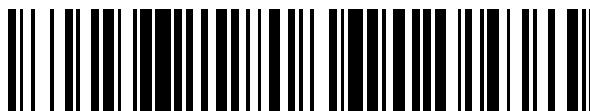


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 661**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2014 PCT/EP2014/057077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15154795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2014 E 14716560 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3129483**

54 Título: **Terapia de combinación para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2019

73 Titular/es:
**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (100.0%)
Hansastraße 27c
80686 München, DE**

72 Inventor/es:
**CHRISTEN, URS;
LASCH, STANLEY y
PARNHAM, MICHAEL**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 717 661 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

Terapia de combinación para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos y su combinación para usar en la prevención o terapia de un sujeto que sufre de diabetes tipo 1. Se proporcionan antagonistas de CD3 que se usan en combinación con antagonistas de la citocina CXCL10, de forma secuencial o concomitante, en un sujeto que sufre de diabetes tipo 1.

Descripción

10 La diabetes tipo 1 es un trastorno autoinmune grave que causa la destrucción de las células beta productoras de insulina de los islotes de Langerhans en el páncreas por el sistema inmune. Sin la suplementación constante de insulina, los pacientes que sufren de diabetes tipo 1 como resultado de la destrucción de las células beta, desarrollarán hiperglucemia, que es una condición caracterizada por una cantidad excesiva de glucosa circulante en el plasma sanguíneo. En ausencia de suplementos de insulina, los pacientes morirán a causa de los niveles tóxicos de glucosa en la sangre. La destrucción progresa de forma subclínica durante meses o años hasta que la masa de las células beta disminuye hasta el punto de que las concentraciones de insulina ya no son adecuadas para
15 controlar los niveles de glucosa en plasma. La diabetes tipo 1 generalmente se desarrolla en la infancia o adolescencia y hasta hace poco era la forma más común diagnosticada antes de los 30 años; sin embargo, también se puede desarrollaren adultos. Incluso bajo la administración constante de insulina, los pacientes tratados desarrollan daños a largo plazo, tales como trastornos graves de la circulación sanguínea y ceguera.

20 Antes de que el sistema inmunitario de un paciente comience a destruir las células beta, se considera que la administración de inmunosupresores previene o al menos retrasa la progresión de la enfermedad. Los ejemplos incluyen la administración de ciclosporina A, un agente inmunosupresor, que aparentemente ha detenido la destrucción de las células beta, pero su nefrotoxicidad y otros efectos secundarios lo hacen muy inadecuado para el uso a largo plazo.

25 CD3 se expresa en las células T. Recientemente se ha demostrado en seres humanos que el tratamiento a corto plazo de pacientes diabéticos de Tipo 1 de inicio reciente con un anticuerpo contra CD3 puede atenuar la destrucción adicional de las células beta, de este modo facilita el control glucémico mejorado de los pacientes. Finalmente, esto les da a los pacientes un mejor pronóstico con respecto al desarrollo de complicaciones diabéticas tardías. Los anticuerpos anti-CD3, que incluyen teplizumab y oteelixizumab, pueden conservar la producción de insulina (como lo demuestra la producción sostenida de péptidos C) en pacientes con diabetes tipo 1 recién
30 diagnosticados. Sin embargo, en 2011, los estudios de Fase III con oteelixizumab y teplizumab no demostraron eficacia clínica, posiblemente debido a un esquema de dosificación insuficiente. En general, la administración de anticuerpos CD3 solo puede retrasar la progresión de la enfermedad, pero no evitar la destrucción de las células beta a largo plazo (Keymeulen B et al., N Engl J Med 2005). Un anticuerpo anti-CD20, el rituximab, inhibe las células B y se ha demostrado que provoca respuestas del péptido C tres meses después del diagnóstico de diabetes tipo 1,
35 pero tampoco se han informado efectos a largo plazo de esto.

Actualmente, existen varias terapias disponibles para manejar los niveles de glucosa en la sangre como un tratamiento para la diabetes tipo I, como las inyecciones regulares de insulina o las bombas automáticas de insulina. Los pacientes experimentan tales terapias como desagradables e interfieren en la vida cotidiana. Un tratamiento alternativo para la diabetes tipo 1 es la infusión de islotes alogénicos de Langerhans aislados de páncreas donante
40 cadavérico en la vena porta. Este método se conoce como el Protocolo de Edmonton. La desventaja de este método es que es bastante ineficiente ya que aproximadamente el 80% de los islotes trasplantados mueren pocos días después de la infusión. Además, la independencia de la insulina generalmente no es sostenible a largo plazo, típicamente, menos de la mitad de los pacientes tratados son independientes de la insulina un año después del tratamiento. Otra desventaja del Protocolo de Edmonton es que se necesitan múltiples, preferiblemente tres,
45 donantes de páncreas para el tratamiento de un paciente. Esto contribuye a la falta de donantes de órganos ya existente.

Por lo tanto, hasta este día no existe una terapia para la diabetes tipo 1 disponible que proporcione un control a largo plazo de la enfermedad. Aunque muchas combinaciones de tratamientos pueden ser teóricamente pensables, ningún tratamiento de combinación, en particular que incluye agentes inmunosupresores, en la técnica anterior
50 produjo resultados satisfactorios hasta la fecha. Para el experto en la materia, sigue siendo un desafío diseñar una terapia contra la enfermedad que pueda proporcionar ventajas medibles respecto de las opciones de tratamiento actuales. Por lo tanto, la presente invención busca proporcionar un nuevo enfoque terapéutico para tratar enfermedades autoinmunes tales como la diabetes tipo 1.

55 El problema anterior se resuelve en un primer aspecto mediante un antagonista de CD3 para uso en la prevención o el tratamiento de la diabetes tipo 1 en un sujeto, en el que dicho sujeto se trata adicionalmente con un antagonista de quimiocina motivo C-X-C (CXCL-10).

La quimiocina 10 motivo C-X-C (CXCL10) es una quimiocina que se une al receptor CXCR3 y que dirige la

5 migración de las células portadoras de CXCR3, que incluyen las células citolíticas naturales (NK) y las células T activadas. Una función de las células NK y las células T en general es facilitar la eliminación de los virus, ya sea por lisis directa de las células infectadas por el virus o por inhibición de la replicación viral a través de la liberación de mediadores solubles tales como el IFN- γ . CXCL10 también se conoce como proteína 10 inducible por interferón gamma 10 (IP-10). Las denominaciones CXCL10 e IP-10 indican la misma proteína.

10 La presente invención proporciona a continuación una terapia de combinación que tiene por objeto la reducción o inhibición de las células T en un sujeto que sufren de diabetes tipo 1, por ejemplo, a través de administración de un anticuerpo anti-CD3, en combinación con la administración de un antagonista de la citocina CXCL10. Sorprendentemente, se demostró que la terapia de combinación de la invención, es decir, la combinación de un antagonista de CD3 y un antagonista de CXCL10, es mucho más efectiva que cualquiera de los tratamientos solos durante un período de tiempo prolongado. Por lo tanto, el enfoque combinatorio de usar un antagonista de CD3 con un antagonista de CXCL10 proporciona una nueva estrategia para prevenir la destrucción de las células beta por el propio sistema inmunológico de un sujeto. Las ventajas específicas de la combinación de la invención comprenden la actividad sinérgica de ambos compuestos en comparación con su uso individual y, por lo tanto, un mejor tratamiento y una supresión a largo plazo de la diabetes tipo 1, lo que está respaldado por los ejemplos descriptos.

15 En una realización preferida, dicha prevención o tratamiento de acuerdo con la invención comprende la administración de dicho antagonista de CD3 a un sujeto que sufre de diabetes tipo 1 y en el que dicho sujeto recibió, recibe o recibirá un tratamiento con un antagonista

20 Por lo tanto, la presente realización se refiere al tratamiento de un grupo específico de sujetos que sufren de diabetes tipo 1 en el que los sujetos se someten o se los indica para el tratamiento con un antagonista de CXCL10. El tratamiento con antagonistas de CXCL10 se puede realizar durante el mismo período de tiempo que el tratamiento con antagonistas de CD3, o alternativamente se realiza antes o después. Este último puede ser preferible para evitar el apilamiento de efectos adversos. La persona experta entiende que el resultado de la invención se logra cuando los efectos fisiológicos de un antagonista de CD3 y un antagonista de CXCL10 se superponen, o se combinan en un sujeto que necesita un tratamiento de este tipo. No es particularmente necesario administrar la combinación como una mezcla de ambos agentes. Debido a que después de que se administra una última dosis de un medicamento en determinada terapia, generalmente los efectos fisiológicos inducidos por el medicamento no disminuirán inmediatamente, sino que se prolongarán después de la administración y disminuirán lentamente con el tiempo. Por lo tanto, mediante el uso de los antagonistas en ciclos terapéuticos secuenciales al mismo tiempo, el médico también puede lograr una combinación de los efectos clínicos de ambos antagonistas. Por lo tanto, los regímenes de administración secuencial se incluyen en el significado de una terapia de combinación de acuerdo con la presente invención.

25 Por lo tanto, en una realización preferida de la invención la dicha invención o tratamiento de la invención comprende la administración concomitante o secuencial de dicho antagonista de CD3 y dicho antagonista de CXCL10.

35 En otro aspecto de la invención el problema es resuelto por un antagonista de quimiocina 10 motivo C-X-C (CXCL-10) para usar en la prevención o tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto, en el que dicho sujeto se trata adicionalmente con un antagonista de CD3. En este aspecto una realización preferida se refiere al uso en la prevención o tratamiento que comprende la administración de dicho antagonista de CXCL10 a un sujeto que sufre de diabetes tipo 1 y en que dicho sujeto recibió, recibe o recibirá un tratamiento con un antagonista de CD3. Lo anteriormente dicho para los antagonistas de CD3 se aplica correspondientemente al antagonista de CXCL-10. Por lo tanto, también en este aspecto una realización preferida de la invención se refiere al antagonista de CXCL10, donde dicha prevención o tratamiento comprende la administración concomitante o secuencial de dicho antagonista de CXCL10 y dicho antagonista de CD3.

40 Un tercer aspecto de la invención se refiere a una combinación que comprende (i) un antagonista de CD3 y (ii) un antagonista de quimiocina 10 motivo C-X-C (CXCL-10) para uso concomitante o secuencial en la prevención o tratamiento de diabetes tipo 1.

45 El término "combinación" significa en este contexto una combinación de las dos sustancias activas (antagonistas) en una formulación o como una combinación en el sentido de formulaciones individuales de las sustancias activas administradas en intervalos específicos entre sí en un tratamiento terapéutico. Por lo tanto, el término "combinación" incluirá la realidad clínica de una coadministración de dos antagonistas, como se describe en el contexto de la presente invención.

50 Coadministración: en el contexto de la presente solicitud, la coadministración de dos compuestos se define como la administración de los dos compuestos al paciente dentro de un año, incluida la administración por separado de dos medicamentos, cada uno de los cuales contiene uno de los compuestos, así como la administración simultánea, sea que los dos compuestos se combinen o no en una formulación o estén en dos formulaciones separadas.

55 Las realizaciones de la invención que se prefieren se refieren a la combinación anterior para uso, en la que los antagonistas (i) y (ii) se combinan mediante administración concomitante o secuencial a un sujeto durante dicha prevención o tratamiento, preferiblemente en la que los antagonistas se administran secuencialmente durante dicha

prevención o tratamiento.

En algunas realizaciones se prefiere que primero se administre el antagonista de CD3 a dicho sujeto, y posteriormente se administra el antagonista de CXCL10.

5 Los antagonistas para uso en la presente invención se seleccionan preferiblemente del grupo de compuestos que consiste en ARN inhibidor, anticuerpo inhibidor y/o molécula pequeña. Las descripciones detalladas de los antagonistas para uso en la invención se proporcionan a continuación en la presente, y definirán el antagonista para uso en la invención en todos los diversos aspectos y realizaciones descriptas.

10 En el contexto de la presente invención, el término "enfermedad autoinmune" es diabetes tipo 1. Por lo tanto, todos los aspectos y realizaciones de la invención como se describen en la presente se refieren a la diabetes tipo 1. Los términos "diabetes tipo 1" y "tipo 1 de diabetes" se refieren a la misma enfermedad.

En ciertas realizaciones preferidas, el antagonista de CD3 para usar de acuerdo con cualquiera de los aspectos de la invención es un anticuerpo contra CD3. El antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con cualquiera de los aspectos de la invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en un anticuerpo anti-CXCL10, un receptor 3 de quimiocina C-X soluble (CXCR3) y una proteína de fusión CXCR3.

15 Otras realizaciones preferidas de la invención en todos sus aspectos se refieren al uso adicional de al menos una terapia alternativa que es efectiva contra la diabetes tipo 1. Preferiblemente dicho agente terapéutico adicional se administra a dicho sujeto. Por ejemplo, dicho al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo de antígeno de células de los islotes, rapamicina y un probiótico, tal como *Lactococcus lactis*. Más ejemplos de los agentes terapéuticos adicionales para usar en todos los aspectos y realizaciones de la invención se describen a continuación en la presente.

20 Además, se describe un método para la prevención o el tratamiento de la diabetes tipo 1 en un sujeto, el método que comprende las etapas de administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de CD3 y un antagonista de CXCL10. En una realización preferida de este aspecto, dicho antagonista de CD3 y dicho antagonista de CXCL10 se administran a dicho sujeto de forma secuencial o concomitante. De máxima preferencia es una administración secuencial en la que primero se administra un antagonista de CD3 seguido de la administración de un antagonista de CXCL10.

25 En algunas realizaciones el método puede comprender que al menos un agente terapéutico efectivo adicional contra la diabetes tipo 1 se administra a dicho paciente. Tal agente terapéutico adicional se selecciona del grupo de antígeno de células del islote, rapamicina y un probiótico, tal como *Lactococcus lactis*. Otros agentes terapéuticos adicionales que se usan preferiblemente en contexto de esta realización se describen a continuación en la presente.

30 De acuerdo con la presente invención un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano o un paciente humano que sufre de diabetes tipo 1. Más preferiblemente en el contexto de la invención dicho sujeto sufre de diabetes tipo 1 y dicho sujeto ya recibió un trasplante de páncreas y/o islotes.

Antagonistas de células T

35 Un antagonista de células T es particularmente un compuesto que reduce el número o la actividad de las células T. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante el uso de un anticuerpo inhibidor dirigido contra CD3, que es un componente importante del ensamblaje del receptor de células T. El receptor de células T media el reconocimiento inmune de las células T a través de la unión al antígeno blanco. Los anticuerpos anti-CD3 se unen e inactivan a CD3 y, por lo tanto, inactivan las células T respectivas. Sin embargo, la idea central de la presente descripción pertenece a un tratamiento combinatorio que comprende (i) la inhibición de las células T en combinación con (ii) antagonizar la actividad de la citocina CXCL10. Por lo tanto, el término "antagonista de células T" se refiere a, en general, todos los medios que pueden suprimir la función inmune o la expresión de las células T. Por ejemplo, los agentes alternativos a los antagonistas de CD3 son antagonistas de CD4 o CD8, que se pueden usar para inactivar células T en un sujeto. Se puede usar, por ejemplo, una combinación de antagonistas de CD4 y CD8. El co-receptor de células T CD3 (grupo de diferenciación 3) es un complejo de proteínas y está compuesto por cuatro cadenas distintas. En los mamíferos, el complejo contiene una cadena CD3 γ , una cadena CD3 δ y dos cadenas CD3 ϵ . Estas cadenas se asocian con una molécula conocida como el receptor de células T (TCR) y la cadena ζ para generar una señal de activación en los linfocitos T. Las moléculas de TCR, cadena ζ y CD3 juntas comprenden el complejo TCR.

40 En todas las realizaciones de la invención, se usa un antagonista de CD3 como antagonista de células T. Como se usa en la presente, el término "antagonista de CD3" significa una sustancia que afecta a una disminución en la cantidad o tasa de expresión o actividad de CD3, y por lo tanto a la función de las células T. Tal sustancia puede actuar directamente, por ejemplo, mediante la unión a CD3 y disminución de la cantidad o tasa de expresión o actividad de CD3. Un antagonista de CD3 también puede disminuir la cantidad o la tasa de expresión o actividad de CD3, por ejemplo, mediante la unión a CD3 de tal manera de reducir o evitar la interacción de CD3 con otros componentes del complejo receptor de células T; mediante la unión a CD3 y su modificación, tal como por eliminación o adición de un resto; y mediante la unión a CD3 y reducción de su estabilidad. Un antagonista de CD3 también puede actuar de forma indirecta, por ejemplo, mediante la unión a una molécula reguladora o región génica

para modular la función de la proteína reguladora o la región génica y provocar una disminución en la cantidad o tasa de expresión o actividad de CD3. Por lo tanto, un antagonista de CD3 puede actuar por cualquier mecanismo que produzca una disminución de la cantidad o tasa de expresión o actividad de CD3. Un antagonista de CD3 puede ser, por ejemplo, una macromolécula natural o no natural, tal como un polipéptido, péptido, peptidomimético, ácido nucleico, carbohidrato o lípido.

Un antagonista de CD3 también puede ser un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, tal como un anticuerpo monoclonal, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, fragmentos de anticuerpos, anticuerpo bifuncional, anticuerpo de cadena simple (scFv), fragmento de región variable (Fv o Fd), Fab o F(ab)₂. Un antagonista de CD3 también puede ser anticuerpos policlonales específicos para CD3. Un antagonista de CD3 puede ser un derivado parcial o completamente sintético, análogo o mimético de una macromolécula natural, o una molécula pequeña orgánica o inorgánica.

Un antagonista de CD3 que es un anticuerpo puede ser, por ejemplo, un anticuerpo que se une a CD3 e inhibe la formación del complejo receptor de células T, o altera la actividad de una molécula que regula la expresión o actividad de CD3, de manera que la cantidad o tasa de expresión o actividad de CD3 disminuye. Un anticuerpo útil en la invención puede ser un anticuerpo natural, que incluye un anticuerpo monoclonal o policlonal o un fragmento del mismo, o un anticuerpo no natural, que incluye, pero sin limitación, un anticuerpo de cadena simple, anticuerpo quimérico, anticuerpo bifuncional, anticuerpo injertado en la región determinante de complementariedad (injertado en CDR) y el anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

Un antagonista de CD3 que es un ácido nucleico puede ser, por ejemplo, una secuencia de nucleótidos antisentido, una molécula de ARN o una secuencia de aptámero. Una secuencia de nucleótidos antisentido se puede unir a una secuencia de nucleótidos dentro de una célula y modular el nivel de expresión de CD3, el receptor CXCL10 o modular la expresión de otro gen que controla la expresión o actividad de CD3. De manera similar, una molécula de ARN, tal como una ribozima catalítica, se puede unir y alterar la expresión del gen CD3 u otro gen que controla la expresión o actividad de CD3. Un aptámero es una secuencia de ácido nucleico que tiene una estructura tridimensional capaz de unirse a un blanco molecular.

Un antagonista de CD3 que es un ácido nucleico también puede ser una molécula de ARN de cadena doble para usar en los métodos de interferencia de ARN. La interferencia de ARN (ARNi) es un proceso de silenciamiento génico específico de secuencia por degradación de ARN postranscripcional, que se inicia mediante un ARN de cadena doble (ARNds) homólogo en secuencia al gen silenciado. Un ARN de cadena doble adecuado (ARNds) para ARNi contiene cadenas sentido y antisentido de aproximadamente 21 nucleótidos contiguos correspondientes al gen que se va a dirigir que forman 19 pares de bases de ARN, dejando proyecciones de dos nucleótidos en cada extremo 3' (Elbashir et al., Nature 411:494-498 (2001); Bass, Nature 411:428-429 (2001); Zamore, Nat. Struct. Biol. 8:746-750 (2001)). Los ARNds de aproximadamente 25-30 nucleótidos también se han utilizado con éxito para ARNi (Karabinos et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 7863-7868 (2001)). El ARNds se puede sintetizar in vitro e introducir en una célula por métodos conocidos en la técnica.

Las realizaciones específicamente preferidas de la invención se refieren a los anticuerpos anti-CD3 conocidos como teplizumab y/u oteplizumab.

Antagonista de CXCL10

Como se usa en la presente, el término "antagonista de CXCL10" significa una sustancia que provoca una disminución en la cantidad o tasa de expresión o actividad de CXCL10. Dicha sustancia puede actuar directamente, por ejemplo, mediante la unión a CXCL10 y disminución de la cantidad o tasa de expresión o actividad de CXCL10. Un antagonista de CXCL10 también puede disminuir la cantidad o la tasa de expresión o actividad de CXCL10, por ejemplo, mediante la unión a CXCL10 de manera de reducir o prevenir la interacción de CXCL10 con un receptor CXCL10; mediante la unión a CXCL10 y su modificación, tal como mediante la eliminación o adición de un resto; y mediante la unión a CXCL10 y reducción de su estabilidad. Un antagonista de CXCL10 también puede actuar indirectamente, por ejemplo, mediante la unión a una molécula reguladora o región genética para modular la función de la proteína reguladora o de la región génica y provocar una disminución en la cantidad o tasa de expresión o actividad de CXCL10. Por lo tanto, un antagonista de CXCL10 puede actuar por cualquier mecanismo que produzca una disminución en la cantidad o tasa de expresión o actividad de CXCL10.

Un antagonista de CXCL10 puede ser, por ejemplo, una macromolécula natural o no natural, tal como un polipéptido, péptido, peptidomimético, ácido nucleico, carbohidrato o lípido. Un antagonista de CXCL10 también puede ser un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, tal como un anticuerpo monoclonal, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, fragmento de anticuerpo, anticuerpo bifuncional, anticuerpo de cadena simple (scFv), fragmento de región variable (Fv o Fd), Fab o F(ab)₂. Un antagonista de CXCL10 también puede ser anticuerpos policlonales específicos para CXCL10. Un antagonista de CXCL10 puede ser un derivado parcial o completamente sintético, análogo o mimético de una macromolécula natural, o una molécula pequeña orgánica o inorgánica.

Un antagonista de CXCL10 que es un anticuerpo puede ser, por ejemplo, un anticuerpo que se une a CXCL10 e

inhibe la unión al receptor de CXCL10, o altera la actividad de una molécula que regula la expresión o actividad de CXCL10, de manera que la cantidad o tasa de expresión o actividad de CXCL10 disminuye. Un anticuerpo útil en la invención puede ser un anticuerpo natural, que incluye un anticuerpo monoclonal o policlonal o un fragmento del mismo, o un anticuerpo no natural, que incluye, pero sin limitación, un anticuerpo de cadena simple, anticuerpo quimérico, anticuerpo bifuncional, anticuerpo injertado en la región determinante de complementariedad (injertado en CDR) y el anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

Un antagonista de CXCL10 que es un ácido nucleico puede ser, por ejemplo, una secuencia de nucleótidos antisentido, una molécula de ARN o una secuencia de aptámero. Una secuencia de nucleótidos antisentido se puede unir a una secuencia de nucleótidos dentro de una célula y modular el nivel de expresión de CXCL10, el receptor CXCL0 o modular la expresión de otro gen que controla la expresión o actividad de CXCL10. De manera similar, una molécula de ARN, tal como una ribozima catalítica, se puede unir y alterar la expresión del gen CXCL10 u otro gen que controla la expresión o actividad de CXCL10. Un aptámero es una secuencia de ácido nucleico que tiene una estructura tridimensional capaz de unirse a un blanco molecular.

Un antagonista de CXCL10 que es un ácido nucleico también puede ser una molécula de ARN de cadena doble para usar en los métodos de interferencia de ARN. La interferencia de ARN (ARNi) es un proceso de silenciamiento génico específico de secuencia por degradación de ARN postranscripcional, que se inicia mediante un ARN de cadena doble (ARNds) homólogo en secuencia al gen silenciado. Un ARN de cadena doble adecuado (ARNds) para ARNi contiene cadenas sentido y antisentido de aproximadamente 21 nucleótidos contiguos correspondientes al gen que se va a dirigir que forman 19 pares de bases de ARN, dejando proyecciones de dos nucleótidos en cada extremo 3' (Elbashir et al., *Nature* 411:494-498 (2001); Bass, *Nature* 411:428-429 (2001); Zamore, *Nat. Struct. Biol.* 8:746-750 (2001)). Los ARNds de aproximadamente 25-30 nucleótidos también se han utilizado con éxito para ARNi (Karabinos et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 7863-7868 (2001)). El ARNds se puede sintetizar in vitro e introducir en una célula por métodos conocidos en la técnica.

En realizaciones preferidas, el antagonista CXCL10 para usar en la invención es el anticuerpo MDX-1100, o un derivado funcional o fragmento del mismo. MDX-1100 es un anticuerpo monoclonal anti-IP-10 (anti-CXCL10) completamente humano (producido por Medarex, ya que fue adquirido por Bristol-Myers Squibb) que se une a IP-10 con alta afinidad, pero no a otros ligandos de CXCR3, CXCL9 o CXCL11.

Agentes terapéuticos adicionales

El tratamiento combinado de acuerdo con la invención puede incluir además sustancias farmacológicamente activas adicionales (terapéuticas), por ejemplo, seleccionadas entre agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones resultantes de o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones y trastornos resultantes de o asociados con la obesidad. Lo más importante es que cuando se usa el tratamiento en pacientes diabéticos tipo 1 o LADA ya diagnosticados, la co-terapia con insulina, análogos de insulina o agentes antidiabéticos orales será común. Los ejemplos de estas sustancias farmacológicamente activas son: insulina, agonistas de GLP-1, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagon, inhibidores de la DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas involucradas en estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos, tales como agentes antihiperlipidémicos como inhibidores de la CoA HMG (estatinas), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de RXR y agentes que actúan sobre el cana de potasio dependiente de ATP de la célula P; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina; bloqueantes R tal como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tal como benazeprilo, captopril, enalapril, fosinopril, lisino-prilo, quinapril y ramipril, bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, antiodipina, diltiazem y verapamilo, y α -bloqueantes, tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina; agonistas de CART (transcripto regulada de la anfetamina de la cocaína), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexinas, agonistas de TNF (tumor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina) antagonistas de CRF BP (proteína de unión del factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas O3, agonistas de la MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de la MCH (hormona concentradora de los melanocitos), agonistas de la CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenina, compuestos de serotonina y noradrenérgicos mixtos, agonistas de la 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, compuestos liberadores de hormona del crecimiento, agonistas de la TRH (hormona liberadora de tirotrópina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína de desacople 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de la lipasa/amilasa, moduladores de la RXR (receptor X del retinoide), agonistas de TR O; antagonistas de histamina H3.

Composiciones y kits para tratar o prevenir las enfermedades autoinmunes

Otro aspecto de la presente solicitud se refiere a composiciones y kits para tratar o prevenir enfermedades autoinmunes. En un aspecto, la composición comprende un antagonista de CD3 como se describe anteriormente en la presente, y un antagonista de CXCL10, donde el antagonista se selecciona preferiblemente de un anticuerpo,

fragmento de anticuerpo, ARN de interferencia corto (ARNsi), aptámero, anticuerpo sintético, agente de unión, péptido, quimera aptámero-ARNsi, oligonucleótido antisentido de cadena simple, oligonucleótido formador de triplex, ribozima, secuencia guía externa, vector de expresión codificador de agente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Como se usa en la presente, la frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" se considera que incluye todos y cada uno de los disolventes, solubilizantes, rellenos, estabilizantes, aglutinantes, absorbentes, bases, agentes buffer, lubricantes, vehículos de liberación controlada, diluyentes, agentes emulsionantes, humectantes, lubricantes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos o antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para
10 sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones. También se pueden incorporar agentes suplementarios en las composiciones. En ciertas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina sérica.

15 La composición farmacéutica para uso en la invención se formula para ser compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intratecal, intraarterial, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral, transdérmica (tópica) y transmucosa. Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina; propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfato de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; buffer tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis
20 múltiples de vidrio o plástico.

25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina buffer con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición inyectable debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar
30 contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y sus mezclas adecuadas. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante la inclusión en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo (por ejemplo, una neuregulina) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un
45 medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada estéril de estos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición inyectable debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse
55 contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio en la composición. La
60

absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

5 Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Se pueden colocar en cápsulas de gelatina o comprimir en comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para usar como un enjuague bucal, donde el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se hace un buche y se expectora o se traga. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes se pueden incluir como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, , pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Stertes; un deslizante tal como el dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja.

15 Para la administración por inhalación, los compuestos se administran en forma de un aerosol desde un recipiente o dispensador a presión que contiene un propulsor adecuado. por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador. La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera para permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa se puede lograr mediante el uso de aerosoles o supositorios naturales. Para la administración transdérmica, las composiciones farmacéuticas se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

25 En ciertos aspectos de la descripción, la composición farmacéutica se formula para la liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tal como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener comercialmente de, por ejemplo, Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposómicas (incluidos los liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también se pueden usar como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosis para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de la unidad de dosis como se usa en la presente incluye unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La memoria descriptiva para las formas de unitarias de dosis está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular que se logrará, y de las limitaciones inherentes a la técnica de composición de tal compuesto activo para el tratamiento de los individuos.

40 La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación LD50/ED50. Se prefieren los compuestos que exhiben índices terapéuticos grandes. Si bien se pueden usar compuestos que exhiben efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado al diseñar un sistema de administración que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

50 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosis para uso en seres humanos. La dosis de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo de acuerdo con la forma de dosis empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración de plasma circulante que incluye la IC50 (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición de la mitad del máximo de los síntomas) determinada en el cultivo celular. Dicha información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en los seres humanos. Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración. La presente invención se describirá ahora con más detalle en los siguientes ejemplos con referencia a las figuras que se acompañan, sin embargo, sin limitarse a ellas.

En las Figuras:

Figura 1: Esquema de tratamiento para ratones diabéticos

Figura 2: Terapia de la diabetes tipo 1: los ratones diabéticos que reciben tratamientos únicos con anticuerpos anti-CD3 y anti-CXCL10 (triángulos) se comparan con el tratamiento de combinación (cuadrados). Los ratones de control que recibieron solución salina se representan como círculos. Se muestra el porcentaje de protección contra la diabetes.

5 Figure 3: Niveles de glucosa en sangre: los ratones diabéticos tratados con anticuerpos anti-CD3 (círculos) en comparación con el control (triángulos) y la terapia de combinación con anticuerpos contra CD3 y CXCL10 (cuadrados).

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1

Como modelo para la diabetes tipo 1 se usó el ratón RIP-LCMV. Los ratones transgénicos RIP-LCMV-GP expresan glicoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) bajo el control del promotor de insulina de rata (RIP). El promotor permite la expresión específica en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas (Oldstone MBA et al, Cell, 1991). Por lo tanto, los ratones transgénicos expresan la GP viral y toleran la proteína como "auto". Sin embargo, la infección con el LCMV induce una respuesta inmune específica del LCMV que no solo se dirige al virus, sino también a las células beta que expresan la proteína GP viral. Usualmente, los ratones RIP-LCMV-GP desarrollan diabetes tipo 1 después de 10 a 14 días de la infección.

Para los experimentos, los ratones anteriores, cuando fueron diabéticos, se trataron durante tres días con 3 µg/día de anticuerpo anti-CD3 (IgG F(ab')anti-CD3 de hámster armenio), clon 145-2C11; Chatenoud L, et al. 1997, J. Immunol.) Posteriormente, los ratones se trataron tres veces a la semana con 100 µg de anticuerpo anti-CXCL10 (IgG Crg-2 anti-ratón de hámster armenio, clon 1F11; Khan IA et al., Immunity 2000) hasta un total de 10 inyecciones (ver Figura 1). Los experimentos de control corresponden a los tratamientos individuales con los anticuerpos anteriores y al tratamiento con solución salina.

Los ratones diabéticos que reciben tratamientos individuales con anticuerpos anti-CD3 y anti-CXCL10 muestran un efecto moderado, pero no significativo. Los ratones diabéticos tratados con ambos anticuerpos muestran un efecto terapéutico significativamente mejorado (figura 2): terapia de combinación versus control ($p = 0,01$), anti-CD3 versus control ($p = 0,12$). La significancia se determinó usando la prueba de rango logarítmico (Mantel-Cox).

Los ratones diabéticos tratados con anticuerpos anti-CD3 solos mostraron una reducción temporal de los niveles de glucosa en sangre en comparación con el control. Sin embargo, después de un corto tiempo, los niveles de glucosa en la sangre aumentan por encima del umbral diabético (> 300 mg/dl). La terapia de combinación con anticuerpos contra CD3 y CXCL10 produjo una reducción a largo plazo (más de 50 días) de los niveles de glucosa en sangre (figura 3).

Por lo tanto, los resultados muestran sorprendentemente que la terapia de combinación de la invención en comparación con los tratamientos individuales es ventajosa y proporcionará una verdadera opción de terapia para una prevención y tratamiento a largo plazo de la diabetes tipo 1.

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de CD3 para usar en la prevención o tratamiento de diabetes tipo 1 en un sujeto, en el que dicho sujeto se trata adicionalmente con un antagonista de quimiocina 10 motivo C-X-C (CXCL-10)
- 5 2. El antagonista de CD3 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha prevención o tratamiento comprende la administración de dicho antagonista de CD3 a un sujeto que sufre de diabetes tipo 1, y en el que dicho sujeto recibió, recibe o recibirá un tratamiento con un antagonista de CXCL10.
3. El antagonista de CD3 para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicha prevención o tratamiento comprende la administración concomitante o secuencial de dicho antagonista de CD3 y dicho antagonista de CXCL10.
- 10 4. Un antagonista de quimiocina 10 motivo C-X-C (CXCL-10) para usar en la prevención o tratamiento de diabetes tipo 1 en un sujeto, en el que dicho sujeto se trata adicionalmente con un antagonista de CD3.
5. El antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha prevención o tratamiento comprende la administración de dicho antagonista de CXCL10 a un sujeto que sufre de diabetes tipo 1, y en el que dicho sujeto recibió, recibe o recibirá un tratamiento con un antagonista de CD3.
- 15 6. El antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde dicha prevención o tratamiento comprende la administración concomitante o secuencial de dicho antagonista de CXCL10 y dicho antagonista de CD3.
7. Una combinación que comprende (i) un antagonista de CD3 y (ii) un antagonista de quimiocina 10 motivo C-X-C (CXCL-10) para uso concomitante o secuencial en la prevención o tratamiento de diabetes tipo 1.
- 20 8. La combinación para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los antagonistas (i) y (ii) se combinan mediante la administración concomitante o secuencial a un sujeto durante dicha prevención o tratamiento, preferiblemente en la que los antagonistas se administran en forma secuencial durante dicha prevención o tratamiento.
- 25 9. El antagonista de CD3 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, o la combinación para usar de acuerdo con la reivindicación 7 o 8, donde dichos antagonistas se seleccionan del grupo de compuestos que consisten en ARN inhibidor, anticuerpo inhibidor, y/o molécula pequeña.
- 30 10. El antagonista de CD3 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o la combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho antagonista de CD3 es un anticuerpo anti- CD3.
- 35 11. El antagonista de CD3 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o la combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho antagonista de CXCL10 se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo antiCXCL10, receptor 3 de quimiocina C-X soluble (CXCR3), y una proteína de fusión de CXCR3.
- 40 12. El antagonista de CD3 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o la combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que al menos un agente terapéutico efectivo adicional contra dicha diabetes tipo 1 se administra a dicho sujeto.
- 45 13. El antagonista de CD3 para usar de acuerdo con la reivindicación 12, el antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con la reivindicación 12, o la combinación para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicho al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo compuesto por antígeno de células de los islotes, rapamicina y un probiótico, tal como *Lactococcus lactis*.
14. El antagonista de CD3 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el antagonista de CXCL10 para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o la combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho sujeto recibió un trasplante de páncreas y/o islote.

Figura 1

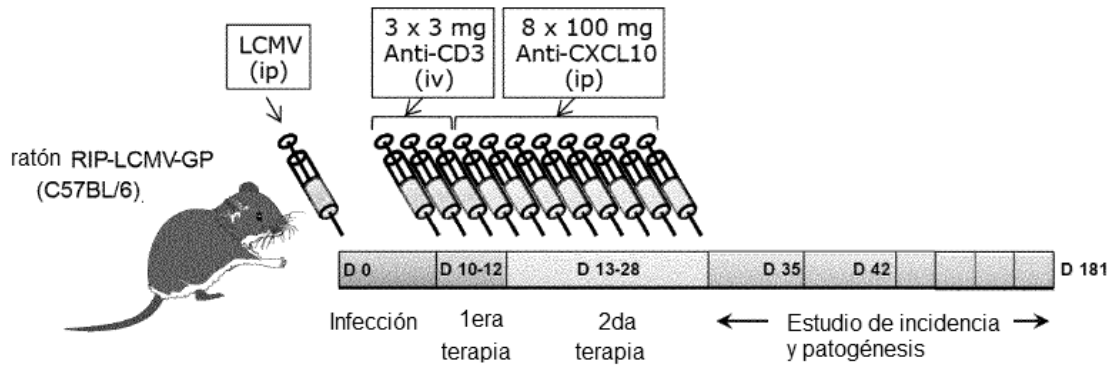
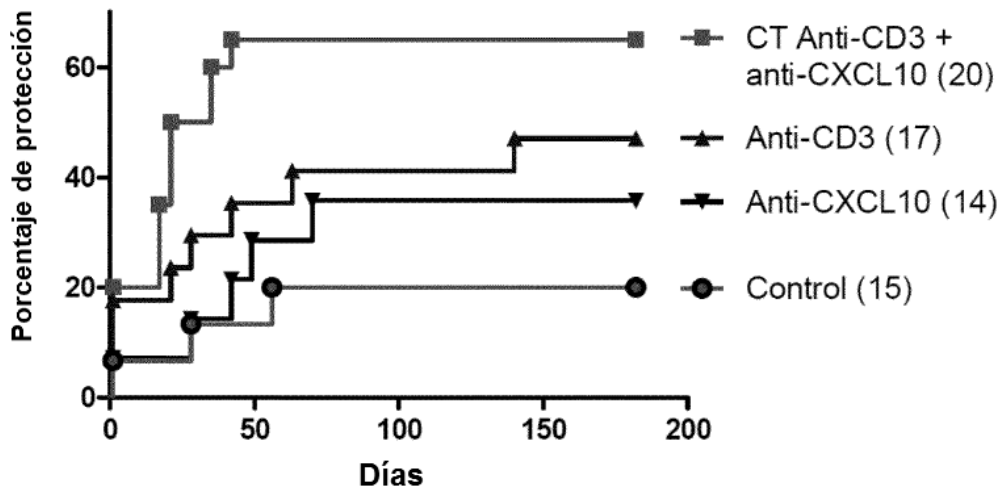


Figura 2



Prueba de rango logarítmico (Mantel-Cox)

Control vs. CT anti-CD3 + anti-CXCL10 p=0,01
 Control vs. Anti-CD3 p=0,12

Figura 3

