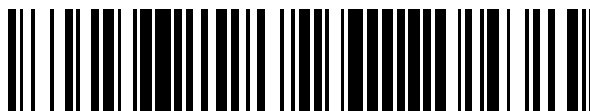


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 577**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2014** **PCT/US2014/066543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15077411**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2014** **E 14815145 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019** **EP 3071192**

54 Título: **Compuesto de curcufenol para usar en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

20.11.2013 US 201361906817 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
27.07.2020

73 Titular/es:

CAVA HEALTHCARE INC. (100.0%)
Suite 440, 890 Pender St. W.
Vancouver, BC V6C 1J9, CA

72 Inventor/es:

JEFFERIES, WILFRED A.;
GABATHULER, REINHARD;
ANDERSEN, RAYMOND;
WILLIAMS, DAVID y
NOHARA, LILIAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 775 577 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

Compuesto de curcufenol para usar en el tratamiento del cáncer

5 Antecedentes

Campo Técnico

10 Las modalidades de la presente invención se refieren al uso de compuestos de curcufenol para aumentar la expresión del antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) en células, particularmente en la superficie de células enfermas tales como células cancerosas, y de esta manera aumentar la inmunogenicidad de las células. También se incluyen composiciones farmacéuticas relacionadas y métodos de uso de las mismas, por ejemplo, para tratar varios tipos de cáncer, solas o en combinación con otras terapias.

15 Descripción de la Técnica Relacionada

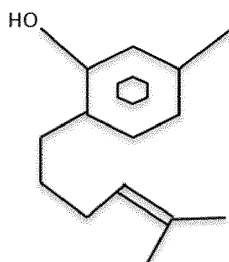
Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) se encuentran en casi todas las células nucleadas del cuerpo. La función principal de esta clase de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es mostrar (o presentar) fragmentos peptídicos de proteínas intracelulares a los linfocitos T citotóxicos (CTL). Según esta presentación, los CTL ignoran las células sanas y atacan a aquellos que muestran péptidos extraños o anormales unidos al MHC, incluidos péptido asociado a enfermedad (antígenos) como los antígenos cancerosos. Por lo tanto, la expresión superficial de las moléculas de MHC-I juega un papel crucial en la determinación de la susceptibilidad de las células diana a los CTL.

25 Muchas células cancerosas muestran una regulación negativa de la expresión en la superficie celular de MHC-I (véase, por ejemplo, Wang y otros, JBC. 283: 3951 -3959, 2008; Chang y otros, Keio J. Med. 52:220-9, 2003; Zagzag y otros, Lab Invest. 85:328-41, 2005; y Hewitt, Immunology. 110:163-69, 2003). La expresión reducida de MHC-I puede ser el resultado, al menos en parte, de la regulación negativa de múltiples factores como los transportadores (por ejemplo, TAP-1, TAP-2), los componentes del proteosoma (LMP) y otras proteínas accesorias involucradas en la presentación del antígeno y la vía de procesamiento. Esta característica puede permitir a las células cancerosas evadir la vigilancia inmune y, de ese modo, proporcionar una ventaja de supervivencia contra la actividad inmune diseñada para eliminar las células.

En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de agentes que puedan aumentar la expresión de MHC de clase I en estas y otros tipos de células enfermas y, de esta manera, mejorar la capacidad del sistema inmune de marcar dichas células para la destrucción.

35 Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de curcufenol de la fórmula



45

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 El cáncer se caracteriza por células cancerosas (en un estado no tratado) que tienen la expresión superficial de MHC-I reducida y la expresión de TAP-1 reducida en relación con células no cancerosas del mismo tipo celular. Las células cancerosas comprenden células cancerosas metastásicas, por ejemplo, donde las células cancerosas metastásicas (en un estado no tratado) tienen una expresión superficial de MHC-I reducida y una expresión de TAP-1 reducida en relación con células no cancerosas del mismo tipo celular, o en relación con las células cancerosas no metastásicas del mismo tipo celular.

60

Por ejemplo, el cáncer se selecciona de uno o más de cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de SNC o de cerebro, melanoma, cáncer no melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, un tumor epitelial, cáncer de hueso y cáncer hematopoyético.

65

- La composición para usar en el tratamiento del cáncer de la presente invención comprende además, por ejemplo, una terapia adicional del cáncer. La terapia adicional del cáncer se selecciona, por ejemplo, de uno o más de un agente anticancerígeno, radioterapia, cirugía, trasplante, terapia fotodinámica, atención sintomática y terapia con antibióticos. El agente anticancerígeno se selecciona, por ejemplo, de una molécula pequeña o un anticuerpo. La molécula pequeña es, por ejemplo, un agente citotóxico, quimioterapéutico o antiangiogénico, que se selecciona, por ejemplo, de uno o más agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, antibióticos antitumorales, platinos, inhibidores de la topoisomerasa tipo I, inhibidores de topoisomerasa tipo II, alcaloides de la vinca y taxanos.
- En ciertas modalidades, la expresión superficial de MHC-I y opcionalmente la expresión de TAP-1 en la(s) célula(s) cancerosas se aumenta en al menos aproximadamente un 10 % en relación con a una célula control. En ciertas modalidades, el aumento de la expresión superficial de MHC-I y opcionalmente la expresión de TAP-1 aumenta una respuesta inmune mediada por CTL contra las células cancerosas.
- En ciertas modalidades, el cáncer se selecciona de uno o más de cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de SNC o de cerebro, melanoma, cáncer no melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, un tumor epitelial, cáncer de hueso y cáncer hematopoyético. En ciertas modalidades, el cáncer de pulmón es osteosarcoma, condrosarcoma o una familia de tumores de sarcoma de Ewing (ESFTs, por sus siglas en inglés). En ciertas modalidades, el cáncer gastrointestinal es cáncer de esófago, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar (biliar), cáncer de intestino delgado, cáncer colorrectal, cáncer anal o rectal, o tumor carcinoide o estromal gastrointestinal. En ciertas modalidades, el melanoma es lentigo maligno, melanoma lentigo maligno, melanoma de extensión superficial, melanoma lentiginoso acral, melanoma mucoso, melanoma nodular, melanoma polipoide, melanoma desmoplásico, melanoma amelanótico, melanoma de tejido blando o melanoma uveal. En ciertas modalidades, el cáncer hematopoyético es un linfoma, leucemia o mieloma múltiple. En ciertas modalidades, el linfoma es un linfoma de célula T, linfoma de célula B, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de célula de manto, linfoma anaplásico de célula grande (ALCL, por sus siglas en inglés), linfoma folicular, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En ciertas modalidades, la leucemia es leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica, leucemia mieloide o mielógena aguda o leucemia mielógena crónica.
- En ciertas modalidades, el cáncer de cerebro es un glioma, meningioma, adenoma pituitario, schwannoma vestibular, linfoma primario del SNC, neuroblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo (meduloblastoma) o glioblastoma multiforme.
- En ciertas modalidades, la molécula pequeña se selecciona de uno o más de clorambucilo, ciclofosfamida, cilengítide, lomustina (CCNU), melfalán, procarbazona, tiotepa, carmustina (BCNU), enzastaurina, busulfan, daunorrubicina, doxorubicina, gefitinib, erlotinib, idarubicina, temozolomida, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, campotecinas, irinotecan, topotecan, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, temsirolimus, everolimus, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, CT52923, paclitaxel, imatinib, dasatinib, sorafenib, pazopanib, sunitinib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, AEE-788, dicloroacetato, tamoxifeno, fasudil, SB-681323, semaxanib, donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina, rasagilina, naltrexona, lubiprostone, safinamida, istradefilina, pimavanserina, pitolisant, isradipina, pridopidina (ACR16), tetrabenazina, bexaroteno, acetato de glatiramer, fingolimod y mitoxantrona, incluidas las sales y ácidos farmacéuticamente aceptables de las mismas.
- En ciertas modalidades, el anticuerpo se selecciona de uno o más de 3F8, 8H9, abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alacizumab (pegol), alemtuzumab, altumomab pentetate, amatuximab, anatumomab mafentox, apolizumab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, belimumab, bevacizumab, bivatumumab (mertansine), brentuximab vedotin, cantuzumab (mertansine), cantuzumab (ravtansine), capromab (pendetide), carlumab, catumaxomab, cetuximab, citatuzumab (bogatox), cixutumumab, clivatuzumab (tetraxetan), conatumumab, dacetuzumab, daclizumab, dalotuzumab, detumomab, drozitumab, ecomeximab, edrecolomab, elotuzumab, enavatuzumab, ensituximab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, FBTA05, figitumumab, flavotumab, galiximab, gemtuzumab, ganitumab, gemtuzumab (ozogamicin), girentuximab, glembatumumab (vedotin), ibritumomab tiuxetan, icrucumab, igovomab, indatuximab ravtansine, intetumumab, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab (MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab (mertansine), lucatumumab, lumiliximab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab (pasudotox), nacolomab (tafenatox), naptumomab (estafenatox), narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nivolumab, Neuradiab® (with or without radioactive iodine), NR-LU-10, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab (monatox), oregovomab, panitumumab, patritumab, pentumomab, pertuzumab, primumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, sibrotuzumab, siltuximab, tabalumab, tanezumab, taplitumomab (paptox), tenatumomab, teprotumumab, TGN1412, ticilimumab, trastuzumab, tremelimumab, tigatuzumab, TNX-650, tositumomab, TRBS07, tucotuzumab (celmoleukin), ublituximab, urelumab, veltuzumab, volociximab, votumumab y zalutumab, incluidos los fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra las fórmulas de (S)-(+)-curcufenol y varios otros compuestos de curcufenol.

Las figuras 2A-2B muestran las fórmulas de los compuestos de curcufenol producidos por el acoplamiento de curcufenol con varios ácidos carboxílicos.

5 La figura 3 ilustra el reconocimiento de antígenos asociados a tumores en las células cancerosas por los linfocitos T citotóxicos (CTL).

10 La figura 4A ilustra la vía de presentación de antígeno MHC clase I, que destaca el papel de TAP-1 en la formación de complejos péptido/MHC-I. La figura 4B ilustra los varios mecanismos por los cuales las células cancerosas reducen la presentación de los complejos péptido/MHC-I en la superficie celular y, de ese modo, evaden la vigilancia inmune mediada por CTL, incluida la regulación negativa de las proteínas transportadoras TAP-1 y TAP-2 y los complejos del proteosoma.

La figura 5 muestra que TAP-1 y MHC-I están frecuentemente regulados negativamente en líneas de células cancerosas y tumores removidos quirúrgicamente.

15 La figura 6 muestra que la regulación por disminución de TAP-1 se correlaciona fuertemente con la progresión de la enfermedad y metástasis.

20 Las figuras 7A-7B muestran que el extracto 1 de esponja marina aumentó la expresión superficial de MHC-I (7 A) y la expresión en el promotor de TAP-1 (7B, según lo indicado por EGFP).

Las figuras 8A-8B muestran que el extracto 3 de esponja marina aumentó la expresión superficial de MHC-I (8A) y la expresión en el promotor TAP-1 (8B, según lo indicado por EGFP).

25 Las figuras 9A-9B muestran que el extracto 5 de esponja marina aumentó la expresión superficial de MHC-I (9A) y la expresión en el promotor TAP-1 (9B, según lo indicado por EGFP).

La figura 10 muestra las fórmulas de los compuestos de curcufenol que se probaron en el modelo de células tumorales murinas A9 (véase el ejemplo 2).

30 La figura 11A muestra la inducción de la expresión de MHC-I en células A9 por compuestos de curcufenol, y

la figura 11B muestra los resultados de los estudios de toxicidad celular en células A9, medidos por exclusión de PI y número de células intactas.

35 Descripción detallada de la invención

40 Las modalidades de la presente invención se relacionan con el descubrimiento de que los compuestos de curcufenol pueden aumentar la expresión en la superficie celular de MHC-I. En algunos casos, los compuestos de curcufenol logran este efecto al aumentar la expresión de TAP-1 (transportador asociado con el procesamiento del antígeno 1), una proteína transportadora de la vía de presentación del antígeno MHC-I.

45 El reconocimiento de los complejos MHC-I/péptido es crucial para la vigilancia inmune mediada por CTL de las células (véase figura 3). Debido a que ciertas células enfermas, como las células cancerosas, evaden la vigilancia inmune al regular negativamente la expresión en la superficie celular de MHC-I, a menudo al regular negativamente las proteínas de expresión de la vía de presentación de antígeno como TAP-1 (véase figuras 4A-4B y 5-6), los compuestos de curcufenol pueden mejorar la actividad inmune mediada por CTL hacia estas células enfermas mediante la restauración de la expresión superficial de MHC-I y la presentación de complejos de antígenos MHC-I/péptido. Los compuestos de curcufenol pueden así encontrar utilidad en el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión superficial de MHC-I y/o la expresión de TAP-1 reducida, incluidos muchos tipos de cáncer.

50 Definiciones

55 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto ordinario en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque cualquiera de los métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica o en la prueba de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos. Para los propósitos de la presente invención, se definen a continuación los siguientes términos.

60 Los artículos "un" y "una" se usan en la presente descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, para al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Por "aproximadamente" se entiende una cantidad, nivel, valor, número, frecuencia, porcentaje, dimensión, tamaño, cantidad, peso o longitud que varía tanto como 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 % respecto una cantidad, nivel, valor, número, frecuencia, porcentaje, dimensión, tamaño, cantidad, peso o longitud.

65

A lo largo de esta descripción, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, las palabras "comprender", "comprende", y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de una etapa o elemento o grupo de etapas o elementos declarados pero no la exclusión de cualquier otra etapa o elemento o grupo de etapas o elementos. Por "que consiste en" se entiende que incluye, y se limita a, lo que sigue a la frase "que consiste en". Así, la frase "que consiste en" indica que los elementos enumerados son requeridos u obligatorios, y que no pueden estar presentes otros elementos. Por "que consiste esencialmente en" se entiende que incluye cualquiera de los elementos enumerados después de la frase, y se limita a otros elementos que no interfieren o contribuyen con la actividad o acción especificada en la divulgación de los elementos enumerados. Así, la frase "que consiste en esencialmente en" indica que los elementos enumerados son requeridos u obligatorios, pero que otros elementos son opcionales y pueden o no estar presentes en dependencia de si afectan o no materialmente la actividad o acción de los elementos enumerados.

El término "modulación" y "alteración" incluye "aumentar," "mejorar" o "estimular," así como también "disminuir" o "reducir," típicamente en una cantidad o grado estadísticamente significativo o fisiológicamente significativo en relación con un control. Una cantidad "aumentada," "estimulada" o "mejorada" es típicamente una cantidad "estadísticamente significativa" y puede incluir un aumento que es 1,1; 1,2; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 15; 20; 30 o más veces (por ejemplo, 500, 1000 veces) (incluidos todos los puntos enteros y decimales y rangos entre y por encima de 1, por ejemplo, 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; etc.) la cantidad producida por ninguna composición o composición, muestra, estado o sujeto de prueba control. Una cantidad "disminuida" o "reducida" es típicamente una cantidad "estadísticamente significativa" y puede incluir un 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % (incluidos todos los enteros y rangos intermedios) disminuye en la cantidad producida por ninguna composición o composición, muestra, estado o sujeto de prueba control.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente podría o no ocurrir, y que la descripción incluye los casos donde dicho evento o circunstancia ocurre y los casos en los que no lo hace.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que se haya aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye las sales de adición ácidas y bases.

"Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero que no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico ácido, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero que no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"sal de adición básica farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amonio, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, W-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de curcufenol. Como se usa en la presente descripción, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de curcufenol con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato.

Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de curcufenol pueden existir como un hidrato, incluido un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. En algunos casos los compuestos de curcufenol pueden ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos los compuestos pueden simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de curcufenol y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para ello.

Los compuestos de curcufenol o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como también sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- ópticamente activos pueden prepararse al usar sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse al usar técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) al usar, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por sus siglas en inglés). Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

Igualmente, también se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas del curcufenol.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto de curcufenol que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico del curcufenol que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto necesitado del mismo, pero se convierte in vivo en un compuesto activo. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto original, por ejemplo, mediante la hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21 -24 (Elsevier, Amsterdam)). Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., y otros, Series de Simposios A.C.S., Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualesquiera vehículos unidos covalentemente que libere el compuesto activo in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de curcufenol pueden prepararse al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación de rutina o in vivo, en el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de curcufenol en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina en el curcufenol y similares.

También se incluyen productos metabólicos in vivo de compuestos de curcufenol. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, la invención incluye compuestos de curcufenol producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican típicamente mediante la administración de un compuesto radiomarcado en una dosis detectable a un animal, como rata, ratón, conejillo de indias, mono o humano, lo que permite un tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo y se aisle los productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

La "pureza" de cualquier compuesto de curcufenol dado o mezcla de compuestos de curcufenol en una composición puede definirse específicamente. Por ejemplo, ciertas composiciones pueden comprender un compuesto de curcufenol que es al menos 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % puro, incluidos todos los decimales intermedios, como medido, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Por "estadísticamente significativo" se entiende que es improbable que el resultado haya ocurrido por casualidad. La significación estadística puede determinarse por cualquier método conocido en la técnica.

Las medidas de significación comúnmente usadas incluyen el valor p, que es la frecuencia o probabilidad con la que ocurriría el evento observado, si la hipótesis nula fuera cierta. Si el valor p obtenido es menor que el nivel de significación, se rechaza la hipótesis nula. En casos simples, el nivel de significación se define en un valor p de 0,05 o menor.

Un "sujeto," tal como se usa en la presente descripción, incluye cualquier animal que presente un síntoma, o está en riesgo de presentar un síntoma, que puede ser tratado o diagnosticado con una composición descrita en la presente descripción. Los sujetos adecuados (pacientes) incluyen animales de laboratorio (como ratones, ratas, conejos o conejillos de indias), animales de granja y animales domésticos o mascotas (como gato o perro). Se incluyen mamíferos que incluyen primates no humanos y, preferentemente, pacientes humanos.

"Sustancialmente" o "esencialmente" incluye casi total o completamente, por ejemplo, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de alguna cantidad dada.

"Sustancialmente libre" se refiere a la ausencia casi completa o completa de una cantidad dada, por ejemplo, menor de aproximadamente el 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % o menor de alguna cantidad dada. Por ejemplo, ciertas composiciones pueden estar "sustancialmente libres" de proteínas celulares, membranas, ácidos nucleicos, endotoxinas u otros contaminantes.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superpuestas entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

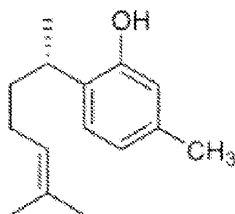
Una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" incluye una cantidad de un compuesto de curcufenol que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para aumentar la expresión superficial de MHC-I en una o más células y/o tratar una o más de cualquiera de las otras condiciones descritas en la presente descripción. La cantidad de un compuesto de curcufenol que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará en dependencia del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero puede determinarse rutinariamente por un experto en la técnica con la consideración de su propio conocimiento y con esta descripción.

"Tratamiento" o "tratar," como se usa en la presente descripción, incluye cualquier efecto deseable sobre los síntomas o la patología de una enfermedad o afección, y puede incluir incluso cambios mínimos o mejoras en uno o más marcadores medibles de la enfermedad o afección que se ha tratado. "Tratamiento" o "tratar" no necesariamente indica erradicación o cura completa de la enfermedad o afección, o los síntomas asociados a la misma. El sujeto que recibe este tratamiento es cualquier sujeto necesitado del mismo. Los marcadores ejemplares de mejora clínica serán evidentes para los expertos en la técnica.

Métodos y composiciones farmacéuticas.

Los métodos descritos y las composiciones de la presente invención utilizan o comprenden un compuesto de curcufenol de acuerdo con la reivindicación 1. Los ejemplos de "compuestos de curcufenol" incluyen curcufenol y sus enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, racematos, tautómeros, metabolitos y profármacos que pueden aumentar la expresión superficial de MHC-I en una célula. También se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de lo anterior, que incluyen sales de adición ácidas y bases. El curcufenol es un fenol sesquiterpeno aislado de diferentes esponjas marinas que pertenecen al género *Didiscus* (véase El Sayed y otros, *J Nat Prod.* 65:1547-53, 2002). También se conoce como fenol, 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-5-metil (S)-; Fenol, 2-[(1S)-1,5-dimetil-4-hexenil]-5-metil-(9CI); (+)-Curcufenol; (S)-(+)-Curcufenol; y (S)-Curcufenol.

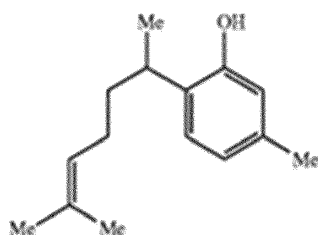
En ciertas modalidades, un compuesto de curcufenol tiene la siguiente Fórmula (I-A):



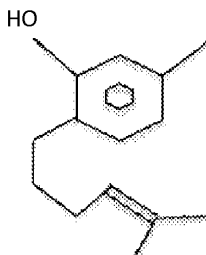
(I-A)

En algunas modalidades, el compuesto de curcufenol tiene la siguiente Fórmula (I-B):

(I-B)

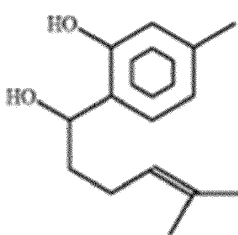


El compuesto de curcufenol de la presente invención tiene la siguiente Fórmula (II), también denominada PC-02-113:



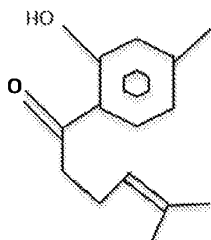
(II)

En algunas modalidades, el compuesto de curcufenol tiene la siguiente Fórmula (III), también denominada PC-02-114:



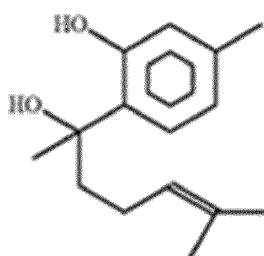
(III)

En algunas modalidades, el compuesto de curcufenol tiene la siguiente Fórmula (IV), también denominada PC-02-116:



(IV)

En algunas modalidades, el compuesto de curcufenol tiene la siguiente Fórmula (V), también denominada PC-02-123:



(V)

Las modalidades específicas emplean (S)-(+)-curcufenol o análogos del mismo. Por ejemplo, ciertas modalidades incluyen uno o más de (S)-(+)-15-hidroxicurcufenol, (S)-(+)-12-hidroxicurcufenol, (S)-(+)-12, 15-dihidroxicurcufenol, (S)-(+)-15-hidroxicurcufenol-12-al, (S)-(+)-12-carboxi-10, 11-dihidrocurcufenol, (S)-(+)-12-hidroxi-10, 11 - dihidrocurcufenol, ácido (S)-(+)-4-[1-(2-hidroxi-4-metil)fenil]pentanoico (11), (S)-curcufenol-1 alfa-D-glucopiranosida, (S)-(+)-4-nitrocurcufenol (14), (S)-(+)-2-nitrocurcufenol, (S)-(+)-curcufenol-1-0-isonicotinato {véase El Sayed y otros, 2002, supra). La figura 1 muestra las fórmulas de (S)-(+)-curcufenol y varios otros compuestos de curcufenol. Las figuras 2A-2B muestran las fórmulas de los compuestos de curcufenol producidos por el acoplamiento de curcufenol con varios ácidos carboxílicos. Se describen ejemplos adicionales de compuestos de curcufenol, por ejemplo, en Gul y otros, Biochim Biophys Acta. 1770:1513-1519, 2007; Ono y otros, Chem. Pharm. Bull. 49:1581-1585, 2001 ; y Piano y otros, Chem Biodivers. 8:1098-

1 111, 2011. La figura 10 muestra las fórmulas de ejemplares de compuestos de curcufenol, que incluyen curcufenol y análogos del mismo. Ciertas modalidades pueden emplear mezclas de cualquiera de los compuestos de curcufenol descritos en la presente descripción.

5 En algunas modalidades, los compuestos de curcufenol se sintetizan químicamente. La síntesis de varios compuestos de curcufenol se describe, por ejemplo, en El Sayed y otros, 2002, supra; Gul y otros, 2007, supra; Ono y otros, 2001, supra; y Piano y otros, 2011, supra).

10 En ciertas modalidades, los compuestos de curcufenol se obtienen de extractos de esponja marina o extractos de plantas terrestres, por ejemplo, de los géneros *Didiscus*, *Myrmekioderma*, *Epipolapsis*, *Pseudopterogorgia*, *Elvira* o *Laisanthaea*. Las especies ejemplares de estas esponjas marinas y plantas terrestres incluyen *Didiscus oxeata*, *Myrmekioderma styx*, *Pseudopterogorgia rigida*, *Elvira biflora* y *Laisanthaea podocephala*. Por lo tanto, ciertos aspectos incluyen la administración de esponja marina o extracto(s) de plantas terrestres que comprenden uno o más compuestos de curcufenol. En algunos casos, la pureza de los compuestos de curcufenol en el extracto es aproximadamente o al menos
15 aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %.

Ciertas modalidades emplean composiciones o compuestos de curcufenol que comprenden los mismos para aumentar la expresión de MHC-I en una célula y, de ese modo, aumentar la inmunogenicidad de la célula, es decir, la capacidad del sistema inmune (por ejemplo, mediante la interacción con CTL) para marcar la célula para la destrucción. Por lo tanto,
20 algunas modalidades se refieren al método para aumentar la expresión superficial del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I) en una célula, que comprende poner en contacto la célula con uno o más compuestos de curcufenol o una composición que comprende los mismos. En algunos aspectos, la expresión superficial de MHC-I aumenta aproximadamente o al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 600 %, 700 %, 800 %, 900 % o 1000 % o más en relación con una célula control
25 no tratada.

En algunos aspectos, los compuestos de curcufenol aumentan la expresión superficial de MHC-I al aumentar la expresión del transportador asociado con el procesamiento del antígeno 1 (TAP-1), una proteína transportadora de la vía de presentación del antígeno MHC-I. Por lo tanto, en ciertos aspectos, la expresión de TAP-1 se aumenta en
30 aproximadamente o al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 600 %, 700 %, 800 %, 900 % o 1000 % o más en relación con una célula control no tratada.

En ciertos aspectos, la célula es una célula (enferma) caracterizada por una expresión superficial reducida de MHC-I (en su estado no tratado) en relación con una célula no enferma o normal o sana del mismo tipo celular. En algunos aspectos, la expresión superficial reducida de MHC-I en la célula enferma se asocia o causa por la expresión reducida de TAP-1. Por lo tanto, en algunos aspectos, la célula es una célula (enferma) caracterizada por una expresión reducida de TAP-1 (en su estado no tratado) en relación con una célula no enferma o normal o sana del mismo tipo celular.
35

En algunos aspectos, después de contactar con uno o más compuestos de curcufenol, la expresión superficial de MHC-I y/o la expresión de TAP-1 en la célula tratada se aumenta a un nivel comparable a la expresión superficial de MHC-I y/o expresión de TAP-1 de una célula sana o normal del mismo tipo celular. Por ejemplo, en estos y otros aspectos relacionados, la expresión superficial de MHC-I y/o la expresión de TAP-1 se puede aumentar a aproximadamente o dentro de aproximadamente 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 % o 5 % de los niveles de expresión superficial de MHC-I de la célula normal o sana del mismo tipo celular.
40
45

En ciertas modalidades, la célula es un cáncer o célula cancerosa. En modalidades específicas, la célula cancerosa es una célula cancerosa metastásica o invasiva. Los ejemplos de células cancerosas incluyen célula cancerosa de mama, una célula cancerosa cervical, una célula cancerosa de próstata, una célula cancerosa gastrointestinal, una célula cancerosa de pulmón, una célula cancerosa de ovario, una célula cancerosa testicular, una célula cancerosa de cabeza y cuello, una célula cancerosa de vejiga, una célula cancerosa de riñón (por ejemplo, carcinoma de célula renal), un carcinoma de célula escamosa, una célula cancerosa de SNC o cerebro, una célula de melanoma, una célula cancerosa no melanoma, una célula cancerosa de tiroides, una célula cancerosa endometrial, una célula tumoral epitelial, una célula cancerosa de hueso o una célula cancerosa hematopoyética.
50

Los ejemplos de células cancerosas de hueso primario incluyen osteosarcomas, condrosarcomas y células de la familia de tumores de sarcoma de Ewing (ESFTs, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de células cancerosas gastrointestinales incluyen células cancerosas de esófago, célula cancerosa de estómago (gástrico), células cancerosas pancreáticas, células cancerosas de hígado, células cancerosas de vesícula biliar (células biliares), células cancerosas de intestino delgado, células cancerosas colorrectal, células cancerosas anal o rectal y carcinoide gastrointestinal o tumores del estroma.
55
60

Los ejemplos de células cancerosas de pulmón incluyen adenocarcinomas, carcinomas de pulmón de célula escamosa, carcinomas de pulmón de célula pequeña y carcinomas de pulmón de célula grande.

Los ejemplos particulares de células cancerosas del SNC o de cerebro incluyen gliomas, meningiomas, adenomas pituitarios, schwannomas vestibulares, linfomas primarios del SNC, neuroblastomas y tumores neuroectodérmicos
65

- primitivos (meduloblastomas). En algunas modalidades, el glioma es un astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma o un papiloma del plexo coroideo. En algunos aspectos, la célula cancerosa de cerebro es un glioblastoma multiforme. En algunas modalidades, el glioblastoma multiforme es un glioblastoma de célula gigante o un gliosarcoma. En modalidades particulares, la célula cancerosa es un cáncer metastásico del SNC, por ejemplo, una célula cancerosa que ha hecho metástasis en el cerebro. Los ejemplos de tales células cancerosas incluyen, sin limitación, células cancerosas metastásicas de mama, células cancerosas metastásicas de pulmón, células cancerosas metastásicas del tracto genitourinario, células cancerosas metastásicas del tracto gastrointestinal (por ejemplo, células cancerosas colorrectal, carcinomas pancreáticos), osteosarcomas, melanomas, células cancerosas metastásicas de cabeza y cuello, células cancerosas metastásicas de próstata (por ejemplo, adenocarcinomas prostáticos) y linfomas metastásicos. Los ejemplos de células de melanoma incluyen los derivados de lentigo maligno, melanomas de lentigo maligno, melanomas de diseminación superficial, melanomas lentiginosos acrales, melanomas de mucosa, melanomas nodulares, melanomas polipoides, melanomas desmoplásticos, melanomas amelanóticos, melanomas de tejidos blandos y melanomas uveales.
- Los ejemplos de células cancerosas hematopoyéticas incluyen células de linfoma, células de leucemia y células de mieloma múltiple. En algunos casos, la célula de linfoma es un linfoma de célula T, linfoma de célula B, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de célula de manto, linfoma anaplásico de células grande (ALCL), linfoma folicular, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En casos particulares, la célula de leucemia es leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia de célula pilosa, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica, leucemia mieloide aguda o mielógena o leucemia mielógena crónica.
- En ciertas modalidades, la célula está in vitro, por ejemplo, en cultivo de tejidos. Los métodos de cultivo de células que incluyen cáncer o células transformadas son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Animal Cell Culture* (R. Freshney, ed., 1986); Freshney, R.I. (2005) *Culture of Animal Cells, a Manual of Basic Technique*, 5th Ed. Hoboken NJ, John Wiley y Sons).
- En ciertas modalidades, la célula está en un sujeto, y el método comprende administrar el compuesto de curcufenol o composición relacionada al sujeto. A los fines de la administración, los compuestos de curcufenol pueden administrarse a un paciente o sujeto como un químico bruto o pueden formularse como composiciones farmacéuticas.
- Las composiciones farmacéuticas generalmente comprenden un compuesto de curcufenol y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de curcufenol está típicamente presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección de interés particular, como se describe en la presente descripción, y preferentemente con una toxicidad aceptable para el sujeto. Un experto en la técnica puede determinar la actividad de los compuestos, por ejemplo, como se describe en los ejemplos a continuación. Las concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica.
- Se puede usar un compuesto de curcufenol o una composición relacionada en un método para tratar esencialmente cualquier enfermedad u otra condición en un sujeto que se puede beneficiar de un aumento en la expresión superficial de las moléculas de MHC-I. En modalidades particulares, el sujeto tiene cáncer, y el método comprende tratar el cáncer mediante la administración de uno o más compuestos de curcufenol al sujeto. Como se ilustra en la figura 5, TAP-1 está frecuentemente regulado negativamente en líneas de células cancerosas y células tumorales extirpadas quirúrgicamente. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que la regulación negativa de TAP-1 se asocia con una expresión superficial reducida de MHC-I y, por lo tanto, una reducción de la muerte de células cancerosas mediada por CTL. Se ha demostrado que la restauración de MHC-I, por ejemplo, mediante la restauración de la expresión de TAP-1, aumenta la muerte de células cancerosas mediada por CTL in vitro y la supresión del crecimiento tumoral in vivo (véase, por ejemplo, Zhang y otros, 2007, Lou y otros, 2007, Lou y otros, 2005, Alimonti y otros, 2000).
- En consecuencia, en algunos aspectos, el cáncer se caracteriza por células cancerosas que tienen una expresión superficial reducida de MHC-I (en un estado no tratado) y opcionalmente una expresión reducida de TAP-1 (en un estado no tratado) en relación con una célula no cancerosa del mismo tipo celular. En aspectos particulares, el cáncer se caracteriza por células cancerosas que tienen aproximadamente o menor de aproximadamente 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % de los niveles de expresión superficial de MHC-I y opcionalmente expresión de TAP-1 de una célula no cancerosa del mismo tipo celular.
- En algunos aspectos, el sujeto tiene o está en riesgo de tener un cáncer metastásico o invasivo. Como se ilustra en la figura 6 la regulación negativa de TAP-1 se correlaciona fuertemente con la progresión de la enfermedad y la metástasis. Por lo tanto, en algunos aspectos, el cáncer metastásico se caracteriza por células cancerosas que tienen una expresión superficial reducida de MHC-I de MHC-I (en un estado no tratado) y opcionalmente una expresión reducida de TAP-1 (en un estado no tratado) en relación con un cáncer célula del mismo tipo de célula, o relativa a una célula cancerosa no metastásica del mismo tipo celular. En aspectos particulares, el cáncer se caracteriza por células cancerosas metastásicas que tienen aproximadamente o menor de aproximadamente 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % de los niveles de expresión superficial de MHC-I y, opcionalmente la expresión TAP-1 de una célula no cancerosa del mismo tipo celular, o de una célula cancerosa no metastásica del mismo tipo celular.
- En algunos aspectos, la administración del compuesto de curcufenol aumenta la expresión superficial de MHC-I y opcionalmente la expresión de TAP-1 en aproximadamente o al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 110 %, 120 %, 130 %, 140 %, 150 %, 160 %, 170 %, 180 %, 190 %, 200 %, 210 %, 220 %, 230 %, 240 %, 250 %, 260 %, 270 %, 280 %, 290 %, 300 %, 310 %, 320 %, 330 %, 340 %, 350 %, 360 %, 370 %, 380 %, 390 %, 400 %, 410 %, 420 %, 430 %, 440 %, 450 %, 460 %, 470 %, 480 %, 490 %, 500 %, 510 %, 520 %, 530 %, 540 %, 550 %, 560 %, 570 %, 580 %, 590 %, 600 %, 610 %, 620 %, 630 %, 640 %, 650 %, 660 %, 670 %, 680 %, 690 %, 700 %, 710 %, 720 %, 730 %, 740 %, 750 %, 760 %, 770 %, 780 %, 790 %, 800 %, 810 %, 820 %, 830 %, 840 %, 850 %, 860 %, 870 %, 880 %, 890 %, 900 %, 910 %, 920 %, 930 %, 940 %, 950 %, 960 %, 970 %, 980 %, 990 %, 1000 %, 1010 %, 1020 %, 1030 %, 1040 %, 1050 %, 1060 %, 1070 %, 1080 %, 1090 %, 1100 %, 1110 %, 1120 %, 1130 %, 1140 %, 1150 %, 1160 %, 1170 %, 1180 %, 1190 %, 1200 %, 1210 %, 1220 %, 1230 %, 1240 %, 1250 %, 1260 %, 1270 %, 1280 %, 1290 %, 1300 %, 1310 %, 1320 %, 1330 %, 1340 %, 1350 %, 1360 %, 1370 %, 1380 %, 1390 %, 1400 %, 1410 %, 1420 %, 1430 %, 1440 %, 1450 %, 1460 %, 1470 %, 1480 %, 1490 %, 1500 %, 1510 %, 1520 %, 1530 %, 1540 %, 1550 %, 1560 %, 1570 %, 1580 %, 1590 %, 1600 %, 1610 %, 1620 %, 1630 %, 1640 %, 1650 %, 1660 %, 1670 %, 1680 %, 1690 %, 1700 %, 1710 %, 1720 %, 1730 %, 1740 %, 1750 %, 1760 %, 1770 %, 1780 %, 1790 %, 1800 %, 1810 %, 1820 %, 1830 %, 1840 %, 1850 %, 1860 %, 1870 %, 1880 %, 1890 %, 1900 %, 1910 %, 1920 %, 1930 %, 1940 %, 1950 %, 1960 %, 1970 %, 1980 %, 1990 %, 2000 %, 2010 %, 2020 %, 2030 %, 2040 %, 2050 %, 2060 %, 2070 %, 2080 %, 2090 %, 2100 %, 2110 %, 2120 %, 2130 %, 2140 %, 2150 %, 2160 %, 2170 %, 2180 %, 2190 %, 2200 %, 2210 %, 2220 %, 2230 %, 2240 %, 2250 %, 2260 %, 2270 %, 2280 %, 2290 %, 2300 %, 2310 %, 2320 %, 2330 %, 2340 %, 2350 %, 2360 %, 2370 %, 2380 %, 2390 %, 2400 %, 2410 %, 2420 %, 2430 %, 2440 %, 2450 %, 2460 %, 2470 %, 2480 %, 2490 %, 2500 %, 2510 %, 2520 %, 2530 %, 2540 %, 2550 %, 2560 %, 2570 %, 2580 %, 2590 %, 2600 %, 2610 %, 2620 %, 2630 %, 2640 %, 2650 %, 2660 %, 2670 %, 2680 %, 2690 %, 2700 %, 2710 %, 2720 %, 2730 %, 2740 %, 2750 %, 2760 %, 2770 %, 2780 %, 2790 %, 2800 %, 2810 %, 2820 %, 2830 %, 2840 %, 2850 %, 2860 %, 2870 %, 2880 %, 2890 %, 2900 %, 2910 %, 2920 %, 2930 %, 2940 %, 2950 %, 2960 %, 2970 %, 2980 %, 2990 %, 3000 %, 3010 %, 3020 %, 3030 %, 3040 %, 3050 %, 3060 %, 3070 %, 3080 %, 3090 %, 3100 %, 3110 %, 3120 %, 3130 %, 3140 %, 3150 %, 3160 %, 3170 %, 3180 %, 3190 %, 3200 %, 3210 %, 3220 %, 3230 %, 3240 %, 3250 %, 3260 %, 3270 %, 3280 %, 3290 %, 3300 %, 3310 %, 3320 %, 3330 %, 3340 %, 3350 %, 3360 %, 3370 %, 3380 %, 3390 %, 3400 %, 3410 %, 3420 %, 3430 %, 3440 %, 3450 %, 3460 %, 3470 %, 3480 %, 3490 %, 3500 %, 3510 %, 3520 %, 3530 %, 3540 %, 3550 %, 3560 %, 3570 %, 3580 %, 3590 %, 3600 %, 3610 %, 3620 %, 3630 %, 3640 %, 3650 %, 3660 %, 3670 %, 3680 %, 3690 %, 3700 %, 3710 %, 3720 %, 3730 %, 3740 %, 3750 %, 3760 %, 3770 %, 3780 %, 3790 %, 3800 %, 3810 %, 3820 %, 3830 %, 3840 %, 3850 %, 3860 %, 3870 %, 3880 %, 3890 %, 3900 %, 3910 %, 3920 %, 3930 %, 3940 %, 3950 %, 3960 %, 3970 %, 3980 %, 3990 %, 4000 %, 4010 %, 4020 %, 4030 %, 4040 %, 4050 %, 4060 %, 4070 %, 4080 %, 4090 %, 4100 %, 4110 %, 4120 %, 4130 %, 4140 %, 4150 %, 4160 %, 4170 %, 4180 %, 4190 %, 4200 %, 4210 %, 4220 %, 4230 %, 4240 %, 4250 %, 4260 %, 4270 %, 4280 %, 4290 %, 4300 %, 4310 %, 4320 %, 4330 %, 4340 %, 4350 %, 4360 %, 4370 %, 4380 %, 4390 %, 4400 %, 4410 %, 4420 %, 4430 %, 4440 %, 4450 %, 4460 %, 4470 %, 4480 %, 4490 %, 4500 %, 4510 %, 4520 %, 4530 %, 4540 %, 4550 %, 4560 %, 4570 %, 4580 %, 4590 %, 4600 %, 4610 %, 4620 %, 4630 %, 4640 %, 4650 %, 4660 %, 4670 %, 4680 %, 4690 %, 4700 %, 4710 %, 4720 %, 4730 %, 4740 %, 4750 %, 4760 %, 4770 %, 4780 %, 4790 %, 4800 %, 4810 %, 4820 %, 4830 %, 4840 %, 4850 %, 4860 %, 4870 %, 4880 %, 4890 %, 4900 %, 4910 %, 4920 %, 4930 %, 4940 %, 4950 %, 4960 %, 4970 %, 4980 %, 4990 %, 5000 %, 5010 %, 5020 %, 5030 %, 5040 %, 5050 %, 5060 %, 5070 %, 5080 %, 5090 %, 5100 %, 5110 %, 5120 %, 5130 %, 5140 %, 5150 %, 5160 %, 5170 %, 5180 %, 5190 %, 5200 %, 5210 %, 5220 %, 5230 %, 5240 %, 5250 %, 5260 %, 5270 %, 5280 %, 5290 %, 5300 %, 5310 %, 5320 %, 5330 %, 5340 %, 5350 %, 5360 %, 5370 %, 5380 %, 5390 %, 5400 %, 5410 %, 5420 %, 5430 %, 5440 %, 5450 %, 5460 %, 5470 %, 5480 %, 5490 %, 5500 %, 5510 %, 5520 %, 5530 %, 5540 %, 5550 %, 5560 %, 5570 %, 5580 %, 5590 %, 5600 %, 5610 %, 5620 %, 5630 %, 5640 %, 5650 %, 5660 %, 5670 %, 5680 %, 5690 %, 5700 %, 5710 %, 5720 %, 5730 %, 5740 %, 5750 %, 5760 %, 5770 %, 5780 %, 5790 %, 5800 %, 5810 %, 5820 %, 5830 %, 5840 %, 5850 %, 5860 %, 5870 %, 5880 %, 5890 %, 5900 %, 5910 %, 5920 %, 5930 %, 5940 %, 5950 %, 5960 %, 5970 %, 5980 %, 5990 %, 6000 %, 6010 %, 6020 %, 6030 %, 6040 %, 6050 %, 6060 %, 6070 %, 6080 %, 6090 %, 6100 %, 6110 %, 6120 %, 6130 %, 6140 %, 6150 %, 6160 %, 6170 %, 6180 %, 6190 %, 6200 %, 6210 %, 6220 %, 6230 %, 6240 %, 6250 %, 6260 %, 6270 %, 6280 %, 6290 %, 6300 %, 6310 %, 6320 %, 6330 %, 6340 %, 6350 %, 6360 %, 6370 %, 6380 %, 6390 %, 6400 %, 6410 %, 6420 %, 6430 %, 6440 %, 6450 %, 6460 %, 6470 %, 6480 %, 6490 %, 6500 %, 6510 %, 6520 %, 6530 %, 6540 %, 6550 %, 6560 %, 6570 %, 6580 %, 6590 %, 6600 %, 6610 %, 6620 %, 6630 %, 6640 %, 6650 %, 6660 %, 6670 %, 6680 %, 6690 %, 6700 %, 6710 %, 6720 %, 6730 %, 6740 %, 6750 %, 6760 %, 6770 %, 6780 %, 6790 %, 6800 %, 6810 %, 6820 %, 6830 %, 6840 %, 6850 %, 6860 %, 6870 %, 6880 %, 6890 %, 6900 %, 6910 %, 6920 %, 6930 %, 6940 %, 6950 %, 6960 %, 6970 %, 6980 %, 6990 %, 7000 %, 7010 %, 7020 %, 7030 %, 7040 %, 7050 %, 7060 %, 7070 %, 7080 %, 7090 %, 7100 %, 7110 %, 7120 %, 7130 %, 7140 %, 7150 %, 7160 %, 7170 %, 7180 %, 7190 %, 7200 %, 7210 %, 7220 %, 7230 %, 7240 %, 7250 %, 7260 %, 7270 %, 7280 %, 7290 %, 7300 %, 7310 %, 7320 %, 7330 %, 7340 %, 7350 %, 7360 %, 7370 %, 7380 %, 7390 %, 7400 %, 7410 %, 7420 %, 7430 %, 7440 %, 7450 %, 7460 %, 7470 %, 7480 %, 7490 %, 7500 %, 7510 %, 7520 %, 7530 %, 7540 %, 7550 %, 7560 %, 7570 %, 7580 %, 7590 %, 7600 %, 7610 %, 7620 %, 7630 %, 7640 %, 7650 %, 7660 %, 7670 %, 7680 %, 7690 %, 7700 %, 7710 %, 7720 %, 7730 %, 7740 %, 7750 %, 7760 %, 7770 %, 7780 %, 7790 %, 7800 %, 7810 %, 7820 %, 7830 %, 7840 %, 7850 %, 7860 %, 7870 %, 7880 %, 7890 %, 7900 %, 7910 %, 7920 %, 7930 %, 7940 %, 7950 %, 7960 %, 7970 %, 7980 %, 7990 %, 8000 %, 8010 %, 8020 %, 8030 %, 8040 %, 8050 %, 8060 %, 8070 %, 8080 %, 8090 %, 8100 %, 8110 %, 8120 %, 8130 %, 8140 %, 8150 %, 8160 %, 8170 %, 8180 %, 8190 %, 8200 %, 8210 %, 8220 %, 8230 %, 8240 %, 8250 %, 8260 %, 8270 %, 8280 %, 8290 %, 8300 %, 8310 %, 8320 %, 8330 %, 8340 %, 8350 %, 8360 %, 8370 %, 8380 %, 8390 %, 8400 %, 8410 %, 8420 %, 8430 %, 8440 %, 8450 %, 8460 %, 8470 %, 8480 %, 8490 %, 8500 %, 8510 %, 8520 %, 8530 %, 8540 %, 8550 %, 8560 %, 8570 %, 8580 %, 8590 %, 8600 %, 8610 %, 8620 %, 8630 %, 8640 %, 8650 %, 8660 %, 8670 %, 8680 %, 8690 %, 8700 %, 8710 %, 8720 %, 8730 %, 8740 %, 8750 %, 8760 %, 8770 %, 8780 %, 8790 %, 8800 %, 8810 %, 8820 %, 8830 %, 8840 %, 8850 %, 8860 %, 8870 %, 8880 %, 8890 %, 8900 %, 8910 %, 8920 %, 8930 %, 8940 %, 8950 %, 8960 %, 8970 %, 8980 %, 8990 %, 9000 %, 9010 %, 9020 %, 9030 %, 9040 %, 9050 %, 9060 %, 9070 %, 9080 %, 9090 %, 9100 %, 9110 %, 9120 %, 9130 %, 9140 %, 9150 %, 9160 %, 9170 %, 9180 %, 9190 %, 9200 %, 9210 %, 9220 %, 9230 %, 9240 %, 9250 %, 9260 %, 9270 %, 9280 %, 9290 %, 9300 %, 9310 %, 9320 %, 9330 %, 9340 %, 9350 %, 9360 %, 9370 %, 9380 %, 9390 %, 9400 %, 9410 %, 9420 %, 9430 %, 9440 %, 9450 %, 9460 %, 9470 %, 9480 %, 9490 %, 9500 %, 9510 %, 9520 %, 9530 %, 9540 %, 9550 %, 9560 %, 9570 %, 9580 %, 9590 %, 9600 %, 9610 %, 9620 %, 9630 %, 9640 %, 9650 %, 9660 %, 9670 %, 9680 %, 9690 %, 9700 %, 9710 %, 9720 %, 9730 %, 9740 %, 9750 %, 9760 %, 9770 %, 9780 %, 9790 %, 9800 %, 9810 %, 9820 %, 9830 %, 9840 %, 9850 %, 9860 %, 9870 %, 9880 %, 9890 %, 9900 %, 9910 %, 9920 %, 9930 %, 9940 %, 9950 %, 9960 %, 9970 %, 9980 %, 9990 %, 10000 %.

60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de las células cancerosas en aproximadamente o al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 600 %, 700 %, 800 %, 900 % o 1000 % o más en relación con el de una célula control o población de células control. En algunos casos, las células de control provienen de un estado no tratado, por ejemplo, antes de cualquier tratamiento, o de uno o más estados tratados tempranos, por ejemplo, seguido de una serie de administraciones o tratamientos.

En algunos casos, la administración del compuesto de curcufenol aumenta la expresión superficial de MHC-I y opcionalmente la expresión de TAP-1 en aproximadamente o al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de las células cancerosas a niveles comparables a (por ejemplo, aproximadamente o dentro de aproximadamente 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 % o 5 % de) un estándar de referencia, por ejemplo, un estándar de referencia de la expresión superficial de MHC-I o la expresión de TAP-1 promedio en células del mismo tipo de individuos sanos (no cancerosos).

En algunas modalidades, el aumento de la expresión superficial de MHC-I y opcionalmente el aumento de la expresión de TAP-1 aumenta la inmunogenicidad de las células cancerosas y, por lo tanto, aumenta la respuesta inmune contra las células cancerosas. En algunos casos, la respuesta inmune es una respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos (CTL), y puede incluir, por ejemplo, la activación de CTL, la expansión clonal y el aumento de la función efectora de CTL. Los ejemplos de funciones efectoras de CTL incluyen la liberación de la liberación de las citotoxinas perforina, granzimas y granulicina, y un aumento de la expresión del ligando FAS de la proteína de superficie CTL (FasL). En algunos casos, el aumento de la expresión superficial de MHC-I y opcionalmente el aumento de la expresión de TAP-1 en las células cancerosas aumenta la destrucción mediada por CTL de las células cancerosas. Para tumores sólidos, la administración de uno o más compuestos de curcufenol puede reducir la expansión tumoral o reducir el tamaño del tumor, por ejemplo, en aproximadamente o al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % en relación con un estado no tratado o un estado tratado tempranamente. En algunas modalidades, el sujeto tiene un cáncer seleccionado de uno o más de cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de célula renal), sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de SNC o de cerebro, melanoma, cáncer no melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, un tumor epitelial, cáncer de hueso o cáncer hematopoyético.

Los ejemplos de cánceres de pulmón incluyen adenocarcinomas, carcinomas de pulmón de célula escamosa, carcinomas de pulmón de célula pequeña y carcinomas de pulmón de célula grande.

Los ejemplos de cánceres primarios de hueso incluyen osteosarcoma, condrosarcoma y la familia de tumores de sarcoma de Ewing (ESFTs).

Los ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen cáncer de esófago, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar (biliar), cáncer de intestino delgado, cáncer colorrectal, cáncer anal o rectal y carcinoide gastrointestinal o tumores del estroma.

Los ejemplos de cánceres de SNC o de cerebro incluyen cánceres cerebrales primarios y cánceres cerebrales metastásicos. Ejemplos particulares de cánceres cerebrales incluyen gliomas, meningiomas, adenomas pituitarios, schwannomas vestibulares, linfomas primarios del SNC, neuroblastomas y tumores neuroectodérmicos primitivos (meduloblastomas). En algunas modalidades, el glioma es un astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma o un papiloma del plexo coroideo. En algunos aspectos, el sujeto tiene un glioblastoma multiforme. En aspectos específicos, el glioblastoma multiforme es un glioblastoma de célula gigante o un gliosarcoma. En modalidades particulares, el cáncer es un cáncer metastásico del SNC, por ejemplo, un cáncer que ha hecho metástasis en el cerebro. Los ejemplos de tales cánceres incluyen, sin limitación, cánceres de mama, cánceres de pulmón, cánceres del tracto genitourinario, cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cánceres colorrectal, carcinomas pancreáticos), osteosarcomas, melanomas, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de próstata (por ejemplo, adenocarcinomas prostáticos) y linfomas.

Los ejemplos de melanomas incluyen lentigo maligno, melanoma lentigo maligno, melanoma de extensión superficial, melanoma lentiginoso acral, melanoma mucoso, melanoma nodular, melanoma polipoide, melanoma desmoplásico, melanoma amelanótico, melanoma de tejidos blandos y melanoma uveal.

Los ejemplos de cánceres hematopoyéticos incluyen linfomas, leucemias y mielomas múltiples. En algunos casos, el linfoma es un linfoma de célula T, linfoma de célula B, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de célula de manto, linfoma anaplásico de célula grande (ALCL), linfoma folicular, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En casos particulares, la leucemia es leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de célula pilosa, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica, leucemia mieloide aguda o mielógena o leucemia mielógena crónica.

El uso de compuestos de curcufenol para tratar cánceres se puede combinar con otras modalidades terapéuticas. Por ejemplo, uno o más compuestos de curcufenol pueden administrarse a un sujeto antes, durante o después de otras intervenciones terapéuticas, que incluyen atención sintomática, radioterapia, cirugía, trasplante, terapia hormonal, inmunoterapia, terapia fotodinámica, terapia con antibióticos y administración de agentes anticancerígenos, incluida cualquier combinación de los mismos. La atención sintomática incluye la administración de corticosteroides, para reducir

el edema cerebral, dolores de cabeza, disfunción cognitiva y emesis, y la administración de anticonvulsivos, para reducir las convulsiones. La radioterapia incluye irradiación de cerebro completo, radioterapia fraccionada y radiocirugía, como la radiocirugía estereotáctica, que se puede combinar además con la cirugía tradicional.

5 Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen moléculas pequeñas y anticuerpos terapéuticos, entre otros conocidos en la técnica. En ciertas modalidades, la molécula pequeña es un agente citotóxico o quimioterapéutico o antiangiogénico. Ejemplos particulares incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, antibióticos antitumorales, platinos, inhibidores de la topoisomerasa tipo I, inhibidores de topoisomerasa tipo II, alcaloides de la vinca y taxanos. En ciertas modalidades, la molécula pequeña se selecciona de uno o más de clorambucilo, ciclofosfamida, cilengitide, lomustina (CCNU), melfalán, procarbazona, tiotepa, carmustina (BCNU), enzastaurina, busulfan, daunorrubicina, doxorubicina, gefitinib, erlotinib, idarubicina, temozolomida, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, camptotecinas, irinotecan, topotecan, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, temsirolimus, everolimus, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, CT52923, aclitaxel, imatinib, dasatinib, sorafenib, pazopanib, sunitinib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, AEE-788, dicloroacetato, tamoxifeno, fasudil, SB-681323, semaxanib, donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina, rasagilina, naltrexona, lubiprostona, safinamida, istradefilina, pimavanserina, pitolisant, isradipina, pridopidina (ACR16), tetrabenazina, bexaroteno, acetato de glatiramer, fingolimod y mitoxantrona, incluidas las sales y ácidos farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En ciertas modalidades, el anticuerpo se selecciona de uno o más de 3F8, 8H9, abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alacizumab (pegol), alemtuzumab, altumomab pentetate, amatuximab, anatumomab mafenotox, apolizumab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, belimumab, bevacizumab, bivatuzumab (mertansine), brentuximab vedotin, cantuzumab (mertansine), cantuzumab (ravtansine), capromab (pendetide), carlumab, catumaxomab, cetuximab, citatuzumab (bogatox), cixutumumab, clivatuzumab (tetraxetan), conatumumab, dacetuzumab, daclizumab, dalotuzumab, detumomab, drozitumab, ecomeximab, edrecolomab, elotuzumab, enavatuzumab, ensituximab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, FBTA05, figitumumab, flavotumab, galiximab, gemtuzumab, ganitumab, gemtuzumab (ozogamicin), girentuximab, glembatumumab (vedotin), ibritumomab tiuxetan, icrucumab, igovomab, indatuximab ravtansine, intetumumab, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab (MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lextatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab (mertansine), lucatumumab, lumiliximab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab (pasudotox), nacolomab (tafenatox), naptumomab (estafenatox), narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nivolumab, Neuradiab® (with or without radioactive iodine), NR-LU-10, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab (monatox), oregovomab, panitumumab, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, primumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, sibrotuzumab, siltuximab, tabalumab, tanezumab, taplitumomab (paptax), tenatumumab, teprotumumab, TGN1412, ticilimumab, trastuzumab, tremelimumab, tigatuzumab, TNX-650, tositumumab, TRBS07, tucotuzumab (celmoleukin), ublituximab, urelumab, veltuzumab, volociximab, votumumab y zalutumab, incluidos los fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

Como se señaló anteriormente, algunas modalidades composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de curcufenol como se describe en la presente descripción y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones farmacéuticas también pueden comprender uno o más agentes adicionales, como se describe en la presente descripción, que incluyen, por ejemplo, agentes anticancerígenos.

La administración de los compuestos de curcufenol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para atender a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por combinación de un compuesto de curcufenol con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles.

Las rutas típicas de administración de las composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, como se usa en la presente descripción incluye inyecciones subcutánea, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellos estén biodisponibles tras la administración de la composición a un sujeto. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una única unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos actuales para preparar tales formas de dosificación se conocen, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Edición 20ma (Colegio de Farmacia y Ciencias de Filadelfia, 2000). La composición a ser administrada contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de curcufenol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas en la presente descripción.

Una composición farmacéutica puede estar en forma sólida o líquida. En un aspecto, el (los) vehículo (s) son particulados, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. El(los) vehículo(s) pueden ser líquidos,

al ser las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en la administración inhalatoria.

5 Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica está preferentemente ya sea en forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel se incluyen dentro de las formas consideradas en la presente descripción como sólidas o líquidas.

10 Como una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en forma de polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o formas similares. Una composición sólida de este tipo contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, uno o más de lo siguientes puede estar presente: aglutinantes tal como carboximetilcelulosa, etil celulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tal como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tal como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tal como estearato de magnesio o Sterotex; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tal como sacarosa o sacarina; un agente
15 saborizante tal como menta, metil salicilato, o saborizante de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

20 La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministrar por inyección, como dos ejemplos. Cuando se destina a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los compuestos presentes, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a administrarse por inyección, pueden incluirse uno o más de un surfactante, conservante, agente humectante, agente
25 dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tal como agua para inyección, solución salina, preferentemente salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tal como mono o diglicéridos sintéticos que
30 pueden servir como disolventes o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácido etilendiaminetetracético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La salina fisiológica es un
35 adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida destinada ya sea a la administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de curcufenol de modo que se obtendrá una dosificación adecuada.

40 La composición farmacéutica puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, emulsión, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender una o más de las siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a la administración transdérmica, la composición puede incluir un
45 parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

La composición farmacéutica pueden estar destinada a la administración rectal, en la forma, por ejemplo, de un supositorio, que se derretirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para la administración rectal puede contener una base oleaginosa como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.
50

La composición farmacéutica puede incluir varios materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes, y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los
55 ingredientes activos pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y de ese modo ayuda en el suministro del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.
60

La composición farmacéutica puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se usa para denotar una variedad de sistemas que van desde aquellos de naturaleza coloidal hasta sistemas que consistentes en paquetes presurizados. El suministro puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que dispense los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención
65 pueden suministrarse en sistemas de una fase, bifásicos o trifásicos para suministrar los ingredientes activos. El suministro

del aerosol incluye el contenedor necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un estuche. Un experto en la técnica, sin experimentación excesiva, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección puede prepararse al combinar un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede agregar un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Los compuestos de curcufenol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará en dependencia de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, la combinación de fármaco, la gravedad del trastorno o afección particular, y el sujeto sometido a terapia.

En ciertas modalidades, una dosificación típica del compuesto de curcufenol puede estar entre aproximadamente 0,2 mg por día y aproximadamente 2 g por día, o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1 g por día, o entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 250 mg por día, que se administra a un sujeto que necesita tratamiento.

La frecuencia de administración de los compuestos y composiciones descritas en la presente descripción puede variar desde una vez al día (QD) hasta dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID), etc., la frecuencia precisa de administración varía según, por ejemplo, la afección del paciente, la dosificación, etc.

Los compuestos de curcufenol pueden también administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos o biológicamente activos, suplementos dietéticos o cualquier combinación de los mismos. Dicha terapia de combinación incluyen la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de curcufenol y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de curcufenol y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de curcufenol y el otro agente activo pueden administrarse al sujeto juntos en una composición de dosificación única, o cada agente administrado en composiciones de dosificación separadas. Cuando se usan composiciones de dosificación separadas, los compuestos de curcufenol y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o en tiempos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; la terapia de combinación se entiende que incluye todos estos regímenes.

Se entiende que en la presente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales contribuciones resultan en compuestos estables o razonablemente estables.

También se apreciarán por aquellos expertos en la técnica que, en los procesos descritos en la presente descripción, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para el hidroxilo incluyen trialkylsilyl o dialkylalkylsilyl (por ejemplo, f-butildimetilsilyl, f-butildifenilsilyl o trimetilsilyl), tetrahidropiranyl, benzyl, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonil, benziloxycarbonil y similares. Los grupos protectores adecuados para el mercapto incluyen -C(0)-R" (donde R" es alkyl, aryl o aralkyl), p-metoxibenzyl, trityl y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alkyl, aryl o aralkyl. Los grupos de protección pueden añadirse o eliminarse de acuerdo con las técnicas estándares, que son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica y como se describe en la presente descripción. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ra Ed., Wiley. Como apreciaría un experto en la técnica, el grupo protector además puede ser una resina de polímero tal como una resina de Wang, una resina de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la técnica también lo apreciarán, aunque tales derivados protegidos de compuestos de curcufenol pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse a un mamífero y luego metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, tales derivados pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Además, todos los compuestos de curcufenol que existen en forma de base o ácido libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse a su forma base o ácido libre mediante técnicas estándar.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Extractos que contienen curcufenol inducen la expresión del promotor de TAP-1 y la expresión superficial de MHC-I

Se realizaron experimentos para identificar extractos de esponjas marinas que inducen la expresión del promotor de TAP-1 y la expresión superficial de MHC-I en células reporteras LMD:TAP. Las células reporteras LMD:TAP se derivaron de células metastásicas de cáncer de próstata murino deficientes de TAP-1 y MHC clase I y se modificaron para contener un vector que expresa proteína fluorescente verde mejorada (EGFP) bajo el control del promotor de TAP-1.

Las células reporteras LMD:TAP se expusieron a extractos de esponjas marinas. La citometría de flujo se usó para medir la expresión en el promotor TAP-1 (expresión de EGFP) y los niveles de la superficie celular de MHC-I (tinción con MAb). Como se muestra en las figuras 7A y 7B, el extracto 1 aumentó la expresión superficial de MHC-I (7A) y la expresión en el promotor de TAP-1 (7B, según lo indicado por EGFP). Como se muestra en las figuras 8A y 8B, el extracto 3 aumentó la expresión superficial de MHC-I (8A) y la expresión en el promotor de TAP-1 (8B, según lo indicado por EGFP). Como se muestra en las figuras 9A y 9B, el extracto 5 también aumentó la expresión superficial de MHC-I (9A) y la expresión en el promotor de TAP-1 (9B, según lo indicado por EGFP). Se mostraron resultados similares para el extracto 2.

Los extractos 1-3 y 5 se fraccionaron adicionalmente en extractos purificados y se evaluaron mediante dilución seriadas para identificar los compuestos y concentraciones con el mayor porcentaje de actividad y la menor toxicidad. El extracto relativamente puro identificado como fracción 1A-b (a 0,018 mg/mL) mostró una capacidad significativa para aumentar tanto la actividad del promotor de TAP-1 como la expresión de MHC-I (110 % de actividad en relación con el control positivo IFN- γ ; % actividad = $x \cdot \mu\eta / \mu\mu \cdot \mu\eta$, donde x es el intensidad de fluorescencia GFP promedio, y $\mu\eta$ y $\mu\mu$ representan el promedio del control negativo DMSO y el control positivo IFN- γ), y toxicidad mínima (números de células hasta 20 % por debajo del número de células promedio del control negativo DMSO menos 3 desviación estándar). El compuesto activo en este extracto se identificó como curcufenol.

Ejemplo 2

El curcufenol y los análogos inducen la expresión de mhc-i en células tumorales de pulmón

Se sintetizaron curcufenol y cuatro análogos de curcufenol (véase la figura 10) y se evaluó la capacidad de aumentar la expresión de MHC-I en células tumorales de pulmón murino TC1/A9.

La toxicidad también se midió por exclusión de yoduro de propidio (PI).

Los resultados se muestran en las figuras 11A y 11B. La figura 11A muestra que el curcufenol y el análogo PC-02/1 13 tuvieron la mejor actividad al aumentar significativamente la expresión de MHC-I en relación con los controles. La figura 11B muestra que estos compuestos también tenían niveles aceptables de toxicidad, con PC-02/1 13 muestran la mejor combinación de actividad y toxicidad.

Ejemplo 3

Pruebas del compuesto de curcufenol en modelo de tumor de ratón

El compuesto PC-02-1 13 se selecciona para pruebas adicionales en estudios con animales. Este compuesto se prueba para determinar su Dosis Máxima Tolerable (MTD) en ratones. Se administran dosis intraperitoneales (IP) únicas como se muestra en la tabla E1 a continuación, seguido de observación clínica durante 14 días.

Tabla E1: Plan de estudio de dosis máxima tolerable		
Agente	Dosis	# Ratones (C57Bl/6)
Curcufenol, PC-02-113 (10 veces menos)	0,05 mg/kg	3
Curcufenol, PC-02-113	0,5 mg/kg	3
Curcufenol, PC-02-113 (10 veces más)	5,0 mg/kg	3
Vehículo solo	n/a	3

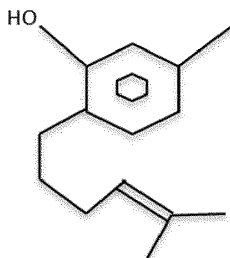
Este compuesto también se prueba para determinar sus efectos antitumorales en ratones inyectados con células tumorales A9 como se muestra en la tabla E2 abajo.

Tabla E2: Plan de estudio de efecto antitumoral		
Agente	Dosis	# Ratones (C57Bl/6)
[A9+vect]	n/a	8
[A9+vect]+[Curcufenol, PC-02-113]	Según lo determinado por MTD	8
[A9 +vect]+ [TSA]	0,5 mg/kg	8

5 El compuesto de curcufenol se administra 3 veces por semana (L, M, V) durante cuatro semanas mediante inyección intraperitoneal (IP). Los tumores se miden 3 veces por semana: los tumores de 4 ratones/grupo se recolectan para el análisis de inmunohistoquímica (IHQ), y los tumores de los otros 4 ratones/grupo se recolectan para el análisis de linfocitos infiltrantes de tumores (LIT). Los ganglios linfáticos, el hígado, el cerebro, las glándulas suprarrenales, el bazo y la sangre se recogen de ratones y se analizan al final del estudio.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para usar en el tratamiento del cáncer, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de curcufenol de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde el cáncer se caracteriza por células cancerosas (en un estado no tratado) que tienen la expresión superficial de MHC-I reducida y la expresión de TAP-1 reducida en relación con las células no cancerosas del mismo tipo celular.
3. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde las células cancerosas comprenden células cancerosas metastásicas.
4. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 3, donde las células cancerosas metastásicas (en un estado no tratado) tienen la expresión superficial de MHC-I reducida y la expresión de TAP-1 reducida en relación con células no cancerosas del mismo tipo celular, o en relación con células cancerosas no metastásicas del mismo tipo celular.
5. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el cáncer se selecciona de uno o más de cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de SNC o de cerebro, melanoma, cáncer no melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, un tumor epitelial, cáncer de hueso y cáncer hematopoyético.
6. La composición para uso de la reivindicación 1, que comprende además una terapia adicional del cáncer.
7. La composición para uso de la reivindicación 6, donde la terapia adicional del cáncer se selecciona de uno o más de un agente anticancerígeno, radioterapia, cirugía, trasplante, terapia fotodinámica, atención sintomática y terapia con antibióticos.
8. La composición para uso de la reivindicación 7, en donde el agente anticancerígeno se selecciona de una molécula pequeña o un anticuerpo.
9. La composición para uso de la reivindicación 8, en donde la molécula pequeña es un agente citotóxico, quimioterapéutico o antiangiogénico.

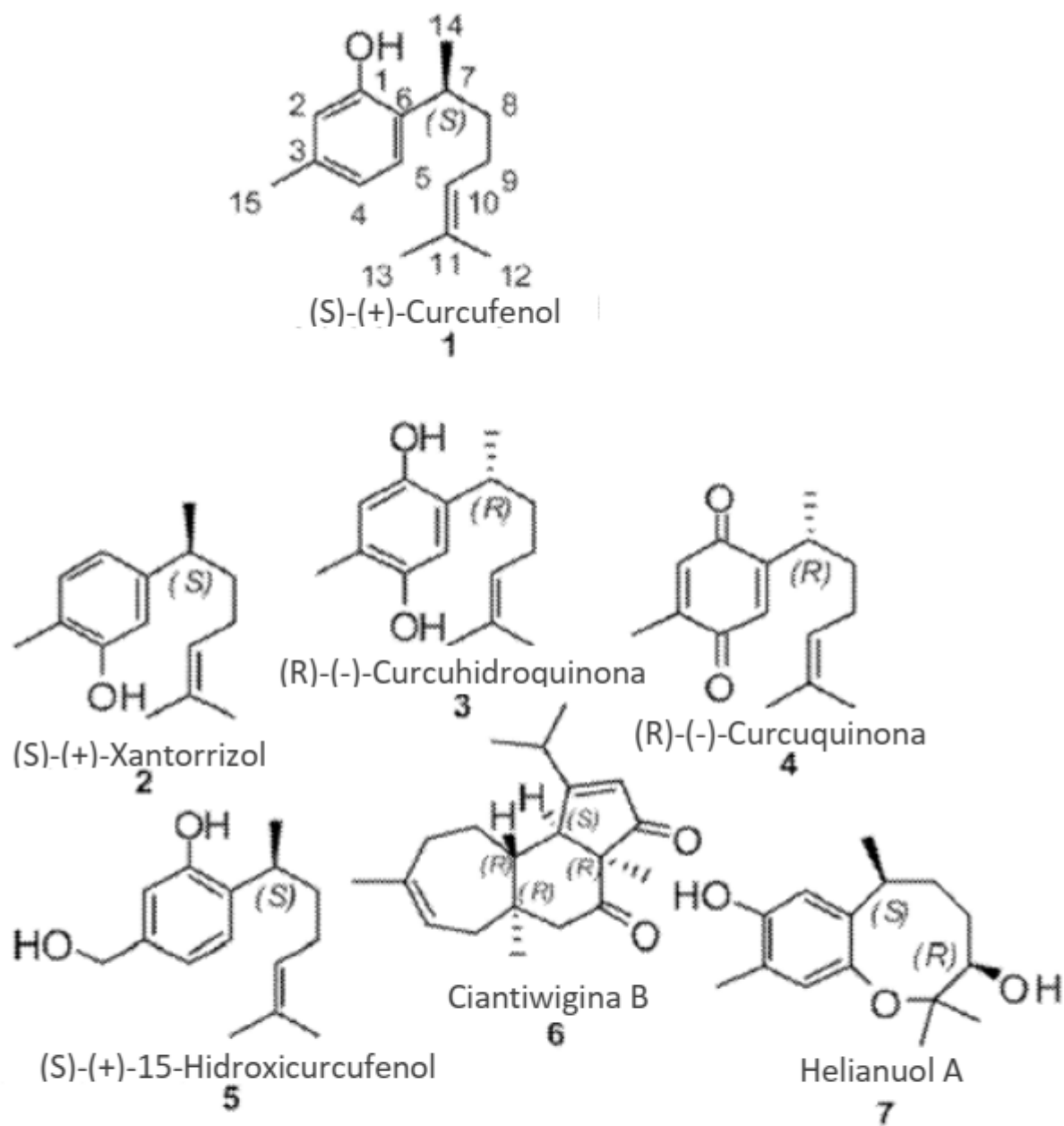


Figura 1

Entrada	Producto	Rendimiento (%)	Entrada	Producto	Rendimiento (%)
a		95	aa		98
b		91	ab		95
c		96	ac		97
d		95	ad		98
e		96	ae		91
f		96	af		95

Figura 2A

98		95		96
97		92		97
92		96		97

Figura 2B

Vigilancia inmune

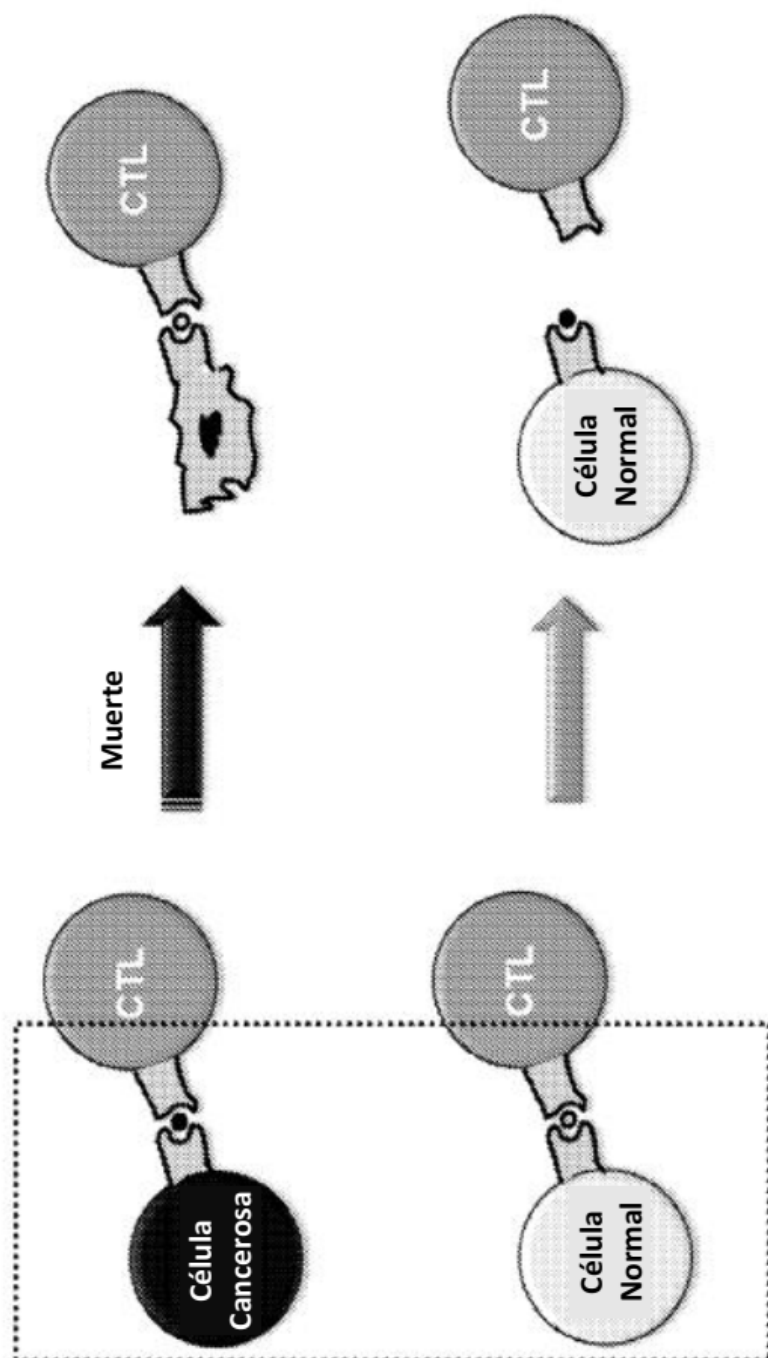


Figura 3

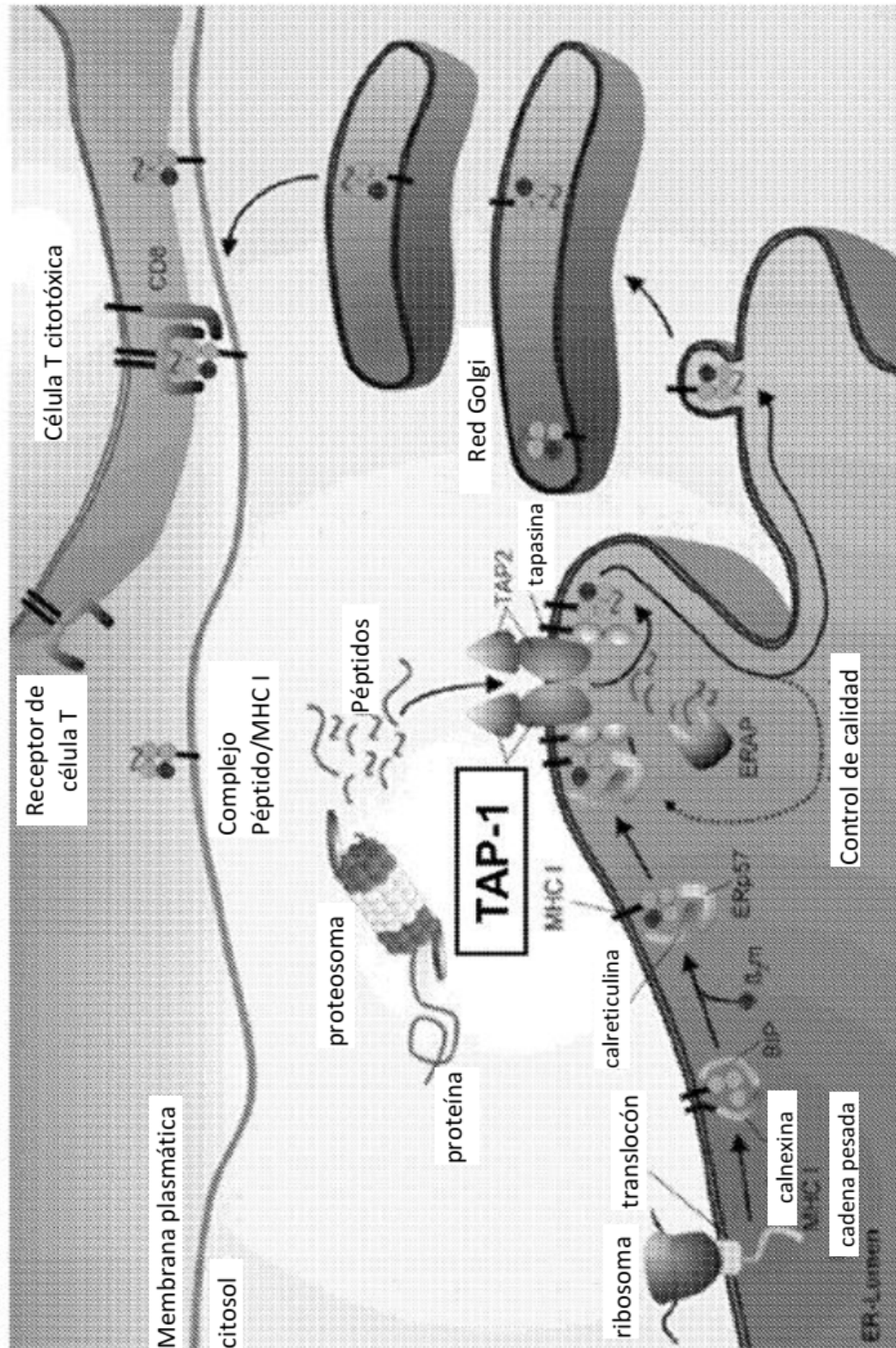


Figura 4A

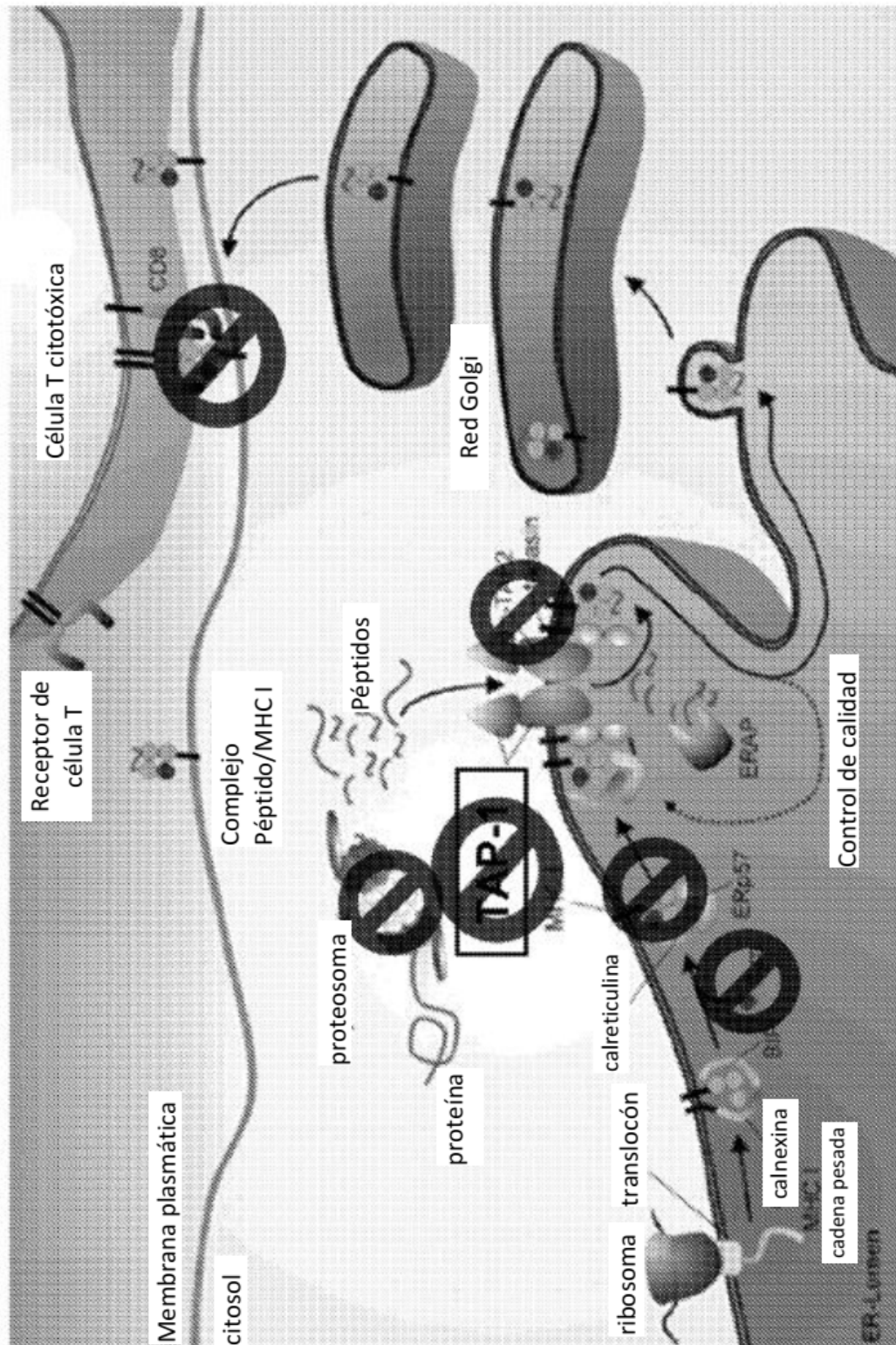


Figura 4B

Deficiencias de antígenos LMP2, LMP7, TAP I y HLA clase I en líneas celulares tumorales humanos de distinta histología

Tipo de tumor	Número de muestras	Porcentaje de pérdida o regulación negativa				
		LMP2	LMP7	TAP I	TAP2	HLA I β_2m
Hodgkin/BL	8	100	0	100	88	ND
Mieloma	13	ND	ND	13	13	ND
Carcinoma de pulmón de célula pequeña	6	100	100	100	100	ND
Carcinoma cervical	7	0	0	0	0	ND
Carcinoma de célula renal	19	79	74	79	74	0
Melanoma	9	57	78	33	57	ND

Abreviaturas: LMP, proteína de bajo peso molecular; TAP, transportador asociado con procesamiento de antígeno; β_2m , β_2 -microglobulina; BL, Linfoma de Burkitt; ND, no determinado

Pérdida o regulación negativa de la expresión de la proteína TAP1 en tumores removidos quirúrgicamente

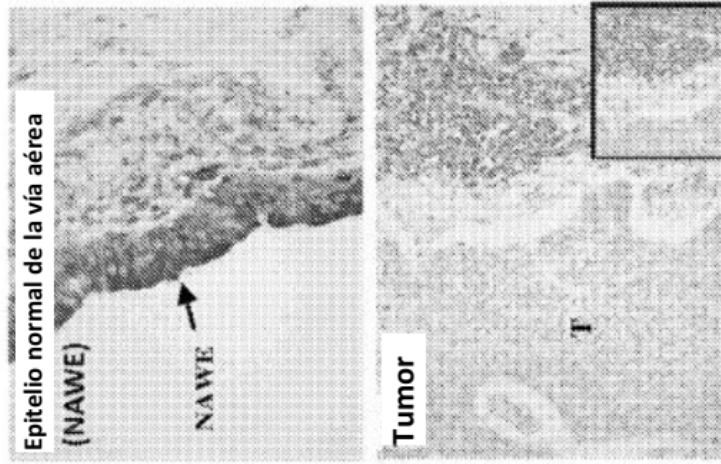
Tipo de tumor	Número de lesiones probadas	Lesión primaria (%)		Metástasis (%)	
		MHC I	TAP	MHC I	TAP
Melanoma	32	ND	16	ND	22
Carcinoma colorrectal	81	ND	14	ND	ND
Carcinoma cervical	76	49	49	ND	ND
Carcinoma mama	63	33	33	44	44
Carcinoma de pulmón de célula pequeña	93	38	38	ND	ND

ND: no determinado
Porcentaje indica lesiones no manchadas

Figura 5

La regulación negativa de TAP-1 se correlaciona fuertemente con la progresión de la enfermedad y metástasis

Pérdida de la expresión de TAP1 en cánceres primarios de pulmón



Pacientes con tumores de melanoma negativos para la expresión de TAP-1

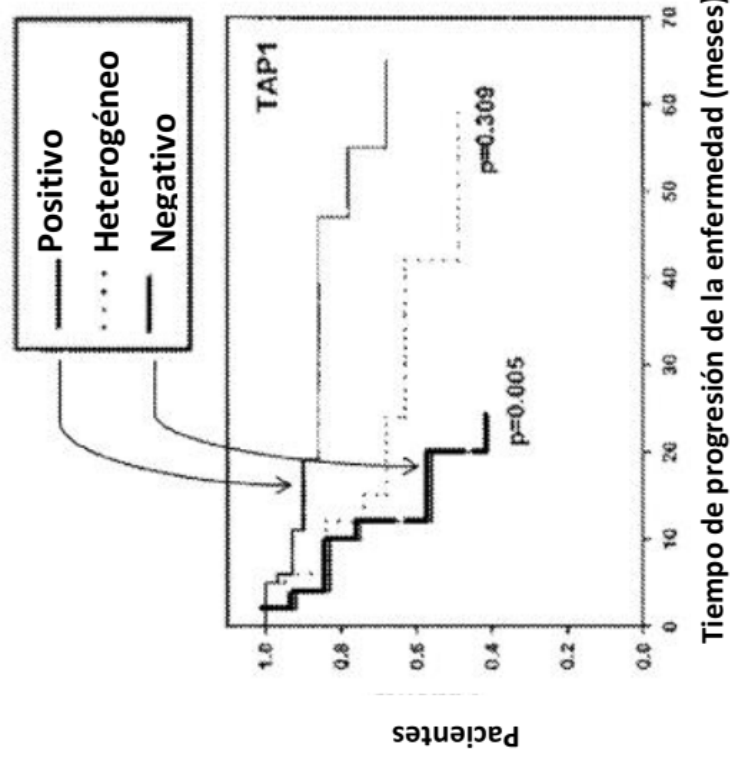


Figura 6

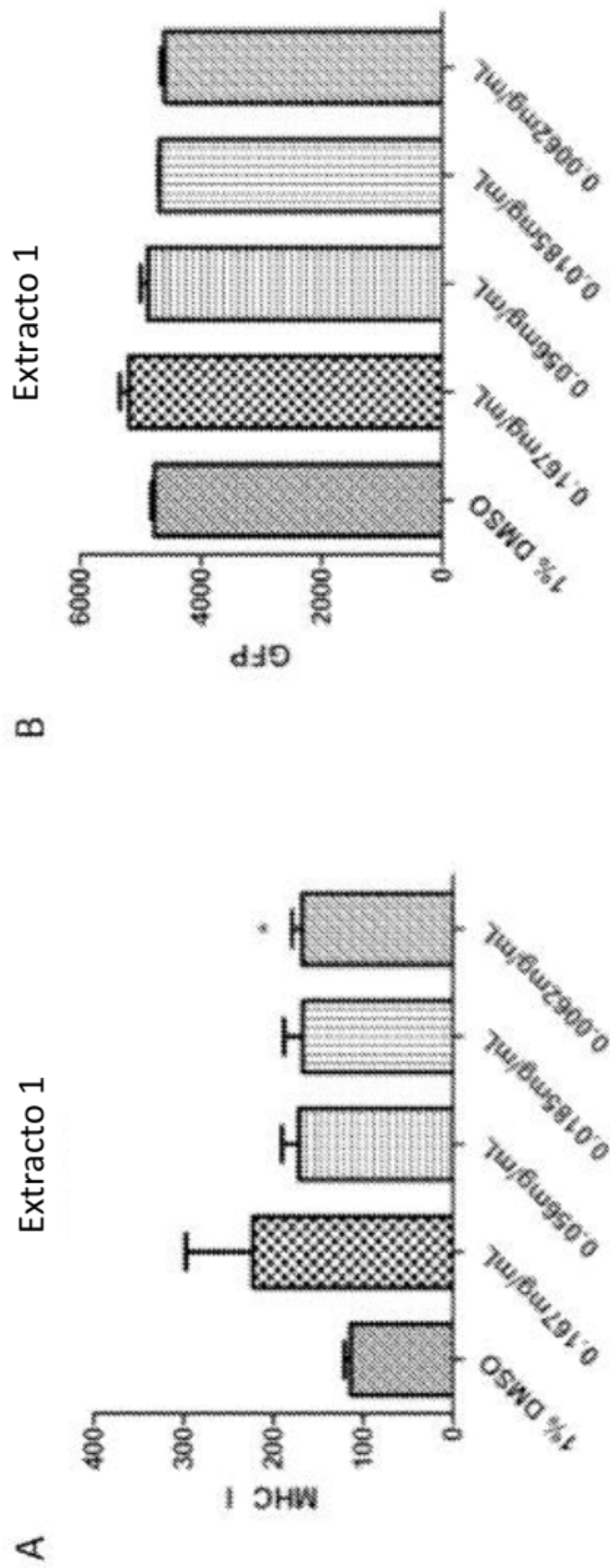


Figura 7

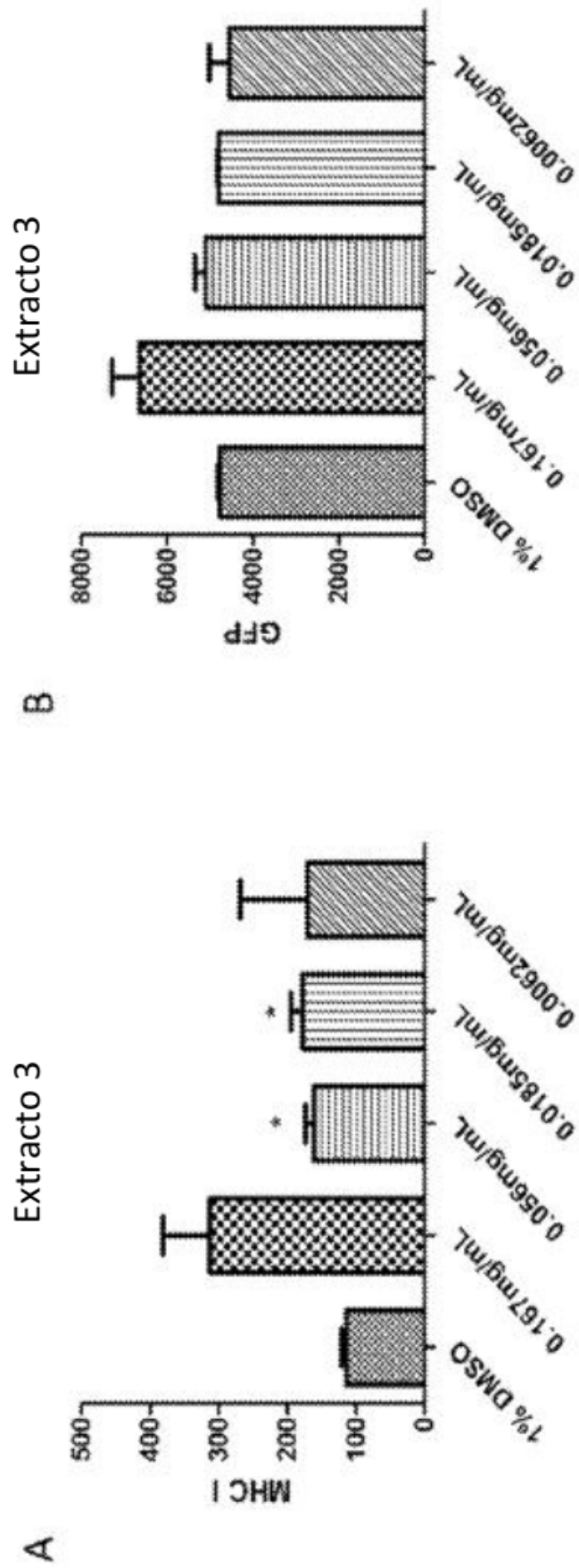


Figura 8

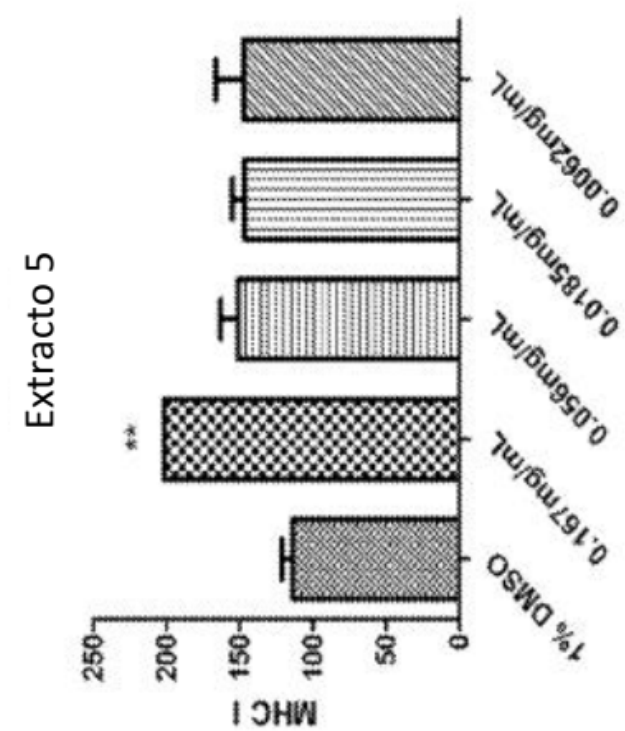
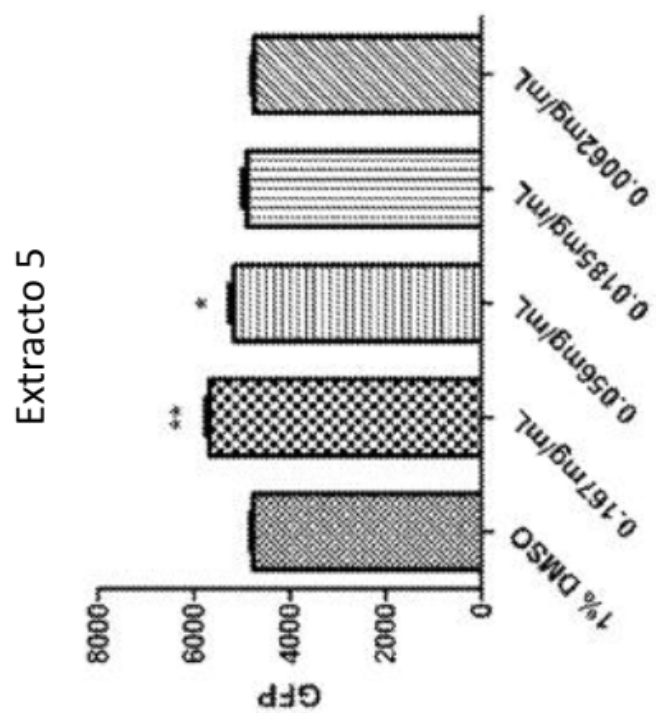


Figura 9

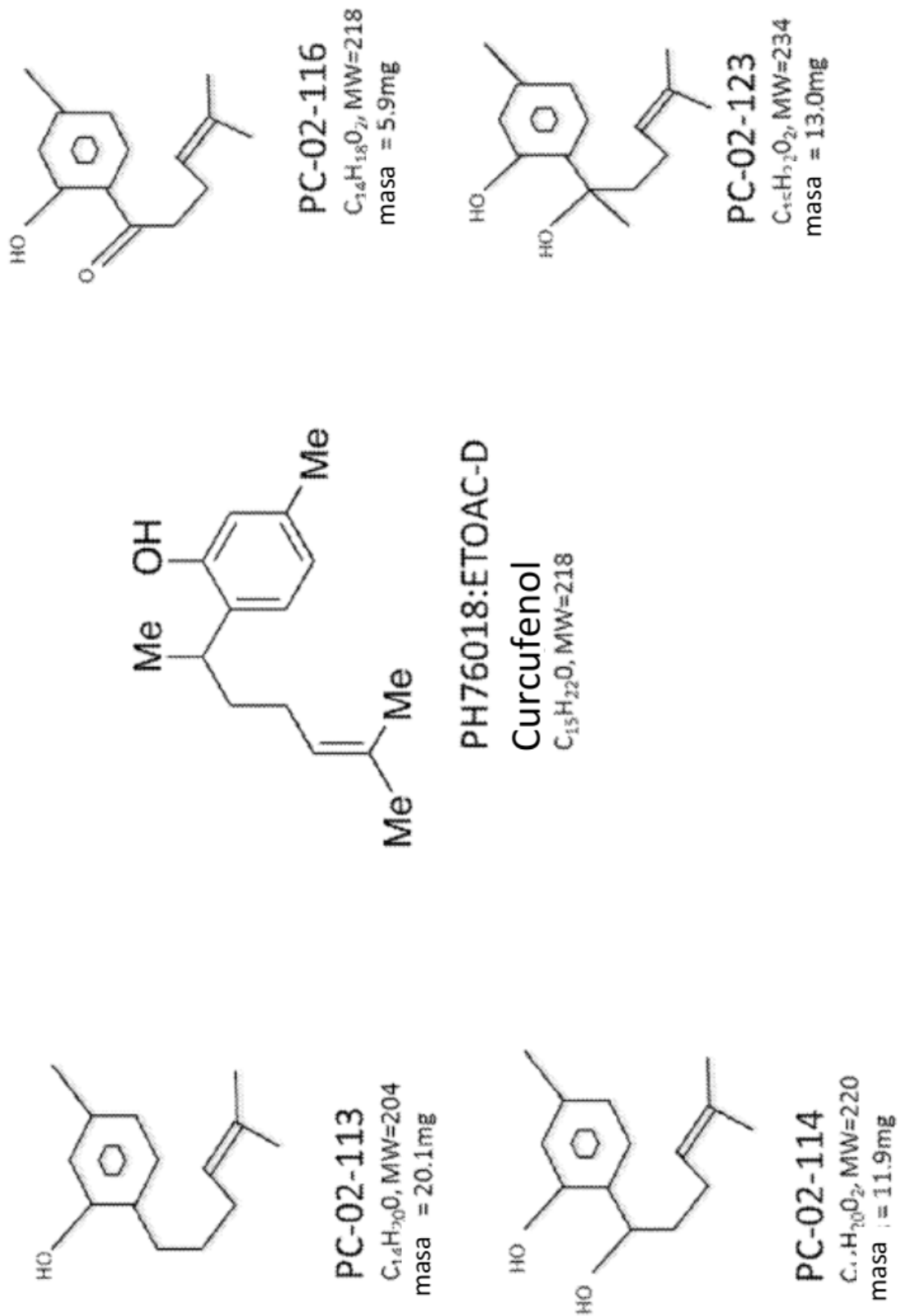


Figura 10

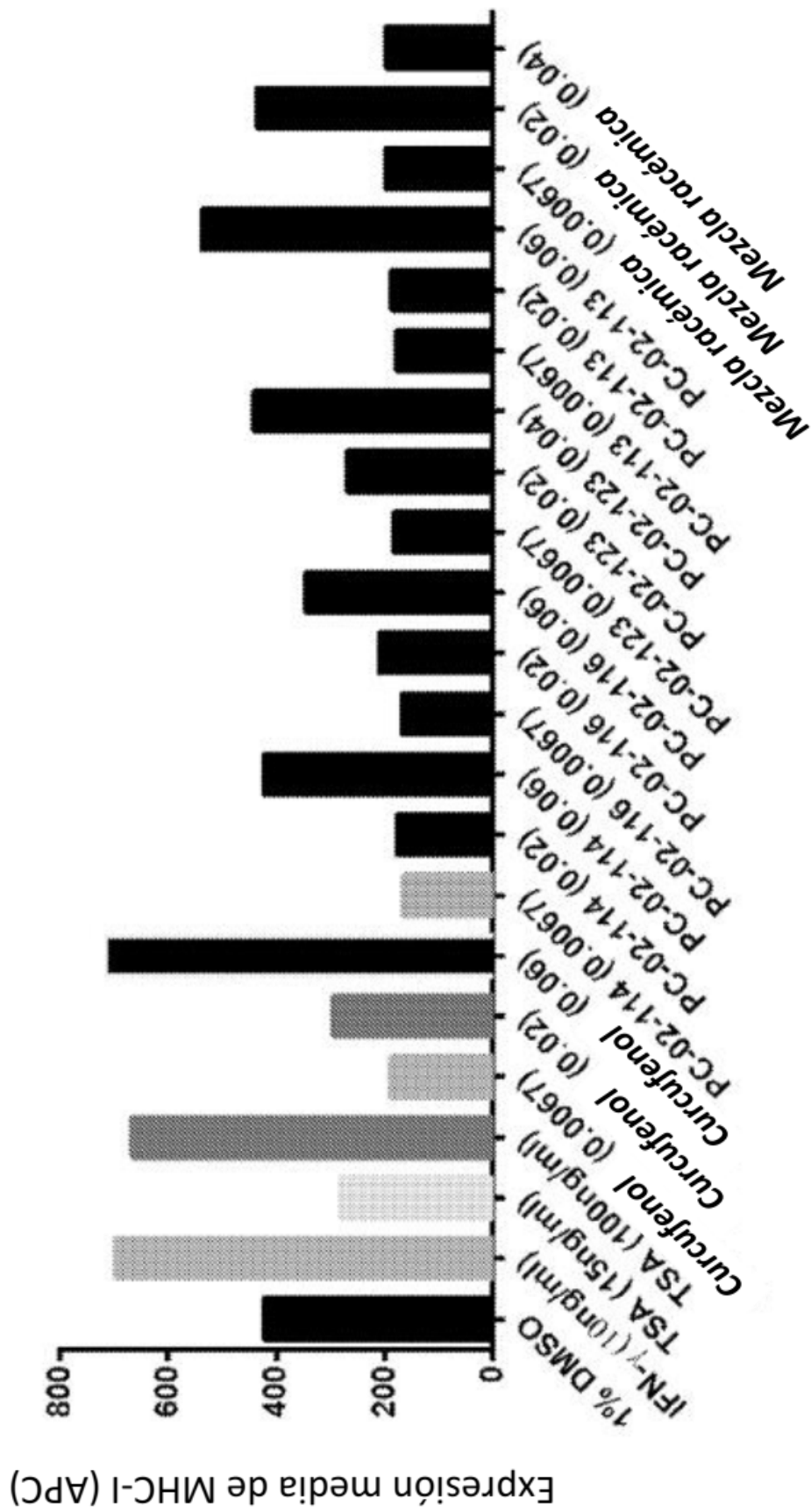


Figura 11A

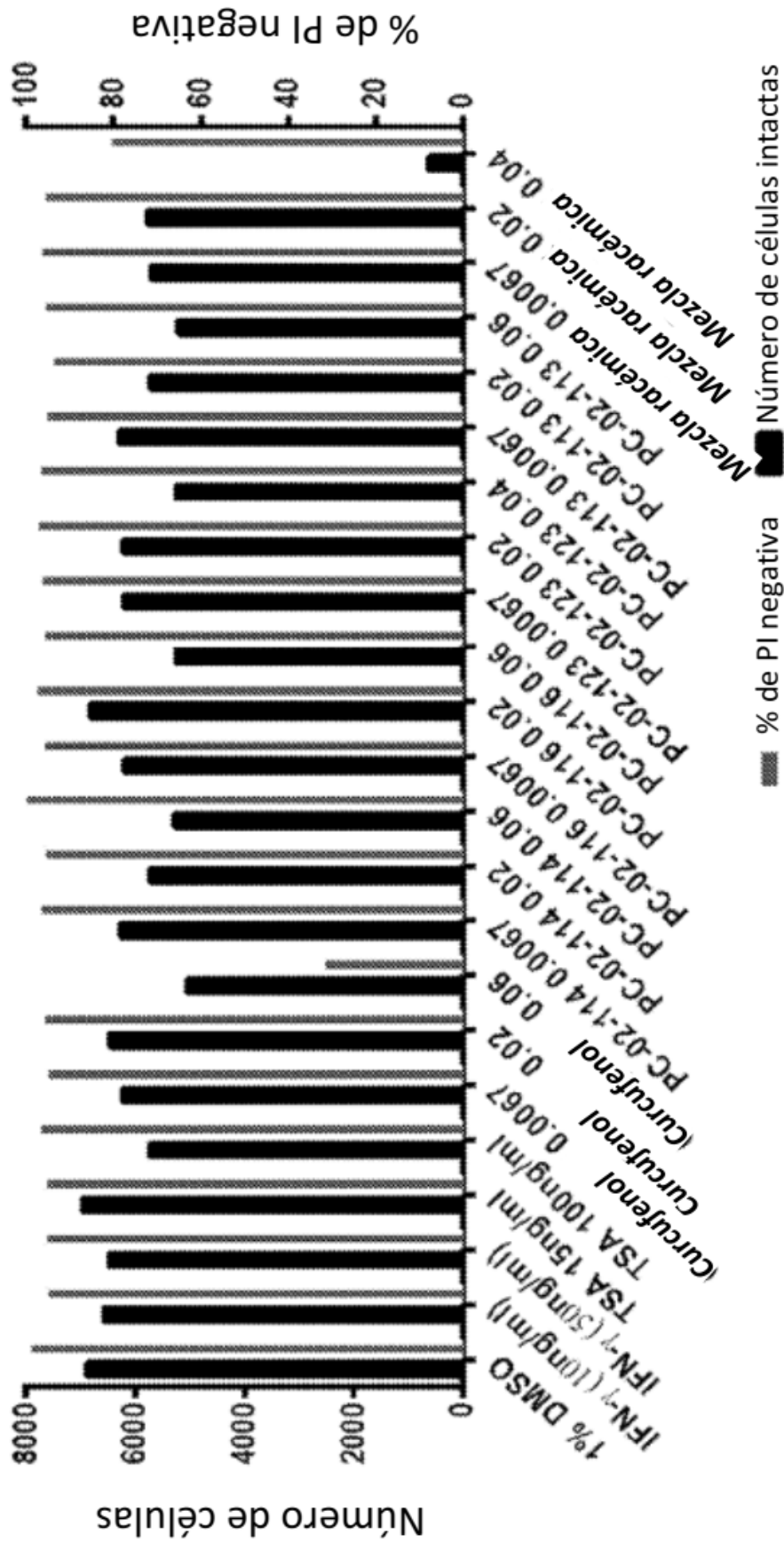


Figura 11B