

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 086**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/00** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2010 PCT/US2010/045753**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2011 WO2011022394**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2010 E 10810485 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2467160**

54 Título: **Materiales y procedimientos para el desarrollo de un estado de no respuesta inmune específica de antígeno**

30 Prioridad:

**17.08.2009 US 234454 P**

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

**09.06.2017**

73 Titular/es:

**A & G PHARMACEUTICAL, INC. (100.0%)  
9130 Red Branch Road  
Columbia, MD 21045, US**

72 Inventor/es:

**HAYASHI, JUN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 616 086 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**

Materiales y procedimientos para el desarrollo de un estado de no respuesta inmune específica de antígeno

**5 Antecedentes de la invención**

10 El sistema inmunitario reconoce lo propio de lo no propio. En un individuo sano, el sistema inmune del cuerpo está diseñado para montar la respuesta inmune a los inmunógenos que entran en el cuerpo (no propio), pero mantener la falta de respuesta a los constituyentes de su propio cuerpo (lo propio). La falta de respuesta inmune (tolerancia) a lo propio se establece principalmente por la eliminación de las células T autorreactivas (selección negativa) durante el desarrollo de células T en el timo. Sin embargo, la eliminación de células T autorreactivas no depende enteramente de la selección negativa. La falta de respuesta inmune específica del antígeno puede establecerse mediante un mecanismo alternativo que conduce a una condición denominada anergia.

15 Las células T desempeñan un papel central en la respuesta inmune adaptativa. El papel esencial que desempeñan las células T en la respuesta inmune está bien ilustrado en SCID y ratones lampiños o enfermedades similares de inmunodeficiencia humana donde el componente de células T está ausente o es disfuncional. Las células T juegan un papel esencial en la regulación de la respuesta inmune y la activación de las células B que producen anticuerpos. En consecuencia, la activación de las células T está rigurosamente regulada. La activación de células T requiere que los antígenos sean presentados por células presentadoras de antígeno especializadas (APC). Requiere el acoplamiento no sólo del receptor de reconocimiento de antígenos (receptor de células T o TCR), sino también del acoplamiento de correceptores tales como CD4 y CD28 con los ligandos correspondientes expresados en APCs. Si la activación de células T tiene lugar en ausencia de acoplamiento de correceptor, estas células T se vuelven alérgicas y no responderán al antígeno, estableciendo así una inmunosupresión específica de antígeno.

25 El establecimiento de la anergia es una forma ideal de inducir la inmunosupresión para que los pacientes puedan establecer tolerancia al antígeno, pero mantendrá la inmunodeficiencia contra otros patógenos. En la actualidad, todos los fármacos inmunosupresores aprobados por la FDA suprimen toda la respuesta inmune, haciendo al paciente vulnerable a la infección.

30 Los compuestos inmunomoduladores de molécula pequeña descritos en el presente documento se dirigen a la señalización proximal de TCR y bloquean la activación mediada por APC de células T interfiriendo con la actividad de la proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck). La Lck es una quinasa de la familia Src de la cual se ha demostrado que se unen con alta afinidad a los residuos de fosfotirosina ITAM-2 C terminales de la cadena  $\zeta$  y otros residuos ITAM de cadenas CD3. El bloqueo de la asociación de Lck con el CD3 ITAM previene la activación de las células T.

El documento WO2009026239 describe inhibidores moleculares pequeños de Lck, compuestos 72, 87 y 241.

40 La presente invención demuestra que el bloqueo de la actividad de Lck en asociación con la administración de antígeno puede inducir anergia al antígeno en las células T.

**Breve resumen de la invención**

45 La presente invención proporciona compuestos para hacer que un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un humano) no presente respuesta a un antígeno. Los usos de los compuestos pueden comprender el contacto del sujeto con el antígeno y el compuesto que induce anergia. En una divulgación, los compuestos que inducen anergia incluyen aquellos que afectan a la función Lck, la actividad Lck, la unión Lck, la señalización mediada por Lck y/o la actividad Lck SH2, por ejemplo, modifican (aumento o disminución) la función Lck, la actividad Lck, la unión Lck, la señalización mediada por Lck y/o la actividad de Lck SH2. En algunas realizaciones, los compuestos pueden interferir con la unión de Lck a los restos de fosfotirosina terminales ITAM-2 C de cadena  $\zeta$  y otros residuos ITAM de cadenas CD3. Los compuestos de la invención que inducen anergia pueden tener la estructura de los compuestos 72, 86 o 241. En la invención, el antígeno es un antígeno autoinmune. Ejemplos de antígenos autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, receptor de la acetilcolina para miastenia gravis, ácido glutámico descarboxilasa para diabetes mellitus tipo I y factor reumatoide en artritis reumatoide.

55 Una divulgación proporciona usos de compuestos para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano). Dichos usos pueden comprender el contacto del sujeto con un antígeno autoinmune y un compuesto que induce anergia. En una divulgación, los compuestos que inducen anergia incluyen aquellos que afectan a la función Lck, la actividad Lck, la unión Lck, la señalización mediada por Lck y/o la actividad Lck SH2, por ejemplo, modifican (aumento o disminución) la función Lck, la actividad Lck, la unión Lck, la señalización mediada por Lck y/o la actividad de Lck SH2. En algunas realizaciones, los compuestos pueden interferir con la unión de Lck a los restos de fosfotirosina terminales ITAM-2 C de cadena  $\zeta$  y otros residuos ITAM de cadenas CD3. Los compuestos de la invención que inducen anergia pueden tener la estructura de los compuestos 72, 86 ó 241. Ejemplos de antígenos autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, el receptor de la acetilcolina para la miastenia gravis, la descarboxilasa del ácido glutámico para la diabetes mellitus tipo I y el factor reumatoide en la

artritis reumatoide. Las enfermedades autoinmunes que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, glomerulonefritis, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, diabetes tipo I, enfermedad de Crohn, enfermedad de Grave, enfermedad celíaca, y similares.

Algunas divulgaciones proporcionan un procedimiento de trasplante de un órgano, tejido o células en un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano). Tales procedimientos pueden comprender implantar quirúrgicamente el órgano en el sujeto y administrar un compuesto que induce anergia. Cualquier órgano puede ser trasplantado usando los procedimientos de la invención, por ejemplo, corazón, pulmón, hígado y riñón. Los compuestos que inducen anergia incluyen aquellos que afectan a la función Lck, la actividad Lck, la unión Lck, la señalización mediada por Lck y/o la actividad Lck SH2, por ejemplo, modifican (aumento o disminución) la función Lck, la actividad Lck, la unión Lck, o la actividad de Lck SH2. En algunas realizaciones, los compuestos pueden interferir con la unión de Lck a los restos de fosfotirosina terminales ITAM-2 C de cadena  $\zeta$  y otros residuos ITAM de cadenas CD3. En algunas realizaciones, los compuestos que inducen anergia pueden tener la estructura de los compuestos 72, 86 o 241.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra las estructuras químicas de los compuestos de la invención.

### Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención se muestran en la Figura 1. La presente invención abarca diversas modificaciones de los compuestos como se describen en la presente memoria, tales como sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos de la presente invención. Preferiblemente, las sales formadas son farmacéuticamente aceptables para administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o como un ingrediente, por ejemplo, un ingrediente activo, en una composición tal como una formulación. Por lo tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de un compuesto de la invención o una sal del mismo, que contiene, por ejemplo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Típicamente, los compuestos de la invención se administrarán en combinación con un antígeno o antígenos a los que se va a inducir anergia. Los compuestos de la invención pueden administrarse antes, simultáneamente con, y/o después de la administración del antígeno. En una realización, se administrará el antígeno y se administrarán uno o más compuestos de la invención después del antígeno. Opcionalmente, los compuestos de la invención se pueden administrar múltiples veces, por ejemplo, antes, simultáneamente con, y/o después de la administración del antígeno. El antígeno se puede administrar en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal.

Existen numerosas referencias estándar que describen procedimientos de preparación de diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos según la invención. Ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales están contenidos, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Farmacéutica Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz., editores) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Isol, editor), 1553-1593 (edición actual).

Los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse de una manera adecuada conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión) por inhalación, por vía rectal, vaginal, tópica y por administración ocular. La inyección puede ser, por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, etc.

Se pueden usar diversas formas de dosificación sólidas orales para administrar compuestos de la invención que incluyen formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos, gránulos, pastillas y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitación, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes reguladores, aglomerantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas de liberación en el tiempo, comprimidos y geles de liberación prolongada son también ventajosos en la administración de los compuestos de la presente invención.

También se pueden usar diversas formas de dosificación oral líquida para administrar compuestos de la invención, incluyendo soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Tales formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica tales como agua y excipientes adecuados conocidos en la técnica tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos

de la presente invención pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones.

5 Se pueden preparar supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención mezclando el compuesto con un excipiente adecuado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles. Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en forma de un pesario, un tampón, una crema, un gel, una pasta, una espuma o una formulación en aerosol que contiene, además del ingrediente activo, vehículos adecuados conocidos en la técnica.

10 Para la administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles y gotas adecuados para administración a la piel, ojo, oído o nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica a través de medios tales como parches transdérmicos.

15 También pueden prepararse formulaciones de aerosol adecuadas para administrar por inhalación.

Los compuestos se pueden administrar como el único agente activo o en combinación con otros agentes farmacéuticos, tales como otros agentes que inhiben o estimulan tirosina quinasas, procesos de transducción de señales, proliferación celular y/o respuestas inmunes. Los agentes inhibidores incluyen, por ejemplo, ciclosporina y  
 20 FK506, rapamicina, leflunomida, butenamidas, corticosteroides, ácido atomérico, derivado de dipéptidos, trifostina o similares. En tales combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar ya sea de acuerdo con su intervalo de dosificación habitual o una dosis por debajo de su intervalo de dosificación habitual. Las dosis se pueden administrar simultánea o secuencialmente con cualquiera de los compuestos de la invención administrándose antes o después del otro agente farmacéutico.

25 Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen de una diversidad de factores incluyendo el síndrome particular por tratar, la gravedad de los síntomas, la edad, el sexo y la condición física del paciente, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico, el perfil farmacocinético del compuesto y la presencia de cualquier efecto secundario deletéreo, entre  
 30 otras consideraciones.

Típicamente, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad eficaz. Una "cantidad eficaz", en referencia a los procedimientos de la invención, por ejemplo, procedimientos para hacer que un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) no responda a un antígeno, procedimientos de tratamiento de una  
 35 enfermedad autoinmune en un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) y/o procedimientos de trasplante de un órgano en un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un humano), es una cantidad suficiente para prevenir, retardar el inicio de, mejorar y/o reducir una respuesta inmune no deseada.

Los compuestos de la invención se administran a niveles de dosificación y de una manera habitual para inhibidores o  
 40 estimuladores de Lck quinasa, u otros fármacos análogos, tales como los mencionados anteriormente. Por ejemplo, la ciclosporina se administra (para trasplantes) a aproximadamente  $7,95 \pm 2,81$  mg/kg/día (véase PDR (Physician's Desk Reference)); FK506 se administra (para trasplantes) a aproximadamente 0,15-0,30 mg/kg/día (véase PDR); Y se administra rapamicina (para trasplantes) a aproximadamente 2-6 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 0,024 mg/kg/día para un adulto de 81 kg (véase el sitio web del Thomas A. Stargy Transplantation Institute). Véanse  
 45 también, por ejemplo, divulgaciones en las Patentes de Estados Unidos 5.688.824, 5.914, 343.5, 217.999, 6, 133.301 y publicaciones citadas en las mismas.

Los compuestos de la invención o una sal de los mismos, se pueden administrar, en dosis únicas o múltiples, a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 1 µg/kg a 500 mg/kg de peso corporal de paciente/día, preferiblemente entre  
 50 aproximadamente 100 µg/kg/día y 25 mg/kg/día. Las dosificaciones se pueden ajustar para generar anergia, según se desee. Una dosis más baja puede estar entre aproximadamente 1 µg/kg/día y 750 µg/kg/día, preferiblemente entre aproximadamente 10 µg/kg/día y 500 mg/kg/día. Una dosis más alta puede estar entre aproximadamente 1 mg/kg/día y 750 mg/kg/día, preferiblemente entre aproximadamente 10 mg/kg/día y 450 mg/kg/día.

55 En algunas realizaciones, la invención incluye el uso de los compuestos de la invención para tratar sujetos que padecen trastornos autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, glomerulonefritis, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, diabetes de tipo 1, enfermedad de Crohn, enfermedad de Grave, enfermedad celíaca o similares, con un compuesto de la invención en combinación con un antígeno autoinmune. Una descripción  
 60 revela que los compuestos son también útiles para tratar el rechazo de trasplantes de tejidos u órganos, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped hiperactiva o crónica, rechazo de aloinjerto o xenoinjerto, etc., mediante la administración de los compuestos antes de, simultáneamente con y/o después de trasplantar el tejido u órgano.

Resultará evidente para un experto en la técnica relevante que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los  
 65 procedimientos y aplicaciones aquí descritos son obvias y pueden hacerse sin apartarse del alcance de la invención o de cualquier realización de la misma. Habiendo descrito ahora la presente invención en detalle, la misma se

entenderá más claramente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen a continuación con fines ilustrativos únicamente y no se pretende que sean limitativos de la invención.

## Ejemplos

5

### Ejemplo 1

#### Sistema experimental

#### 10 Ensayo en nódulos linfáticos poplíteos (PLNA):

El PLNA es una reacción alogénica cuantitativa local in vivo de injerto frente a huésped (GvH) que mide la activación de células T. Se inyecta un ratón de una primera cepa (cepa A) en la almohadilla del pie con linfocitos de un ratón de una segunda cepa (cepa B). Los linfocitos inyectados de la cepa B causarán una reacción GvH local en el nódulo linfático poplíteo del primer ratón (cepa A) que provoca hinchazón del nódulo debido a la activación y proliferación de células T alogénicas. El aumento de la masa de los nódulos linfáticos poplíteos se puede medir pesando el nódulo aislado.

15

El PLNA tarda una semana donde al día 0,  $1,5 \times 10^6$  linfocitos de los nódulos linfáticos de ratones de la cepa B se inyectan a la almohadilla del pie de los ratones de la cepa A. Los ratones se sacrifican el día 7 y se eliminan y se pesan los nódulos linfáticos poplíteos. Típicamente, se puede observar un aumento de dos a tres veces en el peso del nódulo linfático poplíteo en esta reacción de GvH. El efecto inmunosupresor de los compuestos de interés puede estudiarse usando PLNA midiendo la supresión del aumento de peso de los nódulos linfáticos poplíteos en comparación con el control. Los compuestos se inyectan i.p. (1 mg/Kg de peso corporal) en los días 0, 1, 2, 3 y 4. Los ratones de control reciben solamente el vehículo.

20

#### Ejemplo 2

#### Evaluación de la inducción de anergia por compuestos utilizando PLNA.

30

Con el fin de probar la inducción de la anergia por los compuestos, los ratones de la cepa A pueden ser atacados de nuevo por los linfocitos de la cepa B el día 7. Los nódulos linfáticos poplíteos se recolectan el día 14 y se pesan. En ausencia de anergia, el nódulo linfático poplíteo permanece hinchado debido a nuevo ataque. Si la anergia es establecida por el compuesto en ratones de la cepa A contra los linfocitos de la cepa B, la inflamación de los nódulos linfáticos poplíteos en los ratones de la cepa A se suprimirá durante el nuevo ataque de los linfocitos B de la cepa, sin embargo, se deberá observar hinchamiento de los nódulos linfáticos poplíteos si los ratones de cepa A anérgicos a los linfocitos de cepa B son atacados de nuevo por los linfocitos de la cepa C (Figura 1A).

35

#### Diseño experimental.

40

Se usaron ratones Swiss Webster criados como receptores. Los linfocitos de ratones FVB se usaron para PLNA. Para la evaluación de la inducción de la anergia por los compuestos, los ratones Swiss fueron atacados de nuevo usando linfocitos de ratones FVB y SJL (Fig. 1B).

El control de blanco recibió inyección de PBS en la almohadilla en los días 0 y 7 con inyección i.p. de vehículo durante 4 días. Los ratones se sacrificaron en el día 14 (n = 3).

45

El control positivo recibió inyecciones de linfocitos FVB ( $1,5 \times 10^6$  células) en la almohadilla del pie en los días 0 y 7 con inyección i.p. del vehículo durante 4 días. Se sacrificaron los ratones y se recolectaron los nódulos linfáticos poplíteos al día 14 (n = 3).

50

Experimento de anergia: Los ratones Swiss recibieron inyecciones de linfocitos FVB ( $1,5 \times 10^6$  células) en la almohadilla del pie en el día 0 en PBS. Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 1000x y se añadió 0,1% vol/vol a aceite de oliva. Se inyectaron los compuestos (1 mg/Kg de peso corporal) i.p. en los días 0, 1, 2, 3 y 4. Los ratones fueron atacados de nuevo mediante inyecciones de linfocitos FVB ( $1,5 \times 10^6$  células) en la almohadilla del pie el día 7. Los ratones fueron sacrificados y los nódulos linfáticos poplíteos recolectados al día 14 (n = 3).

55

Control del experimento de anergia: Los ratones Swiss recibieron inyecciones de linfocitos FVB ( $1,5 \times 10^6$  células) en la almohadilla del pie en los días 0. Se inyectaron los compuestos (1 mg/Kg de peso corporal) i.p. en los días 0, 1, 2, 3 y 4. Los ratones fueron atacados de nuevo mediante linfocitos SJL ( $1,5 \times 10^6$  células) el día 7. Los ratones fueron sacrificados y los nódulos linfáticos poplíteos recolectados al día 14 (n = 3).

60

Los ratones se sacrificaron el día 14 y los nódulos linfáticos poplíteos se retiraron y pesaron. Como se muestra en la Tabla 1, los pesos de los nódulos linfáticos de los animales blanco de control fueron  $1,85 \pm 0,3$  mg. Los nódulos linfáticos de los controles positivos pesaron  $4,3 \pm 0,56$  mg para los linfocitos FVB y  $4,98 \pm 0,89$  mg para los ratones

65

5 inyectados con linfocitos SJL, respectivamente. En los ratones tratados con compuesto de linfocito FVB, no tuvo lugar el aumento de la hinchazón de los nódulos linfáticos tras el nuevo ataque con linfocitos FVB. Sin embargo, la hinchazón de los nódulos linfáticos se observó en estos ratones cuando fueron atacados de nuevo con linfocitos SJL indicando claramente el establecimiento de la anergia (Tabla 1). Es claro de nuestros controles positivos que la inyección de linfocitos FVB induce la reacción de GyH y el hinchamiento de los nódulos linfáticos en ausencia de compuestos.

10 Estos resultados indican que los compuestos ensayados pueden bloquear la activación de células T de una manera específica de antígeno e inducir anergia a células T cuando los ratones son atacados con antígeno de células T.

**Tabla 1. Inducción de la anergia por los compuestos**

Tratamiento		Peso del nódulo linfático (mg)
Controles <sup>§1</sup>	PBS	1,86 ± 0,31
	Linfocitos FVB	4,30 ± 0,56
	Linfocitos SJL	4,98 ± 0,89
Compuesto 72 <sup>§2</sup>	PBS	3,00 ± 0,78
	Linfocitos FVB	2,73 ± 0,68*
	Linfocitos SJL	5,74 ± 1,71
Compuesto 86 <sup>§2</sup>	PBS	2,17 ± 0,31
	Linfocitos FVB	2,20 ± 0,50*
	Linfocitos SJL	4,34 ± 1,09
Compuesto 241 <sup>§2</sup>	PBS	1,95 ± 0,34
	Linfocitos FVB	2,42 ± 0,78*
	Linfocitos SJL	5,61 ± 0,99

\* P <0,001 respecto a la estimulación mediada por linfocitos SJL. No hubo diferencias significativas entre el grupo reclasificado de linfocitos FVB y los controles de PBS en los grupos tratados con el compuesto. (Prueba t de Student de una cola).

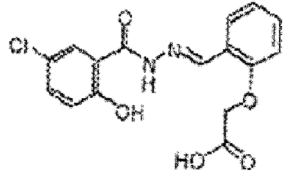
<sup>§1</sup> Se inyectaron ratones Swiss con linfocitos (1,5 x 10<sup>6</sup> células) de ratones FBV o SJL en el día 0 y se recolectaron los nódulos linfático poplíteos en el día 7 como controles positivos. El PBS sirvió como control negativo.

<sup>§2</sup> Se inyectaron ratones Swiss con linfocitos (1,5 x 10<sup>6</sup> células) de ratones FBV en el día 0. El compuesto indicado se inyectó en los días 0, 1, 2, 3 y 4. El día 7, los ratones fueron atacados de nuevo con linfocitos (1,5 x 10<sup>6</sup> células) de la cepa de ratón indicada. En el día 14, los ratones fueron sacrificados y los nódulos linfáticos poplíteos fueron aislados y pesados.

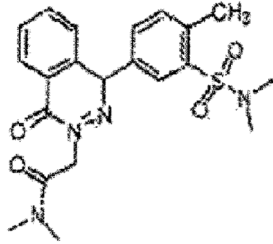
15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto

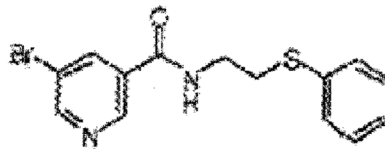


5



o

10



15

para su uso en un procedimiento de inducción de anergia en un sujeto y hacer que dicho sujeto no responda a uno o más antígenos, en el que el compuesto es para administración al sujeto antes de, simultáneamente con, o después de la administración del uno o más antígenos al sujeto, en el que el compuesto es para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune en el sujeto, y en el que el antígeno es un antígeno autoinmune.

20

2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el antígeno se selecciona entre el receptor de acetilcolina, ácido glutámico descarboxilasa o factor reumatoide.

25

3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad se selecciona entre artritis reumatoide, glomerulonefritis, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, diabetes tipo 1, enfermedad de Crohn, enfermedad de Grave o enfermedad celíaca.

FIGURA 1

