado, tal como más preferentemente después de 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos o 5 minutos de la administración del antígeno no relacionado.

20 Como se ha mencionado, el antígeno no relacionado de la invención podría usarse en el tratamiento de una reacción inmunitaria de hipersensibilidad. El régimen de dosificación de relevancia sería uno normalmente aplicado en el campo de la inmunoterapia alérgeno-específica, por ejemplo, en términos de seleccionar dosis, número de dosis al día, duración del tratamiento y frecuencia de administración. Por tanto debería contemplarse que el antígeno no relacionado se administre frecuentemente durante un período de tiempo más prolongado antes de que se consiga el efecto deseable, tal como administrarlo diariamente a la mucosa de la cavidad oral (por ejemplo mucosa sublingual) durante un período de tiempo de al menos 6 meses. También se contempla que cuando la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad está ocasionada por un alérgeno estacional, la primera dosis pueda administrarse antes de la estación del alérgeno. También se contempla que el tratamiento se inicie mediante una fase de dosificación progresiva en la que el antígeno no relacionado se administra en dosis crecientes durante uno o más días hasta que se consiga una dosis de mantenimiento.

25 Debe entenderse que el antígeno no relacionado es el único antígeno administrado a la cavidad oral en el presente régimen de tratamiento. Particularmente el alérgeno contra el cual el individuo tiene anticuerpos de IgE específicos no debe coadministrarse con el antígeno no relacionado. Más adecuadamente, de ninguna manera un alérgeno se coadministra con el antígeno no relacionado, de tal manera que no se coadministra a la cavidad oral con el antígeno no relacionado. También debe entenderse que el antígeno no relacionado no se administre junto con un modulador de la ruta de señalización de Notch, tampoco como una preparación combinada para su uso simultáneo, contemporáneo, separado o secuencial para la modulación del sistema inmunitario como se describe en el documento WO 2004/082710.

30 *Co-exposición/Co-disponibilidad administrando el antígeno no relacionado al órgano diana*

Como se ha mencionado, es crucial para la invención, que el individuo se coexponga al antígeno no relacionado, al menos en el momento en el que el individuo se expone a un material fuente que contiene el alérgeno, que comprende el alérgeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo.

35 Por consiguiente, el antígeno no relacionado también se administra al órgano diana, tal como al tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o a la piel durante un periodo de tiempo al menos parcial o totalmente coincidente con la exposición del individuo a dicho material fuente.

La frase "el antígeno también se administra ..... durante un periodo de tiempo al menos parcial o completamente coincidente con la exposición del individuo a un material fuente" significa designar que el antígeno no relacionado se

administra al órgano diana que se expone al alérgeno “desencadenante” y que la administración del antígeno no relacionado deberá realizarse al menos durante todo el periodo de exposición del alérgeno o debería administrarse en una parte en ese periodo.

5 Por lo tanto, en diversas realizaciones de la invención, el antígeno no relacionado se administra a un individuo que lo necesita mediante administración combinada del antígeno no relacionado a la mucosa de la cavidad oral y la administración del mismo antígeno no relacionado o una variante del mismo se realiza de manera simultánea, a la vez, por separado o secuencialmente, en cualquier orden.

10 No se considera que el antígeno no relacionado no requiera administrarse al órgano diana simultáneamente y en el mismo período de tiempo en el que se expone el órgano diana al alérgeno, por ejemplo al tracto respiratorio, al tracto gastrointestinal o a la piel, ya que el mismo periodo de tiempo debe ajustarse para conseguir la supresión presencial. Es decir que la frase “en un periodo coincidente con la exposición a” significa que incluye que el antígeno no relacionado se administra justo antes de la exposición, al inicio de la exposición, al final de la exposición, durante todo el período de exposición, casi durante el período de exposición y ahora y después durante la exposición. Por ejemplo, el antígeno no relacionado se presenta al órgano diana al cabo de algunas horas (1-6 horas), algunos días (1-4 días) o algunas semanas (1-5 semanas) o algunos meses (1-5 meses) antes de que tenga lugar la exposición del alérgeno en el órgano diana. Sin embargo, preferentemente, el antígeno no relacionado se administra a, se expone a o está disponible en el órgano diana sustancialmente durante el mismo período que el alérgeno “desencadenante”, tal como al menos simultáneamente.

20 Por ejemplo, cuando el material fuente que contiene el alérgeno es un material fuente ambiental transmitido por el aire, por ejemplo, polen, excrementos de ácaros, colonias de ácaros, caspa, pelo, heces de animales, que alcanza el tracto respiratorio, el antígeno no relacionado debería administrarse adicionalmente al tracto respiratorio, tal como a la cavidad nasal. Por ejemplo, un régimen de dosificación puede incluir la administración del antígeno no relacionado a la mucosa de la cavidad oral, tal como en forma de un comprimido sublingual y la administración adicional del antígeno no relacionado a la cavidad nasal, tal como en forma de una pulverización nasal o gotas nasales.

25 Además, cuando el material de fuente que contiene el alérgeno es un material fuente dietético, por ejemplo, un alimento o un producto que contiene alimento, el antígeno no relacionado debería adicionalmente administrarse al tracto gastrointestinal, tal como mediante ingestión o por administración oral de un comprimido o una cápsula.

30 Del mismo modo, cuando el material fuente que contiene el alérgeno es un material fuente ambiental, por ejemplo, un material fuente ambiental asociado con respuestas alérgicas de la piel (por ejemplo, una goma o un producto que contiene goma), el antígeno no relacionado debe administrarse adicionalmente a la piel, tal como en forma de una crema, una pasta, un gel o un parche.

35 También debe entenderse que la administración adicional del antígeno no relacionado al tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o piel no requiere limitarse al período de exposición del alérgeno, sino que adicionalmente puede tener lugar fuera del periodo de exposición al alérgeno desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad.

40 Se espera que en dichas realizaciones, cuando el antígeno no relacionado se administre a la mucosa de la cavidad oral, así como a cualquiera del tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o la piel, esto podría realizarse administrando simultáneamente, a la vez, por separado o secuencialmente, en cualquier orden: i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un antígeno no relacionado a la cavidad oral; y ii) una cantidad eficaz del mismo antígeno no relacionado o una variante del mismo a cualquiera del tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o la piel. Al menos debe contemplarse que la primera etapa en el tratamiento o tratamiento profiláctico sea la administración del antígeno no relacionado a la mucosa de la cavidad oral. Además, la administración adicional del antígeno no relacionado al tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o piel se inicia posteriormente, tal como al cabo de días, meses o años después de iniciar la administración del antígeno no relacionado a la mucosa oral. Por tanto, en algunas realizaciones de la invención, la administración del antígeno no relacionado a la cavidad oral se inicia antes de la administración del antígeno no relacionado al tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o piel.

50 También se contempla que la administración adicional del antígeno no relacionado se realice al menos durante la exposición del individuo al alérgeno “desencadenante”, tal como durante la estación de polen o cuando se ingieren alimentos que contienen alérgenos. También se contempla que la administración adicional del antígeno no relacionado continúe después de haber detenido la administración del antígeno no relacionado a la mucosa de la cavidad oral. Por lo tanto, en diversas realizaciones de la invención, la administración del antígeno no relacionado al tracto respiratorio, al tracto gastrointestinal o a la piel debe realizarse al menos durante la exposición del individuo a un material fuente que contiene el alérgeno de interés, tal como un alérgeno contra el cual se sensibiliza al individuo, tal como un alérgeno desencadenante de una repuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo o en un grupo de individuos de interés; la administración del antígeno no relacionado al tracto respiratorio, al tracto gastrointestinal, o a la piel se inicia en el período de administración del antígeno no relacionado a la cavidad oral y continúa después de se haya detenido la administración a la cavidad oral; la administración del antígeno no relacionado a la cavidad oral se realiza una vez al día, dos veces a la semana, semanalmente o cada quince días; y/o la administración del antígeno no relacionado al tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o a la piel se realiza una vez al día, dos veces a

la semana, semanalmente o cada quince días.

En realizaciones interesante de la invención, el antígeno no relacionado se administra a la cavidad oral, tal como mediante administración sublingual, tal como mediante administración sublingual de un comprimido (incluyendo un comprimido de disgregación rápida, un comprimido liofilizado) y el mismo antígeno no relacionado o una variante del mismo se administra a la cavidad nasal en forma de una pulverización nasal o gotas nasales.

*Ligeras diferencias entre el antígeno no relacionado para la administración a la cavidad oral frente a la administración al tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o a la piel.* También debe considerarse que el antígeno no relacionado, no requiera administrarse al tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o a la piel, de la misma manera que el antígeno no relacionado se administra a la cavidad oral. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, el antígeno no relacionado que se administra al tracto respiratorio, tracto gastrointestinal o piel sea una variante del antígeno no relacionado del antígeno no relacionado administrado a la cavidad oral o viceversa. Sin embargo, aun preferentemente, el antígeno no relacionado usado en la etapa de administrar el antígeno no relacionado a la cavidad oral es el mismo que el antígeno no relacionado usado en la administración del antígeno no relacionado al tracto respiratorio (por ejemplo, cavidad nasal), tracto gastrointestinal (por ejemplo administración por vía oral o mediante ingestión) o a la piel.

Sin embargo, se considera que la variante del antígeno no relacionado se modifique química o biológicamente para modificar sus propiedades de solubilidad, biodisponibilidad o estabilidad. Los ejemplos son variantes antigénicas con modificaciones químicas, tales como glucosilación ligada a N o a O o derivatización del extremo N o de grupos tiol del antígeno no relacionado. Otros ejemplos son variantes antigénicas que se modifican biológicamente, tales como mediante modificaciones postraduccionales, tales como, por ejemplo; glucosilación, acetilación, alquilación (metilación, etilación), biotinilación, glutamilación, glicilación, isoprenilación, lipoilación, fosfopanteteinilación, fosforilación, sulfatación, selenación y amidación C terminal.

#### *Formulaciones*

Cuando el antígeno presenta mala estabilidad en el jugo gástrico, el antígeno no relacionado se administra preferentemente en una forma que impide el contacto con el jugo gástrico, tal como en una forma que previene la degradación del antígeno no relacionado en el jugo gástrico. Esto puede realizarse incorporando el antígeno no relacionado en formulaciones farmacéuticas resistentes al jugo gástrico o incorporando otras técnicas de liberación farmacéutica que impidan la degradación de proteínas en el fluido gástrico.

El antígeno de la invención puede formularse junto con ingredientes y/o agentes inmunomodificadores terapéuticamente inactivos como adyuvantes. Típicamente, la formulación es una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido de disgregación rápida o un líquido que incluya una solución, una suspensión, una dispersión, un líquido gelificado. Como alternativa, la formulación es una emulsión o un polvo que puede volver a disolverse, un granulado o un liofilizado, que puede disolverse para formar un líquido antes de administrarse.

Los expertos en la materia conocen bien excipientes para su uso en formulaciones e incluyen disolventes, emulsionantes, agentes humectantes, plastificantes, sustancias colorantes, cargas, conservantes, agentes ajustadores de viscosidad, agentes tamponantes, agentes ajustadores de pH, agentes ajustadores de isotonicidad, sustancias mucoadhesivas y similares. Los ejemplos de estrategias de formulación son muy conocidos por el experto en la materia.

El adyuvante puede ser cualquier adyuvante convencional, incluyendo sales de metal que contienen oxígeno, enterotoxina lábil al calor (LT), toxina colérica (CT), subunidad B de la toxina colérica (CTB), liposomas polimerizados, toxinas mutantes, por ejemplo LTK63 y LTR72, microcápsulas, interleucinas (por ejemplo IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-7, IL-12, IFNGAMMA), GM-CSF, derivados de MDF, oligonucleótidos CpG, LPS, MPL, fosfofacenos, Adju-Phos®, glucano, formulación de antígeno, liposomas, DDE, DHEA, DMPC, DMPG, DOC/Complejo de Alumbre, coadyuvante incompleto de Freund, ISCOM®, Adyuvante Oral LT, muramil dipéptido, monofosforil Lípido A, muramil tripéptido y fosfatidiletanolamina.

#### **Listado de referencias**

Brimnes y col. Sublingual immunotherapy reduces allergic symptoms in a mouse model of rhinitis. Clinical and experimental allergy, vol 37, no 4, págs. 488-497, 2007.

Brimnes y col. Sublingual immunotherapy (ITSL) induce systemic tolerance to naive mice. J Clin Allergy and Clinical Immunology, vol 123, 2, págs. S127, 2009.

Dahlmann-Hoglund y col. Bystander suppression of the immune response to human serum albumin in rats, Immunology 86, 128-133, 1995.

Dunkin D, Berin MC, Mayer L. Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant-dependent manner. J Allergy Clin Immunol 2011.

- Jin H, He R, Oyoshi M, Geha RS. Animal models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129(1): 31-40.
- Kildsgaard y col. Sublingual immunotherapy (ITSL) in sensitized mice induces mucosal IgA antibodies. *J Clin Allergy and Clinical Immunology*, vol 115, 2, pág. S207, 2005.
- Kildsgaard y col. Sublingual immunotherapy in sensitized mice. *Annals of allergy*, vol 98, 4, págs 366-372, 2007.
- 5 Miller y col. Antigen-driven Bystander Suppression after Oral Administration of Antigens. *J. Exp. Med.* 174, 791-798, 1991.
- Millington y col. Induction of Bystander Suppression by Feeding Antigen Occurs despite Normal Clonal Expansion of the Bystander T Cell Population. *Immunology*, 173: 6059-6064, 2004.
- 10 Oliveira CR y col. Bystander effect in synergy to anergy in oral tolerance of Blomia Tropicalis/Ovalbumin Murine Co-Immunization model. *J Clin Immunol*, 25, 153-161, 2005.
- Ramos y col. Cell-mediated immune response to unrelated proteins and unspecific inflammation blocked by orally tolerated proteins. *Immunology*, 126, 354-362, 2008.
- Rask y col. Shorter dosing intervals of sublingual immunotherapy leads to more efficacious treatment in a mouse model of allergic inflammation. *Scandinavian journal of immunology*, vol 71, no 6, págs. 403-412, 2010.
- 15 Sabatos-Peyton C y col. Antigen-specific immuno-therapy of autoimmune and allergic diseases. *Current opinion in Immunology*, 22, 1-7, 2010.
- Spergel JM, Mizoguchi E, Oettgen H, Bhan AK, Geha RS. Roles of TH1 and TH2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis. *J Clin Invest* 1999; 103(8): 103-11.
- 20 Wang Lifang y col. Antigen driven bystander effect accelerates epicutaneous sensitization with a new protein allergen. *J Biomed Science*, vol 16, 28, págs. 1423-0127, 2009.
- Weiner y col. Oral tolerance; immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunology of today*, vol 18, no 7, págs. 335-343, 1997.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### 25 Tratamiento profiláctico de ratones vírgenes con un antígeno no relacionado.

##### Procedimientos:

Se obtiene un extracto de polen de herbácea de la especie *Phleum pratense* (Phl p) extrayendo polen de herbácea sin grasa con una solución salina acuosa.

##### Animales

- 30 Ratones hembra BALB/cJ de 6-10 semanas de vida se criaron en el laboratorio de los autores de la presente invención y se mantuvieron en una dieta definida que no contenía componentes de reacción cruzada con antiseros frente a Phl p. Cada grupo experimental constaba de 8 animales.

##### Experimentos con animales

- 35 Ratones sin tratar recibieron inmunoterapia sublingual (ITSL) con 40 µg de extracto de Phl p o tampón durante dos semanas antes de inmunizarse para suscitar una respuesta inmunitaria contra otro antígeno. La ITSL se realizó sujetando la nuca de los ratones y aplicando cuidadosamente 5 µl de solución alergénica bajo la lengua. Los ratones se sostuvieron por la nuca durante 20 segundos más para impedir que el animal tragase la solución alergénica. Después, los ratones se expusieron mediante inyección intraperitoneal de 8 µg de extracto de Phl p mezclado con
- 40 250 µg de ovoalbúmina (OVA) de pollo adsorbido a hidróxido de aluminio o solo de OVA adsorbida a hidróxido de aluminio para desarrollar una respuesta inmunitaria. Después de diez a doce días los ratones se sometieron a eutanasia, se extirparon los bazo y las células se prepararon para un ensayo de reestimulación *in vitro*. En este ensayo, las células se estimularon con el antígeno desencadenante de una respuesta inmunitaria (OVA) para evaluar el efecto del tratamiento ITSL de los ratones con los antígenos no relacionados presentes en el extracto de Phl p sobre el desarrollo de una respuesta inmunitaria específica de OVA. En experimentos alternativos los ratones
- 45 se trataron mediante ITSL con OVA y recibieron una inyección intraperitoneal de extracto de Phl p mezclado con OVA o solo de extracto de Phl p. Después de la eutanasia, los esplenocitos se reestimularon con Phl p para evaluar el efecto del tratamiento previo sublingual con OVA sobre la respuesta inmunitaria específica de Phl p. El esquema experimental se representa en la figura 1.

Ensayo de proliferación de células T

5 Los bazos se hilacharon en una suspensión unicelular y se lavaron tres veces en el medio. Las células se contaron y se ajustaron a  $1,67 \times 10^6$  células/ml. A cada pocillo de una placa de cultivo de fondo plano de 96 pocillos se añadieron  $3 \times 10^5$  células y las células se estimularon con 0, 5, 25 y 125  $\mu\text{g/ml}$  de OVA. Las células se cultivaron durante 6 días a  $37^\circ\text{C}$  y con  $\text{CO}_2$  al 5%. La proliferación se midió añadiendo  $0,5 \mu\text{Ci}$  de  $^3\text{H}$ -timidina a cada pocillo durante las últimas 18 horas del periodo de cultivo, seguido de la recogida de las células y el recuento del radiomarcador incorporado.

Mediciones de citocina

10 Los bazos se hilacharon en una suspensión unicelular y se lavaron tres veces en el medio. Las células se contaron y se ajustaron a  $3 \times 10^6$  células/ml. A cada pocillo de una placa de cultivo de 96 pocillos se añadieron  $5 \times 10^6$  células y las células se estimularon con 0 y 125  $\mu\text{g/ml}$  de OVA. Los sobrenadantes se recogieron el día 5 y se analizaron con respecto a la presencia de las citocinas IL-4 e IL-5 usando un kit ELISA Th1/Th2 de ratón de Mesoescala.

**Resultados**Tratamiento ITSL con Phl p

15 La figura 2 muestra la tasa de proliferación de esplenocitos de ratones que se habían tratado previamente mediante ITSL con Phl p o con tampón. Después del tratamiento ITSL, los ratones se inmunizaron i.p. con OVA más Phl p juntos (panel A) o solo con OVA (panel B) y posteriormente los esplenocitos se reestimularon *in vitro* con OVA. Los resultados de la Figura 2 indican que el tratamiento ITSL profiláctico con un antígeno (Phl p) no relacionado con el antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria (OVA) regula negativamente la respuesta de las células T esplénicas contra OVA. Sin embargo esto solo ocurre cuando Phl p está presente junto con OVA en el momento de la inmunización. Como se observa en la figura 3, el tratamiento previo mediante ITSL con Phl p es capaz de regular negativamente los niveles de las citocinas IL-4 e IL-5 en los cultivos de células T estimuladas con OVA. Las citocinas IL-4 e IL-5 se inducen por inmunización i.p. con el antígeno OVA y son citocinas normalmente inducidas en respuestas inmunitarias dirigidas por Th2.

Tratamiento ITSL con OVA

25 La Figura 4 muestra la proliferación de esplenocitos de ratones que se han tratado mediante ITSL con OVA o con tampón. Después del tratamiento ITSL los ratones se inmunizaron i.p. con Phl p y OVA juntos (panel A) o solo con Phl p (panel B) y posteriormente los esplenocitos se reestimularon *in vitro* con Phl p. Los resultados indican que el tratamiento ITSL profiláctico con OVA (antígeno no relacionado) puede regular negativamente la respuesta de las células T esplénicas contra Phl p.

30 En su conjunto, estos datos demuestran que puede obtenerse la supresión de una respuesta inmunitaria (caracterizada por citocinas Th2) mediante tratamiento ITSL de los ratones con un antígeno no relacionado con el antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria, independientemente de si la OVA o el extracto de Phl p sirven como antígenos modelo del antígeno no relacionado.

**Ejemplo 2****Comparación de la vía sublingual frente a la vía de administración oral de un antígeno no relacionado****Procedimientos:**

Se obtiene un extracto de polen de herbácea de la especie *Phleum pratense*, Phl p, extrayendo polen de herbácea sin grasa con una solución salina acuosa

Animales

Ratones hembra BALB/cJ de 6-10 semanas de vida se criaron en el laboratorio de los autores de la presente invención y se mantuvieron en una dieta definida que no contenía componentes de reacción cruzada con antisueros frente a Phl p. Cada grupo experimental constaba de 8 animales.

Experimentos con animales

45 Ratones vírgenes se trataron diariamente con 40  $\mu\text{g}$  de extracto de Phl p mediante vía sublingual u oral (onda intragástrica) durante dos semanas. Después, los ratones se inmunizaron para suscitar una respuesta inmunitaria contra otro antígeno mediante inyección intraperitoneal. Esta inyección consistía en 8  $\mu\text{g}$  de extracto de Phl p mezclado con ovoalbúmina (OVA) 250  $\mu\text{g}$  adsorbido a hidróxido de aluminio. Después de diez a doce días los ratones se sometieron a eutanasia, se extirparon los bazos y las células se prepararon en un ensayo de reestimulación *in vitro*. En este ensayo las células se estimularon con OVA para evaluar el efecto del tratamiento ITSL o con el antígeno Phl p no relacionado sobre la respuesta inmunitaria específica de OVA. El esquema experimental se representa en la figura 5.

Ensayo de proliferación de células T

5 Los bazos se hilacharon en una suspensión unicelular y se lavaron tres veces en el medio. Las células se contaron y se ajustaron a  $1,67 \times 10^6$  células/ml. A cada pocillo de una placa de cultivo de fondo plano de 96 pocillos se añadieron  $3 \times 10^5$  células y las células se estimularon con 0, 5, 25 y 125  $\mu\text{g/ml}$  de OVA. Las células se cultivaron durante 6 días a  $37^\circ\text{C}$  y con  $\text{CO}_2$  al 5%. La proliferación se midió añadiendo  $0,5 \mu\text{Ci}$  de 3H-timidina a cada pocillo durante las últimas 18 horas del periodo de cultivo, seguido de la recogida de las células y el recuento del radiomarcador incorporado.

**Resultados:**

10 Como se muestra en la figura 6, la proliferación de esplenocitos específica de OVA de los ratones tratados mediante ITSL con Phl p antes de la inmunización i.p. con Phl p y OVA juntos, disminuyó significativamente en comparación con los ratones tratados con tampón. Esto se produjo independientemente de si los esplenocitos se estimularon con una dosis alta o baja de OVA. Por otro lado, la proliferación de los esplenocitos de ratones tratados por vía oral con la misma dosis de Phl p que la de los ratones tratados mediante ITSL, no se reguló negativamente al mismo nivel que el observado en los ratones tratados mediante ITSL. Estos datos muestran que la ITSL es más eficaz en la supresión de una respuesta inmunitaria desencadenada por otro antígeno en comparación con el tratamiento por vía oral.

**Ejemplo 3****Tratamiento profiláctico de ratones vírgenes con un antígeno no relacionado para reducir síntomas clínicos relevantes sobre una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad****20 Procedimientos:**

Se obtiene un extracto de polen de herbácea de la especie *Phleum pratense*, Phl p, extrayendo polen de herbácea sin grasa con una solución salina acuosa

Animales

25 Ratones hembra BALB/cJ de 6-10 semanas de vida se criaron en el laboratorio de los autores de la presente invención y se mantuvieron en una dieta definida que no contenía componentes de reacción cruzada con antisueros frente a *Phleum pratense* (Phl p). Cada grupo experimental constaba de 8 animales.

Experimentos con animales

30 Ratones vírgenes se trataron mediante inmunoterapia sublingual (ITSL) con extracto de Phl p  $40 \mu\text{g}$  durante 2 semanas. Posteriormente, los ratones se inmunizaron con inyecciones i.p. tres veces a la semana con cualquiera de una mezcla de OVA  $10 \mu\text{g}$  y extracto de Phl p  $8 \mu\text{g}$  o solo con OVA  $10 \mu\text{g}$  adsorbida a hidróxido aluminio. Posteriormente, los ratones se expusieron por vía intranasal (IN) a  $50 \mu\text{g}$  de OVA durante cuatro días para inducir lecturas clínicamente relevantes de una respuesta inmunitaria conducida por Th2. Los ratones se sacrificaron un día después de la última exposición y se recogió sangre, fluido bronco alveolar (BAL), bazo y nodos linfáticos cervicales para análisis. El esquema experimental se representa en la figura 7.

**35 Evaluación de lecturas clínicamente relevantes**

Se obtuvieron lecturas clínicamente relevantes, tales como la hiperreactividad de las vías respiratorias y la fracción de eosinófilos, el último día de la exposición por vía IN.

40 **Hiperreactividad en las vías respiratorias:** usando un pletismógrafo de cuerpo entero se indujo obstrucción de las vías respiratorias exponiendo a los ratones a concentraciones crecientes de metacolina aerosolizada. Se midió la obstrucción del flujo respiratorio pulmonar por pausa potenciada (Penh, *enhanced pause*) en un periodo de 6 minutos después de la administración de metacolina.

**Recuento diferencial de fluido BAL:** el fluido BAL se centrifugó y el sobrenadante se retiró. El sedimento se resuspendió en PBS y la fracción de eosinófilos se determinó mediante un contador celular automático (Sysmex).

Ensayo de proliferación de células T

45 Los bazos se hilacharon en una suspensión unicelular y se lavaron tres veces en el medio. Las células se contaron y se ajustaron a  $1,67 \times 10^6$  células/ml. A cada pocillo de una placa de cultivo de fondo plano de 96 pocillos se añadieron  $3 \times 10^5$  células y las células se estimularon con 0, 5, 25 y 125  $\mu\text{g/ml}$  de OVA. Las células se cultivaron durante 6 días a  $37^\circ\text{C}$  y con  $\text{CO}_2$  al 5%. La proliferación se midió añadiendo  $0,5 \mu\text{Ci}$  de 3H-timidina a cada pocillo durante las últimas 18 horas del periodo de cultivo, seguido de la recogida de las células y el recuento del radiomarcador incorporado.

50

## Resultados

Mediante estos experimentos, los autores de la invención querían examinar si el tratamiento profiláctico mediante ITSL también tenía un efecto sobre el asma alérgico. Resumiendo, ratones vírgenes se trataron mediante ITSL con un antígeno no relacionado (Phl p) o con tampón antes de la inducción del asma alérgico. El asma se indujo inyectando primero a los ratones mediante inyección i.p. con OVA (antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria), y Phl p juntos frente a solo OVA, seguido de exposición intranasal con la mismo OVA. Como demuestran los resultados representados en la Figura 8, los ratones tratados con Phl p mediante ITSL mostraron hipersensibilidad de las vías respiratorias reducida en comparación con los ratones tratados con tampón (Panel A), mientras que esta supresión no pudo observarse en ratones que solo se habían inmunizado con OVA (panel B). Los paneles C y D muestran el porcentaje de eosinófilos en fluido de lavado bronco alveolar (BAL). Aquí puede observarse que la fracción de eosinófilos se regulaba negativamente en ratones tratados mediante ITSL con un antígeno no relacionado en comparación con ratones los tratados mediante ITSL con tampón. De nuevo esta supresión solo pudo observarse, cuando el antígeno no relacionado (Phl p) se coadministraba junto con el antígeno sensibilizante OVA en la inmunización i.p. Los paneles E y F muestran la proliferación *in vitro* de células de nodos linfáticos cervicales. En línea con la capacidad de regular negativamente eosinófilos en BAL, la proliferación *in vitro* específica de OVA de células de nodos linfáticos cervicales, NLc, se reguló negativamente en los ratones tratados mediante ITSL con Phl p, pero solo cuando tanto el antígeno sensibilizante como el antígeno no relacionado estaban presentes al mismo tiempo durante la inyección i.p. Los datos en esta serie de experimentos muestran que el tratamiento profiláctico mediante ITSL con un antígeno no relacionado suprime lecturas clínicamente relevantes de asma alérgico en ratones.

### Ejemplo 4

#### Tratamiento de ratones sensibilizados con un antígeno no relacionado para reducir síntomas clínicos relevantes sobre una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad

##### Procedimientos:

Se obtiene un extracto de polen de herbácea de la especie *Phleum pratense*, Phl p, extrayendo polen de herbácea sin grasa con una solución salina acuosa

##### Animales

Ratones hembra BALB/cJ de 6-10 semanas de vida se criaron en el laboratorio de los autores de la presente invención y se mantuvieron en una dieta definida que no contenía componentes de reacción cruzada con antiseros frente a *Phleum pratense* (Phl p). Cada grupo experimental constaba de 8 animales.

##### Experimentos con animales

En un conjunto de experimentos los ratones se sensibilizaron mediante inyecciones i.p. tres veces a la semana de extracto de Phl p 8 µg adsorbido a hidróxido de aluminio. Posteriormente, los ratones se trataron mediante inmunoterapia sublingual (ITSL) con 250 µg de OVA durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de exposición intranasal a Phl p 8 µg junto con OVA 10 µg o solo con Phl p. El esquema experimental se representa en la figura 9.

En otro conjunto de experimentos, los ratones se sensibilizaron mediante inyecciones i.p. dos veces a la semana de OVA 8 µg adsorbido a hidróxido de aluminio. Después de esto, los ratones se trataron mediante ITSL con Phl p 40 µg durante 4 semanas y posteriormente se expusieron por vía intranasal durante 4 días con OVA 100 µg junto con Phl p 8 µg o solo con OVA 8 µg. El esquema experimental se representa en la figura 13.

En ambos conjuntos de experimentos, los ratones se sacrificaron un día después de la última exposición y se recogió sangre, fluido bronco alveolar (BAL), bazo y nodos linfáticos cervicales para el análisis.

##### Evaluación de lecturas clínicamente relevantes

Se obtuvieron lecturas clínicamente relevantes, tales como estornudos, hiperreactividad de las vías respiratorias y la presencia de eosinófilos, el último día de exposición IN.

**Estornudación:** se observó a los ratones durante un periodo de 8 minutos después de la administración intranasal de Phl p y se contó el número de estornudos durante este periodo.

**Hiperreactividad de las vías respiratorias:** usando un pletismógrafo de cuerpo entero, se indujo obstrucción de las vías respiratorias mediante concentraciones crecientes de metacolina aerosolizada. Se midió la obstrucción de flujo respiratorio pulmonar por pausa potenciada (Penh) en un periodo de 6 minutos después de administración de metacolina

**Recuento diferencial de fluido BAL:** el fluido BAL se centrifugó y se retiró el sobrenadante. El sedimento se resuspendió en PBS y la fracción de eosinófilos se determinó a través de un contador de células automático

(Sysmex).

## Resultados

### Supresión inducida por tratamiento mediante ITSL con Phl p

5 En este conjunto de experimentos los autores de la invención querían investigar si el tratamiento mediante ITSL con un antígeno (Phl p) podía prevenir los síntomas clínicos de asma inducido por otro antígeno (OVA) en un modelo murino animal de asma. Como se muestra en la Figura 10, Panel A, la fracción de eosinófilos en el fluido BALB disminuyó significativamente en ratones sensibilizados con OVA tratados mediante ITSL con Phl p (antígeno no relacionado) frente a ratones tratados mediante ITSL con tampón, después de exposición intranasal posterior con OVA (antígeno desencadenante de la respuesta inmunitaria) y Phl p juntos. Esta regulación negativa de eosinófilos  
10 no podía observarse si los ratones se exponían por vía intranasal solo con OVA (Figura 10, Panel B). Además, como se observa en la figura 11A, el tratamiento mediante ITSL con Phl p suprimió los niveles de IL-5 en el fluido BAL en comparación con los ratones tratados con tampón mediante ITSL, siempre que los ratones se expusiesen tanto a OVA como a Phl p después de exposición intranasal. Esta regulación negativa no podía observarse en ratones expuestos por vía IN solo con OVA (Figura 11B). Finalmente, la Figura 12 demuestra una tendencia a la supresión de la hipersensibilidad de las vías respiratorias en los ratones tratados con Phl p mediante ITSL. De nuevo, este efecto era dependiente de la coexposición de OVA y Phl p durante la exposición intranasal.

### Supresión inducida por tratamiento mediante ITSL con OVA

20 En este conjunto de experimentos, los autores de la presente invención investigaron si el tratamiento mediante ITSL con un antígeno no relacionado (OVA) podría prevenir los síntomas clínicos e inmunológicos del asma inducido por otro antígeno (Phl p) en un modelo murino animal de rinitis. En el modelo de rinitis empleado, las lecturas primarias clínicas es el número de estornudos. Como se muestra en la Figura 14, Panel A, los ratones sensibilizados con Phl p tratados mediante ITSL con OVA tuvieron significativamente menos estornudos en comparación con los ratones tratados mediante ITSL con tampón después de la exposición intranasal. Esta reducción en los estornudos era dependiente de la presencia tanto del antígeno usado con tratamiento ITSL con OVA así como el antígeno (Phl p) responsable de inducir la rinitis alérgica (Figura 14, Panel B). Además, como se observa en la Figura 15, Panel A, la fracción de eosinófilos en el fluido BAL aislado de ratones tratados mediante ITSL con OVA tendía a reducirse pero solo si tanto Phl p como OVA (antígeno no relacionado) estaban presentes después de exposición intranasal (Figura 15 Panel B). Finalmente, como se observa en la Figura 16, los niveles de IL-5 en sobrenadantes de cultivo celular de células de NLC obtenidos de ratones pre-sensibilizados con Phl p tratados mediante ITSL con OVA también se suprimían significativamente después de la exposición intranasal tanto con el antígeno sensibilizante (Phl p) como con OVA (antígeno no relacionado) juntos.

30 En resumen, estos resultados muestran que es posible suprimir una lectura clínicamente relevante de la rinitis alérgica en ratones pre-sensibilizados contra un antígeno mediante tratamiento ITSL de los ratones con un antígeno no relacionado siempre que los ratones se expongan tanto al antígeno desencadenantes de la rinitis alérgica como el antígeno no relacionado después de la exposición del órgano respiratorio de los ratones al antígeno desencadenante.

## Ejemplo 5

### **Tratamiento de ratones sensibilizados con un antígeno no relacionado para reducir los síntomas clínicos relevantes sobre una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad**

#### 40 **Procedimientos:**

Se obtiene un extracto de polen de herbácea de la especie *Phleum pratense*, Phl p, extrayendo polen de herbácea sin grasa con una solución salina acuosa

#### Animales

45 Ratones hembra BALB/cJ de 6-10 semanas de vida se criaron en el laboratorio de los autores de la presente invención y se mantuvieron en una dieta definida que no contenía componentes de reacción cruzada con antisueros frente a *Phleum pratense* (Phl p). Cada grupo experimental constaba de 8 animales.

#### Experimentos con animales

50 Los ratones se sensibilizaron mediante inyección i.p. dos veces a la semana de OVA 10 µg adsorbida a hidróxido de aluminio. Después de esto, los ratones se trataron mediante ITSL con Phl p 40 µg durante 4 semanas y posteriormente se expusieron por vía intranasal durante 4 días con OVA 50 µg junto con Phl p 8 µg o solo con OVA. El último día de la exposición intranasal, se midió la hipersensibilidad de las vías respiratorias usando pleistomografía de cuerpo entero. Los ratones se sacrificaron un día después de la última exposición y se recogió sangre, fluido bronco alveolar (BAL), el bazo y los nodos linfáticos cervicales para su análisis. El esquema experimental se representa en la figura 17.

Evaluación de lecturas clínicamente relevantes

Se obtuvieron lecturas clínicamente relevantes, tales como hiperreactividad de las vías respiratorias y la presencia de eosinófilos, el último día de exposición IN.

5 *Hiperreactividad de las vías respiratorias:* usando un pletismógrafo de cuerpo entero, se indujo obstrucción de las vías respiratorias mediante concentraciones crecientes de metacolina aerosolizada. Se midió la obstrucción de flujo respiratorio pulmonar por pausa potenciada (Penh) en un periodo de 6 minutos después de administración de metacolina

10 *Recuento diferencial de fluido BAL:* el fluido BAL se centrifugó y se retiró el sobrenadante. El sedimento se resuspendió en PBS y la fracción de eosinófilos se determinó a través de un contador de células automático (Sysmex).

**Resultados**

En este conjunto de experimentos los autores de la invención querían confirmar los resultados del Ejemplo 4.

15 Como se observa en la Figura 18, Panel A, la hipersensibilidad de las vías respiratorias disminuyó significativamente en ratones pre sensibilizados con OVA posteriormente tratados mediante ITSL con Phl p (antígeno no relacionado) en comparación con ratones posteriormente tratados mediante ITSL con tampón antes de la exposición intranasal con OVA (antígeno que suscita la enfermedad) y Phl p juntos. Además, puede observarse una tendencia hacia una disminución en la fracción de eosinófilos en el BAL de ratones tratados mediante ITSL con Phl p (Figura 18, Panel B). Finalmente, se observó una disminución en la proliferación de esplenocitos *in vitro* en ratones tratados mediante ITSL con Phl p después de estimulación con OVA (Figura 18C).

20 Tomados en su conjunto, estos resultados confirman los resultados del Ejemplo 4, y por tanto reafirman la observación de que una respuesta inmunitaria alérgica puede suprimirse mediante el tratamiento de ratones pre-sensibilizados con un antígeno no relacionado.

**Ejemplo 6**

25 **Tratamiento profiláctico de ratones vírgenes con un antígeno no relacionado para reducir una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad**

**Procedimientos:**Animales

30 Ratones hembra BALB/cJ de 6-10 semanas de vida se criaron en el laboratorio de los autores de la presente invención y se mantuvieron en una dieta definida que no contenía componentes de reacción cruzada con antiseros frente a *Phleum pratense* (Phl p). Cada grupo experimental constaba de 8 animales.

Experimentos con animales

35 Se trataron ratones vírgenes mediante inmunoterapia sublingual (ITSL) con 50 o 200 µg de Phl p 5 durante 2 semanas, seguido de inyecciones i.p. tres veces a la semana de cualquiera de una mezcla de 10 µg DE OVA y 10 µg de Phl p 5 adsorbido A hidróxido de aluminio. Posteriormente, los ratones se expusieron por vía intranasal a 50 µg de OVA durante cuatro días. Los ratones se sacrificaron un día después de la última exposición y se extrajo sangre, fluido bronco alveolar (BAL), el bazo y los nodos linfáticos cervicales para análisis. El esquema experimental se representa en la figura 7.

Datos clínicos

Los datos clínicos se obtuvieron 24 horas después del último día de exposición IN.

40 *Recuento diferencial de fluido BAL:* el fluido BAL se centrifugó y el sobrenadante se retiró. El sedimento se resuspendió en PBS y la fracción de eosinófilos se determinó mediante un recuento de células automático (Sysmex).

Ensayo de proliferación de células T

45 Los bazos se hilacharon en una suspensión unicelular y se lavaron tres veces en el medio. Las células se contaron y se ajustaron a  $1,67 \times 10^6$  células/ml. A cada pocillo de una placa de cultivo de fondo plano de 96 pocillos se añadieron  $3 \times 10^5$  células y las células se estimularon con 0, 5, 25 y 125 µg/ml de OVA. Las células se cultivaron durante 6 días a 37 °C y con CO<sub>2</sub> al 5%. La proliferación se midió añadiendo 0,5 µCi de 3H-timidina a cada pocillo durante las últimas 18 horas del periodo de cultivo, seguido de la recogida de las células y el recuento del radiomarcador incorporado.

**Resultados:**

En este experimento, los resultados del ejemplo 3 se confirman usando un solo antígeno para la inducción de tolerancia mediante tratamiento ITSL en lugar del extracto de Phl p usado en el ejemplo 3. Esto se realizó mediante tratamiento ITSL de ratones vírgenes con Phl p 5 o con tampón. Después del tratamiento ITSL el asma alérgico se indujo mediante una exposición IP con OVA y Phl p 5 juntos o solo con OVA, seguido por exposición intranasal con OVA. Como se observa en la figura 19A, la fracción de eosinófilos en el fluido BAL se redujo en ratones tratados mediante ITSL con Phl p 5 en comparación con ratones tratados con tampón, cuando los ratones se sensibilizaron posteriormente con OVA junto con Phl p y se expusieron por vía intranasal con OVA. La Figura 19B muestra la proliferación de esplenocitos después de la reestimulación *in vitro* con OVA. En esta figura puede observarse que el tratamiento mediante ITSL con Phl p 5 puede regular negativamente la proliferación *in vitro* específica de OVA de esplenocitos, cuando Phl p está presente en el momento de la sensibilización IP.

Los datos de este experimento muestran que el tratamiento profiláctico mediante ITSL con un solo antígeno induce la tolerancia presencial que tiene un efecto sobre las lecturas clínicas de un asma alérgico inducido posteriormente.

**Ejemplo 7****15 Detección del antígeno no relacionado en un material fuente de alérgenos**Procedimientos

En extractos alérgicos de polen o en extractos alérgicos de ácaros mediante radioinmunolectroforesis cruzada (IEC) se detectaron diversos antígenos (antígenos no relacionados) que no se unían a sueros de pacientes alérgicos.

20 Se prepararon extractos acuosos alérgicos de polen de *Phleum pratense* (Phl p) o de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) y *Dermatophagoides farinae* (Der f) (cuerpos de ácaros y medio de cultivo) mediante el siguiente procedimiento de extracción:

Para la extracción de animales completos (cuerpos de ácaros), los cuerpos de los ácaros se trituraron en un mortero antes de la extracción. El cultivo de ácaros y el polen se extrajeron directamente.

25 La extracción 1:10 se realizó de la siguiente manera; 1 g de polen (Phl p) o 1 g de cuerpos de ácaro + cultivos de ácaro (Der p o Der f) se suspendieron en 10 ml de solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  0,125 M y  $\text{NaN}_3$  15 mM y se dejaron durante una noche a +5 °C con agitación. La suspensión se centrifugó a 27.000 g durante 30 minutos a +5 °C seguido de filtración, si fuera necesario. El precipitado se desechó. El extracto se dializó 3 x 4 horas frente a  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  5 mM seguido de 4 horas frente a agua purificada. El volumen del agua de diálisis era 20-50 veces el volumen de la bolsa de diálisis. El extracto dializado se liofilizó después a -80 °C y se conservó en un envase hermético al aire a -20 °C.

30 Se recogieron sueros de 21 pacientes alérgicos a plantas herbáceas y de 21 pacientes alérgicos a ácaros (Der p y/o Der f), respectivamente. Los sueros de alergia de clase  $\geq 2$  se incluyeron en el estudio. Los pacientes dieron un resultado positivo en el ensayo cutáneo y/o para la presencia de anticuerpos de IgE contra los alérgenos de Phl p y de ácaros (Der f y Der p), respectivamente.

35 Se produjeron sueros que contenían anticuerpos de IgG policlonales inmunizando conejos (de 3-4 meses de vida que nunca se habían inmunizado anteriormente) con los extractos alérgicos acuosos de Phl p y ácaros (Der p y Der f), respectivamente. Los sueros se recogieron de sangre coagulada y se añadió  $\text{NaN}_3$  al 0,09 %.

40 Se realizó una inmunolectroforesis cruzada para cada suero individual añadiendo el extracto alérgico acuoso de Phl p o Der p o Der f y anticuerpos de conejo respectivos para precipitar los antígenos en una placa de IEC. Las placas se secaron con aire frío y se incubaron durante una noche en cajitas con suero de paciente 300  $\mu\text{l}$  + tampón fosfato 7700  $\mu\text{l}$ . Las placas se lavaron 4 x 10 minutos con NaCl al 0,9 % y se incubaron durante una noche con anti-IgE- $^{125}\text{I}$  (Pharmacia), 300.000 rpm/placa en un volumen total de 8 ml. Después del lavado (4 x 10 min con NaCl) las placas se secaron y se colocaron en un casete de rayos X, hacia arriba en gel y con una película de rayos X (Retina) en la parte superior. La película se expuso a -80 °C durante 1 día, 3 días y 10 días. Las placas de IEC se tiñeron (tinción de Coomassie) y cada autorradiografía se marcó y se cortó.

45 Todos los precipitados (precipitados radioactivos + no radioactivos) se detectaron, se puntuaron y se enumeraron. Los precipitados teñidos con radioactividad eran antígenos capaces de unirse a IgE de sueros de pacientes y por tanto eran alérgenos, que podían puntuarse asignando una puntuación de 3 si un precipitado era visible después de un 1 día (fuerte), una puntuación de 2 si era visible después de 3 días (moderado) y una puntuación de 1 si era visible después de 10 días (débil). Los precipitados sin tinción radioactiva de precipitados son antígenos no reconocidos por anticuerpos de IgE de paciente alérgicos y representan antígenos no relacionados de la presente invención.

Se dibujó un alergograma usando los números de precipitados del dibujo de referencia y el número de pacientes que reaccionaban contra cada precipitado.

### Resultados

#### *Phl p:*

- 5 Un total de 30 precipitados eran visibles, de los cuales 22 se reconocieron como alérgenos y 8 eran antígenos no relacionados de la invención. En la figura 20 se muestra un diagrama de IEC (51-990282) y en la figura 21 se muestra un Alergograma. Como se observa en el Alergograma, los antígenos con número 2, 5, 7, 12, 14, 16, 17 y 31 son precipitados no radioactivos y son candidatos de un antígeno no relacionado de la invención.

#### *Der p:*

- 10 Un total de 24 precipitados eran visibles, de los cuales 19 se reconocieron como alérgenos y 5 eran antígenos no relacionados de la invención. En la figura 22 se muestra un diagrama de IEC y en la figura 22 se muestra un Alergograma. Como se observa en el Alergograma, los antígenos con número 1, 3, 7, 8 y 9 son precipitados no radioactivos y son candidatos de un antígeno no relacionado de la invención.

#### *Der f:*

- 15 Un total de 22 precipitados eran visibles, de los cuales 16 se reconocieron como alérgenos y 6 eran antígenos no relacionados de la invención. En la figura 24 se muestra un diagrama de IEC y en la figura 21 se muestra un Alergograma. Como se observa en el Alergograma, el antígeno con el número 2, 3, 4, 5, 10 y 17 son precipitados no radioactivos y son candidatos de un antígeno no relacionado de la invención.

- 20 Por tanto, los antígenos no relacionados se encuentran en varias fuentes alérgicas. La identificación adicional del antígeno no relacionado puede realizarse mediante técnicas bien conocidas en la materia incluyendo la purificación del precipitado y realización de análisis de espectrometría de masas.

### **Ejemplo 8**

#### **Investigación de la supresión presencial en un modelo murino de Dermatitis Atópica**

- 25 Se investigará si la ITSL también tenía un efecto presencial en un modelo murino de Dermatitis Atópica. Por ejemplo, como el alérgeno "desencadenante" se usarán alérgenos obtenibles de látex.

#### **Procedimientos**

- 30 La Dermatitis Atópica se inducirá de acuerdo con el modelo desarrollado por Spergel y col (1999) y por Jin H y col (2009). En resumen, los ratones se sensibilizarán por vía epicutánea mediante separación de cinta adhesiva en la piel y administración de OVA sujeta mediante una gasa estéril y un drenaje biooclusivo. Los ratones recibirán un total de treinta y una exposiciones semanales separadas por intervalos de 2 semanas.

El grado de dermatitis atópica se evaluará después obteniendo especímenes de las áreas con parches de la piel 24 h después de haber retirado el parche de la tercera sensibilización.

- 35 Los especímenes se usarán para análisis histológicos para evaluar el espesor de la dermis y de la epidermis así como la afluencia celular (por ejemplo eosinófilos). Además, los especímenes se teñirán con marcadores celulares tales como CD3, CD4 y CD8 mediante inmunohistoquímica para medir la afluencia celular de células inmunitarias. Finalmente se extraerá sangre y se medirán las citocinas usando un kit ELISA TH1/TH2 de mesoescala.

El efecto de la ITSL se investigará en este modelo mediante tratamiento profiláctico con ITSL o mediante tratamiento con ITSL después de la primera o segunda administración cutánea de OVA con un antígeno no relacionado con OVA (por ejemplo, el alérgeno de Phl p o de látex).

### **Ejemplo 9**

#### **Investigación de la supresión presencial en un modelo murino de alergia alimentaria**

Se investigará si la ITSL también tiene un efecto presencial en un modelo murino de alergia alimentaria.

#### **Procedimientos**

- 45 La alergia alimentaria se inducirá de acuerdo con el modelo descrito por Dunkin y col (2011). En resumen, los ratones se sensibilizarán por vía epicutánea mediante administración de 0,1 mg de OVA en 50 µl en la piel abdominal de ratones anestesiados. El procedimiento de sensibilización se repetirá semanalmente durante 6 veces. Una semana después de la última sensibilización los ratones se expondrán, por vía oral, a dosis orales en aumento de OVA y se registrarán los síntomas de choque anafiláctico así como la temperatura corporal cada 10 minutos.

Además de las lecturas clínicas mencionadas anteriormente, se extraerá sangre de los ratones después de la exposición oral y la IgG específica se medirá en suero. Finalmente, también se medirá la reactividad de células T en bazo y el drenaje local de los nodos linfáticos.

- 5 El efecto de la ITSL se investigará en este modelo mediante tratamiento profiláctico ITSL antes de la sensibilización o mediante tratamiento ITSL después del procedimiento de sensibilización, con un antígeno no relacionado con OVA (por ejemplo, el alérgeno de Phl p o de cacahuete).

**REIVINDICACIONES**

1. Un antígeno para su uso en el tratamiento de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 en un individuo que lo necesita, en el que
  - i) la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 la desencadena un alérgeno tras la exposición del individuo a un material fuente ambiental o dietético, comprendiendo dicho alérgeno;
  - ii) el antígeno proteico es obtenible de dicho material fuente ambiental o dietético;
  - iii) el antígeno proteico no está relacionado con un alérgeno, o alérgenos, desencadenante de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad en el sentido en el que 1) no se une a anticuerpos de IgE derivados de dichos individuo a niveles detectables en un ensayo RAST, y/o 2) no induce una reacción inmunitaria de hipersensibilidad en dicho individuo;
  - iv) el antígeno proteico se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a una mucosa de la cavidad oral de dicho individuo, y
  - v) el antígeno proteico no se co-administra junto con dicho alérgeno.
2. El antígeno proteico para su uso según la reivindicación 1, en el que el antígeno proteico tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad inferior al 50 % con respecto a la secuencia de aminoácidos del alérgeno (o alérgenos).
3. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el antígeno proteico puede aislarse de dicho material fuente ambiental o dietético.
4. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antígeno proteico se reproduce mediante procedimientos químicos y/o biológicos.
5. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antígeno proteico es un antígeno soluble en agua.
6. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antígeno proteico puede extraerse de dicho material fuente ambiental o dietético sometiendo dicho material fuente a una solución acuosa que tiene un pH en el intervalo de 6 a 8 durante un periodo que no supera los 60 minutos.
7. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antígeno proteico puede co-extraerse con el alérgeno desencadenante de la reacción inmunitaria de hipersensibilidad en el individuo de dicho material fuente ambiental o dietético sometiendo dicho material fuente a una solución acuosa que tiene un pH en el intervalo de 6 a 8 durante un tiempo que no supera los 60 minutos.
8. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material fuente ambiental se selecciona del grupo que consiste en colonias de ácaros y excrementos de ácaros del grupo taxonómico principal de animales Artrópodos, caspa, pelo, saliva, materias fecales u otras secreciones derivadas del grupo taxonómico principal de animales Cordados; esporas o partículas derivadas de grupo taxonómico principal de hongos Ascomycetes, polen derivado del grupo taxonómico principal de plantas Coniferópsidas, polen derivado del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas, polen derivado del grupo taxonómico principal de plantas Liliópsidas; venenos o secreciones derivadas del grupo taxonómico principal de animales Artrópodos; gomas o productos que comprenden dichas gomas derivados de árboles del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas.
9. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el material fuente dietético se selecciona del grupo que consiste en gambas, o un alimento que contiene gambas, del grupo taxonómico principal de animales Artrópodos; langostas, o un alimento que comprende langostas, del grupo taxonómico principal de animales Artrópodos; frutos, leguminosas, cereales o judías derivadas del grupo taxonómico principal de plantas Liliópsidas o un producto alimentario que comprende dichos frutos, leguminosas, cereales y/o judías; frutos, leguminosas, cereales o judías derivadas del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas o un producto alimentario que comprende dichos frutos, leguminosas, cereales y/o judías; frutos secos o un alimento que comprende frutos secos del grupo taxonómico principal de plantas Magnoliópsidas.
10. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el material fuente dietético se selecciona del grupo que consiste en leche de vaca, un alimento que contiene leche de vaca, clara de huevo de pollo, un alimento que contiene clara de huevo de pollo, pescado o un alimento que contiene pescado.
11. Un antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el material fuente ambiental se selecciona del grupo que consiste en una colonia y/o excrementos de ácaros seleccionados del grupo que consiste en ácaros de los géneros *Acarus*, *Glycyphagus*, *Lepidoglyphus*, *Tyrophagus*, *Blomia*, *Dermatophagoides*, *Euroglyphus*, *Blatella* y *Periplaneta*; caspa, pelo, saliva o materias fecales de un animal de un género seleccionado de *Canis*, *Felis* o *Equus*; levaduras, mohos u hongos de un género seleccionado del grupo que consiste en *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* y *Candida*; polen de un género

seleccionado del grupo que consiste en *Chamaecyparis*, *Cryptomeria*, *Cupressus*, *Juniperus*, *Anthoxanthum*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Festuca*, *Holcus*, *Hordeum*, *Lolium*, *Oryza*, *Paspalum*, *Phalaris*, *Phleum*, *Poa*, *Secale*, *Sorghum*, *Triticum*, *Zea*, *Ambrosia*, *Artemisia*, *Alnus*, *Betula*, *Corylus*, *Fraxinus*, *Olea* y *Platanus*; veneno de una abeja de un género seleccionado del grupo que consiste en *Apis*, *Bombus*, *Dolichovespula*, *Polistes*, *Polybia*, *Vespa* y *Vespula*;  
 5 una goma o de productos que comprenden dicha goma derivados del género de *Hevea*; y un material fuente dietético derivado de un género seleccionado del grupo que consiste en *Hordeum*, *Oryza*, *Secale*, *Triticum*, *Zea*, *Arachis*, *Corylis*, *Juglans*, *Prunus*, *Anacardium*, *Pistacia* y *Glycine*.

12. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antígeno proteico es diferente de un alérgeno seleccionado del grupo que consiste en Aca s 13, Gly d 2, Lep d 2, Lep d 5, Lep d 7, Lep d 10, Lep d 13, Tyr p 2, Tyr p 3, Tyr p 10, Tyr p 13, Tyr p 24, Blo t 1, Blo t 2, Blo t 3, Blo t 4, Blo t 5, Blo t 6, Blo t 10, Blo t 11, Blo t 12, Blo t 13, Blo t 19, Blo t 21, Der f 1, Der f 2, Der f 3, Der f 6, Der f 7, Der f 10, Der f 11, Der f 13, Der f 14, Der f 15, Der f 16, Der f 17, Der f 18, Der f 22, Der m 1, Der p 1, Der p 2, Der p 3, Der p 4, Der p 5, Der p 6, Der p 7, Der p 8, Der p 9, Der p 10, Der p 11, Der p 14, Der p 20, Der p 21, Der p 23, Eur m 1, Eur m 2, Eur m 3, Eur m 4, Eur m 14, Bla g 1, Bla g 2, Bla g 4, Bla g 5, Bla g 6, Bla g 7, Bla g 8, Per a 1, Per a 3, Per a 6, Per a 7, Per a 9, Per a 10, Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6, Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 5w, Fel d 6w, Fel d 7, Fel d 8, Equ c 1, Equ c 2, Equ c 3, Equ c 4 y Equ c 5, Cla c 9m Cla c 14, Cla h 2, Cla h 5, Cla h 6, Cla h 7, Cla h 8, Cla h 9, Cla h 10, Cla h 12, Asp fl 13, Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4, Asp f 5, Asp f 6, Asp f 7, Asp f 8, Asp f 9, Asp f 10, Asp f 11, Asp f 12, Asp f 13, Asp f 15, Asp f 16, Asp f 17, Asp f 18, Asp f 22, Asp f 23, Asp f 27, Asp f 28, Asp f 29, Asp f 34, Asp n 14, Asp n 18, Asp n 25; Asp o 13, Asp o 21, Pen b 13, Pen b 26, Pen ch 13, Pen ch 18, Pen ch 20, Pen ch 31, Pen ch 33, Pen ch 35, Pen c 3, Pen c 13, Pen c 19, Pen c 22, Pen c 24; Pen c 30, Pen c 32, Pen o 18, Fus c 1, Fus c 2, Alt a 1, Alt a 3, Alt a 4, Alt a 5, Alt a 6, Alt a 7, Alt a 8, Alt a 10, Alt a 12, Alt a 13, Cand a 1, Cand a 3 y Cand b 2, Cha o 1, Cha o 2, Cup s 1, Cup s 3, Jun a 1, Jun a 2, Jun a 3, Jun o 4, Jun s 1, Jun v 1 y Jun v 3, Ant o 1, Cyn d 1, Cyn d 7, Cyn d 12, Cyn d 15, Cyn d 22w, Cyn d 23, Cyn d 24, Dac g 1, Dac g 2, Dac g 3, Dac g 4, Dac g 5, Fes p 4, Hol l 1, Hol l 5, Hor v 1, Hor v 5, Lol p 1, Lol p 2, Lol p 3, Lol p 4, Lol p 5, Lol p 11, Pas n 1, Pha a 1, Pha a 5, Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11, Phl p 12, Phl p 13, Poa p 1, Poa p 5, Sec c 1, Sec c 5, Sec c 20, Sor h 1, Tri a 15, Tri a 21, Tri a 28, Tri a 29, Tri a 30, Tri a 31, Tri a 32, Tri a 33, Tri a 34, Tri a 35, Zea m 1 Zea m 12, Amb a 1, Amb a 2, Amb a 3, Amb a 4, Amb a 5, Amb a 6, Amb a 7, Amb a 8, Amb a 9 y Amb a 10; Amb p 5; Amb t 5; Art v 1, Art v 2, Art v 3, Art v 4, Art v 5, Art v 6, Aln g 1, Aln g 4, Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 4, Bet v 6, Bet v 7, Cor a 10, Fra e 1, Ole e 1, Ole e 2, Ole e 3, Ole e 4, Ole e 5, Ole e 6, Ole e 7, Ole e 8, Ole e 9, Ole e 10, Ole e 11, Pla a 1, Pla a 2, Pla a 3, Pla or 1, Pla or 2 y Pla or 3, Api c 1, Api d 1; Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5, Api m 6, Api m 7, Api m 8, Api m 9, Api m 10, Api m 11, Bom p 1, Bom p 4; Bom t 1, Bom t 4, Dol a 5, Dol m 1, Dol m 2, Dol m 5, Pol a 1, Pol a 2 y Pol a 5, Pol d 1, Pol d 4, Pol d 5, Pol e 1, Pol e 4 y Pol e 5, Pol f 5; Pol g 1, Pol g 5, Poly p 1, Poly s 5; Vesp c 1, Vesp c 5, Vesp ma 2, Vesp ma 5, Vesp m 1, Vesp m 5, Ves g 5, Ves m 1, Ves m 2, Ves m 5; Ves p 5; Ves s 1, Ves s 5; Ves vi 5; Ves v 1, Ves v 2, Ves v 3, Ves v 5, of Hev b 1, Hev b 2, Hev b 3, Hev b 4, Hev b 5, Hev b 6, Hev b 7, Hev b 8, Hev b 9, Hev b 10, Hev b 11, Hev b 12, Hev b 13 y Hev b 14, Hor v 12, Hor v 15, Hor v 16, Hor v 17, Hor v 21, Ory s 12, Sec c 20, Tri a 12, Tri a 14, Tri a 18, Tri a 19, Tri a 21, Tri a 25, Tri a 26, Tri a 36, Zea m 14, Zea m 25, Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 4, Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10, Ara h 11, Cor a 1, Cor a 2, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 12, Cor a 13, Cor a 14, Jug n 1, Jug n 2, Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4, Pru du 3, Pru du 4, Pru du 5, Pru du 6, Ana o 1, Ana o 2, Ana o 3, Pis v 1, Pis v 2, Pis v 3, Pis v 4, Pis v 5, Gly m 1, Gly m 2, Gly m 3, Gly m 4, Gly m 5 y Gly m 6.

13. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la repuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 está asociada a dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgico, choque anafiláctico y/o alergia alimentaria.

14. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antígeno proteico se administra a la mucosa sublingual.

15. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 11 a 14, en el que cuando el material fuente es un material fuente ambiental transportado por el aire, el antígeno proteico también se administra a la cavidad nasal durante un periodo que coincide al menos parcialmente o totalmente con la exposición del individuo a dicho material fuente.

16. Un antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 14, en el que cuando el material fuente que contiene el alérgeno es un material fuente dietético, el antígeno proteico también se ingiere o administra por vía oral durante un periodo que coincide al menos parcialmente o totalmente con la exposición del individuo a dicho material fuente.

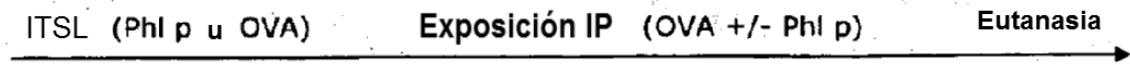
17. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un péptido inmunogénico.

18. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es idéntico a su forma natural.

19. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no inicia una reacción cutánea inmediata en dicho individuo durante la realización de un ensayo cutáneo con el antígeno.

20. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no induce la liberación de histamina en un ensayo de basófilos/mastocitos *in vitro* utilizando sangre obtenida de dicho individuo.
- 5 21. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no comparte epítopo de células B con dicho alérgeno.
22. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no se une a anticuerpos de IgE de dicho individuo a niveles detectables.
- 10 23. El antígeno proteico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los síntomas de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 inducida por dicho alérgeno se reducen en comparación con los síntomas de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo 1 inducida por dicho alérgeno en un individuo al que no ha sido administrado el antígeno proteico.

**Figura 1**



**Figura 2**

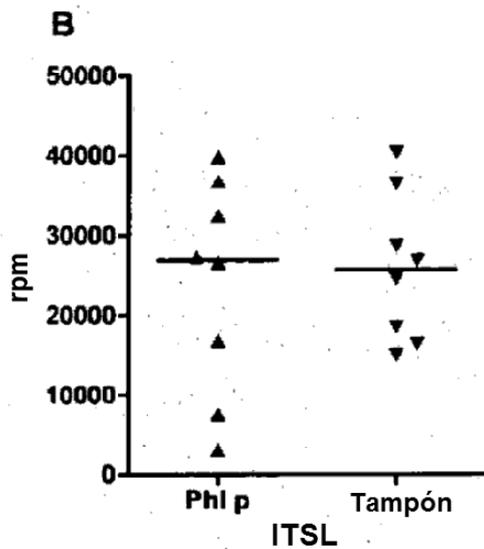
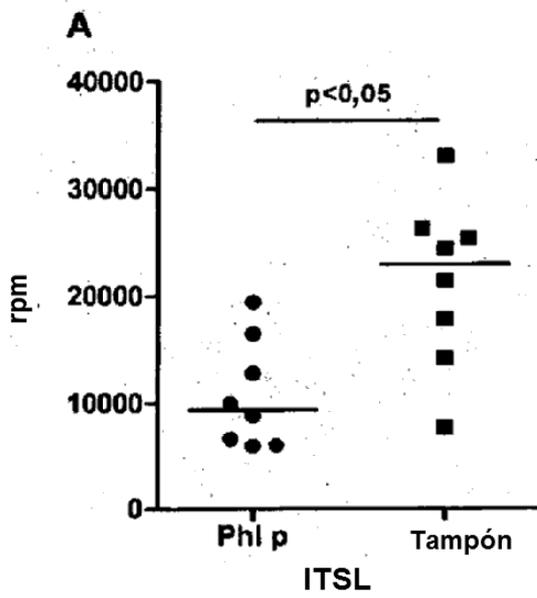


Figura 3

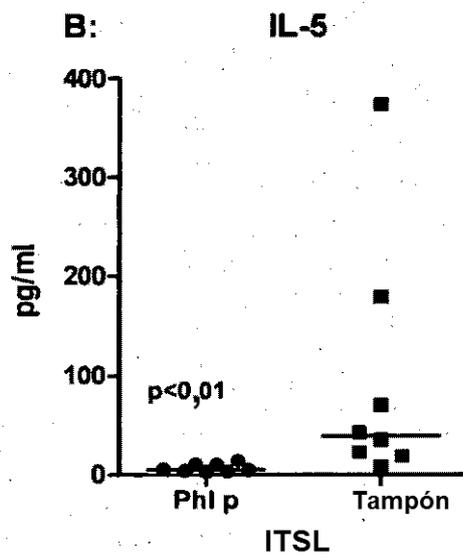
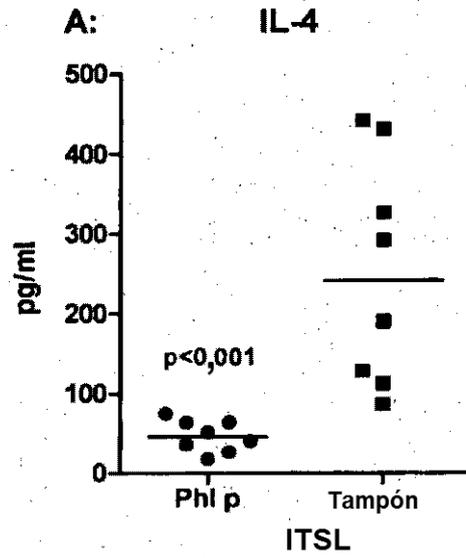


Figura 4

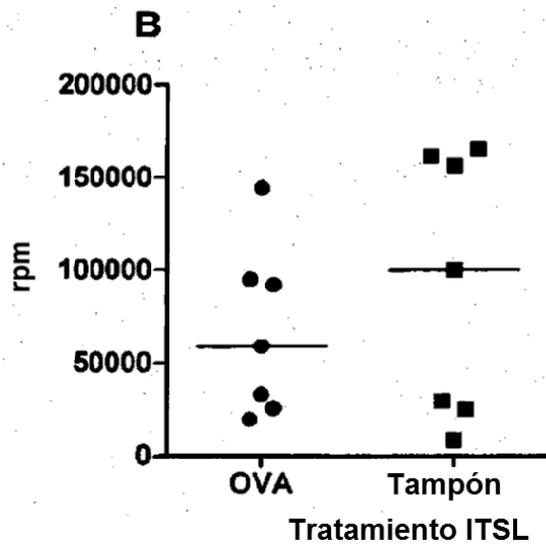
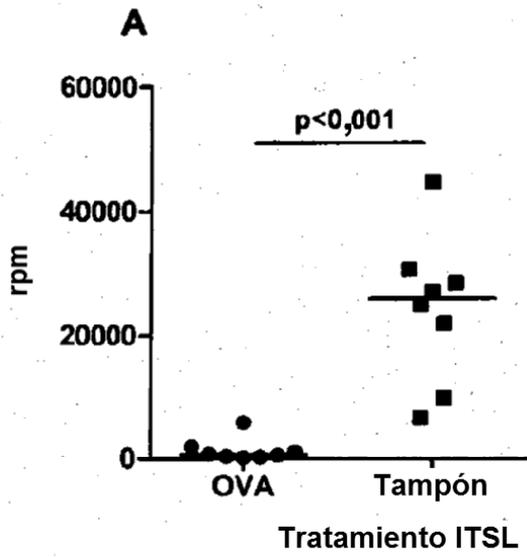


Figura 5

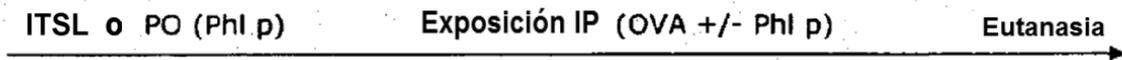


Figura 6

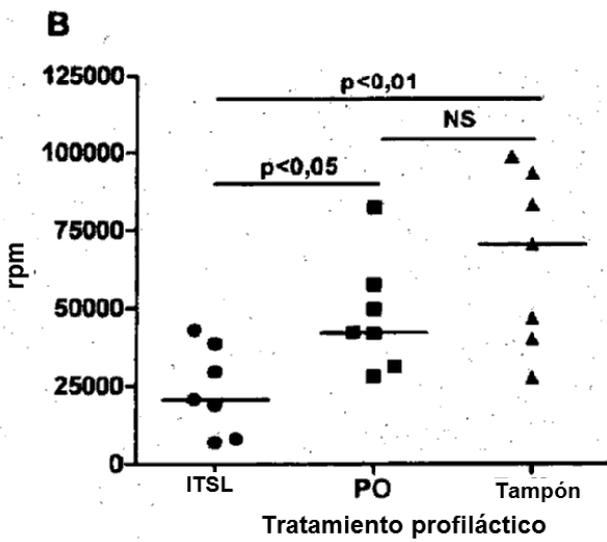
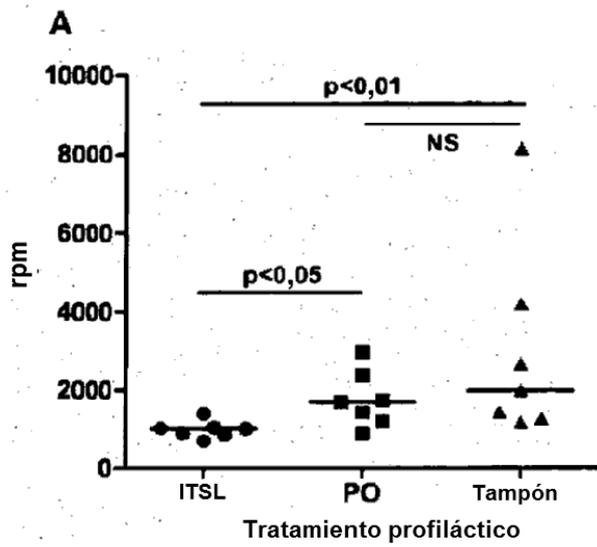
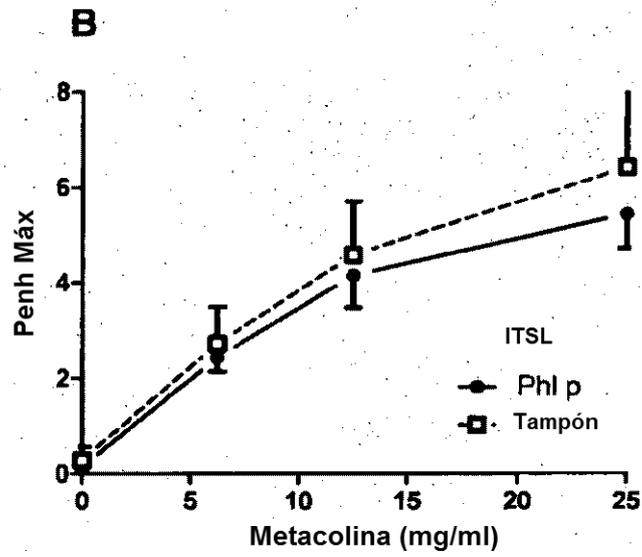
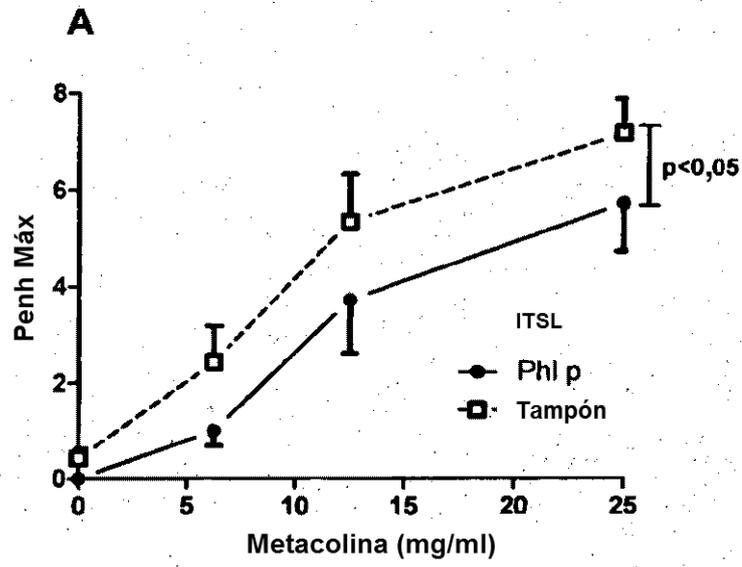
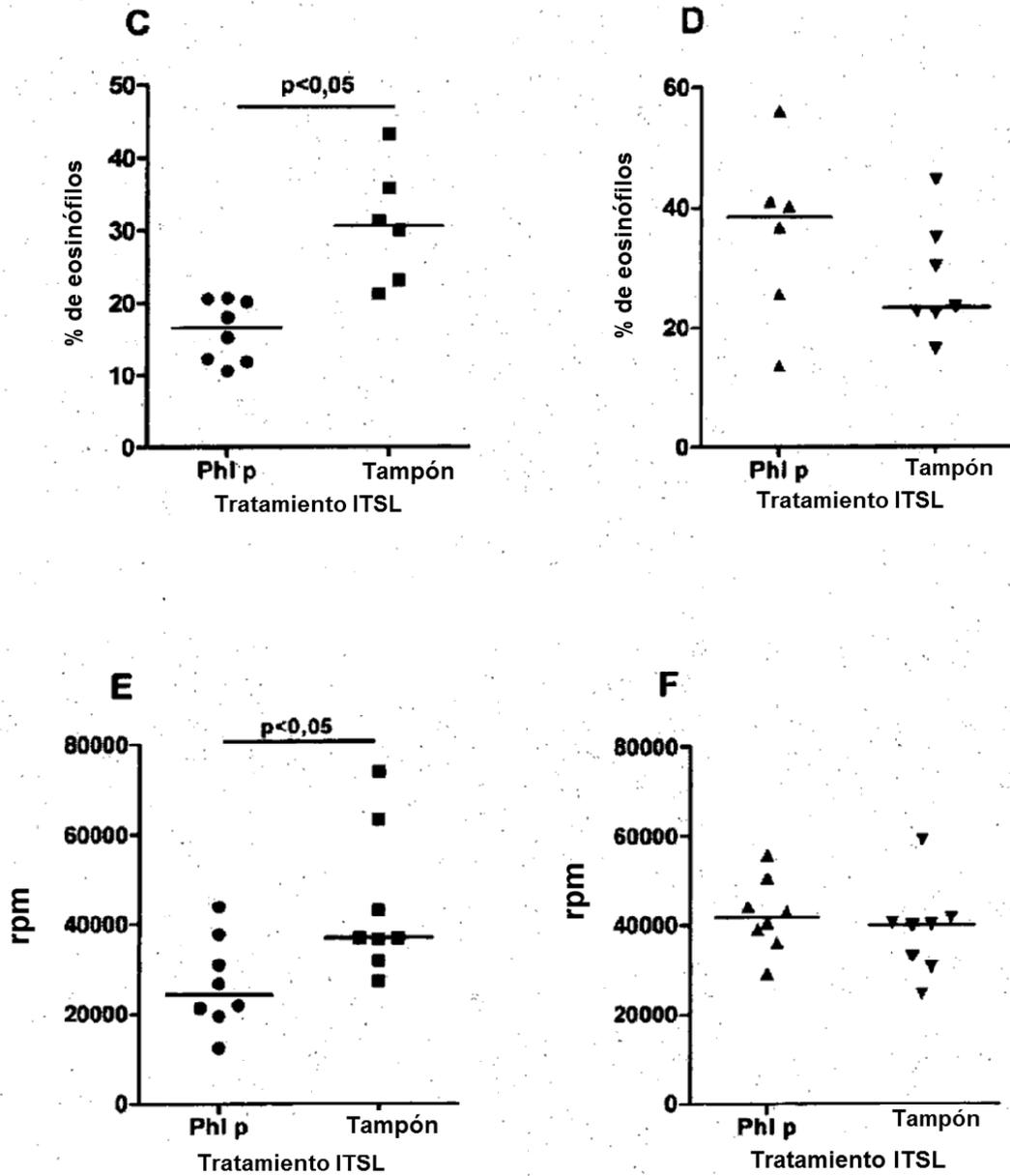


Figura 7

ITSL (Phl p) Sensibilización IP (OVA +/- Phl p) Exposición IN (OVA) Eutanasia

Figura 8



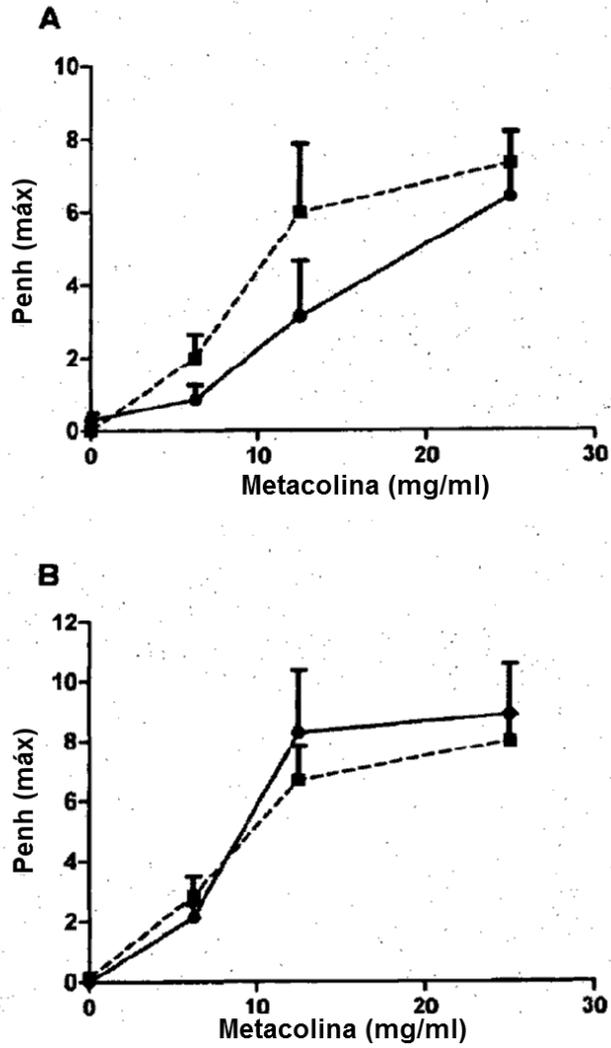


**Figura 9**

Sensibilización IP (OVA) ITSL (Phi p) Exposición IN (OVA +/- Phi p) Eutanasia



**Figura 12**



**Figura 13**

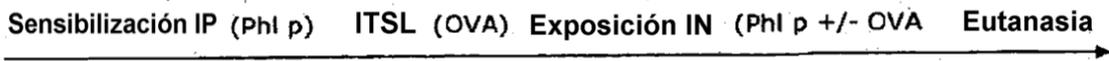


Figura 14:

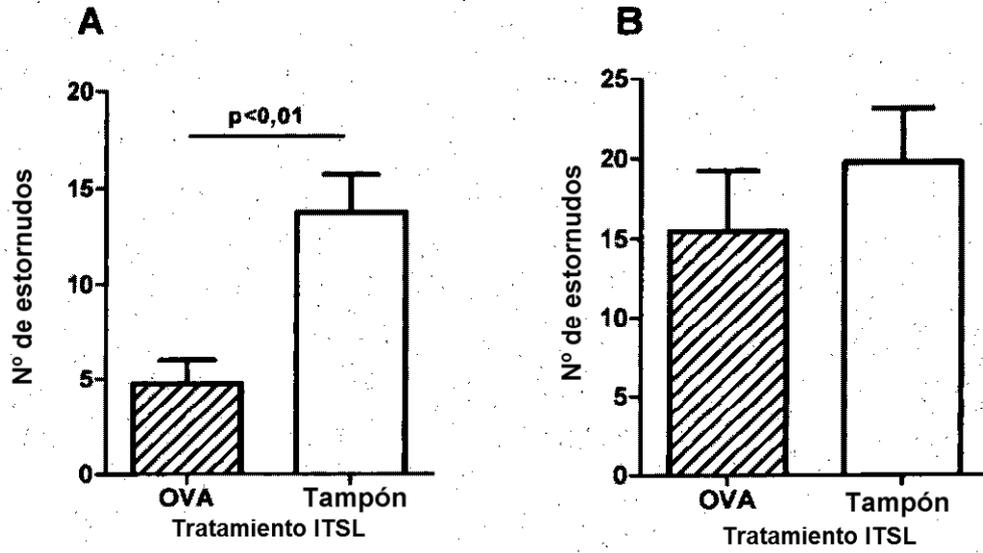




Figura 18

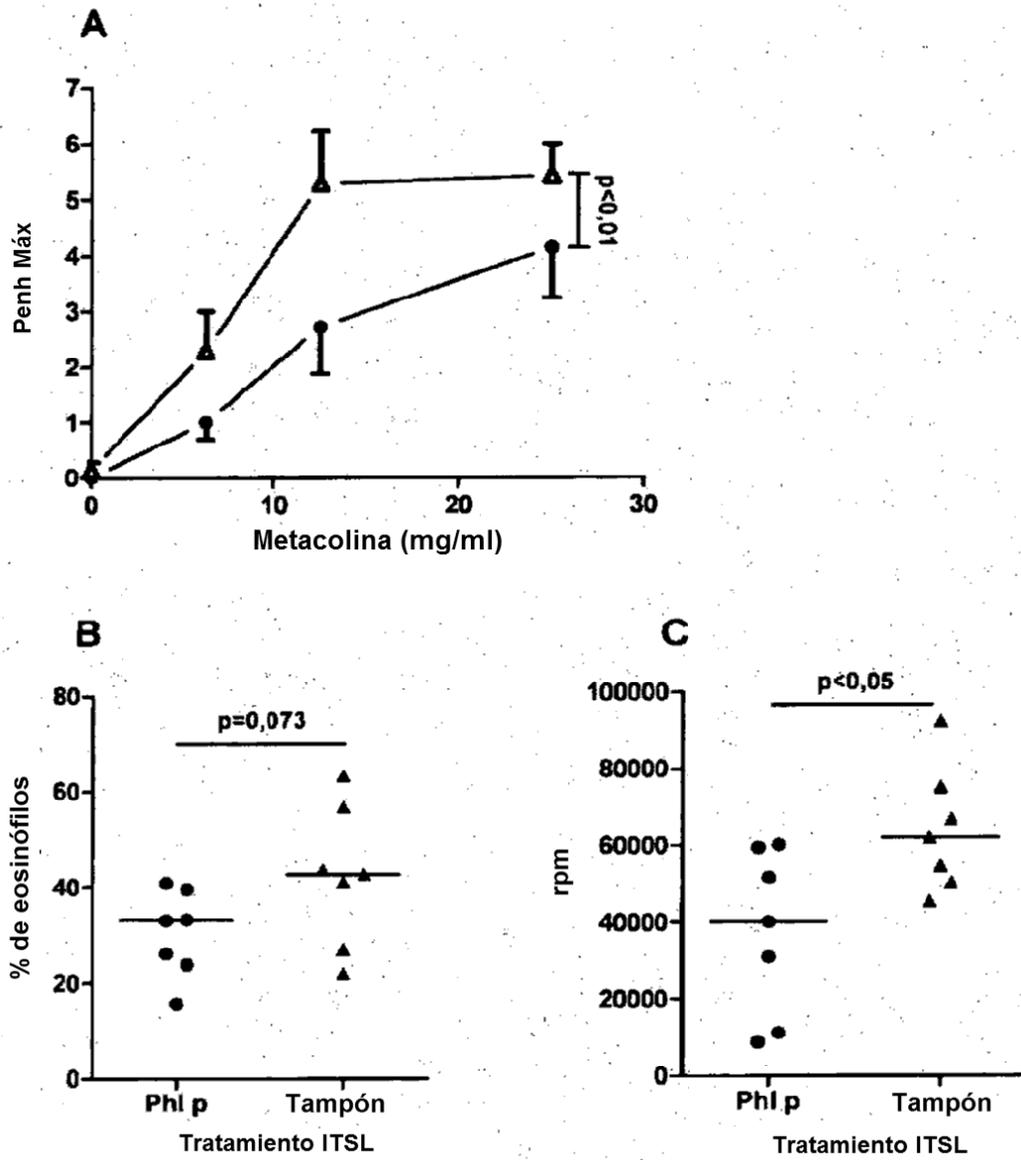


Figura 19

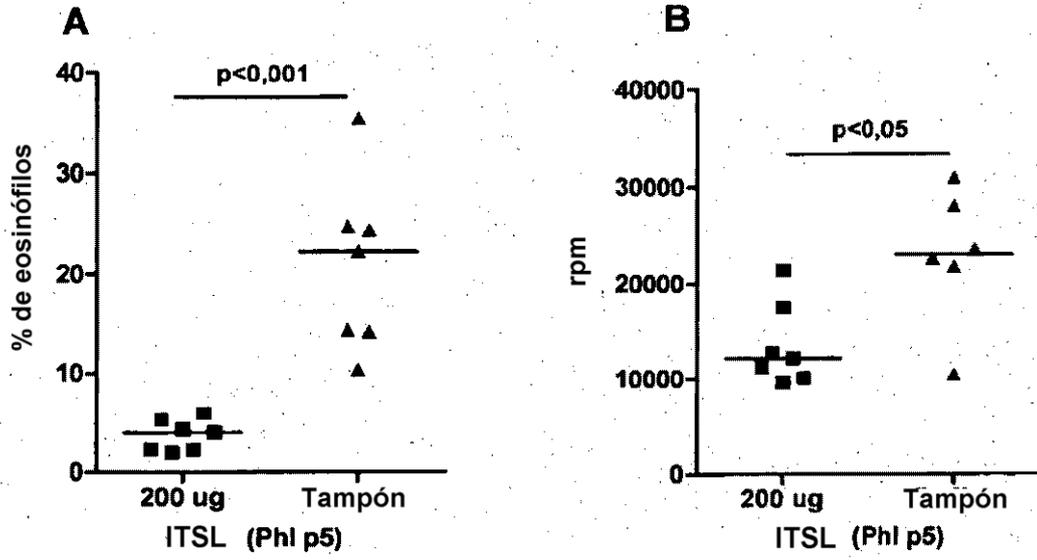


Figura 20

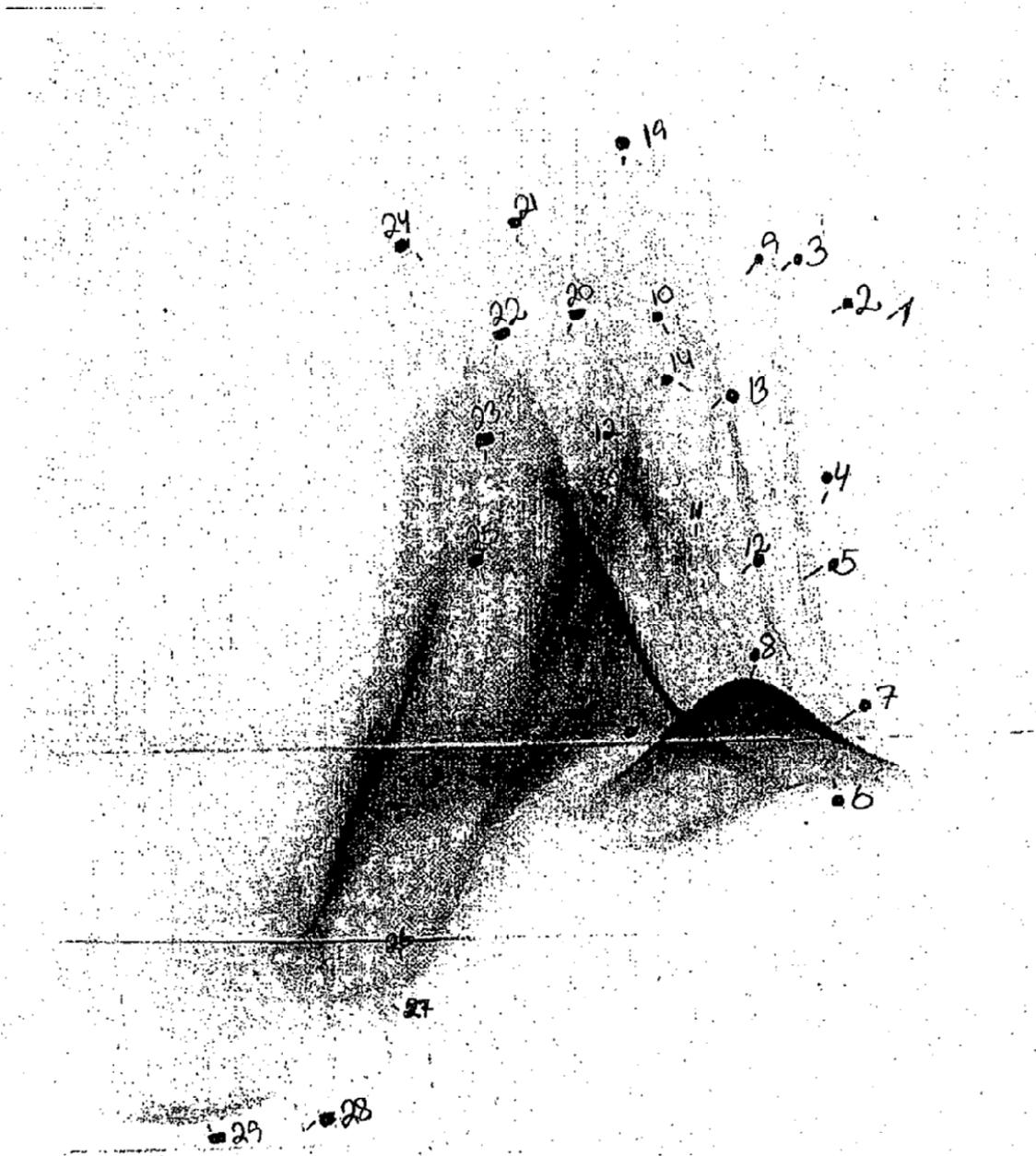


Figura 21

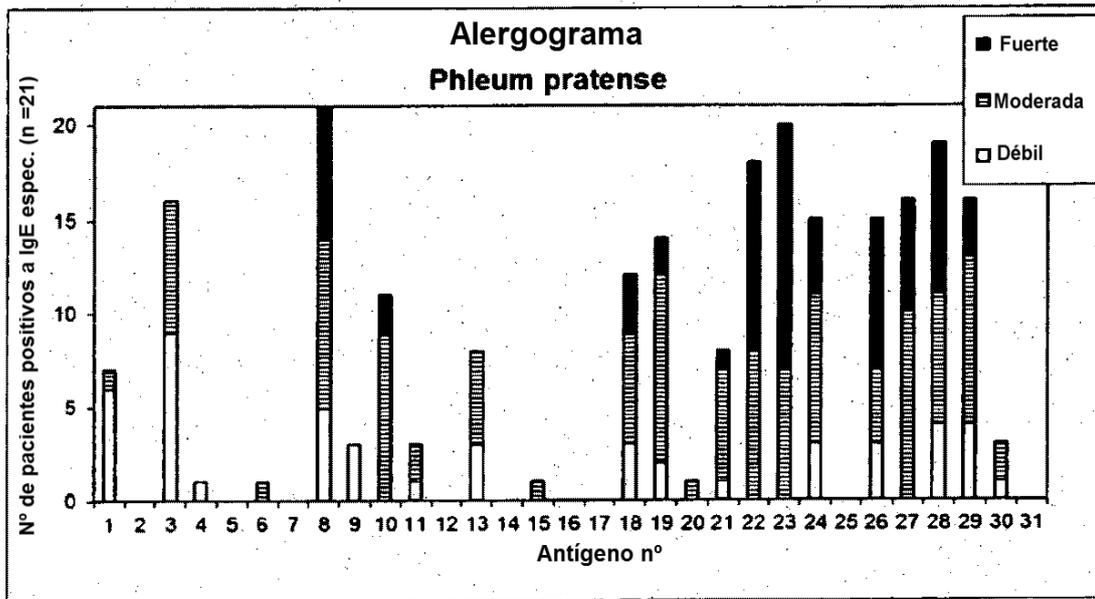




Figura 23

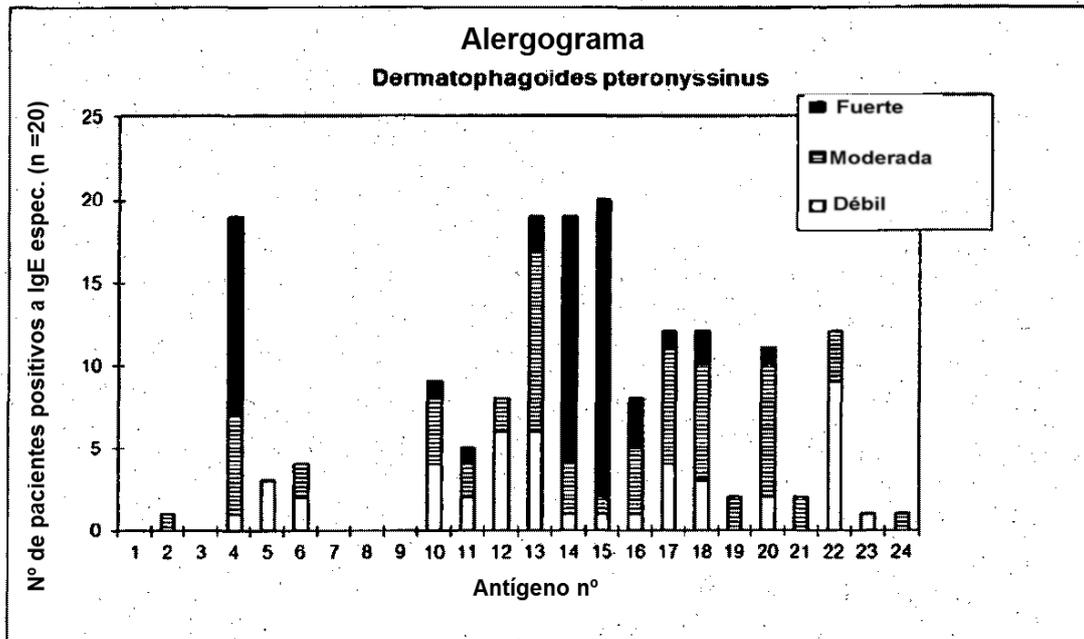


Figura 24

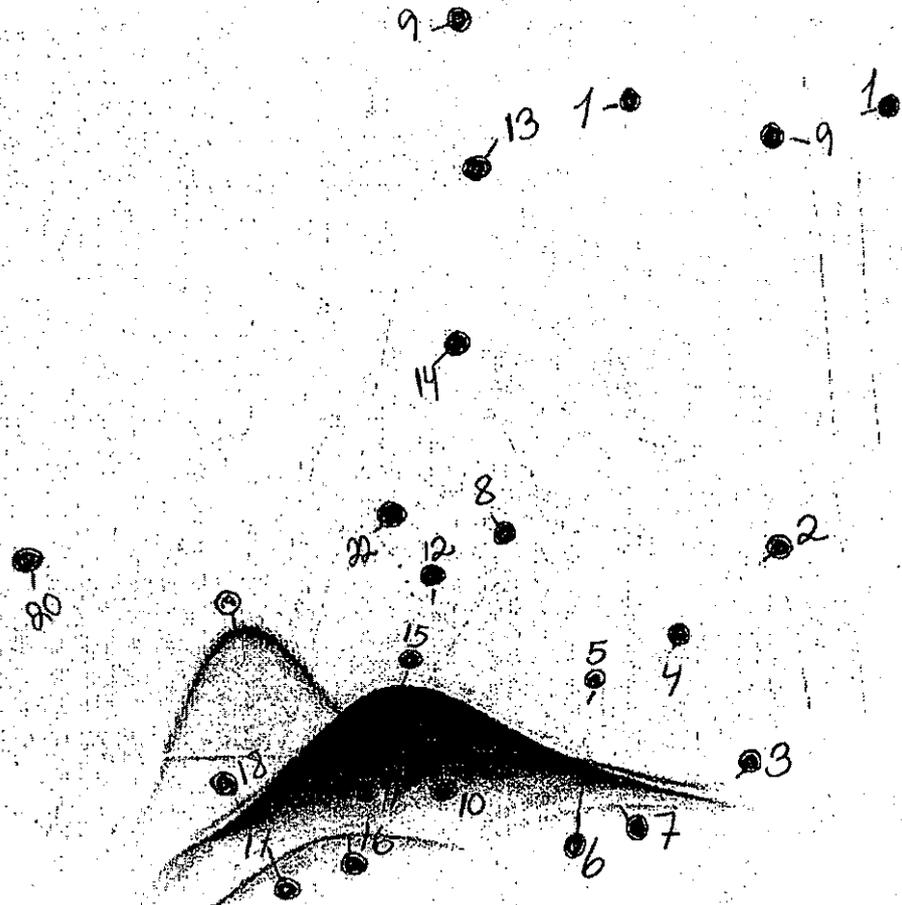


Figura 25

