USO DE AGENTES DEPLETANTES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

CAMPO DE LA TECNICA

La presente invención se relaciona con el campo de la Biotecnología y la Medicina. Particularmente se relaciona, con el uso de agentes depletantes factor de crecimiento epidérmico (EGF) y específicamente con composiciones vacunales que comprenden como principio activo un conjugado entre el EGF humano recombinante y una proteína transportadora en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

ANTECEDENTES

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala y crónica con remodelado que afecta a las vías aéreas, parénquima y arterias pulmonares, además tiene efectos sistémicos (Fletcher C. y cols. (1977) Br Med J. 1(6077):1645-1648). La EPOC presenta un importante aumento en su prevalencia y mortalidad a nivel mundial, actualmente, es la cuarta causa de mortalidad en el mundo (NIH Publication No 2701A, March 2001 disponible en: www.goldcopd.com). La exposición continuada al humo del tabaco y a productos de la combustión de biomasa en ambientes cerrados se ha asociado a la EPOC (Pérez-Padilla R. y cols. (1996) Am J Respir Crit Care Med. 154:701-706; Orozco-Levi M. y cols. Eur Respir J. (2006); 27(3):542-546). El déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina se asocia a enfisema precoz en fumadores lo que conlleva al desencadenamiento de EPOC (Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. (1998) Am J Respir Crit Care Med. 158(1):49-59).

La EPOC es el mayor factor de riesgo para el cáncer de pulmón entre los fumadores, aumentando el riesgo de padecerlo hasta 4,5 veces en esta población. Al mismo tiempo, se encuentra en el 50-90% de los pacientes con cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón es también la causa principal de morbilidad y la mortalidad en pacientes con EPOC. (Anthonisen N.R. y cols. (2005) Ann Intern Med.; 142: 233–239).

En la patogenia de la EPOC se ha descrito la participación del EGF y su receptor (EGFR). Se ha demostrado que la regulación positiva del EGFR por la adición de sus ligandos EGF y TGFα en las células epiteliales de las vías respiratorias, induce la expresión del gen MUC5AC y MUC2 que son los encargados de la producción de mucus

en las vías respiratorias. La expresión de la mayoría de los receptores y ligandos del sistema EGF/EGFR es mayor en el epitelio dañado que en el epitelio intacto. La sobreexpresión del EGF/REGF y/u otros ligandos de la familia pueden conducir a cambios en el epitelio normal de las vías aéreas como la metaplasia o hiperplasia epitelial (Willem I. y cols. Am J Clin Pathol. (2006) 125:184-192). Los eosinófilos humanos inducen la producción de mucina por las células epiteliales de las vías respiratorias a través de la activación del EGFR (Burgel P. R. y cols. J Immunol. (2001) 167:5948-5954).

Actualmente el tratamiento de la EPOC es fundamentalmente paliativo, o sea, dirigido principalmente hacia el control de los síntomas clínicos de la enfermedad. En la práctica clínica el uso de drogas dirigidas a la etiopatogenia de la enfermedad, se encuentran en investigación clínica.

El uso de un inhibidor de la actividad tirosina cinasa, denominado BIBW 2948, se estudió en la EPOC pero los esquemas de tratamiento empleados no disminuyeron la producción de mucus en los pacientes y se observaron efectos adversos serios como incremento de las enzimas transaminasas. Si bien *in vivo* dosis más elevadas demostraron efecto en la producción de mucus, los efectos adversos reportados en el ensayo clínico no hacen permisible un escalado de dosis (Woodruff W. y cols. Am J Respir Crit Care Med (2010) 181:438–445).

En la solicitud de patente US 2011/0192396 se describe el uso de composiciones farmacéuticas que contienen al EGF y una solución tamponada o salina como vehículo farmacéuticamente adecuado para el tratamiento de la EPOC y demostraron en estudios preclínicos (*in vitro* e *in vivo*), el efecto del EGF sobre la hipersecreción de moco, protección de las células alveolares y el mejoramiento de las manifestaciones tisulares patológicas en los modelos de enfisema pulmonar.

Es procedente establecer respecto a la presente invención que ninguna solución técnica anterior o publicación científica, describe el uso de agentes inmunoterapéuticos depletantes del EGF sérico mediante inmunización activa. La novedad de la presente invención radica en proporcionar un tratamiento para la EPOC con alternativas terapéuticas de bloqueo del EGF menos tóxicas, al emplear composiciones vacunales que inducen la producción de anticuerpos específicos contra el EGF. La seguridad demostrada por estas composiciones vacunales en tratamientos de cáncer permiten su empleo en terapias continuados lo que se traduce en una mayor eficacia de las mismos.

En la presente invención sus inventores lograron la mejoría de los síntomas clínicos de la EPOC al administrar a pacientes con esta enfermedad las composiciones vacunales antes referidas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN

En una realización es objeto de la presente invención el uso de agentes inmunoterapéuticos depletantes del EGF para el tratamiento de la enfermedad obstructiva crónica. Particularmente, dichos agentes inmunoterapéuticos se refieren a composiciones vacunales que inducen la producción de anticuerpos específicos contra el EGF. Dichas composiciones vacunales comprenden como principio activo un conjugado entre el EGF humano recombinante y una proteína transportadora que puede ser: la toxina B del cólera, toxoide tetánico, KLH y P64k de *Neisseria meningitidis.* Adicionalmente, la composición vacunal tiene un adyuvante que se selecciona del grupo que comprende: adyuvante incompleto de Freund, a base de escualeno, de origen sintético, de origen mineral, de origen vegetal, de origen animal, proteicos particulados y liposomas.

En otra realización la presente invención, brinda un método de tratamiento a un sujeto que lo necesite que comprende la administración de las composiciones vacunales antes mencionadas por vía intramuscular preferentemente en un rango de dosis de 20-70 µL/kg, siendo las primeras cuatro dosis cada 14 días y las restantes cada 28 días por un período mínimo de 6 meses.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Composiciones vacunales

Las composiciones vacunales utilizadas como agentes depletantes del EGF proporcionadas en la presente invención para el tratamiento de la EPOC; son todas aquellas que inducen la producción de anticuerpos contra el EGF los que contribuyen a disminuir y/o depletar los niveles de EGF sérico.

Ejemplos de dichas composiciones vacunales lo constituyen todas aquellas que comprenden como principio activo un conjugado entre el EGF humano recombinante (EGFhr) y una proteína transportadora. Dicha proteína transportadora puede ser: la toxina B del cólera, el toxoide tetánico, KLH y P64k de *Neisseria meningitidis,* sin restringirse a estas. Adicionalmente, dichas composiciones vacunales poseen un adyuvante que se selecciona de los siguientes: adyuvante incompleto de Freund, adyuvantes a base de escualeno, de origen sintético, de origen mineral, de origen vegetal, de origen animal, adyuvantes proteicos particulados y liposomas.

Métodos de tratamiento

En una realización se prevé un método de tratamiento con las composiciones vacunales antes descritas. Son tributarios a recibir el tratamiento aquellos pacientes

diagnosticados con EPOC siguiendo los criterios GOLD (Guías de iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (NHLBI/WHO workshop report. NIH Publication No 2701A, March 2001, disponible en: www goldcopd com).

Según estos criterios la EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala. Sus principales síntomas clínicos son: tos, expectoración y disnea o ahogo al andar o al aumentar la actividad que va a más con los años. La obstrucción al flujo aéreo se define por espirometría cuando el cociente: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)/ Capacidad vital forzada (FVC) pos-broncodilatador es menor de 0,7 (o por debajo del límite inferior de la normalidad en sujetos mayores de 60 años).

En la presente invención los pacientes de EPOC inmunizados con las composiciones vacunales descritas en la presente invención mostrarán un beneficio clínico. El término beneficio clínico según la presente invención se refiere a que el tratamiento con dichos agentes mejora y/o estabiliza al menos uno de los síntomas clínicos respiratorios de los pacientes.

En el contexto de esta invención el término efecto terapéutico en general se refiere al impacto beneficioso o deseable de un tratamiento en general por ejemplo la mejoría o remisión de los síntomas de la enfermedad

La administración de las composiciones vacunales que comprenden al EGF como principio activo se realizará preferentemente por vía intramuscular, las primeras 4 dosis cada 14 días y las restantes, cada 28 días, con un rango de tiempo permisible de 3 días. El rango de dosis en el que se emplearán dichas composiciones comprenderá entre 20-70 µL/kg de peso o 20-70 µg de proteínas totales por kilogramo de peso o hasta 5 mg de proteínas totales, siendo más recomendable 30-60 µg/kg. La etapa de tratamiento tendrá una duración mínima de 6 meses. Este esquema de tratamiento puede variar en frecuencia y dosis de acuerdo a los resultados obtenidos y se puede optimizar teniendo en cuenta el título de anticuerpos generados y la mejoría y/o estabilización de los síntomas clínicos.

La presente invención queda aún más elaborada con los siguientes ejemplos y dibujos. Sin embargo, estos ejemplos no deberían ser interpretados como una limitación del ámbito de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIGURA 1. Niveles basales de EGF sérico en pacientes con EPOC grado III/IV (severos y muy severos) de acuerdo la clasificación GOLD en comparación con pacientes de

cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) estadios III/IV no tratados y tratados con quimioterapia.

FIGURA 2. Immunodepleción de los niveles séricos de EGF y títulos de anticuerpos anti-EGF alcanzados en el tiempo en paciente de EPOC grado III tratado con CIMAvax-EGF.

FIGURA 3. Porcentaje de inhibición de la fosforilación por los anticuerpos anti-EGF.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Los pacientes con EPOC tienen niveles basales de EGF sérico altos similares a los pacientes con CPCNP.

A una muestra de pacientes con EPOC grado III/IV y un grupo de pacientes de CPCNP se les determinó los niveles basales de EGF sérico mediante ELISA (González, EC y cols. J Immunoassay Immunochem. (2016) 16:1-12). Se demostró niveles similares de EGF sérico en los pacientes con EPOC y CPCNP (Figura 1).

Ejemplo 2. El tratamiento con CIMAvax-EGF induce anticuerpos anti-EGF mientras que inmunodepleta el EGF sérico y mejora los síntomas clínicos de la EPOC.

Un paciente con EPOC severo (grado III según la clasificación GOLD) fue inmunizado con 2.4 mg del principio activo de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF por un total de cinco dosis por vía intramuscular. Se cuantificó el título de anticuerpos anti-EGF mediante ELISA (Gonzalez G. A. y cols. Ann Oncol (1998); 9: 431–435). Los niveles de EGF sérico durante el tratamiento se determinaron mediante ELISA (González, EC y cols. J Immunoassay Immunochem. (2016) 16:1-12).

La Figura 2 muestra que se produce una immunodepleción de los niveles de EGF sérico durante el tratamiento relacionado con un aumento de los títulos de anticuerpos anti-EGF en el paciente.

Adicionalmente, se le realizó espirometría antes de comenzar y después de finalizar el tratamiento con la vacuna. En la Tabla 1 se muestran los resultados del VEF1% como el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo.

Tabla 1. Comportamiento del VEF1 en un paciente con EPOC grado III tratado con CIMAvax-EGF

Tratamiento con CIMAvax-EGF	VEF1%	Clasificación GOLD
Antes	48	**Grado III severo ≥30% y < 50%**
Después	60	**Grado II moderado ≥ 50% y < 80%**

A partir de los resultados de la Tabla 1 vemos que el tratamiento con CIMAvax-EGF mejoró los síntomas respiratorios clínicos en el paciente tratado mejorando incluso el grado de severidad según la clasificación GOLD.

Ejemplo 3. El tratamiento con CIMAvax-EGF induce anticuerpos anti-EGF con capacidad para inhibir la fosforilación del receptor de EGF.

Un paciente con EPOC severo (grado III según la clasificación GOLD) fue inmunizado con 2.4 mg del principio activo de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF por un total de 8 dosis por vía intramuscular. Se evaluó mediante la técnica de Western Blot la capacidad de inhibición del suero obtenido antes de la primera y en la quinta inmunización al incubarlo una hora con células tumorales que expresan el receptor de EGF. Se utilizó al anticuerpo AG1478 como control de inhibición. La Figura 3 muestra que los anticuerpos generados con la vacunación inhiben la fosforilación del receptor de EGF en presencia de EGF (36% de inhibición).

USO DE AGENTES DEPLETANTES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente inmunoterapéutico depletante del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en el tratamiento de la enfermedad obstructiva crónica.
2. Uso según la reivindicación 1 donde el agente inmunoterapéutico es una composición vacunal que induce la producción de anticuerpos específicos contra el EGF.
3. Uso según la reivindicación 2 donde la composición vacunal comprende como principio activo un conjugado entre el EGF humano recombinante y una proteína transportadora.
4. Uso según la reivindicación 3 donde la proteína transportadora se selecciona del grupo que comprende:
   - toxina B del cólera,
   - toxoide tetánico,
   - KLH y
   - P64k de *Neisseria meningitidis.*
5. Uso según la reivindicación 3 donde la composición vacunal adicionalmente tiene un adyuvante que se selecciona del grupo que comprende:
   - adyuvante incompleto de Freund,
   - a base de escualeno,
   - de origen sintético,
   - de origen mineral,
   - de origen vegetal,
   - de origen animal,
   - proteicos particulados y
   - liposomas.
6. Un método de tratamiento a un sujeto que lo necesite que comprende la administración de la composición vacunal de cualquiera de las reivindicaciones 2-5 por vía intramuscular en un rango de dosis de 20-70 µL/kg, siendo las primeras cuatro dosis cada 14 días y las restantes cada 28 días por un período mínimo de 6 meses.