



BIOCEN EN EL CAMPO DE LA ALERGOLOGÍA y el desarrollo de productos antialérgicos

De la investigación de avanzada a la producción

El Departamento de Alergenos de BIOCEN, reúne una experiencia de más de 15 años en la investigación, desarrollo y producción de extractos alergénicos para diagnóstico y vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. BIOCEN es el único fabricante a escala industrial de esta clase de productos en el país y a la vez ha constituido en el último decenio, el líder en las investigaciones de avanzada en el campo de la Alergología Experimental. BIOCEN mantiene un programa ambicioso de investigación y desarrollo en este campo que tienen entre sus principales objetivos:

1. Mejorar la calidad de los extractos alergénicos convencionales mediante la estandarización de los mismos y demostrando su eficacia y seguridad de acuerdo con la Medicina Basada en la Evidencia.
2. Desarrollar nuevas formulaciones de vacunas de alergenos más eficaces y seguras, basadas en el empleo de nuevos adyuvantes y formas alternativas de administración.
3. Colaborar y patrocinar estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de las enfermedades alérgicas en nuestro país y la biología de los alergenos tropicales.

Ha tenido entre sus principales resultados científicos la caracterización desde el punto de vista alergénico e inmunológico de los ácaros del polvo doméstico de mayor incidencia en el país, propios de climas tropicales (particularmente de las especies *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*) y el desarrollo de extractos alergénicos a partir del cultivo de los mismos, para ser empleados en el diagnóstico por pruebas cutáneas y la inmunoterapia. Ha desarrollado también anticuerpos monoclonales e inmunoensayos específicos hacia esos ácaros, así como métodos de purificación de las moléculas alergénicas. Se reportan también progresos en la obtención de dichas proteínas alergénicas por medio de la tecnología del ADN recombinante. Los resultados destacados en ese campo han sido reconocidos con tres Premios Nacionales de la Academia de Ciencias de Cuba, en 1995, 2002 y 2006.

BIOCEN mantiene una estrecha colaboración con la investigación y la práctica clínica de la Alergología en el país, en particular con los Hospitales Universitarios de La Habana. Ha organizado el I y II Taller Nacional de Alergenos, así como el I Curso de Biología e Inmunología Molecular de la Alergia. Organiza anualmente el Curso de "Métodos Avanzados en Alergología Experimental" para Especialistas o Residentes de la Especialidad de Alergología y otros profesionales

relacionados. Ha patrocinado o tutorado más de 20 Tesis de Especialistas en Alergología, graduados en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Sus investigadores y profesionales son invitados regularmente a impartir conferencias en la Sociedad Cubana de Alergología y en la Sociedad Cubana de Inmunología y son directivos de ambas organizaciones. Nuestros investigadores han realizado una importante contribución científica en los Congresos Nacionales y Latinoamericanos de Inmunología y en los Congresos Nacionales de Alergia.

El Dpto. de Alergenos mantiene también una estrecha colaboración con otras instituciones científicas nacionales de particular relevancia, como el Instituto Finlay, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y La Universidad de La Habana. La colaboración con la Universidad, comprende no solo el entrenamiento de estudiantes y postgraduados de las especialidades de Biología y Farmacia, sino también proyectos de investigación conjuntos con el Centro de Investigaciones de las Proteínas, adjunto a la Facultad de Biología, en lo relativo al estudio de formulaciones vacunales basadas en Liposomas.

Entre las instituciones extranjeras, el Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Universidad de Cartagena, Colombia, ha mantenido una relación duradera de fructífera colaboración en el estudio de los alergenos de *Blomia tropicalis* y la generación de anticuerpos monoclonales contra los mismos. También se ha llevado a cabo un proyecto de colaboración científica con el Instituto de Biología y Medicina Molecular de la Universidad Libre de Bruselas en el campo de los alergenos recombinantes.

Proyectos

Proyectos nacionales:

- Proyecto CITMA 005 02112 del Programa Nacional de Vacunas "Desarrollo de vacunas terapéuticas antialérgicas basadas en alergenos". Tiene como objetivo el desarrollo de preparados de alergenos de ácaros para ser empleados como vacunas terapéuticas (inmunoterapia). Incluye tanto los extractos alergénicos estandarizados como los productos de nueva generación basados en alergenos purificados nativos o recombinantes y el uso de nuevos adyuvantes. En específico, en esta dirección se pretende explorar formulaciones novedosas con adyuvantes con propiedades inmunomoduladoras que permitan desviar la respuesta inmunitaria del patrón patológico Th2, de una forma más eficiente que con las vacunas alergénicas convencionales. En ese sentido se han obtenido resultados prometedores con una formulación que contiene proteosomas derivados

de *Neisseria meningitidis*, patentada en Cuba en conjunto con el Instituto Finlay.

Proyectos internacionales:

- Proyecto Internacional para el Desarrollo y Producción de extractos alergénicos para diagnóstico e Inmunoterapia, financiado por la Agencia Sueca de Desarrollo Internacional (SIDA) y la organización no gubernamental sueca "Svensk Kubanska Foreningen". El proyecto tuvo el objetivo de desarrollar y producir en Cuba extractos alergénicos de las tres especies de ácaros domésticos más prevalentes en el país, causantes de alergias respiratorias y asma, con el propósito de ser empleados en pruebas de diagnóstico y como vacunas terapéuticas. El proyecto comenzó en 1997 y concluyó en el 2001 obteniéndose el Registro en Cuba de los tres productos y la Licencia de Producción, otorgada por el CECMED.
- Proyecto de Colaboración internacional "Alergenos recombinantes de uso potencial en el asma alérgica". Proyecto de colaboración con el Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Universidad de Cartagena, Colombia, financiado por COLCIENCIAS en el marco del Programa de Cooperación Científica Internacional con los países de América Latina y el Caribe. La Colaboración con BIOCEN tuvo el objetivo de evaluar diferentes alergenos del ácaro *Blomia tropicalis* obtenidos por la institución colombiana para su uso diagnóstico en una población cubana, así como obtener anticuerpos monoclonales contra dichos alergenos.
- Proyecto para la investigación de una vacuna recombinante del ácaro *Dermatophagoides siboney*: Proyecto de colaboración aprobado como parte del programa de colaboración gubernamental entre Cuba y la Región Belga de Walonia. La contraparte belga es el Instituto de Biología y Medicina Molecular de la Universidad Libre de Bruselas. El proyecto tiene el objetivo la obtención por vía recombinante de alergenos del ácaro *D. siboney* expresados en *Pichia Pastoris* y su estudio aplicación como vacuna terapéutica contra alergias respiratorias en modelos animales.

Productos VALERGEN®

BIOCEN Cuenta con instalaciones adecuadas de acuerdo a las Buenas Prácticas de Producción (GMP) de biofarmacéuticos, para la fabricación de productos alergénicos en sus diferentes fases, desde la producción de Materia Prima Alergénica y el ingrediente activo hasta los productos finales.

Los productos líderes son las vacunas de las tres especies de ácaros más comunes en el ambiente tropical y subtropical, comercializadas bajo la marca registrada VALERGEN:

- VALERGEN-DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*
- VALERGEN-DS: *Dermatophagoides siboney*
- VALERGEN-BT: *Blomia tropicalis*.

Estos productos se diferencian sustancialmente de

los extractos no estandarizados tradicionales, por el empleo de un arsenal de métodos avanzados que permiten la identificación y cuantificación de los componentes alergénicos presentes en los mismos, expresándose su contenido en unidades que reflejan su actividad biológica. La calidad de nuestros productos es controlada mediante diferentes ensayos inmunoquímicos con el empleo de suero IgE de pacientes alérgicos, anticuerpos monoclonales y policlonales dirigidos contra los componentes fundamentales, y comparada con Referencias Internas bien caracterizadas. De esta forma se garantiza la consistencia entre diferentes lotes, de acuerdo a las normas internacionales más exigentes. La potencia de los mismos se expresa en Unidades Biológicas (BU). 10 000 BU/mL producen una reacción en la prueba de punción cutánea similar a la provocada por una solución de Histamina a 54,3 mmol/L, de acuerdo a la definición introducida por las Guías Nórdicas para el Registro de productos alergénicos.

Las vacunas se fabrican a partir de materias primas alergénicas de calidad definida, obtenidas de forma controlada en laboratorios apropiados. El procesamiento de las vacunas, comprende la purificación de los componentes relevantes y la liofilización. Nuestros productos liofilizados muestran una alta estabilidad en su composición y potencia. Su tiempo de vigencia aprobado es de 5 años en conservación a 4°C. La inocuidad de los productos para su administración epicutánea o subcutánea fue demostrada mediante estudios de toxicidad en animales. Se obtuvo su Registro como productos biofarmacéuticos, otorgado por la autoridad sanitaria nacional, para su aplicación en pruebas cutáneas primeramente y recientemente para su empleo como vacunas terapéuticas por vía subcutánea. Éstos son los primeros productos de esta clase que se registran en el país y en el caso de *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*, ácaros propios de climas cálidos y húmedos, se registran por primera vez a nivel mundial.

La eficacia y seguridad de los mismos se ha documentado en ensayos clínicos. En los Ensayos Clínicos de diagnóstico que se han llevado a cabo, los productos muestran una alta sensibilidad y especificidad en la prueba cutánea a una concentración óptima de 20 000 UB/mL. El diagnóstico específico de las enfermedades alérgicas permite un enfoque etiológico de su tratamiento, identificando los agentes causantes. Este enfoque consiste en el empleo de medidas de medidas preventivas para reducir la exposición a niveles ambientales de los alergenos, así como el uso de medicación preventiva y vacunas terapéuticas específicas.

La efectividad de la inmunoterapia específica, empleando vacunas de alergenos, ha sido reconocida ampliamente por organizaciones internacionales, incluyendo la OMS. Los ensayos Clínicos de Inmunoterapia por vía subcutánea con las vacunas VALERGEN han demostrado su

eficacia en la desensibilización de pacientes con asma alérgica. En particular se logra una reducción en más de 100 veces de la reactividad cutánea al alergeno, una mejoría clínica significativa consistente en una reducción de los síntomas y la medicación hasta un 25-40 % en comparación con el tratamiento farmacológico tradicional y una mejoría de la función respiratoria. El tratamiento es efectivo en más del 70 % de los pacientes con asma ligera o moderada. Estos resultados se logran después de un tratamiento de un año, consistente en un esquema de hasta 20 inyecciones por vía subcutánea. La rigurosa estandarización de los productos permite minimizar los riesgos derivados de la inyección de estas sustancias, de esa forma, en los estudios clínico realizados no se reportaron reacciones adversas severas. A diferencia del tratamiento farmacológico, los efectos de la inmunoterapia perduran una vez descontinuado el tratamiento por varios años.

Actualmente, se desarrollan ensayos clínicos para investigar la eficacia de otras vías de administración alternativas, particularmente sublingual, así como de formulaciones combinadas de las tres especies de ácaros.

Se trabaja también en el desarrollo y producción de extractos alergénicos de hongos, epidermis de animales, insectos y alimentos para los mismos propósitos.

Publicaciones científicas

1. Characterisation of allergenic components from house dust mite Dermatophagoides siboney. Purification of Der s 1 and Der s 2 allergens. Ferrández R, Casas R, Dreborg S, Einarsson R, Bonachea I, Chapman M. Clin Exp Allergy 1995, vol. 25 pp 929-934.
2. Crossreactivity between Dermatophagoides siboney and other house dust mite allergens in sensitized asthmatic patients. Ferrández R, Casas R, Dreborg S, Einarsson E, Fernández B. Clin Exp Allergy 1995, vol. 25 pp 922-928
3. Sensitization to Dermatophagoides siboney, Blomia tropicalis, and other domestic mites in asthmatic patients. Allergy 1996; 51: 501-505.
4. Purification and IgE binding capacity of Der s 3, a major allergen from Dermatophagoides siboney. Clin Exp Allergy 1997, vol. 27 pp 700-704.
5. Biological potency and allergen composition of House Dust Mite Allergenic Extracts. (Short Report). A. Labrada, RE. Aranda, N. Martínez et al. Advances in Modern Biotechnology (Cuba). vol 4. 1997.
6. Development of Mab based Enzyme Immunoassay for detection of Der s 1 major allergen specific IgE (Short Report). O. Jorge, M. Labrada, M. Sewer, A. Labrada. Advances in Modern Biotechnology (Cuba) vol 4. 1997.
7. Crossreactivity between Dermatopagoídes siboney and other Domestic Mites. II. Analysis of Individual Crossreacting Allergens after SDS-PAGE and Western Blotting Inhibition. Ferrández R, Casas R, Dreborg S. Int Arch Allergy Immunol 1998: 116: 206-214.
8. Automatización del análisis de los resultados de los ensayos ELISA de inhibición de IgE. A Pérez, E Guerra, A Labrada. Biotecnología Aplicada (Cuba), 1999;16:31-36
9. Biologic Activity of Dermatophagoides siboney and Blomia tropicales allergens in exposed and unexposed mite-allergic individuals. Effect of patient selection on the biologic standardization of mite extracts. R Casas, R Ferrández, A Wihl, B Fernández, S Dreborg. Allergy 1999; 54(4): 392-396.
10. Sensibilización a Periplaneta americana en pacientes con asma. M Rodríguez, A Sánchez, RL Castro, A Abdo, RE Aranda, A Labrada. Alergia, Asma Inmunología Pediátricas (México). vol 8 N.2 1999
11. Eficacia del diagnóstico por punción cutánea con VALERGEN-DP y VALERGEN-DS (Reporte corto). R Castro, A. Labrada, A. Abdo, RE Aranda. Avances en Biotecnología Moderna (Cuba) Vol. 5, 1999, p. D21
12. Generation of monoclonal antibodies against Blo t 13, recombinant allergen form Blomia tropicalis. (Short Report) M. Labrada, Y. Uyema, M. Sewer, A. Labrada, L. Puerta, L Caraballo. Advances in Modern Biotechnology (Cuba) Vol. 5, 1999, p. D32.
13. Stability of allergen extracts of Dermatophagoides spp mites in freeze dried and liquid form Labrada, N. Martínez, N. Lorenzo, E. Facenda, R.E. Aranda, R. Diéguez. Advances in Modern Biotechnology (Cuba) Vol. 5, 1999, p. C25.
14. Biologic activity of Dermatophagoides siboney and Blomia tropicalis allergens in exposed and unexposed mite-allergic individuals. Effect of patient selection on the biologic standardization of mite extracts R Casas, R Ferrández J.-A Wihl B Fernández S Dreborg. Allergy 1999; 54(4), 392-396.
15. Ensayo clínico diagnóstico en niños con extracto alergénico de Blomia tropicalis. O. Rodríguez y A. Labrada. Allergología et Immunopathología. 2000; 28(4): 225-228 (España)
16. Ensayo Clínico diagnóstico con extracto alergénico de Blomia tropicalis en adultos alérgicos y voluntarios sanos. O Rodríguez, M Benítez, A Labrada, V Jove. Revista Alergia México 2000 XLVII (2): 57-59
17. Rinitis y pólipos nasales. Su relación con ácaros domésticos. O Rodríguez, A Labrada, AM Yedra. Revista Alergia México 2000 XLVII (2): 78-81.
18. Respuesta cutánea inmediata con diversas diluciones de Dermatophagoides siboney]. C Ulloa, A Sánchez, A Abdo, RL Castro, C Yrarragorri. Alergia, Asma Immunol Ped 2000 (México): 9(5):154-157
19. Respuesta IgE a Blomia tropicalis. RE Aranda, A Labrada, E Facenda, R Diéguez, N Martínez et al. Revista Cubana de Medicina Tropical 2000;52(1):31-6.
20. Monoclonal Antibodies against Der s 1, a Major Allergen of Dermatophagoides siboney. M Sewer, K Uyema, M Labrada, M González, M Coca. Int Arch Allergy Immunol 2000;123:242-248.
21. Ensayo de Toxicidad a dosis repetidas de los extractos alergénicos Blomia tropicalis y Dermatophagoides siboney. Estudio de 28 días. L. Aldana, Y González, A Labrada, A García, R Amaya, et al. Revista Cubana de Farmacia 2000, Vol. 34 Supl. especial, p517-518.
22. Toxicidad aguda y crónica del extracto alergénico del ácaro del polvo Dermatophagoides pteronyssinus. J. Díaz et al. Revista Hispanoamericana de Animales de Experimentación, Vol. 6, No. 1, pp. 11-12, 2001
23. Unión de Der p 2, alergeno mayor de Dermatophagoides pteronyssinus expresado en E. Coli, a la IgE de pacientes cubanos. MA Coca, A Labrada, R Romero, E Facenda, I Alonso, A. Silva, RE Aranda. Revista CNIC Ciencias Biológicas (Cuba). Vol 32 No 1. 2001.
24. Monoclonal Antibodies against Blo t 13, a Recombinant Allergen from Blomia tropicalis. Mayrel Labrada, Keiko Uyema, Minerva Sewer, Alexis Labrada, Maritza González, Luis Caraballo, Leonardo Puerta. Int Arch Allergy Immunol 2002;129:212-218.
25. Blo t 13 Allergen from Blomia tropicalis Shows High Frequency of IgE Binding in Allergic Cuban Patients and Cross-reactivity with Dermatophagoides siboney Extract. L Puerta, A Labrada, M. Labrada, K. Uyema, S. Jiménez, L Caraballo, J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(2) p1028.
26. Alvarez M, García I, Castro RL et al. Rinitis alérgica y rinosinusitis: una revisión necesaria. Rev Cubana Med Gen Integr 2004;20:1
27. Alvarez M, García I, Castro RL. Algunas consideraciones sobre las reacciones adversas a alimentos. Rev Cubana Med Gen Integr 2004;20:5-6
28. Sensibilización a Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides siboney y Blomia tropicalis en niños de tres consultorios. RL Castro, M González, A Labrada, B Navarro, M Álvarez

- e I García. Rev Cubana Med Gen Integr 2005;21(3-4).
29. Prevalencia de la sensibilización a tres ácaros domésticos en la población infantil alérgica de un consultorio médico]. RL Castro, A Labrada, B Navarro, M Álvarez e I García. Rev Cubana Med Gen Integr 2005;21(1-2)
30. Comparación de dos lancetas en la prueba por punción cutánea. RL Castro, SI Primo, M González, B Navarro, M Álvarez, C Irarragorri, M Ronquillo, I García, A Labrada. Rev Alergia Mexico 2005;52(5): 188-93
31. Caracterización del Cultivo del Ácaro del Polvo D. Siboney como Materia Prima para la Producción de Extractos Alergénicos. Fernández B, Jorge OC, Perez M, Quintero A, Navarro BI, Luis B, Torralba D, Oliva Y, López A, Labrada A. Revista CENIC Ciencias Biológicas Vol 36, No Especial 2005.
32. Amparo normativo para las vacunas terapéuticas en Cuba. Evaluación del desarrollo clínico-farmacológico en los últimos 7 años. J. Cartaya, S. D. Orta, J. Rodríguez, O. Torres, A. Labrada. Anuario Científico CECMED 2005 vol 2 pp 43-56, ISSN 1684-1867, Cuba
33. Correlation between skin tests to *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* and *Blomia tropicalis* in Cuban asthmatics. Castro RL, Mateo M, Naranjo RM, Navarro B, Álvarez M, Ronquillo M, García I, Oliva Y, González M, Rodríguez J and Labrada A. Allergol et Immunopathol 2006;34(1):23-6
34. State of the Art in developing allergen vaccines in Cuba: prospects of novel adjuvanted vaccines. Labrada A, Facenda E, Castro RL, Fernández B, Uyema K, Sewer M, Aranda RE, Más A, Navarro B, Jorge O, Novoa I, Díaz J, Bourg V. Vaccine 24S2 (2006) S2/36-S2/37
35. Modulation of the specific allergic response by mite allergens encapsulated into liposomes. Calderón L, Facenda E, Machado L, Uyema K, Rodriguez D, Gomez E, Martinez Y, Gonzalez B, Bourg V, Alvarez C, Otero A, Russo M, Labrada A, Lanio ME. Vaccine S4S2 (2006) S2/38-S2/39
36. Bacterial derived Proteoliposome as adjuvant for Allergy vaccines. M Lastre, O Pérez, A Labrada, I Bidot, J Pérez, G Bracho, J del Campo, D Pérez, E Facenda, C Zayas, C Rodríguez, and G Sierra. Vaccine S4S2 (2006) s2/34-s2/35
37. Repeated doses toxicity assay of *Dermatophagoides siboney* allergen extract in mice. Y Gonzalez, A Labrada, B Gonzalez, AM Bada et al Acta Pharmacol Sin, 2006;27(Suppl 1):366

Patentes

- 1- Medio y método de cultivo de ácaros del polvo doméstico para la fabricación de vacunas de alergenos y productos obtenidos mediante los mismos. (Patente cubana No. 22 803, 2002). B. Fernández, A. Labrada, E. Facenda (BIOCEN).
- 2- Composición vacunal contra las alergias y métodos para su obtención. Patente en Cuba, No. 22983, 2004. M. Lastre, O Pérez, A. Labrada, et al. (Instituto Finlay y BIOCEN). Antiallergic pharmaceutical composition and methods for the preparing thereof. Application PCT/CU 03/00007: 2003.
- 3- Medios diagnósticos para la identificación de agentes causales de neumonitis por hipersensibilidad a bioplaguicidas. Patente cubana No 23140, 2006. N Lavarrere, A. Labrada, H Pauste, I Ávila, E. Facenda et al. (Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores y BIOCEN.)

Trabajos en Eventos Internacionales.

1. XIII International Congress of Allergy and Clinical Immunology. Stockholm, Sweden 1994
- Characterisation of allergenic components from house dust mite *Dermatophagoides siboney*. Purification of Der s 1 and Der s 2 allergens. Ferrández R, Casas R, Bonachea I, Dreborg S.
2. Congreso Biotecnología Habana'94. La Habana, Cuba.
 - Characterisation of allergenic components from house dust mite *Dermatophagoides siboney*. Ferrández R, Casas R, Bonachea I, Dreborg S.
 - Equilibración de potencia de extractos alergénicos por ELISA de inhibición de IgE. A. Labrada, E. Facenda, M. Coca, R.

- Ferrández, M. Sewer.
3. Congreso Biotecnología Habana'97. La Habana, Cuba.
 - Biological potency and allergen composition of House Dust Mite Allergenic Extracts. A. Labrada, RE. Aranda, N. Martínez et al.
 - Development of Mab based Enzyme Immunoassay for detection of Der s 1 major allergen specific IgE. O. Jorge, M. Labrada, M. Sewer, A. Labrada.
 - Automatización de la determinación de la potencia relativa de extractos alergénicos. A Pérez, E Guerra, A Labrada.
4. XIV International Congress of Allergy and Clinical Immunology. Cancún, México 1997. (Abstracts in Allergy Clin Immunology International Suppl No 4. 1997)
 - Generation of Monoclonals antibodies against Der s 1, a major allergen of *Dermatophagoides siboney*. Sewer M, Jorge O, Labrada M, Uyema K.
 - Measurement of specific IgE to the major allergen Der s 1 from the House Dust Mite *Dermatophagoides siboney*. Jorge O, Labrada M, Sewer M, Labrada A.
 - Biological standardization of *Dermatophagoides* allergen extracts in Cuba. Relationship of the allergenic potency with the Der 1 allergen content. A Labrada, RE Aranda, N Martínez, E Facenda, MA Coca.
 - Epidemiological Study of sensitization to common inhalant allergens in Cuba. N Martínez, RE Aranda, R Casas, S Garriga, A Labrada.
5. Congreso Internacional de Farmacia, La Habana 1998. (Cuba)
 - Desarrollo de una formulación liofilizada para extractos alergénicos y optimización del ciclo de liofilización. I. Novoa, M. Coca, A. López, Y. Hernández, A. López, A. Labrada.
6. Congreso Biotecnología Habana'99. La Habana, Cuba.
 - Eficacia del diagnóstico por punción cutánea con VALERGEN-DP y VALERGEN-DS. R Castro, A. Labrada, A. Abdo, RE Aranda.
 - Generation of monoclonal antibodies against Blo t 13, recombinant allergen form *Blomia tropicalis*. M. Labrada, Y. Uyema, M. Sewer, A. Labrada, L. Puerta, L Caraballo.
 - Stability of allergen vaccines of *Dermatophagoides* spp mites, in freeze dried and liquid form. A Labrada, N Martínez, N Lorenzo, E Facenda, RE Aranda, R Diéguez.
7. XV International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Sydney, Australia, 2000. (Abstracts in Allergy and Clinical Immunology International 2000, Oct, Vol. 12/5.)
 - Stability of allergen vaccines of *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* and *Blomia tropicalis* mites, in freeze dried and liquid form. A Labrada, N Martínez, N Lorenzo, E Facenda, RE Aranda, R Diéguez and S Dreborg.
 - Diagnostic efficacy of skin prick test with mite allergen extracts (*D. pteronyssinus*, *D. siboney* and *Blomia tropicalis*) in a Cuban population. RL Castro, A Labrada, A Abdo, J González, CA Ulloa, ME Falcón, RE Aranda and S Dreborg.
8. IV Congreso Internacional de Química. Simposio de Bioquímica y Biología Molecular. La Habana 2001 (Reporte Corto en la Revista Cubana de Química, Vol XIII, No.2, 2001 p58)
 - Immune response to House Dust Mite allergens in a mouse model. A Labrada, E. Facenda, N. Martínez, RE Aranda.
9. Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas, Cubafarmacia 2002, La Habana.
 - Estabilidad de vacunas de alergenos de ácaros. A Labrada, E. Facenda, N Lorenzo, N Martínez.
 - Desarrollo y validación de métodos analíticos para la potencia y la composición alergénicas. A Labrada, E. Facenda, N Lorenzo, RE Aranda, R Diéguez.
 - Evaluación clínica de los Extractos Alergénicos VALERGEN® para el diagnóstico específico de alergias respiratorias en adultos. RL Castro, A Labrada, A Abdo, L González, C Ulloa, Y Oliva, M González.

- Evaluación clínica de los Extractos Alergénicos VALERGEN® para el diagnóstico específico de alergías respiratorias en niños. RL Castro, A Labrada, R Andina, D Fabré, Y Oliva, M González.
- 10. VI Congreso Latinoamericano de Inmunología, La Habana 2002
- Biological activity of isolated major allergens of Dermatophagoïdes siboney. B Navarro, E Facenda, A Más, A Labrada, RL Castro, Y Oliva, M Febles.
- Stability of IgE binding activity of domestic mite allergens. A Labrada, E Facenda, N Lorenzo, A Más, R Quintero.
- Contamination with mite allergens in the domestic environment of allergic children. L Infante, A Labrada, E Facenda, RL Castro, B. Fernández ,B Luis.
- Isolation and characterization of a low molecular weight allergen fraction from Blomia tropicalis. A Labrada, M Labrada, K Uyema, B Navarro, M Febles, L Puerta
- Characterization of rBlo t 13, recombinant allergen from Blomia tropicalis using monoclonal antibodies. M Labrada, K Uyema, M Sewer, A Labrada, M González, L Puerta, L Caraballo.
- Liposome encapsulation of the major allergens of D. siboney for specific immunotherapy. L Calderón, E Facenda, Y Martínez, A Otero, MC Pico, A Labrada, ME Lanio.
- Nucleic acids encoding a house dust mite allergen from Dermatophagoïdes siboney. O. Jorge, R.J. Romero, B. Fernández, B. Luis, D. Torralba, B.González and A. Labrada.
- Diagnostic efficacy of the skin prick-test, using allergen extracts of common domestic mites, in Cuban children. RL Castro, R Andina, A Labrada, D Fabré, Y Oliva, M González.
- Diagnostic efficacy of the Skin Prick-Test, using allergen extracts of common domestic mites in a Cuban adult population. RL Castro, A Labrada, A Abdo, R Espino, M Ronquillo, M González, RE Aranda.
- Development of an ELISA based on specific polyclonal antibodies, for quantifying the Group 1 Major Allergen of House Dust Mites. K Uyema, M Montesino, A Labrada, M Febles.
- IgE reactivity to recombinant allergens from Blomia tropicalis in Cuban allergic patients. L Puerta, A Labrada, L Caraballo.
- 11. Congreso Internacional Biotecnología Habana 2003:
- IgE reactivity to recombinant allergens from Blomia tropicalis in cuban allergic patients. A Labrada L Puerta, B Navarro, L Caraballo.
- Liposomes as adjuvant for immunepresentation of the major allergens from Dermatophagoïdes siboney. L Calderón, E Facenda, K Uyema, L Lazo, L Huergo, Y Martínez, C Alvarez, A Otero, A Labrada, M E Lanio.
- cDNA sequence and 3-dimensional model of Der s 1 and Der s 2, major allergens of the house dust mite Dermatophagoïdes siboney. O Jorge , G Musteller, T Lemus, D Torralba, A Labrada.
- Development of ELISA based on specific polyclonal antibodies, for quantifying the Group 1 major allergen of House Dust Mites. M Montesino, K Uyema , A Labrada, M Febles.
- Model of allergic respiratory inflammation in mice, provoked by allergens of Dermatophagoïdes siboney. C Alemán, V Bourg, A Labrada, E Facenda, B González, L Lazo, L Huergo.
- The Th1 pattern induced by proteoliposome may explain the protection induced in new born, the potentiation of unconjugated polysaccharides and its use as carrier. O Pérez, M Lastre, G Bracho, J del Campo, T Rodríguez, O Cabrera, D Gil, M Cuello, C Zayas, A Labrada, C Taboada, R Acevedo, J Balboa, G Sierra, RL Solis.
- 12. II International Workshop on Vaccine Adjuvants (Cuban Society of Immunology and Latin American Association of Immunology) Varadero, Cuba, 2004
- State of the Art in Developing Allergen Vaccines in Cuba. Prospects of Novel Adjuvanted Vaccines A Labrada.
- Modulation of the specific allergic response by mite allergens encapsulated into Liposomes. L Calderón.
- Bacterial derived Proteoliposome as adjuvant for Allergy vaccines. O Pérez.
- 13. III. International Workshop on Vaccine Adjuvants (Cuban Society of Immunology and Latin American Association of Immunology) Varadero, Cuba, 2006.
- The anti-allergic protecting effect of bacterial-derived proteoliposome as allergen adjuvant in the context of changing paradigms in allergy immunotherapy. A Labrada.
- Preclinical evaluation in mice of the immunogenicity and toxicity of a novel adjuvanted anti-allergic vaccine. W Ramírez, A Labrada, E Facenda, V Bourg, B González, M Lastre and O Pérez.
- 14. Congreso de Biotecnología Habana 2006.
- Development of standardized allergen vaccines of tropical domestic mites. Alexis Labrada, Bárbara Fernández, Raul L. Castro, Elisa Facenda, Arelis Más, Yunia Oliva, Wendy Ramírez, Mayelín Montesino, Damaris Torralba, Bárbara Luis.
- Efficacy and Safety of VALERGEN vaccines in the treatment of allergic asthma in a Cuban population. Results from Double-Blind Placebo Controlled clinical trials. Raul L. Castro, Alexis Labrada, Mercedes Ronquillo, José Rodríguez-Canosa, Maytee Mateo, Yunia Oliva.
- Preclinical evaluation in mice of the immunogenicity of a novel anti-allergic vaccine, based on N. meningitidis proteoliposome as adjuvant. Wendy Ramírez, Alexis Labrada, Elisa Facenda, Virgilio Bourg, Bárbara González, Miriam Lastre and Oliver Pérez
- Biodegradable poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres loaded with allergens from Dermatophagoïdes siboney: Preparation and characterization. Mayelín Montesino, Orestes López, Eva Batanero (España), Abdel Hidalgo, Arturo Toledo, Alexis Labrada.
- Protease and allergenic activity of different components from allergen extracts of Blomia tropicalis and Dermatophagoïdes siboney. Magdiel Pérez, Alexis Labrada, Damaris Torralba.
- Aminoacid and cDNA sequence of the serine protease allergen (Der s 3) from Dermatophagoïdes siboney. Homology with other mite species. Alexis Labrada, Alain Jacquet (Bélgica), Olga Jorge, Bárbara Fernández.
- Immunogenicity in mice of Dermatophagoïdes siboney allergens adsorbed onto a Gamma-Inulin vaccine formulation. Arelis Más, Alexis Labrada, Elisa Facenda, Virgilio Bourg, Nikolai Petrovsky (Australia).
- Molecular markers of the allergenic activity during the culture growth of Dermatophagoïdes siboney. Bárbara Fernández, Olga Jorge, Damaris Torralba, Bárbara Luis, Magdiel Pérez, Wendy Ramírez and Alexis Labrada.
- IgG4 allergen-specific antibodies are inversely correlated to IgE mediated allergic response in asthmatic patients allergic to domestic mites. Maytee Mateo, Alexis Labrada, Raul L. Castro, Bárbara Navarro and Rosa Naranjo

Otros eventos importantes

1. II Congreso Nacional de Alergología, La Habana 1993.
2. I Taller Nacional de Alergenos, Bejucal, La Habana, 1993 (organizado por BIOCEN).
3. II Taller Nacional de Alergenos, Bejucal, La Habana, 1997 (organizado por BIOCEN y la Sociedad Cubana de Alergología).
4. I Congreso Nacional de Inmunología, La Habana, 1998 (organizado por la Sociedad Cubana de Inmunología).
5. I Taller Nacional de Asma Bronquial. Hospital "Hnos. Ameijeiras", La Habana, 1999. (organizado por la Sociedad Cubana de Alergología)
6. II Congreso Nacional de Inmunología, La Habana. 1999 (organizado por la Sociedad Cubana de Inmunología).
7. Taller Nacional "Las enfermedades alérgicas a las puertas del Nuevo Milenio", La Habana, 2000 (organizado por la Sociedad Cubana de Alergología).
8. Encuentro Nacional de Alergología. (organizado por la Sociedad Cubana de Alergología). Hospital "Hnos. Ameijeiras, La Habana,

- 2002
9. Encuentro Iberoamericano de Alergia e Inmunología Clínica. Sociedad Cubana de Alergología, Hospital "Hnos. Ameijeiras", La Habana, 2004
 10. IV Congreso Nacional de Inmunología, Santa Clara, Cuba, 2004.
 11. V Congreso Nacional de Inmunología, Santiago de Cuba, 2006.
 12. I Taller Nacional de Inmunoterapia en Alergia. Camaguey, Cuba, 2006.

Premios

- 1- **Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba, 1995.** "Primer reporte mundial de la caracterización y purificación de los alergenos mayores del ácaro del polvo *Dermatophagoides siboney*". R Ferrández, R Casas, B Fernández, I Bonachea.
- 2- **Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba, 2002,** "Desarrollo por primera vez en el país de extractos alergénicos estandarizados para el

diagnóstico de alergias respiratorias" A Labrada, E Facenda, RL Castro, B Fernández, K Uyema, et al.

- 3- **Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba, 2005.** ""Lipidos liposomales como adyuvantes del Factor de Crecimiento Epidermico humano recombinante y de los alergenos principales del acaro *Dermatophagoides siboney*", compartido con la Universidad de La Habana.

CONTACTO:

MSc. Alexis Labrada
 J'Dpto Alergenos, BIOCEN
 Carr. Beltrán km 1 ½ Bejucal, La Habana, Cuba.
 Apdo. Postal 6048 Ciudad de La Habana 10600.
 Telf: (53)-7-8831144; (53)-47-682441
labrada@biocen.cu
www.biocen.cu