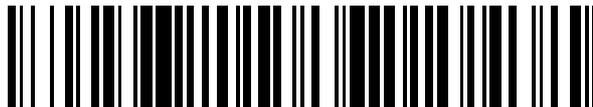


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 729**

51 Int. Cl.:

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2010 E 10739307 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2452194**

54 Título: **Biomarcador para la selección de pacientes y procedimientos relacionados**

30 Prioridad:

10.07.2009 EP 09305672

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

08.02.2016

73 Titular/es:

**TRANSGENE SA (100.0%)
Boulevard Gonthier d'Andernach, Parc
d'Innovation, CS80166
67405 Illkirch, FR**

72 Inventor/es:

**ACRES, BRUCE y
GRELLIER, BENOÎT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 558 729 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

Biomarcador para la selección de pacientes y procedimientos relacionados.

5 La presente invención, se refiere al sector de la inmunología y, de una forma particular, a la inmunoterapia de un paciente afectado de cáncer, el cual se esté con un agente quimioterapéutico. De una forma más particular, la invención, se refiere a procedimientos para predecir el hecho de si, el paciente en cuestión, es susceptible, o no, de desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune, después de la inmunoterapia con una composición inmunogénica, la cual comprenda o exprese un antígeno de un tumor
10 específico, o un antígeno relacionado con un tumor. La presente invención, se refiere a procedimientos y a composiciones para mejorar la tasa de supervivencia de pacientes afectados de cáncer, a ser tratados mediante una composición inmunogénica, de una forma particular, con una vacuna terapéutica, la cual comprenda un antígeno tumoral específico o relacionado con un tumor.

15 Las técnicas tradicionales de vacunación, la cuales involucran la introducción, en un sistema animal, de un antígeno (tal como, por ejemplo, péptidos o proteínas), el cual pueda inducir una respuesta inmune y, así, por lo tanto, proteger a dicho animal, contra, por ejemplo, una infección, se conocen ya, desde hace muchos años. Estas técnicas, han incluido, de una forma adicional, el desarrollo de ambas, las vacunas vivas y las vacunas inactivadas. Las vacunas vivas, son versiones no patogénicas, de una forma típica, atenuadas, de un agente infeccioso, las
20 cuales son capaces de iniciar y producir una respuesta inmune, dirigida contra una versión patogénica del agente infeccioso.

Numerosos grupos de investigación, han investigado, así mismo, también, el uso de vacunas, como una modalidad terapéutica potencial, para varios tipos de cáncer. A este tipo específico de estrategia de las vacunas, se le hace
25 referencia, de una forma general, como inmunoterapia.

En años recientes, se han producido avances en el desarrollo de las vacunas recombinantes, de una forma especial, de las vacunas vivas recombinantes, en las cuales, se ha procedido a codificar y a expresar antígenos foráneos de interés, procedentes de un vector. Entre éstos, los vectores basados en virus recombinantes, han mostrado ser
30 altamente prometedores y éstos juegan un rol interpretativo importante, en el desarrollo de nuevas vacunas. Se han investigado muchos virus, en cuanto a lo referente a su capacidad para expresar proteínas procedentes de patógenos foráneos o tejido tumoral foráneo, y para inducir respuestas inmunológicas contra estos antígenos, in vivo. De una forma general, estas vacunas basadas en genes, pueden estimular potentes respuestas inmunes, tumorales y celulares, y los vectores víricos, pueden constituir una estrategia efectiva para ambos, el suministro de
35 genes que codifican antígenos, y la facilitación y mejora de la presentación del antígeno. Con objeto de utilizarse como un portador o soporte de vacuna, el vector vírico ideal, debe ser seguro y facilitar una presentación eficiente de los antígenos patogénicos específicos al sistema inmune. De una forma adicional, el sistema del vector, debe cumplir con los criterios los cuales faciliten su producción en una base a gran escala. Así, de este modo, han surgido algunos vectores de vacunas víricas, hasta la fecha, teniendo, cada una de ellas, unas ventajas y unos límites
40 relativos, en dependencia de la aplicación propuesta (para una revisión de las vacunas víricas recombinantes, véase, a dicho efecto, por ejemplo, Harrop and Carroll, 2006, Front Biosci., 11, 804 - 817 ; Yokoyama et al., 1997, J Vet Med Sci.,59, 311 – 322.

Como continuación de la observación, en los tempranos años 1990, en cuanto al hecho consistente en que, los
45 vectores de plásmidos de DNA, podían transferir directamente células animales in vivo, se han llevado también a cabo unos significativos esfuerzos de investigación, con objeto de desarrollar las técnicas de vacunación, basadas en el uso de los plásmidos de DNA, para inducir una respuesta inmune, mediante la introducción directa, en los animales, de DNA, el cual codifica para los antígenos. Tales tipos de técnicas, a las cuales se les hace referencia, de una forma general, como vacunación con DNA, se han venido utilizando, en la actualidad, para provocar
50 respuestas inmunes protectoras, en un gran número de modelos de enfermedades. Para una revisión de las vacunas con DNA, véase Reyes - Sandoval y Ertl, 2001 (Current Molecular Medicine, - Medicina Molecular Actual, - 1, 217 - 243).

Un problema general, en el sector de las vacunas, no obstante, ha sido el consistente en la identificación de un
55 medio para inducir una respuesta inmune lo suficientemente fuerte en los individuos vacunados, como para protegerlos y / o tratarlos contra la infección y la enfermedad y, así, por lo tanto, para prolongar la supervivencia de los pacientes los cuales tengan una enfermedad fatal, tal como, por ejemplo, un cáncer.

Así, por lo tanto, ha habido por ejemplo, unos importantes esfuerzos, en los años recientes, para descubrir nuevos
60 compuestos de fármacos, los cuales actúen mediante la estimulación de ciertos aspectos clave del sistema inmune, los cuales servirán para incrementar la respuesta inmune inducida por vacunas. La mayoría de estos compuestos, a los cuales se les hace referencia como modificadores de la respuesta inmune (IRMs – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a immune response modifiers] -) o adyuvantes, parecen actuar mediante mecanismos básicos del sistema inmune, vía receptores del tipo Toll (TLRs – [de sus siglas en idioma inglés, correspondiente a
65 Toll – like receptors] -), para inducir la biosíntesis de varias citocinas importantes (tales como, por ejemplo, las

consistentes en los interferones, en las interleucinas, en el factor de necrosis tumoral alfa, etc., véase, por ejemplo, Schiller et al., 2006, Exp Dermatol., 15, 331 - 341). Tales tipos de compuestos, han mostrado estimular una rápida liberación de ciertas células T, células dendríticas, o citocinas derivadas de monolitos / macrófagos, y éstos son también capaces de estimular la función linfocítica, tales como las células B, para segregar anticuerpos, los cuales juegan un importante rol interpretativo en estas actividades antivirales y antitumorales de los compuestos de IRM.

De una forma alternativa, se han propuesto estrategias de vacunación, basándose, muchas de ellas, en un régimen de vacunación de "estímulo primario". En concordancia con estos protocolos de vacunación del tipo "estímulo primario", se procede, en primer lugar, a inducir el sistema inmune, mediante la administración, al paciente, de una composición primaria o cebadora y, a continuación, estimulándolo, mediante la administración de una segunda composición estimulante, (véase, por ejemplo, la patente europea EP 1 411 974 ó la patente estadounidense U S 2003 0 191 076).

De una forma adicional, se ha mostrado, en el contexto del sector de los cuidados o asistencia de la salud, el hecho consistente en que, un tratamiento, puede ser efectivo, únicamente en un grupo específico de pacientes. Es así por lo tanto deseable, el hecho de proporcionar, a los médicos, unas herramientas y unos procedimientos, los cuales puedan capacitar, a éstos, para adaptar unas terapias personalizadas óptimas para el paciente, a saber, para prescribir la terapia correcta al paciente apropiado, en el momento apropiado, con objeto de proporcionar una mayor tasa de éxito del tratamiento, con objeto de controlar la respuesta al tratamiento, con objeto de incrementar la eficacia y la seguridad del fármaco, con objeto de eliminar el tratamiento innecesario de los pacientes, para los cuales la terapia no es apropiada, con objeto de ahorrar la toxicidad innecesaria del paciente y los efectos secundarios, con objeto de reducir el coste para los pacientes y para las aseguradoras, de una medicación inefectiva, innecesaria o peligrosa, y con objeto de mejorar la calidad de vida del paciente, de una forma eventual, convirtiendo al cáncer en una enfermedad controlada, con ensayos de seguimiento, de la forma que sea apropiada.

En este sentido, la literatura, propone varias herramientas y procedimientos, tales como, por ejemplo:

- La farmacogenética, la cual consistente en el estudio de la repuesta individual a los fármacos, como una función de las diferencias genéticas. Esta respuesta, se refiere al hecho de cómo funciona un fármaco en un determinado individuo, en cómo se metaboliza éste, en su toxicidad y en sus requerimientos de dosificación. Mediante el proyecto del genoma humano, la farmacogenética, se ha extendido a la farmacogenómica. La farmacogenómica, va más allá de la farmacogenética, mediante el potencial para encontrar las aplicaciones o usos a partir del descubrimiento y del desarrollo, del descubrimiento y de la validación pretendidos como objetivos, y de los ensayos clínicos;

- La metabolómica, puede también aplicarse en el sector de la medicina predictiva. De una forma distinta a lo que se sucede con la farmacogenética, la cual se limita a los factores genéticos, la fármaco-metabolómica, es capaz de predecir la respuesta de un individuo a un fármaco, en base a, no únicamente a los factores genéticos, sino también, a los factores no genéticos, tales como los consistentes en otros fármacos en el cuerpo del paciente, el estado de salud actual del paciente, etc.

- El rol interpretativo de los biomarcadores, se está convirtiendo de una forma incrementante en importante, en el desarrollo clínico de la terapéutica. Un biomarcador puede ser un indicador de procesos biológicos normales, de procesos de enfermedades, o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Su rol interpretativo, abarca una gama que va desde la estratificación de la población de pacientes, en cuanto a lo referente a ayudar a identificar a los individuos que responden con respecto a los individuos que no responden, con objeto de determinar la eficacia de la terapéutica. Los biomarcadores, pueden ser una valiosa herramienta para tomar unas mejores decisiones, las cuales reduzcan el coste del desarrollo de los fármacos, y que permita unas terapias para alcanzar de una forma más rápida, la población de pacientes más apropiada.

La presente invención, proporciona materiales y procedimientos para predecir la eficacia de un tratamiento el cual involucra la administración, a un paciente, de una composición inmunogénica (a saber, un tratamiento de inmunoterapia), mediante la utilización de marcadores biológicos (biomarcadores), los cuales se hayan determinado como siendo una signatura substancialmente fiable, la cual se correlacione con el resultado clínico deseado. Los biomarcadores, se encuentran presentes en las muestras biológicas obtenidas de un paciente, previamente al tratamiento mediante la citada composición inmunogénica. La capacidad para predecir el resultado clínico de un tratamiento, antes del inicio de éste, capacitará, a los médicos y a los pacientes, a identificar la terapia inefectiva, a tomar decisiones sobre informaciones participativas concernientes al curso del tratamiento, incluyendo las decisiones de abandonar la terapia o de permitir una implementación de una terapia alternativa.

El solicitante, ha identificado ahora una nueva herramienta y estrategia de vacunación. De una forma más específica, la presente invención, se refiere al uso del factor de relación interleucina 10 / interferón-gama (IL 10 / IFN γ), como un biomarcador para predecir el hecho de si un paciente es susceptible o no es susceptible de desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune, mediante la administración de una composición inmunogénica. De una forma alternativa, el factor de relación interferón gama / interleucina 10)

(IFN γ / IL 10), puede utilizarse como un biomarcador en concordancia con la presente invención, pero, en este caso, deben adaptarse las conclusiones.

5 Van den Boogaardt et al, 2006 (Transplantation, 82, 844 - 848), han mostrado el hecho de que, el factor de relación interferón-gamma / interleucina 10 (IFN γ / IL10), es una valiosa herramienta para discriminar entre paciente los cuales no tienen rechazo, y los pacientes que tienen rechazo, para los trasplantes renales.

10 Jamal et al., 2007, (Tuberculosis, 87, 279 - 287), han mostrado el hecho de que, en la tuberculosis pulmonar y en la tuberculosis extrapulmonar, existe una relación directa, entre el factor de relación de interferón-gamma / interleucina 10 (IFN γ / IL 10) y el grado de gravedad de la enfermedad.

15 De una forma similar, Gomes-Silva et al, 2007, (Clinical and Experimental Immunology, 149, 440 - 444), indican el hecho de que, un elevado IFN γ y una reducida IL 10, se encuentran asociadas con la gravedad de la leishmaniasis de la mucosa.

La patente estadounidense U S 2005 / 014 734, describe procedimientos para modular los niveles de IL - 10, en un sujeto, después de la administración de DHEA.

20 Hayney et al. (Pharmacotherapy 23 (2003), 431 - 435), describe el hecho de que, después de la inmunización con hepatitis A inactivada, puede observarse una estimulación de la producción del IFN γ y de la IL-10, en los individuos evaluados.

La presente invención, se refiere a la formas de presentación, tal y como éstas se exponen en las reivindicaciones. Así, de esta forma, la presente invención, se refiere a:

25 1. Un procedimiento ex-vivo, para analizar, mediante test de ensayo, el hecho de si, un paciente el cual está afectado de cáncer y que se está tratando con un agente quimioterapéutico, responderá, terapéuticamente, a un procedimiento de tratamiento, el cual comprende la administración de una composición inmunogénica, en donde, el procedimiento de ensayo, comprende las etapas de:

30 medir los niveles de IL 10 y de IFN γ , en una muestra biológica, obtenida del citado paciente;

calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ ;

35 comparar el citado factor de relación IL 10 / IFN γ , con un nivel umbral, en donde, un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , indica el hecho de que, el paciente, desarrollará una respuesta profiláctica o terapéutica, hacia la composición inmunogénica, correspondiendo, un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , a un valor inferior a 3,7,

40 y en donde, la composición inmunogénica, comprende o expresa la totalidad o una parte de un antígeno específico de un tumor, o relacionado con un tumor.

2. El procedimiento, según el punto 1, en donde, el citado factor de relación IL 10 / IFN γ , se determina mediante la utilización de anticuerpos específicos para la IL 10 y el IFN γ , respectivamente.

45 3. El procedimiento, según el punto 1 ó el punto 2, en donde, la citada muestra biológica, se selecciona de entre el grupo consistente en una muestra de sangre total, de plasma o de suero.

50 4. El procedimiento, según uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en donde, la citada composición inmunogénica, contiene por lo menos un vector recombinante, el cual expresa, in vivo, la totalidad o una parte de por lo menos una secuencia de nucleótidos heteróloga, la cual codifica al citado antígeno específico de un tumor o relacionado con un tumor.

5. El procedimiento, según el punto 4, en donde, el citado vector recombinante, es un vector vírico.

55 6. El procedimiento, según el punto 5, en donde, el citado vector vírico, es competente para la replicación.

7. El procedimiento, según el punto 5, en donde, el citado vector vírico, es deficiente para la replicación.

60 8. El procedimiento, según uno cualquiera de los puntos 5 a 7, en donde, el citado vector vírico, es un vector adenovírico.

9. El procedimiento, según uno cualquiera de los puntos 5 a 7, en donde, el citado vector vírico, es un vector de vaccinia.

10. El procedimiento, según uno cualquiera de los punto 5 a 7, en donde, el citado vector vírico, es un vector de MVA.

5 11. El uso del factor de relación IL 10 / IFN γ , como un biomarcador para predecir el hecho de si, un paciente, el cual tiene un cáncer, y que se está tratando con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no, de desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, mediante la administración de una composición inmunogénica, en donde, la citada composición inmunogénica, comprende o expresa la totalidad o una parte de un antígeno específico de un tumor o relacionado con un tumor.

10 Se describe así mismo, también, un procedimiento para tratar un paciente afectado de cáncer, el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, mediante la administración de una composición inmunogénica, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, el citado paciente afectado de cáncer, se selecciona de entre una población de pacientes, los cuales tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

15 Así, de este modo, se describe un procedimiento para tratar a un paciente afectado de cáncer, el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

20 - la selección de un paciente, en una población de pacientes, compuesta por pacientes los cuales tengan un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba,

- la administración, al citado paciente seleccionado, de la citada composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

25 Se describe así mismo, también, un procedimiento para predecir el hecho de si, un paciente afectado de cáncer, el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no, de desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune, mediante la administración, de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, comprendiendo, el citado procedimiento, las etapas de:

30 - la obtención de una muestra de sangre, del paciente;

35 - la medición de los niveles de IL 10 y de IFN γ , en la citada muestra de sangre, y

- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , en donde, un bajo nivel del factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, indica la predicción de que, el paciente, tendrá una susceptibilidad incrementada para desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune.

40 Se describe así mismo, también, un procedimiento para seleccionar un paciente afectado de cáncer, el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, es susceptible de desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune, mediante la administración, de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, comprendiendo, el citado procedimiento, las etapas de:

45 - la obtención de una muestra de sangre, del paciente;

- la medición de los niveles de IL 10 y de IFN γ , en la citada muestra de sangre, y

50 - calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , en donde, un bajo nivel del factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, indica el hecho de que, el paciente, tiene una susceptibilidad incrementada para desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune.

55 Se describe así mismo, también, un procedimiento para predecir el hecho de si, un paciente afectado de cáncer, el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no, de responder positivamente, a un tratamiento el cual comprende la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, comprendiendo, el citado procedimiento, las etapas de:

60 - la obtención de una muestra de sangre, del paciente;

- la medición de los niveles de IL 10 y de IFN γ , en la citada muestra de sangre, y

65 - calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , en donde, un bajo nivel del factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, indica la predicción de que, el paciente, tendrá una susceptibilidad

incrementada para desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune.

Se describe así mismo, también, un procedimiento para seleccionar un paciente afectado de cáncer, el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, el cual es susceptible de responder positivamente, a un tratamiento el cual comprenda la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, comprendiendo, el citado procedimiento, las etapas de:

- la obtención de una muestra de sangre, del paciente;

- la medición de los niveles de IL 10 y de IFN γ , en la citada muestra, y

- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , en donde, un bajo nivel del factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, indica el hecho de que, el paciente, tiene una susceptibilidad incrementada para desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune.

Se describe así mismo, también, un procedimiento ex-vivo tratamiento, el cual comprende la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, en donde, el citado procedimiento, comprende las etapas de medir los niveles de IL 10 y de IFN γ , en una muestra biológica, de una forma especial, en una muestra biológica procedente de un paciente afectado de cáncer, de calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , en donde, un bajo nivel del factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, indica el hecho de que, el paciente, desarrollará una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma particular, una respuesta inmune, hacia la composición inmunogénica.

Se da a conocer, así mismo, también, un procedimiento para inducir una respuesta inmune (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, en donde, el citado paciente, se selecciona de entre una población de pacientes, compuesta de pacientes los cuales tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Se da también a conocer, así mismo, también, de una forma adicional, un procedimiento para inducir una respuesta inmune a por lo menos un antígeno específico de un tumor o relacionado con un tumor (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, en donde, el citado paciente, se selecciona de entre una población de pacientes, compuesta de pacientes los cuales tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Se da también a conocer, así mismo, también, un procedimiento para inducir una respuesta inmune (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, en donde, el citado paciente, se selecciona de entre una población de pacientes, compuesta de pacientes los cuales tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y en donde, la citada respuesta inmune establecida, es una respuesta inmune innata. La respuesta inmune innata, es una defensa inmune inicial, del cuerpo, contra patógenos, y ésta se produce mediante una variedad de células, incluyendo a las células que presentan antígenos, o "APCs" (APCs, de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a antigen-presenting cells). Estas células, expresan a los receptores de superficie y citoplásmicos, los cuales reconocen a las moléculas de origen foráneo (tales como, por ejemplo, los ácidos nucleicos bacterianos y víricos, las proteínas, los hidratos de carbono). Al detectar estas señales, las células dendríticas y los macrófagos, producen una respuesta defensiva, la cual incluye la liberación de citocinas (incluyendo a los interferones, al TNF-alfa y a la IL-12), y de quimiocinas, la cuales captan o atraen a las células dendríticas, a los macrófagos, a las células NK, y a los granulocitos, al sitio objetivado como diana. La respuesta inmune innata, confiere así, de este modo, una protección no específica, mientras el cuerpo genera la respuesta adaptiva.

El procedimiento descrito, se trata así, de este modo, de un procedimiento para inducir una respuesta inmune (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la selección de un paciente, en una población de pacientes, compuesta por pacientes los cuales tengan un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba,

- la administración, al citado paciente seleccionado, de la citada composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico.

Se describe, de una forma adicional, un procedimiento para inducir una respuesta inmune a por lo menos un antígeno de un tumor específico o relacionado con un tumor (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la selección de un paciente, en una población de pacientes, compuesta por pacientes los cuales tengan un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba,

- la administración, al citado paciente seleccionado, de la citada composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico.

Se describe así mismo, también, un procedimiento para inducir una respuesta inmune (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, en donde, la citada respuesta inmune incrementada, es una respuesta inmune innata, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la selección de un paciente, en una población de pacientes, compuesta por pacientes los cuales tengan un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba,

- la administración, al citado paciente seleccionado, de la citada composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico.

Se describe así mismo, también, un procedimiento para inducir una respuesta inmune (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la medición, en el paciente, de los niveles de IL 10 y de IFN γ ,

- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , y

- la administración, al paciente, de la citada composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, si el citado paciente, tiene un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Se describe así mismo, también, un procedimiento para inducir una respuesta inmune, a por lo menos un antígeno específico de un tumor o relacionado con un tumor (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la medición, en el paciente, de los niveles de IL 10 y de IFN γ ,

- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , y

- la administración, al paciente, de la citada composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, si el citado paciente, tiene un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Se describe así mismo, también, un procedimiento para inducir una respuesta inmune (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, en donde, la citada respuesta inmune, es una respuesta inmune innata, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la medición, en el paciente, de los niveles de IL 10 y de IFN γ ,

- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , y

- la administración, al paciente, de la citada composición inmunogénica, de la forma la cual se define anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, si el citado paciente, tiene un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Tal y como se utiliza aquí, en la totalidad de este documento de solicitud de patente, los términos “un” y “una”, se utilizan en sentido de que, éstos, significan, “por lo menos uno” o “por lo menos una”, “por lo menos un primer” o “por lo menos una primera”, “uno o más”, o “una o más”, o “una pluralidad” de de los compuestos o de las etapas referenciadas, a menos de que, en el contexto, se indique dicte de otro modo. Así, por ejemplo, el término “una célula”, incluye a una pluralidad de células, incluyendo a una mezcla de éstas. De una forma más específica, las frases “por lo menos uno” o “por lo menos una”, y “uno o más” o “una o más”, significa un número, el cual es uno o mayor de uno (o una o mayor de una), con una especial preferencia para uno, dos o tres.

El término “y / o”, dondequiera que éste se utilice, aquí, en este documento de solicitud de patente, incluye a los significados “y”, “o” y “la totalidad” (o todos, o todas) de cualquier otra combinación de los elementos conectados mediante dichos término.

El término “alrededor de” o “aproximadamente”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa dentro de un porcentaje del 20 %, de una forma preferible, dentro de un porcentaje del 10 %, y de una forma más preferible, dentro de un porcentaje del 5 %. A efectos de clarificación, cabe añadir el hecho de que, al expresar “aproximadamente x”, se incluye el valor específico de x.

Los términos “paciente”, “sujeto”, se refieren a un vertebrado, refiriéndose éstos, de una forma particular, a un miembro de la especie correspondiente a los mamíferos, y éstos incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los animales domésticos o de compañía, a los animales que ejercen deporte, y a los primates, incluyendo a los humanos.

Tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de paciente, el término “tratamiento” o “tratar”, abarca a la profilaxis y / o a la terapia. De una forma correspondientemente en concordancia, las composiciones o procedimientos inmunogénicos descritos, no se limitan a las aplicaciones terapéuticas, y éstos pueden utilizarse en las correspondientes a la profilaxis. Esto viene cubierto aquí, en este documento, mediante el término “para desarrollar una respuesta inmune profiláctica o terapéutica. El término “profilaxis”, no se limita a prevenir enfermedades inmediatas (tales como, por ejemplo, las enfermedades infecciosas), sino que, éste, abarca adicionalmente, además, a las consecuencias a largo plazo de estas infecciones, tales como las consistentes en la cirrosis y o el cáncer.

Una “cantidad efectiva” ó una “cantidad suficiente”, de un compuesto activo, es una cantidad suficiente para producir unos resultados beneficiosos o deseados, incluyendo a los resultados clínicos. Una cantidad efectiva, puede administrarse en una o en más administraciones. Una “cantidad terapéuticamente efectiva”, es una cantidad para producir unos resultados terapéuticamente efectivos, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al alivio de uno o de más síntomas asociados con una infección vírica, sí como también, a la prevención de enfermedades (tal como, por ejemplo, la prevención de asociación de uno o de más síntomas de la infección).

Los términos “un paciente seleccionado en una población de pacientes, los cuales tienen un reducido factor de relación IL 10 / IFN γ ” o “un paciente seleccionado de entre una población de pacientes, los cuales tienen un reducido factor de relación IL 10 / IFN γ ”, debe entenderse como pretendiendo significar un paciente, para el cual, los niveles de interleucina 10 y de interferón gama, se han medido de una forma correspondientemente en concordancia con la forma la cual se da a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, y el cual tiene un factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba. Cuando el número de pacientes sometidos a test de ensayo, es de aproximadamente 1, entonces, los citados pacientes, forman una población de pacientes.

En concordancia con formas especiales de presentación, en concordancia con la presente invención, los términos “un paciente, responderá terapéuticamente” o “un paciente, responderá positivamente a un tratamiento”, significa el hecho de que, el citado paciente, tiene una tasa de supervivencia incrementada (véase, a dicho efecto, la sección de los ejemplos).

El procedimiento de la presente invención, comprende una etapa inicial consistente en medir los niveles de interleucina 10 y de interferón-10, en muestras biológicas procedentes de un paciente, antes de la administración de la composición inmunogénica.

En concordancia con la presente invención, se procede a medir los niveles de interleucina 10 y de interferón gama, un una muestra biológica obtenida de un paciente. Las muestras biológicas, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las muestras de sangre y a otras muestras de líquidos de origen biológico, a las muestras de tejidos sólidos, tales como las consistentes en un espécimen de biopsia. En una forma preferida de presentación, en concordancia con la presente invención, la muestra biológica, es sangre, plasma o suero, en cuyo caso, la obtención de muestras, de un paciente, es un procedimiento relativamente sencillo y no invasivo. Los procedimientos para la obtención de sangre o de suero, es relativamente sencillo y no invasivo. Los procedimientos para la obtención de suero, se conocen bien, en el arte especializado de la técnica y, así, por lo tanto, éstos no forman parte de la presente invención.

De una forma adicional, se conocen numerosos procedimientos para llevar a cabo la detección y la cuantificación de polipéptidos, incluyendo a los biomarcadores instantáneos. Tales tipos de procedimientos, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los procedimientos los cuales se basan en anticuerpos. Los procedimientos particulares para la detección y la cuantificación de biomarcadores, no son importantes, para la presente invención. Así, por ejemplo, los materiales y los procedimientos de la presente invención, pueden utilizarse mediante una tecnología del tipo Luminex (Luminex Corporation, Austin, Tex.) o bien, mediante ensayos de inmunoabsorción unidos a enzimas (ELISA – [de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a enzyme-linked immunoabsorbant assays] -), encontrándose comercialmente disponibles, en el mercado, un gran número de equipos, a modo de “kits” de ensayo, para llevar a cabo los ensayos ELISA, tales como, por ejemplo, los kits de ensayo fabricados por lo firma CliniScience, Diaclone, Biosource).

En concordancia con una forma de presentación de la presente invención, los niveles de interleucina 10 y de interferón gama, se determina mediante el uso de anticuerpos.

En concordancia con una forma específica de presentación de la presente invención, el (los) citado(s) anticuerpo(s), es (son) específicos para la IL 10 y para el INF γ .

En concordancia con una forma específica de presentación de la presente invención, los citados anticuerpos, son anticuerpos monoclonales.

En concordancia con una forma específica de presentación de la presente invención, los citados anticuerpos, se encuentran marcados, por ejemplo, mediante fluorescencia, mediante radiomarcadores, mediante enzimas, mediante biotina, o mediante cualesquiera otros procedimientos los cuales estén diseñados para convertir las células en células marcadas, mediante los citados anticuerpos los cuales son susceptibles de poderse detectar. Estas técnicas, se utilizan ampliamente, y éstas so conocidas, en el arte especializado de la técnica.

En aspectos relacionados, el procedimiento, incluye la determinación de los niveles de interleucina 10 y de interferón gama, en un paciente, previamente a la administración de una composición inmunogénica, al paciente, calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ ; comparar el citado factor de relación con el valor de corte; y predecir la eficacia del tratamiento de inmunoterapia, basado en los niveles del factor de relación IL 10 / IFN γ , en comparación con el valor de corte.

El citado valor de corte, es 3.7. Así, de este modo, el “bajo factor de relación IL 10 / IFN γ ”, en concordancia con la presente invención, es el consistente en diseñar factores de relación IL 10 / IFN γ , los cuales sean inferiores a un valor de 3.7. En concordancia con una forma preferida de presentación, en concordancia con la presente invención, los niveles de interleucina 10 y de interferón gama, se miden mediante un ensayo de inmunoabsorción unido a enzimas (ELISA), mediante un análisis Luminex®, mediante sistemas del tipo “lab-on-chip” (laboratorio en un chip), mediante un ensayo radioinmune, o mediante otros sistemas basados en un reconocimiento molecular de la IL10 y del IFN γ , mediante la utilización de anticuerpos o de otras moléculas específicas.

Tal y como se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, los términos “composición inumnogénica”, “composición vacunal”, “vacuna”, o términos similares, se pueden utilizar de una forma intercambiable, y éstos pretenden significar un agente el cual es apropiado para estimular / inducir / incrementar el sistema inmune de un paciente, para mejorar una condición existente, tal como, por ejemplo, para mejorar la tasa de supervivencia, o para proteger contra los daños futuros o las infecciones futura, o para reducirlos (incluyendo a las infecciones víricas, a las infecciones bacterianas, y a las infecciones parasíticas), tales como, por ejemplo, una pequeña proliferación de células tumorales o una reducida tasa de supervivencia, una pequeña replicación o expansión de patógenos, en un paciente, o unos síntomas reducidos no deseables, detectables, asociados con una condición, o para aumentar la tasa de supervivencia. Dicha composición inmunogénica, contiene por lo menos un antígeno específico de un tumor, ó un antígeno relacionado con un tumor y / o (ii) por lo menos un vector recombinante, el cual exprese, in vivo, la totalidad o una parte de por lo menos una secuencia de nucleótidos heteróloga, de una forma especial, un secuencia de nucleótidos heteróloga, la cual codifique a la totalidad o una parte de un antígeno específico de un tumor, o un antígeno relacionado con un tumor. En concordancia con una forma alternativa de presentación, en concordancia con la presente invención, la composición inumnogénica, comprende, de una forma adicional (iii) por lo menos un modificador de la respuesta inmune, en combinación con (i) y / o (ii). Los ejemplos de tales tipos de modificadores de la respuesta inmune (IRMs), incluyen a los oligonucleótidos CpG (véase, a dicho efecto, por ejemplo, la patente estadounidense U S 6. 194. 388; la patente estadounidense U S 2006 094 683; y la patente internacional WO 2004 039 829), a los lipopolisacáridos, a los complejos de los ácidos poliinosínico : plicitidílico (véase, a dicho efecto, Kadowaki, et al., 2001, J. Immunol. 166, 2291 – 225), y polipéptidos y proteínas las cuales se conoce como siendo inductoras de la producción de citocinas, a partir de células dendríticas y / o monolitos / macrófagos. Otros ejemplos de tales tipos de modificadores de respuestas inmunes (IRMs), son la moléculas orgánicas pequeñas, tales como las consistentes en las imidazoquiolinaminas, las imidazopiridinaminas, la cicloalquilimidazopiridinas condensadas, las imidazonafatiridinas, las oxazoloquinolinaminas, las tiazoloquinolinaminas, y las imidazoquinolinaminas puenteadas en 1,2 (véase, a dicho efecto, por ejemplo, la patente estadounidense U S 4. 689. 338; la patente estadounidense U S 5. 389. 640; la patente estadounidense U S 6. 110.

929; y la patente estadounidense U S 6. 331. 539. En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la composición inmunogénica, comprende células, las cuales estimulan una respuesta inmune en un paciente, para tratar el cáncer. Dichas células, pueden ser células las cuales presentan un antígeno, tales como las consistentes en las células dendríticas, combinadas con una composición antigénica (tal como, por ejemplo, la composición de del tipo Provenge, desarrollada por la firma Dendreon Corporation), células tumorales (tales como por ejemplo, GVAX, desarrolladas por la firma Cell Genesis), o linfocitos.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término "antígeno", se refiere a cualquier substancia, incluyen un antígeno complejo (tal como, por ejemplo, células tumorales, células infectadas por virus, células dendríticas, etc....), la cual sea capaz de objetivizarse como diana de una respuesta inmune. Un antígeno, puede ser la diana para, por ejemplo, una respuesta inmune mediatizada por células y / o una respuesta inmune tumoral, planteada por un paciente. El término "antígeno", se refiere a la totalidad o a una parte de los antígenos específicos de un tumor o relacionados con un tumor.

Los antígenos específicos de un tumor o relacionados con un tumor, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al carcinoma, al linfoma, al blastoma, al sarcoma, y a la leucemia. De una forma más particular, los ejemplos de tales tipos de cáncer, incluyen al cáncer de mama, al cáncer de próstata, al cáncer de colon, al cáncer de células escamosas, al cáncer de pulmón de células pequeñas, al cáncer de pulmón de células no pequeñas, al cáncer gastrointestinal, al cáncer de páncreas, al glioblastoma, al cáncer cervical, al cáncer de ovarios, al cáncer de hígado, al cáncer de vejiga, al hepatoma, al cáncer colorrectal, al carcinoma endometrial, al carcinoma de las glándula salivares, al cáncer de riñón, al cáncer de hígado, al cáncer de vulva, al cáncer de tiroides, al carcinoma hepático y a varios tipos de cáncer de la cabeza y del cuello, al cáncer renal, al melanoma maligno, al cáncer de laringe, al cáncer de próstata. Los antígenos del cáncer, son antígenos los cuales pueden estimular, de una forma potencial, las respuestas inmunes aparentemente específicas de un tumor. Algunos de estos antígenos, se codifican, si bien, no necesariamente se expresan, mediante células normales. Estos antígenos, pueden caracterizarse, como aquéllos los cuales son normalmente silenciosos (a saber, no se expresan), en células normales, aquéllos los cuales se expresan únicamente en reducidos niveles, o en ciertas fases o etapas de diferenciación, y aquéllos los cuales se expresan temporalmente, tales como los consistentes en los antígenos embrionarios y fetales. Otros antígenos de cáncer, se codifican mediante genes celulares mutantes, tales como los consistentes en los oncogenes (tales como, por ejemplo, el oncogén ras activado), los genes supresores, (tal como, por ejemplo, el p53 mutante), las proteínas de fusión resultantes de las supresiones internas de translocaciones cromosómicas. Todavía otros antígenos de cáncer, puede codificarse mediante genes virales, tales como aquéllos los cuales portan los RNA y de DNA de virus tumores. Algunos ejemplos no limitativos de antígenos específicos de un tumor o relacionados con un tumor, incluyen a al los antígenos consistentes en el MART-1/Melan-A, el gp100, la Dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV), la proteína de unión a la adenosindeaminasa (ADAbp), la ciclofilina b, el antígeno asociado con el de colorrectal (CRC)-C017-1A/GA733, el antígeno carcinoembrionario (CEA) y sus epítopos inmunogénicos CAP-1 y CAP-2, el etv6, el am11, el antígeno específico de la próstata (PSA) y sus epítopos inmunogénicos PSA- 1, PSA-2, y PSA-3, el antígeno membranario específico de la próstata (PSMA), cadena de receptor de las células T / CD3-zeta, a la familia MAGE de antígenos tumorales (tales como por ejemplo, los consistentes en el MAGE-A1, el MAGE-A2, el MAGE-A3, el MAGE-A4, el MAGE-A5, el MAGE-A6, el MAGEA7, el MAGE-A8, el MAGE-A9, el MAGE-A10, el MAGE-A11, el MAGE-A12, el MAGE-Xp2 (MAGE-B2), el MAGE-Xp3 (MAGE-B3), el MAGE-Xp4 (MAGE-B4), el MAGE-C1, el MAGE-C2, el MAGE-C3, el MAGE-C4, el MAGE-C5), la familia GAGE de antígenos tumorales (tales como, por ejemplo, los consistentes en el GAGE-1, el GAGE-2, el GAGE- 3, el GAGE-4, el GAGE-5, el GAGE-6, el GAGE-7, el GAGE-8, el GAGE-9), el BAGE, el RAGE, el LAGE-1, el NAG, el GnT-V, el MUM- 1, el CDK4, la tirosinasa, el p53, la familia de las MUC (tal como, por ejemplo, la MUC-1), el HER2 / neu, el p21ras, el RCAS1, la alfa-fetoproteína, la E-cadherina, la alfa-catenina, la beta-catenina y la gamma-catenina, el p120ctn, el gp100.sup.Pme1117, el PRAME, el NY-ESO-1, el cdc27, la proteína poliposis adenomatosa coli (APC), la fodrina, la Conexina 37, el idiotipo Ig, p15, gp75, los gangliósidos GM2 y GD2, los productos humanos tales como los consistentes en las proteínas del virus del papiloma humano, la familia Smad de los antígenos tumorales, el 1mp-1, el P1A, el antígeno nuclear codificado por EBV(EBNA)-1, la glicógeno fosforilasa cerebral, el SSX-1, el SSX-2 (HOM-MEL-40), el SSX-1, el SSX-4, el SSX-5, el SCP-1 y el CT-7, y el c-erbB-2.

En concordancia con una forma especial de presentación de la presente invención, el citado antígeno, se codifica mediante una secuencia de nucleótidos heteróloga, y éste se expresa in vivo, mediante un vector recombinante.

En concordancia con determinadas variantes de la invención, la composición inmunogénica, contiene por lo menos dos antígenos, o una secuencia de nucleótidos heteróloga, la cual codifique a por lo menos dos antígenos, o por lo menos dos secuencias de nucleótidos heterólogas, las cuales codifiquen a por lo menos dos antígenos, o cualquier combinación de entre éstos.

En concordancia con otras forma especial y preferida de presentación, en concordancia con la presente invención, la citada secuencia de nucleótidos heteróloga de la presente invención, codifica a la totalidad o a una parte de del antígeno MUC 1, o a derivados de éste.

En caso necesario, la molécula de ácido nucleico, la cual se utiliza en la presente invención, puede optimizarse con objeto de que ésta proporcione un alto nivel de expresión del antígeno objetivado como diana, de una forma particular, una célula huésped o un organismo, tal como, por ejemplo, una célula huésped humana o un organismo. De una forma típica, la optimización de codón, se lleva a cabo procediendo a reemplazar uno o más codones "nativos", correspondientes a un codón utilizado de una forma infrecuente en la célula huésped mamífera, mediante uno o más codones que codifiquen al mismo aminoácido, el cual se utiliza de una forma más frecuente. Esto puede llevarse a cabo, mediante una mutagénesis convencional o mediante técnicas sintéticas químicas (tales como, por ejemplo, aquéllas las cuales tienen como resultado un ácido nucleico sintético). Es ahora necesario el proceder a reemplazar la totalidad de los codones nativos correspondientes a los codones infrecuentemente utilizados, debido al hecho de que puede conseguirse una expresión incrementada, incluso mediante un reemplazo parcial. De una forma adicional, pueden efectuarse algunas desviaciones de la adherencia estricta al uso de un codón optimizado, con objeto de acomodar la introducción del sitio o sitios de restricción.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término "vector recombinante", se refiere tanto a vectores víricos como a vectores no víricos incluyendo a los vectores cromosómicos (tales como, por ejemplo, un vector episomal), multicopia e integrantes (a saber, para ser incorporados en los cromosomas huésped). Son particularmente importantes, en el contexto de la presente invención, los vectores para su uso en la terapia genética (a saber, los vectores los cuales son capaces de proporcionar un ácido nucleico a un organismo huésped), así como también, los vectores de expresión para su uso en varios sistemas de expresión. Los vectores no víricos, incluye a los plásmidos, tales como los consistentes en pREP4, el pCEP4 (de la firma Invitrogene), el pCI (de la firma Promega), el pCDM8 (Seed, 1987, Nature 329, 840), el pVAX, y el pgWiz (de la firma Gene Therapy System Inc; Himoudi et al., 2001, J. Virol. 76 12735 – 12746). Los vectores víricos apropiados, pueden derivarse de una gran variedad de diferentes virus (tales como, por ejemplo, los consistentes en los retrovirus, los adenovirus, los AAV, los poxvirus, el virus del herpes, el virus del sarampión, el virus espumoso, y por el estilo). Tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término "vector vírico", abarca al DNA / RNA del vector, así como también a las partículas víricas generadas por éste. Los vectores víricos, pueden ser competentes para la replicación, o éstos pueden encontrarse genéticamente discapacitados, de tal forma que éstos sean defectuosos para la replicación o que se encuentren discapacitados para la replicación. El término "competente para la replicación", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, abarca a los vectores víricos selectivos para la replicación, y los vectores víricos condicionalmente replicantes, los cuales se diseñan para replicar de una forma mejor, o de una forma selectiva, en células huéspedes específicas (tales como, por ejemplo, las consistentes en las células tumorales).

En un aspecto, el vector recombinante, el cual se utiliza en la presente invención, es un vector adenovírico recombinante (para una revisión, véase "Adenoviral vectors for gene therapy", – Vectores adenovíricos para la terapia genética -, 2002, Ed. D. Curiel y J. Douglas, Academic Press). Éste puede derivarse de una gran variedad de fuentes humanas o animales y puede emplearse cualquier serotipo procedente de los serotipos de adenovirus 1 a 51. Se prefieren, de una forma particular, los adenovirus 2, 5, 6, 11, 24 y 35. Tales tipos de adenovirus, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, de procedencia de la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, Md.), y han sido el paciente de numerosas publicaciones en las cuales se describe su secuencia, su organización y los procedimientos de producción, capacitando a la persona experta en el arte especializado de la técnica, aplicarlas (véase, a dicho efecto, por ejemplo, las patentes estadounidenses U S 6. 133. 028; U S 6. 110. 735; las patentes internacionales WO 02 / 40 665; WO 00 / 50 573; la patente europea EP 1 016 711; Vogels et al., 2003, J. Virol. 77, 8263 - 8271).

El vector adenovírico el cual se utiliza en la presente invención puede ser competente para la replicación. Se encuentran disponibles numerosos ejemplos de vectores adenovíricos competentes para la replicación, para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (véase, a dicho efecto, por ejemplo, Hernandez-Alcoceba et al., 2000, Human Gene Ther. 11, 2009 - 2024; Nemunaitis et al., 2001, Gene Ther. 8, 746 - 759; Alemany et al., 2000, Nature Biotechnology 18, 723 - 727). Así, por ejemplo, éstos pueden diseñarse a partir de un genoma de adenovirus del tipo silvestre, mediante la supresión en el dominio CR2 de A1A (véase, a dicho efecto, por ejemplo, la patente internacional WO 00 / 24 408) y / o mediante el reemplazo del A1 nativo y / o los promotores E4, mediante tejido, promotores específicos del estatus tumoral o celular, (véase, a dicho efecto, por ejemplo, la patente estadounidense U S 5. 998. 205, la patente internacional WO 99 / 25 860, la patente estadounidense U S 5. 698. 443, la patente internacional WO 00 / 96 355, la patente internacional WO 00 / 15 820 y la patente internacional WO 01 / 36 650).

De una forma alternativa, el vector adenovírico el cual se utiliza en la presente invención, es defectuoso para la replicación (véase, a dicho efecto, por ejemplo, la patente internacional WO 94 / 28 152; Lusky et al., 1998, J. Virol 72, 2022 - 2032). Los vectores adenovíricos defectuosos para la replicación, son E1-defectuosos (véase, a dicho efecto, por ejemplo, las patentes estadounidenses U S 6. 136. 594 y U S 6. 013. 638), con una supresión de E1 que se extiende desde aproximadamente las posiciones 459 a la 3328, o desde aproximadamente las posiciones 459 a la 3510 (con referencia a la secuencia del adenovirus humano del tipo dado a conocer en "GeneBank", con el número de acceso M 73260 y en Chroboczek et al., 1992, Virol. 186, 280 - 285). La capacidad de clonación, puede mejorarse adicionalmente, mediante la supresión de la porción o porciones adicional(es) del genoma adenovírico (la

totalidad o una parte de la región E3 esencial o de otras regiones E2, E4 esenciales). La inserción de un ácido nucleico en cualquier localización del vector adenovirico, puede llevarse a cabo mediante recombinación homóloga, según se describe por parte de Chartier et al. (1996, J. Virol. 70, 4805 – 4810).

5 En otro aspecto preferido, en concordancia con la presente invención, el vector el cual se utiliza en la invención, es un vector poxvirico (véase, a dicho efecto, por ejemplo, Cox et al. en "Viruses in Human Gene Therapy", - Virus en la terapia genética humana -, Ed J. M. Hos, Carolina Academic Press). En concordancia con otro aspecto preferido de la presente invención, éste se selecciona de entre el grupo consistente en virus vaccinia, virus vaccinia apropiados, incluyendo, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la cepa Copenhagen (véase, a dicho efecto, Goebel et al., 1990, Virol. 179, 247 - 266 y 517 - 563; Johnson et al., 1993, Virol. 196, 381 - 401), la cepa Wyeth, y el virus altamente atenuado derivado de ésta, incluyendo al MVA (para una revisión, véase Mayr, A., et al., 1975, Infection, - Infección -, 3, 6 - 14) y derivados de ésta (tal como la cepa vaccinia MVA 575 (ECACC V00120707 – patente estadounidense U S 6. 913. 752), NYVAC (véase, a dicho efecto, la patente internacional WO 92 / 15 672 - Tartaglia et al., 1992, Virology, 188, 217 - 232). La determinación de la secuencia completa del genoma de MVA, y la comparación con el genoma VV de Copenhagen, ha permitido la identificación precisa de siete supresiones (I a VII), la cuales acontecen en el genoma de MVA (véase, a dicho efecto, Antoine et al., 1998, Virology 244, 365 - 396), pudiéndose utilizar, cada una de ellas, para insertar el ácido nucleico el cual codifica al antígeno. El vector, puede también obtenerse, así mismo, a partir de otro miembro de los poxviridae, de una forma particular, el consistente en el "fowlpox" o viruela aviar (por ejemplo, TROVAC; véase, a dicho efecto, Paoletti et al, 1995, Dev Biol Stand., 84, 159 - 163); el canarypox (virus de la viruela del canario) (tal como, por ejemplo, ALVAC, WO 95 / 27 780, Paoletti et al, 1995, Dev Biol Stand., 84, 159 - 163); el pigeonpox (viruela de la paloma); el swinepox (viruela porcina) y por el estilo. A título de ejemplo, las personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden referirse a la patente internacional WO 92 15 672 (la cual se incorpora aquí, en este documento de solicitud de patente, a título de referencia), la cual describe la producción de los vectores de expresión basados en poxvirus, capaces de expresar tales tipos de secuencias de nucleótidos heterólogas, de una forma especial, una secuencia nucleótida que codifique al antígeno.

En concordancia con una forma especial de presentación, según la presente invención, el citado virus, puede ser un poxivirus, de una forma especial, un virus vaccinia competente para la replicación. Los ejemplos de estos virus, se proporcionan en la patente internacional WO 95 31 105 (tal como, por ejemplo, los productos JX594, VV TK-GMCSF ó JX963, W TK- VGF- GMCSF), y en las patentes internacionales WO 00 73 479, WO 2009 / 065 547, WO 2009 / 065 546.

La técnica de base para insertar el ácido nucleico y los elementos reguladores asociados los cuales se requieren para la expresión en el genoma poxvirico, se encuentra descrita en numerosos documentos, los cuales son accesibles para aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica (véase, a dicho efecto, Paul et al., 2002, Cancer gene Ther. , Terapia genética para el cáncer -, 9, 470 - 477; Piccini et al., 1987, Methods of Enzymology, - Procedimientos de Enzimología -, 153, 545 - 563 ; las patentes estadounidenses U S 4. 769. 330 ; U S 4. 772. 848 ; U S 4. 603. 112 ; U S 5. 100. 587 y U S 5. 179. 993). De una forma usual, se procede mediante la recombinación homóloga, entre las secuencias que se solapan (a saber, si sitio de inserción deseado) presentes en ambas, en el genoma vírico, y un plásmido que porta el ácido nucleico a insertar.

El ácido nucleico que codifica al antígeno, se inserta, de una forma preferible, en un locus no esencial, del genoma del poxvirus, con objeto de que el poxvirus recombinante permanezca viable e infeccioso. Las regiones no esenciales, son regiones intergénicas no codificantes o cualquier gen, para el cual, la inactivación o la supresión, no perjudique de una forma significativa al crecimiento vírico, a la replicación, o a la infección. Puede contemplarse así mismo, también, la inserción en un locus vírico esencial, con la condición de que, la función defectuosa, se suministre *in trans*, durante la producción de partículas vivas, tal como, por ejemplo, mediante la utilización de una línea celular helper, la cual porte las secuencias complementarias correspondientes a aquella suprimidas en el genoma del poxvirus.

Cuando se utiliza el virus vaccina de Copenhagen, el ácido nucleico que codifica al antígeno, de una forma preferible, se inserta en al gen de la timidina quinasa (tk) (véase, a dicho efecto, Hruby et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci USA 80, 3411 - 3415 ; Weir et al., 1983, J. Virol. 46, 530 - 537). Sin embargo, no obstante, son también apropiados otros sitios de inserción, tales como, por el ejemplo, en el gen la hemaglutinina (véase, a dicho efecto, Guo et al., 1989, J. Virol. 63, 4189 - 4198), en el locus K1L, en el gen u (véase, a dicho efecto, Zhou et al., 1990, J. Gen. Virol. 71, 2185 - 2190), o en el extreme izquierdo del genoma del virus vaccinia, en donde, en la literatura especializada, se han reportado una gran variedad de supresiones espontáneas o diseñadas (véase, a dicho efecto, Altenburger et al., 1989, Archives Virol. 105, 15 - 27 ; Moss et al. 1981, J. Virol. 40, 387 - 395 ; Panicali et al., 1981, J. Virol. 37, 1000 - 1010 ; Perkus et al, 1989, J. Virol. 63, 3829 - 3836 ; Perkus et al, 1990, Virol. 179, 276 - 286 ; Perkus et al, 1991, Virol. 180, 406 - 410).

Cuando se utiliza el MVA, el ácido nucleico que codifica al antígeno, puede insertarse en una cualquiera de las supresiones identificadas I a VII, así como en el locus D4R, pero, la inserción en la supresión II ó III, es la que se

prefiere (véase, a dicho efecto, Meyer et al., 1991, J. Gen. Virol. 72, 1031 - 1038 ; Sutter et al., 1994, Vaccine 12, 1032 - 1040).

5 Cuando se utiliza el virus de la viruela aviar (fowlpox virus), si bien puede considerarse la inserción en el gen de la timidina quinasa, el ácido nucleico que codifica al antígeno, se introduce, de una forma preferible, en la región intergénica situada en los ORFs 7 y 9 (véase, a dicho efecto, por ejemplo, la patente europea EP 314 569 y la patente estadounidense U S 5. 180. 675).

10 En concordancia con una forma especial de presentación, según la presente invención, el citado vector recombinante, es un DNA de un plásmido recombinante o un vector vírico recombinante.

En concordancia con otra forma de presentación, según la presente invención, el citado vector vírico recombinante, es un vector vaccinia recombinante.

15 En concordancia con otra forma especial de presentación, según la presente invención, el citado vector vaccinia recombinante, es un vector MVA recombinante.

De una forma preferible, el ácido nucleico que codifica al antígeno, el cual se utiliza en la presente invención, se encuentra de una forma apropiada para su expresión en una célula huésped o en un organismo huésped, lo cual significa que, la secuencia de ácido nucleico que codifica al antígeno, se encuentra emplazada bajo el control de una o de más secuencias necesarias para su expresión en la célula u organismo huéspedes. Tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término "secuencia reguladora", se refiere a cualquier secuencia la cual permita, contribuya o module la expresión de un ácido nucleico, en una célula huésped dada, incluyendo a la replicación, a la duplicación, a la transcripción, al corte y empalme, a la traducción, y / o al transporte del ácido nucleico o de uno de sus derivados (a saber, el mRNA), en la célula huésped. Se apreciará el hecho, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, de que, la elección las secuencias reguladoras, puede depender de factores tales como los consistentes en la célula huésped, el vector y el nivel de expresión deseado. El ácido nucleico que codifica al antígeno, se encuentra unido, de una forma operativa, a una secuencia de expresión de un gen, el cual dirige la expresión del ácido nucleico del antígeno, en una célula eucariótica. La secuencia de expresión de un gen, es cualquier secuencia de nucleótidos reguladora, tal como una secuencia de un promotor, o de una combinación promotor – mejorador, la cual facilita la transcripción y la traducción eficaces del ácido nucleico del antígeno al cual se encuentra ésta operativamente unida. La secuencia de expresión genética, puede ser, por ejemplo, un promotor mamífero o vírico, tal como el consistente en un promotor constitutivo o inducible. LOs promotores mamíferos constitutivos, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los promotores para los siguientes genes: hipoxantina, fosforilbosis transferasa, (HPRT), adenosina desaminasa, pivalato quinasa, el promotor de b-actina, y otros promotores constitutivos. Los promotores víricos ejemplares, los cuales funcionan de una forma constitutiva en la células eucarióticas, incluyen, por ejemplo, a los promotores de los citomegalovirus (CMV), del virus símico (tal como, por ejemplo, el SV40), al virus del papiloma, al adenovirus, al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), al virus del sarcoma de Rous, al citomegalovirus, a las repeticiones de terminales largas (LTR), y al promotor de la timidina quinasa del virus del herpes simple. Por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, se conocen otros promotores constitutivos. Los promotores inducibles, se expresan en presencia de un agente de inducción. Así, por ejemplo, el promotor de la metalotioneína, se induce, para fomentar la transcripción y la traducción, en presencia de ciertos iones de metales. Por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, se conocen otros promotores inducibles. De una forma general, la secuencia de expresión genética, debe incluir, de forma necesaria, secuencias 5' no transcriptoras, y secuencias 5' no traductoras, la cuales se encuentren involucradas con el inicio de la transcripción y de la traducción, respectivamente, tal como una secuencia de caja TATA, una secuencia de bloqueo, una secuencia CAAT, y por el estilo. De una forma especial, tales tipos de secuencias 5' no transcriptoras, incluirán una región promotora, la cual incluya una secuencia de un promotor, para el control de transcripción del ácido nucleico del antígeno, unido de una forma operable. Las secuencias de expresión de genes, incluyen, de una forma opcional, secuencias mejorantes, o secuencia de un activador aguas arriba, de la forma deseada. Los promotores preferidos, para su uso en un vector poxvírico (véase posteriormente, más abajo), incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los promotores de vaccinia 7.5K, H5R, TK, p28, p11 y K1L, a los promotores quiméricos entre los promotores poxvíricos temprano y tardío, así como a sintéticos, tales como aquéllos los cuales se encuentran descritos en Chakrabarti et al. (1997, Biotechniques 23, 1094 - 1097), Hammond et al. (1997, J. Virological Methods 66, 135 - 138) y Kumar y Boyle (1990, Virology 179, 151 - 158).

60 El promotor, es de una especial importancia y, la presente invención, abarca al uso de los promotores constitutivos, los cuales dirigen o controlan la expresión del ácido nucleico en muchos tipos de células huésped, y aquéllos los cuales dirigen o controlan la expresión de únicamente determinadas células huésped, o como respuesta a eventos específicos o factores exógenos (tales como, por ejemplo, mediante la temperatura, mediante un aditivo nutriente, mediante una hormona u otro ligando). Los promotores apropiados, se encuentran ampliamente descritos en la literatura especializada, y pueden citarse, de una forma específica, promotores víricos tales como los consistentes en los promotores RSV, SV40, CMV y MLP. Los promotores preferidos, para su uso en un vector poxvírico,

incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los promotores de vaccinia 7.5K, H5R, TK, p28, p11 y K1L, a los promotores quiméricos entre los promotores poxvéricos temprano y tardío, así como a los promotores sintéticos, tales como los que se describen en Chakrabarti et al. (1997, Biotechniques 23, 1094 - 1097), Hammond et al. (1997, J. Virological Methods 66, 135 - 138) y Kumar y Boyle (1990, Virology 179, 151 - 158).

5 Aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, apreciarán el hecho de que, los elementos reguladores los cuales controlan la expresión de la molécula de ácido nucleico de la invención, puede comprender, de una forma adicional, elementos adicionales para las apropiadas iniciación, regulación y / o terminación de la transcripción (tal como, por ejemplo, las secuencias de terminación de la transcripción de poliA), transportador de mRNA (tal como, por ejemplo, las secuencias de señales de localización nuclear), procesado (tal como, por ejemplo, señales de corte y empalme), y estabilidad (tal como, por ejemplo, los intrones y las secuencias 5' y 3' no codificantes), traducción (tal como, por ejemplo, las secuencias de péptidos señal, las secuencias de propéptidos, las secuencias líder tripartitas, los sitios de unión de polipéptidos, las secuencias de Shine – Dalgamo, etc.), en la célula huésped u organismo huésped.

15 De una forma alternativa, el vector recombinante el cual se utiliza en la presente invención, puede comprender, de una forma adicional, por lo menos un ácido nucleico que codifica a por lo menos una citocina. Las citocinas apropiadas, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las interleucinas (tales como, por ejemplo, las consistentes en las IL - 2, IL - 7, IL - 15, IL - 18, IL - 21) y a los interferones (tales como por ejemplo, el IFN γ , el INF α), con una especial referencia para la interleucina IL - 2. Cuando la vacuna recombinante de la presente invención, comprende un ácido nucleico el cual expresa una citocina, entonces, el ácido nucleico en cuestión, puede portarse mediante el vector recombinante que codifica a uno o más antígenos, o mediante un vector recombinante independiente, el cual puede ser del mismo origen o de un origen diferente.

25 En concordancia con una forma de presentación mayormente preferida, según la invención, el vector recombinante el cual se utiliza en la presente invención, codifica a la totalidad o a una parte del antígeno MUC1, y a por lo menos una de las citocinas anteriormente citadas, arriba, y de una forma preferible, a una interleucina, especialmente, a la IL 2. De una forma preferible, el vector recombinante, el cual se utiliza en la presente invención, es un MVA, el cual codifica a la totalidad o a una parte del antígeno MUC1, y a por lo menos una de las citocinas anteriormente citadas, arriba, y de una forma preferible, a una interleucina, especialmente, la IL 2.

Las partículas víricas infecciosas, las cuales comprenden el vector vírico anteriormente descrito, arriba, pueden producirse mediante procedimientos de rutina. Un procedimiento ejemplar, comprende las etapas de:

- 35 a. la introducción del vector vírico, en una línea celular apropiada,
- b. el cultivo de la citada célula celular, bajo unas condiciones apropiadas, de tal forma que se capacite la producción de la citada partícula infecciosa vírica,
- 40 c. la recuperación de la partícula vírica infecciosa producida, a partir del cultivo de la citada línea celular, y
- d. de una forma opcional, la purificación de la citada partícula vírica infecciosa recuperada.

45 Las células apropiadas para la propagación de los vectores adenovíricos son, por ejemplo, las células 293, las células PERC6, las células HER96, ó las células las cuales se dan a conocer en la patente universal WO 94 / 28 152, la patente internacional WO 97 / 00 326, y la patente estadounidense U S 6. 127. 175.

50 Las células apropiadas para la propagación de los vectores poxvirus, son las células aviares, y de una forma mayormente preferible, los fibroblastos primarios embrionicos de pollos (CEF), preparados a partir de embriones de pollos obtenidos de huevos fertilizados.

55 Las partículas víricas infecciosas, pueden recuperarse a partir de sobrenadantes de cultivo, o partir de células después de la lisis (tal como, por ejemplo, mediante medios químicos, mediante congelación / descongelación, mediante shock osmótico, mediante shock mecánico, mediante sonicación (exposición a ultrasonidos), y por el estilo). Las partículas víricas, pueden aislarse mediante rondas o series de purificación en placas, y a continuación, purificarse, mediante la utilización de técnicas las cuales son usuales en el arte especializado de la técnica (tales como los consistentes en los métodos de cromatografía, en los métodos de ultracentrifugación sobre gradiente de cloruro de cesio o sobre gradiente de sacarosa).

60 En caso deseado, el procedimiento o el uso para tratar a un paciente afectado de cáncer, de la forma la cual se ha descrito anteriormente, arriba (a saber, mediante la administración de una composición inmunogénica la cual comprenda por lo menos una antígeno), puede llevarse a cabo en los paciente seleccionados, conjuntamente con una o con más modalidades terapéuticas convencionales (tales como, por ejemplo, mediante las técnicas de radiación, de quimioterapia y / o de cirugía). El uso de múltiples enfoques terapéuticos, proporciona el paciente seleccionado, con una intervención de una base más amplia. En una forma de presentación, en concordancia con la

presente invención, al procedimiento o el uso descrito, para tratar a un paciente afectado de cáncer, le puede preceder o bien seguir una radioterapia (tal como, por ejemplo, una radioterapia consistente en una radiación de rayos gamma). Aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, podrán formular fácilmente los protocolos y los parámetros apropiados para una terapia de radiación, los cuales pueden utilizarse (véase, a dicho efecto, por ejemplo, Perez y Brady, 1992, Principles and Practice of Radiation Oncology, - Principios y práctica de la Oncología de Radiación -, 2ª Edición, Jb Lippincott Co; mediante la utilización de las adaptaciones y las modificaciones apropiadas, tal y como resultará fácilmente evidente para aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica). El procedimiento o uso descrito, se encuentra asociado a la quimioterapia con uno o con más fármacos (tal como, por ejemplo, fármacos los cuales se utilizan de una forma convencional para el tratamiento o para la prevención de las infecciones víricas, las condiciones patológicas asociadas con los virus, el cáncer, y por el estilo).

Así, de este modo, se da también a conocer un procedimiento para mejorar el tratamiento de un paciente afectado de cáncer, el cual esté experimentando un tratamiento quimioterapéutico mediante un agente quimioterapéutico, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la selección de un paciente, en una población de pacientes con cáncer, compuesta por pacientes los cuales tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba,

- la administración, a los citados pacientes seleccionados, de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico.

Se da también a conocer, así, de este modo, un procedimiento para mejorar el tratamiento de un paciente afectado de cáncer, el cual esté experimentando un tratamiento quimioterapéutico mediante un agente quimioterapéutico, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la medición, en una muestra biológica (tal como, por ejemplo, una muestra de sangre, de plasma o de suero), procedente de un paciente, de los niveles de IL 10 y de IFN γ ,

- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , y

- la administración, al paciente, de la citada composición inmunogénica de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, si el citado paciente, tiene un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

La administración del citado agente quimioterapéutico, se lleva a cabo previamente a la administración de la citada composición inmunogénica, después de la administración de la citada composición inmunogénica, o de una forma concomitante con la administración de la citada composición inmunogénica.

En concordancia con una forma presentación, según la presente invención, el citado agente quimioterapéutico es el cisplatino y / o la Gemcitabina, o similar.

Se da también a conocer, de una forma adicional, un procedimiento para mejorar la efectividad citotóxica de los fármacos citotóxicos (a saber, el agente quimioterapéutico) o de la radioterapia, el cual comprende el cotratamiento de un paciente seleccionado, de entre una población de pacientes afectados de cáncer, los cuales tiene un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, con una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, el procedimiento o uso el cual se describe, de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, se lleva a cabo en concordancia con una modalidad terapéutica de inducción – refuerzo, la cual comprende la administración secuencial de una o de más composiciones iniciadoras, y de una o más composiciones de refuerzo o estimulantes. De una forma típica, las composiciones iniciadoras o de inducción, utilizan varios vehículos, los cuales comprenden o codifican a por lo menos un dominio antigénico en común. La composición inmunogénica iniciadora, se administra inicialmente al organismo huésped, y la composición inmunogénica de refuerzo o estimulante, se administra subsiguientemente al mismo organismo huésped, después de un período de tiempo variable, el cual puede ir de un día a doce meses. El procedimiento de la presente invención, puede comprender de una a diez administraciones secuenciales de la composición de refuerzo o estimulante. De una forma deseable, los intervalos de inyección, son los correspondientes a un período de tiempo que puede ir de una semana a seis meses. De una forma adicional, las composiciones de iniciación o cebado, o de refuerzo o estímulo, pueden administrarse mediante la misma ruta de administración, o mediante diferentes rutas de administración.

Según una forma especial de presentación, en concordancia con la presente invención, el deseado beneficio clínico, es independiente de una respuesta inmune a la vacuna, susceptible de poderse demostrar.

Según una forma preferida de presentación, en concordancia con la presente invención, el término “cáncer”, se refiere, por ejemplo, a un cáncer de mama, a un cáncer de colon, a un cáncer de riñón, a un cáncer rectal, a un cáncer de pulmón, a un cáncer de cabeza y de cuello, a un cáncer renal, a un melanoma maligno, a un cáncer de laringe, a un cáncer de ovario, a un cáncer cervical, a un cáncer de próstata, a un cáncer de pulmón de células no pequeñas, a cánceres hematológicos, a cánceres gástricos, a un mieloma.

Se da a conocer, de una forma adicional, el uso de una composición inmunogénica, la cual comprende la totalidad o una parte de un antígeno específico de un tumor o relacionado con un tumor, para la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente afectado de cáncer, en una población de pacientes particular, en donde, los pacientes de la citada población, tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Se da también a conocer, el uso de una composición inmunogénica, según se define anteriormente, arriba, para la fabricación de un medicamento, para inducir una respuesta inmune (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente, para tratar el cáncer, en una población de pacientes particular, en donde, los pacientes de la citada población, tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

De una forma adicional, se da también a conocer, el uso de una composición inmunogénica, según se define anteriormente, arriba, para la fabricación de un medicamento, para inducir una respuesta inmune, a por lo menos un antígeno específico de un tumor o relacionado con un tumor (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente, para tratar el cáncer, en una población de pacientes particular, en donde, los pacientes de la citada población, tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Se da también a conocer, el uso de una composición inmunogénica, según se define anteriormente, arriba, para la fabricación de un medicamento, para inducir una respuesta inmune, a una antígeno específico de un tumor o relacionados con un tumor (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente, para tratar el cáncer, en una población de pacientes particular, en donde, los pacientes de la citada población, tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

De una forma adicional, se da también a conocer, el uso de una composición inmunogénica, según se define anteriormente, arriba, para la fabricación de un medicamento, para inducir una respuesta inmune (a saber, la respuesta inmune establecida), en un paciente, para tratar el cáncer, en una población de pacientes particular, en donde, los pacientes de la citada población, tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y en donde, la citada respuesta inmune establecida, es una respuesta inmune innata.

En concordancia con la presente invención, la citada “respuesta inmune establecida”, en la citada población de paciente, está dirigida hacia un antígeno específico de un tumor o relacionado con un tumor. Según una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la citada “respuesta inmune establecida”, en la citada población de pacientes, está dirigida hacia distintos antígenos. Según una forma especial de presentación, en concordancia con la presente invención, la citada “respuesta inmune establecida”, en la citada población de pacientes, está dirigida hacia la totalidad o una parte del antígeno MUC1. Según otra forma especial de presentación, en concordancia con la presente invención, la citada “respuesta inmune establecida”, en la citada población de pacientes, es una respuesta inmune de las células T (linfocitos T) y, de una forma preferible, una respuesta inmune de los CD8+ (linfocitos T citotóxicos). Según otra forma especial de presentación, en concordancia con la presente invención, la citada “respuesta inmune establecida”, en la citada población de pacientes, es una respuesta inmune no específica, o una respuesta inmune a los antígenos asociados con enfermedades, no contenidos en la formulación de la vacuna, o una respuesta inmune a lo antígenos asociados con enfermedades, la cual no es susceptible de poderse medir mediante las técnicas existentes en la actualidad. Según otra forma especial de presentación, en concordancia con la presente invención, la citada “respuesta inmune establecida”, en la citada población de pacientes, es una estimulación de la respuesta inmune, innata.

La capacidad para inducir o para estimular una respuesta inmune, mediante la administración, en un organismo animal o humano, puede evaluarse, bien ya sea in vitro, o bien ya sea in vivo, mediante la utilización de una gran variedad de ensayos, los cuales se encuentran estandarizados, en el arte especializado de la técnica. Para una descripción general de las técnicas las cuales se encuentran disponibles, para evaluar el inicio y la activación de una respuesta inmune, véase, por ejemplo, Coligan et al. (1992 y 1994, Current Protocols in Immunology, Protocolos actuales en la inmunología - ; ed J Wiley & Sons Inc, National Institute of Health – [Instituto Nacional de la Salud] –). Las mediciones de la inmunidad celular, puede llevarse a cabo procediendo a realizar mediciones de los perfiles de las citocinas secretadas, mediante células afectoras activadas, incluyendo a aquéllas derivadas de las células T CD4+ y CD8+ (tal como, por ejemplo, la cuantificación de las células que producen IL 10 ó IFN gamma, mediante EIIspot), mediante el estatus de activación de las células afectoras inmunes (tal como, por ejemplo, ensayos de proliferación de células T, mediante la captación clásica de [³H] timidina), mediante la realización de ensayos para linfocitos T específicos de antígenos, en un paciente sensibilizado (tal como, por ejemplo, la lisis específica de los péptidos, en un ensayo citotóxico), o mediante la detección de células T específicas de antígenos, mediante MHC fluorescente y / o multímeros de péptidos (tal como, por ejemplo,

tetrámeros). La capacidad para estimular una respuesta humoral, puede determinarse mediante la unión de anticuerpos y / o competición en la unión (véase, a dicho efecto, por ejemplo, Harlow, 1989, Antibodies, - Anticuerpos -, Cold Spring Harbor Press). El procedimiento de la presente invención, puede también validarse, de una forma adicional, en modelos animales, enfrentados a un apropiado agente de inducción de un tumor (tal como, por ejemplo, células tumorales murinas, que expresan la MUC1), con objeto de determinar la actividad anti-tumoral, reflejando una inducción o una mejora de una respuesta inmune anti-antígeno.

Así, de este modo, se describe así mismo, también, un procedimiento para aumentar la tasa de supervivencia de un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, según se define anteriormente, arriba, y un agente quimioterapéutico, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la selección de un paciente, en una población de pacientes con cáncer, compuesta por pacientes los cuales tienen un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba,

- la administración, a los citados pacientes seleccionados, de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico.

Se da también a conocer, así, de este modo, un procedimiento para aumentar la tasa de supervivencia de un paciente afectado de cáncer, mediante la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, y de un agente quimioterapéutico, comprendiendo, el citado procedimiento, las siguientes etapas:

- la medición, en el paciente, de los niveles de IL 10 y de IFN γ ,

- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , y

- la administración, al paciente, de la citada composición inmunogénica y del citado agente terapéutico, si el citado paciente, tiene un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Según otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, ésta se refiere al uso del factor de relación IL 10 / IFN γ , como un biomarcador para predecir el hecho de si, un paciente el cual se encuentra afectado de cáncer y el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no lo es, de desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune, mediante la administración, de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

De una forma más específica, la presente invención, se refiere al uso del factor de relación IL 10 / IFN γ , como un biomarcador para predecir el hecho de si, un paciente el cual se encuentra afectado de cáncer y el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no lo es, de desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune, mediante la administración, de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, en donde, un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , indica el hecho de que, el paciente, está pronosticado a tener una susceptibilidad incrementada, para desarrollar una respuesta profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, una respuesta inmune.

En otras palabras, la presente invención, se refiere al uso del factor de relación IL 10 / IFN γ , como un biomarcador para predecir el hecho de si, un paciente el cual se encuentra afectado de cáncer y el cual se esté tratando con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no lo es, de sobrevivir durante un transcurso de tiempo más largo, después de la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, en donde, un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , indica el hecho de que, el paciente, está pronosticado a tener una superior tasa de supervivencia, si se compara con la de los pacientes tratados, los cuales tienen un factor de relación IL 10 / IFN γ más alto.

Así, de este modo, se describe un procedimiento ex-vivo, para predecir el hecho de si, un paciente el cual está afectado de cáncer y que se está tratando con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no lo es, a sobrevivir durante un transcurso de tiempo más largo, después de la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, en donde, el procedimiento de ensayo, comprende la etapa de medir los niveles de IL 10 y de IFN γ , en una muestra biológica (tal como, por ejemplo, una muestra de sangre o una muestra de suero), obtenida del paciente, calculando el factor de relación IL 10 / IFN γ , en donde, un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, indica el hecho de que, el paciente, tendrá una tasa de supervivencia más alta.

Así, de este modo, la presente invención, se refiere al uso del factor de relación IL 10 / IFN γ , como un biomarcador para predecir el hecho de si, un paciente el cual se encuentra afectado de cáncer y el cual esté experimentando un tratamiento quimioterapéutico con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no lo es, de desarrollar una

respuesta profiláctica o una respuesta inmune (tal como, por ejemplo, una supervivencia más prolongada), después de la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba.

Así, de este modo, la presente invención, se refiere al uso del factor de relación IL 10 / IFN γ , como un biomarcador para predecir el hecho de si, un paciente el cual se encuentra afectado de cáncer y el cual esté experimentando un tratamiento quimioterapéutico con un agente quimioterapéutico, es susceptible, o no lo es, de desarrollar una respuesta profiláctica o una respuesta inmune (tal como, por ejemplo, una supervivencia más prolongada), después de la administración de una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, en donde, un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , indica el hecho de que, el paciente, está pronosticado a desarrollar una susceptibilidad incrementada para desarrollar una respuesta inmune profiláctica o terapéutica.

Así, de este modo, se da también a conocer, así mismo, un procedimiento para mejorar el tratamiento de un paciente afectado de cáncer, el cual éste experimentando un tratamiento quimioterapéutico, con un agente quimioterapéutico, comprendiendo, dicho procedimiento, las siguientes etapas:

- la medición, en el paciente, de los niveles de IL 10 y de IFN γ ,

- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ , y

- la administración, al paciente, de la citada composición inmunogénica, de la forma la cual se definido anteriormente, arriba, y de un agente terapéutico, si el citado paciente, tiene un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , en concordancia con la presente invención.

Se describen así mismo, también, equipos a modo de "kits" (a saber, tests de ensayo de acompañamiento), los cuales incluyen componentes y accesorios para practicar los procedimientos los cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente, y los cuales resultarán evidentes, a partir de los ejemplos los cuales se proporcionan aquí, en este documento. El equipo a modo de "kit" de componentes y accesorios, puede incluir reactivos para la recolección o para la medición de los niveles en suero de los niveles de IL 10 y de IFN γ . Tales tipos de reactivos, pueden también incluir anticuerpos. Los equipos a modo de "kits", pueden también incluir, de una forma adicional, equipamiento para la recolección y / o procesado de muestras biológicas. Los equipos a modo de "kits", pueden también contener, de una forma presumible, instrucciones para su uso, así como también valores de corte (véase, a dicho efecto, anteriormente, arriba) y / o instrucciones para su determinación, e instrucciones para interpretar los datos obtenidos a partir de la utilización de los equipos a modo de "kits".

Los citados equipos a modo de "kits" de componentes y accesorios, o equipos a modo de "kits", pueden incluir, de una forma adicional, una composición inmunogénica, de la forma la cual se ha descrito anteriormente, arriba, y / o de la forma la cual se describe en la sección de los Ejemplos, la cual se facilita más abajo, a continuación.

Se dan también a conocer, programas informáticos para ordenadores o computadoras / o algoritmos para éstos, para el control de los ensayos clínicos, de los niveles de IL 10 y de IFN γ , y del factor de relación IL 10 / IFN γ , para la determinación de si, el citado valor de relación, se encuentra por encima o se encuentra por debajo del nivel límite o umbral, y / o recomendaciones sobre tratamientos para mejorar la respuesta inmune de un paciente, a un tratamiento de inmunoterapia. Los programas o algoritmos para ordenadores o computadoras, pueden también proporcionarse con el hardware informático necesario, tal como, por ejemplo, en forma de un equipo a modo de "kit" o aparato, el cual pueda también aceptar muestras biológicas, y medir los niveles relativos de IL 10 y de IFN γ presentes en éstas, y calcular el factor de relación de IL 10 e IFN γ . Los programas informáticos para ordenador o computadora y / o aparato, los cuales se han descrito anteriormente, arriba, pueden también suministrarse, de una forma presumible, para los médicos especialista o para los laboratorios clínicos, con las instrucciones y con los reactivos apropiados, incluyendo anticuerpos.

Se da también a conocer, así mismo, el uso de los niveles de IL 10 y de INF γ , en la generación de un algoritmo, para recomendación de la modificación de un tratamiento, para mejorar la respuesta de un paciente a un tratamiento de inmunoterapia, mediante una composición inmunogénica.

La presente invención, se ha descrito de una forma ilustrativa, y debe entenderse el hecho consistente en que, la terminología la cual se ha utilizado aquí, en este documento de solicitud de patente, pretende pertenecer a la naturaleza de las palabras de la descripción, en lugar de pretender ser una limitación. Obviamente, serán posibles muchas modificaciones y variaciones de la presente invención, a la luz de las enseñanzas proporcionadas anteriormente, arriba. Deberá por lo tanto entenderse el hecho de que, en el ámbito de las reivindicaciones anexas, la invención, puede practicarse de una forma diferente a con respecto a lo que se describe de una forma específica en éstas.

EJEMPLOS

Figura 1: Curvas de supervivencia las cuales describen la inmunoterapia de vacunación, en un cáncer de pulmón: pacientes con un factor de relación IL 10 / IFN γ , en el plasma, \leq ó $>$ 3,7, previamente al tratamiento.

5 - Grupo 1: Vacuna (a saber, composición inmunogénica) + quimioterapia, en pacientes con un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ . Un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , definido como \leq 3,7. 40 pacientes. Tasa media de supervivencia = 21,2 meses.

10 - Grupo 2: Vacuna (a saber, composición inmunogénica) + quimioterapia, en pacientes con un alto factor de relación IL 10 / IFN γ . Un alto factor de relación IL 10 / IFN γ , definido como $>$ 3,7. 21 pacientes. Tasa media de supervivencia = 5,6 meses.

Una diferencia significativa, en un amplio rango: $p = 0,007$

15 O Completo + Censurado.

Figura 2: Curvas de supervivencia las cuales describen la quimioterapia, en un cáncer de pulmón: pacientes con un factor de relación IL 10 / IFN γ , en el plasma, \leq ó $>$ 3,7, previamente al tratamiento.

20 - Grupo 1: Quimioterapia en pacientes con un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ . Un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , definido como \leq 3,7. 57 pacientes. Tasa media de supervivencia = 10,8 meses.

- Grupo 2: Quimioterapia en pacientes con un alto factor de relación IL 10 / IFN γ . Un alto factor de relación IL 10 / IFN γ , definido como $>$ 3,7. 11 pacientes. Tasa media de supervivencia = 8,4 meses.

25 Una diferencia no muy significativa, en un amplio rango: $p = 0,92$

O Completo + Censurado.

30 Entre los pacientes con un factor de relación IL 10 / IFN $\gamma \leq 3,7$, previamente al tratamiento, aquéllos tratados con TG 4010, + quimioterapia, sobrevivieron durante un transcurso de tiempo significativamente más largo (tasa media de supervivencia = 21,2 meses) que lo que sobrevivieron los pacientes tratados con únicamente quimioterapia (tasa media de supervivencia = 10,8 meses) ($p = 0,03$, en un test de ensayo de amplio rango). La tasa media de supervivencia, entre los pacientes, de una forma independiente del factor de relación IL 10 / IFN γ , no es significativamente diferente: 10,7 meses, para los pacientes tratados con TF 4010 y quimioterapia; y 10,3 meses, para los pacientes tratados con únicamente quimioterapia.

Ejemplo 1: Se procedió a utilizar la composición inmunogénica, anotada como TG 4010, para tratar pacientes afectados de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), en combinación con una quimioterapia estándar.

40 El virus TG 4010, es un virus Ankara modificado, recombinante (MVA), el cual expresa ambos, la IL 2, y el antígeno asociado con tumores, MUC1 (véase, a dicho efecto, Rochlitz et al, 2003, J. Gene Med., 5, 690 – 699).

Se eligieron ciento cuarenta y ocho pacientes, al azar, para recibir:

45 - quimioterapia (cisplatino 75 mg / m², en el día 1, y Gemcitabina 1250 mg / m², en el día 1 y en el día 8, cada 3 semanas, en un número de hasta 6 ciclos), bien ya fuere sola (Ramal 2 del estudio), o bien ya fuere

- quimioterapia, conjuntamente con TG 41010 (Ramal 1 del estudio).

50 Se procedió a evaluar los tumores (criterio WHO – [Organización Mundial de la Salud – OMS -], [WHO, de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a World Health Organization] -), cada 6 meses. Los puntos finales, eran los correspondientes a la supervivencia exenta de progresión (PFS – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a progression – free survival] -), a los 6 meses, y la supervivencia global, con un análisis por pretensión de tratar.

55 Se procedió a extraer muestras de sangre, previamente al tratamiento, en el día 1 (primer día de tratamiento) y éstas se expidieron inmediatamente al laboratorio central de inmunología, en donde, el plasma, se aisló y se almacenó, de una forma congelada, hasta la ejecución del análisis.

60 Las muestras de plasma, se evaluaron, en el laboratorio central, en cuanto a lo referente a las citocinas, mediante la utilización de un sistema de perfiles de multi-analitos Luminex.

65 La figura 1, muestra el hecho consistente en que, los pacientes [Ramal 1 (TG 4010 + quimioterapia) -], con un factor de relación de las concentraciones de Interleucina 10 / Interferón gama correspondiente a un valor $\leq 3,7$, previamente a la terapia, sobreviven durante un transcurso de tiempo más prolongado (tasa media de supervivencia

= 21,2 meses), que lo que sobreviven los pacientes con un factor de relación de las concentraciones de Interleucina 10 / Interferón gama correspondiente a un valor $> 3,7$, previamente a la terapia (tasa media de supervivencia = 5,6 meses).

- 5 Los datos expuestos en la figura 2, demuestran el hecho consistente en que, el efecto de seleccionar pacientes, en base al factor de relación de las concentraciones de Interleucina 10 / Interferón gama correspondiente a un valor $> 3,7$, previamente a la terapia, queda restringido a los pacientes los cuales reciben la vacuna, debido al hecho de que, según se muestra en la figura 2, los pacientes con un factor de relación de las concentraciones de Interleucina 10 / Interferón gama correspondiente a un valor $< \text{ó} > 3,7$, previamente a la terapia, tienen la misma esperanza de supervivencia.
- 10

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento ex-vivo, para analizar, mediante test de ensayo, el hecho de si, un paciente el cual está afectado de cáncer y que se está tratando con un agente quimioterapéutico, responderá, terapéuticamente, a un procedimiento de tratamiento, el cual comprende la administración de una composición inmunogénica, en donde, el procedimiento de ensayo, comprende las etapas de:
- 10 - medir los niveles de IL 10 y de IFN γ , en una muestra biológica, obtenida del citado paciente;
- calcular el factor de relación IL 10 / IFN γ ; y
- 15 comparar el citado factor de relación IL 10 / IFN γ , con un nivel umbral, en donde, un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , indica el hecho de que, el paciente, desarrollará una respuesta profiláctica o terapéutica, hacia la composición inmunogénica, correspondiendo, un bajo factor de relación IL 10 / IFN γ , a un valor inferior a 3,7,
- y en donde, la composición inmunogénica, comprende o expresa la totalidad o una parte de un antígeno específico de un tumor, o relacionado con un tumor.
- 20 2.- El procedimiento, según la reivindicación 1, en donde, el citado factor de relación IL 10 / IFN γ , se determina mediante la utilización de anticuerpos específicos para la IL 10 y el IFN γ , respectivamente.
- 3.- El procedimiento, según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en donde, la citada muestra biológica, se selecciona de entre el grupo consistente en una muestra de sangre total, de plasma o de suero.
- 25 4.- El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada composición inmunogénica, contiene por lo menos un vector recombinante, el cual expresa, in vivo, la totalidad o una parte de por lo menos una secuencia de nucleótidos heteróloga, la cual codifica al citado antígeno específico de un tumor o relacionado con un tumor.
- 30 5.- El procedimiento, según la reivindicación 4, en donde, el citado vector recombinante, es un vector vírico.
- 6.- El procedimiento, según la reivindicación 5, en donde, el citado vector vírico, es competente para la replicación.
- 35 7.- El procedimiento, según la reivindicación 5, en donde, el citado vector vírico, es deficiente para la replicación.
- 8.- El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde, el citado vector vírico, es un vector adenovírico.
- 40 9.- El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde, el citado vector vírico, es un vector de vaccinia.
- 10.- El procedimiento, según uno cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde, el citado vector vírico, es un vector de MVA.
- 45 11.- El uso del factor de relación IL 10 / IFN γ , como un biomarcador, según el procedimiento de la reivindicación 1.

Figura 1

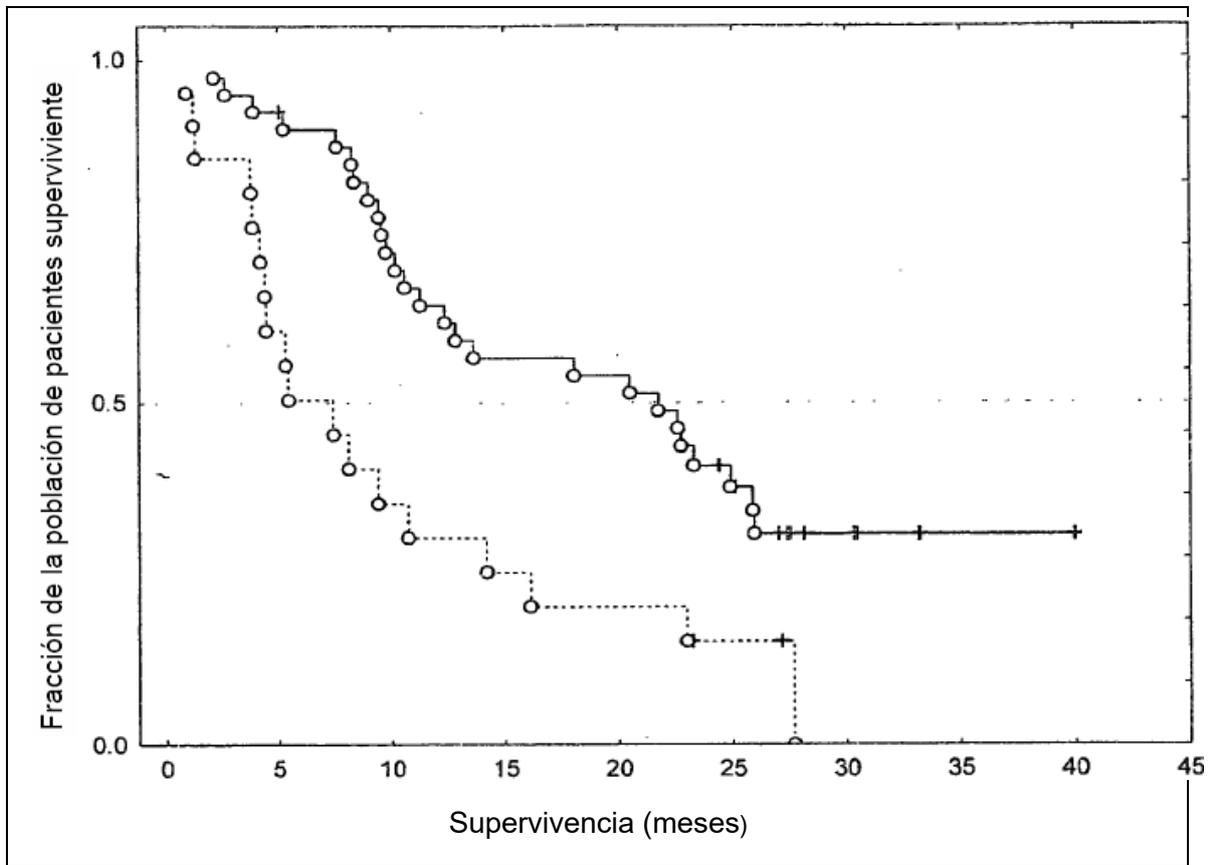


Figura 2

