



Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-019529-00000-0000

Fecha: 2013-02-01 16:48:28
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 570

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPOSICIONES INMUNOGENICAS
ANTI-INFLAMATORIAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE QU BIOLOGICS INC.

DOMICILIO VANCOUVER, CANADA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ación



No. 13-019529- -00000-0000

Fecha: 2013-02-01 16:48:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 570

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/CA2011/000851	Fecha 2011/07/26
Publicación Internacional No.		WO 2012/012874 A1	Fecha 2012/02/02
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIONES INMUNOGÉNICAS ANTI-INFLAMATORIAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 039/000, A61K 039/002, A61K 039/012, A61P 001/000, A61P 029/000, A61P 035/000, G01N 033/048			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
QU BIOLOGICS INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN	887 Great Northern Way, Suite 138	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	Vancouver, BC. V5T 4T5	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Canada
PAÍS DE RESIDENCIA	Canada		
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. GUNN		Harold David	Canadiense
2. DHANJI		Salim	Canadiense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Canada			Vancouver, BC. V5T 4T5
2. Canada			Vancouver, BC. V5T 4T5
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

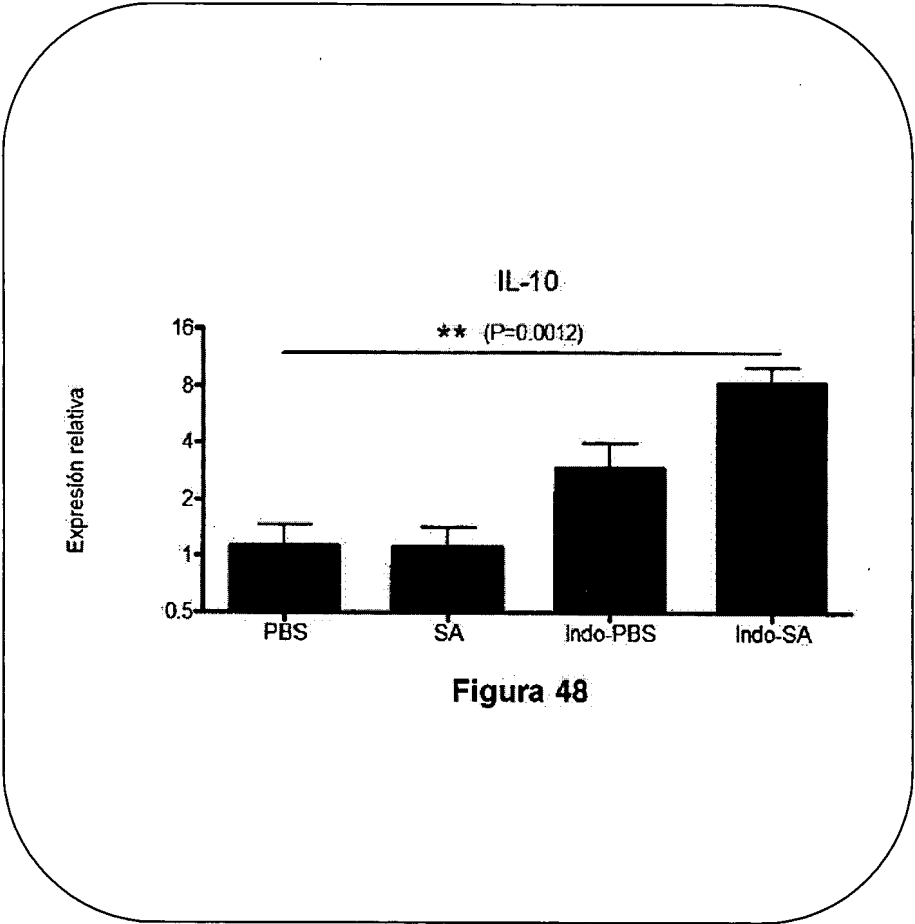
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. U.S.A.	US	12/843,296	2010/07/26
	2. U.S.A.	US	61/411,371	2010/11/08
	3. U.S.A.	US	13/019,208	2011/02/01
☒ Los demás prioridades se indican en una hoja a continuación.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-004207 No. 13-007388	Fecha: 2013-01/16 Fecha: 2013/01/24	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma Luz Clemencia de Paez 424 2355 055		
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555		

act

SCT\SDCID-AF235037\WPC19974

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>447</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>87</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>42</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicionales a 10 por.

FIGURA CARACTERISTICA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 February 2012 (02.02.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/012874 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 39/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(74) Agent: KINGWELL, Brian G.; Smart & Biggar,
2300-1055 West Georgia Street, P.O. Box 11115, Van-
couver, British Columbia V6E 3P3 (CA).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/CA2011/000851

(22) International Filing Date:

26 July 2011 (26.07.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

12/843,296 26 July 2010 (26.07.2010) US
61/411,371 8 November 2010 (08.11.2010) US
13/019,208 1 February 2011 (01.02.2011) US
61/500,836 24 June 2011 (24.06.2011) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): QU BI-
OLOGICS INC. [CA/CA]; 887 Great Northern Way,
Suite 138, Vancouver, British Columbia V5T 4T5 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GUNN, Harold
David [CA/CA]; 1116 Ironwork Passage, Vancouver,
British Columbia V6H 3P1 (CA). DHANJI, Salim [CA/
CA]; 1425 Sutherland Avenue, North Vancouver, British
Columbia V7L 4B4 (CA).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: IMMUNOGENIC ANTI-INFLAMMATORY COMPOSITIONS

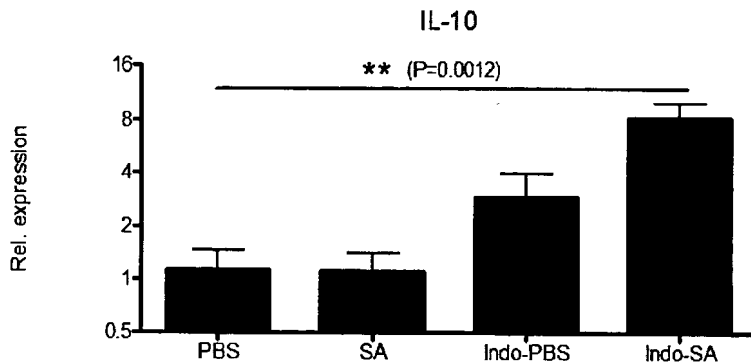


Figure 48

(57) Abstract: The invention provides methods of formulating an anti-inflammatory composition for treating inflammatory conditions in a specific organ or tissue. The method involves selecting at least one pathogen that is pathogenic in the specific organ or tissue; producing an antigenic composition comprising antigenic determinants that together are specific for the pathogen; and formulating the antigenic composition for administration as an anti-inflammatory composition capable of eliciting an anti-inflammatory response in the specific organ or tissue, wherein the condition characterized by inflammation is not a cancer. In embodiments of the invention, a cancer is situated in the specific organ or tissue.

WO 2012/012874 A1

COMPOSICIONES INMUNOGÉNICAS ANTI-INFLAMATORIAS

CAMPO DE LA INVENCION

5 En varios aspectos, la invención se refiere a terapias inmunológicas para tratar una afección caracterizada por inflamación. En modalidades alternativas, la invención proporciona métodos para formular composiciones antigénicas para tratar afecciones inflamatorias.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Más de una de tres personas en los países desarrollados son diagnosticadas con cáncer. Más de una de cuatro mueren por esta causa. Las terapias para el cáncer principalmente se han basado en tratamientos como cirugía, quimioterapia y radiación. Sin embargo, si bien estos enfoques son beneficiosos para algunas etapas y algunos tipos de cáncer, han demostrado tener una eficacia limitada en muchas etapas y tipos comunes de cánceres. Por ejemplo, el tratamiento quirúrgico de un tumor requiere retirar por completo el tejido canceroso para prevenir la recurrencia. Asimismo, la terapia con radiación requiere la destrucción completa de las células cancerosas. Esto es difícil dado que, en teoría, una sola célula maligna se puede multiplicar lo suficiente como

25

para producir la recurrencia del cáncer. Además, tanto el tratamiento quirúrgico como la terapia con radiación se dirigen a áreas localizadas del cáncer, y son relativamente ineficaces cuando el cáncer origina metástasis. A menudo la cirugía y la radiación, o ambas, se utilizan junto con enfoques sistémicos, tales como quimioterapia. Sin embargo, la quimioterapia presenta el problema de no selectividad con el problema concomitante de los efectos secundarios perjudiciales, así como la posibilidad de que las células cancerosas desarrollen resistencia a los fármacos.

Los defectos intrínsecos de la quimioterapia han llevado a diversos esfuerzos para seleccionar varios aspectos del sistema inmunitario para tratar cánceres. Un subconjunto de esta invención se refiere a la inmunización con vacunas microbianas. Si bien este enfoque tiene una historia relativamente larga, tal como se menciona más detalladamente a continuación, la técnica es una mezcla muy confusa de logros, por momentos, misteriosos mezclados con muchas fallas que, en conjunto, no ha logrado producir un enfoque terapéutico cohesivo susceptible para la adopción clínica generalizada.

Los enfoques alternativos para el tratamiento de cánceres han incluido terapias que implican el aumento de la

función del sistema inmunitario, tal como la terapia con citocinas (por ej., interleucina recombinante 2 e interferón gamma para cánceres de riñón), terapia con células dendríticas, terapia con vacunas contra tumores autólogos, 5 terapia con vacunas genéticamente modificadas, terapia con linfocitos y terapias con vacunas microbianas; se cree que esta última entra en contacto con el sistema anfitrión de manera no específica. Las vacunas microbianas se han utilizado para vacunar a los sujetos contra patógenos 10 relacionados con el cáncer, tal como el virus del papiloma humano. Las vacunas microbianas inmunoestimuladoras no dirigidas a los organismos que producen el cáncer, es decir, vacunas inmunoestimuladoras no específicas, tales como las vacunas pirogénicas, tienen una larga historia clínica que 15 incluye informes de logros y fracasos en el tratamiento de varios cánceres. Por ejemplo, se ha informado que la vacuna de Coley (una combinación de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens*) es útil para el tratamiento de sarcomas y linfomas (véase, por ej., Nauts HC, Fowler GAA, Bogato FH. 20 A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products [Coley's toxins] on malignant tumors in man. Acta Med Scand 1953; 145 [Supl. 276]:5-103). Apparently los ensayos clínicos han demostrado el beneficio del tratamiento con la vacuna de Coley para 25 linfomas y melanomas (véase, por ej., Kempin S, Cirrincone C,

Myers J et ál: Combined modality therapy of advanced nodular lymphomas: the role of nonspecific immunotherapy [MBV] as an important determinant of response and survival. Proc Am Soc Clin Oncol 1983;24:56; Kolmel KF, Vehmeyer K. Treatment of
5 advanced malignant melanoma by a pyrogenic bacterial lysate: a pilot study. Onkologie 1991;14:411-17).

Se ha sugerido que la eficacia de algunas vacunas bacterianas no específicas contra el cáncer puede atribuirse
10 a componentes o productos bacterianos particulares, tales como ADN bacteriano o endotoxina (LPS) o debido a que producen la expresión de factores particulares, tal como el factor de necrosis tumoral (TNF) o interleucina 12. Se ha atribuido un rango proporcionalmente amplio de mecanismos
15 fisiológicos a dichos tratamientos, que van desde efectos generalizados de fiebre hasta mecanismos antiangiogénicos. De acuerdo con estos varios principios, se han probado una gran variedad de vacunas microbianas como estimulantes inmunológicos generales para el tratamiento del cáncer. Si
20 bien la mayoría ha demostrado resultados negativos, algunos han demostrado algunos resultados positivos curiosos en determinados contextos, tal como se menciona a continuación.

Se ha informado que el tratamiento con la vacuna BCG
25 (*Mycobacterium bovis*) intradérmica es eficaz para el

tratamiento de cáncer de estómago (véase, por ej., Ochiai T, Sato J, Hayashi R, et ál: Postoperative adjuvant immunotherapy of gastric cancer with BCG-cell wall endoskeleton. Three- to six-year follow-up of a randomized clinical trial. Cancer Immunol Immunother 1983; 14:167-171) y cancer de colon (Smith RE, Colangelo L, Wieand HS, Begovic M, Wolmark N. Randomized trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10-Year results of NSABP protocol C-01. J. NCI 2004;96[15]:1128-32; Uyl-de Groot CA, Vermorken JB, Hanna MG, Verboon P, Groot MT, Bonsel GJ, Meijer CJ, Pinedo HM. Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits Vaccine 2005; 23[17-18]:2379-87).

Se descubrió que la terapia con la vacuna de *Mycobacterium w*, junto con quimioterapia y radiación, mejoró significativamente la calidad de vida y la respuesta al tratamiento en los pacientes con cáncer de pulmón (véase, por ej., Sur P, Dastidar A. Role of *Mycobacterium w* as adjuvant treatment of lung cancer [non-small cell lung cancer]. J Indian Med Assoc 2003 feb;101[2]:118-120). De manera similar, se descubrió que la terapia con la vacuna *Mycobacterium vaccae* mejora la calidad de vida (véase, por ej., O'Brien M, Anderson H, Kaukel E, et ál. SRL172 [killed *Mycobacterium vaccae*] in addition to standard chemotherapy improves quality

of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. Ann Oncol 2004 jun;15[6]:906-14) y control de los síntomas (Harper-Wynne C, Sumpter K, Ryan C, et ál. Addition of SRL 172 to standard chemotherapy in small cell lung cancer [SCLC] improves symptom control. Lung Cancer 2005 feb;47[2]:289-90) en pacientes con cáncer de pulmón.

La vacuna *Corynebacterium parvum* se vinculó a una tendencia hacia la mejora de la supervivencia para el tratamiento del melanoma (véase, por ej., Balch CM, Smalley RV, Bartolucci AA, et ál. A randomized prospective trial of adjuvant *C. parvum* immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma [stage I]. Cancer 1982 mar 15;49[6]:1079-84).

Se descubrió que la terapia con la vacuna *Streptococcus pyogenes* intradérmica era eficaz para el tratamiento del cáncer de estómago (véase, por ej., Hanaue H, Kim DY, Machimura T, et ál. Hemolytic streptococcus preparation OK-432; beneficial adjuvant therapy in recurrent gastric carcinoma. Tokai J Exp Clin Med 1987 nov;12[4]:209-14).

Se descubrió que la vacuna *Nocardia rubra* era eficaz para el tratamiento del cáncer de pulmón (véase, por ej.,

12

Yasumoto K, Yamamura Y. Randomized clinical trial of non-specific immunotherapy with cell-wall skeleton of *Nocardia rubra*. Biomed Pharmacother 1984;38[1]:48-54; Ogura T. Immunotherapy of respectable lung cancer using *Nocardia rubra* cell wall skeleton. Gan To Kagaku Ryoho 1983 feb;10[2 Pt 2]:366-72) y se vinculó a una tendencia hacia la mejora de la supervivencia para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (Ohno R, Nakamura H, Koderá Y, et ál. Randomized controlled study of chemoimmunotherapy of acute myelogenous leukemia [AML] in adults with *Nocardia rubra* cell-wall skeleton and irradiated allogeneic AML cells. Cancer 1986 abr 15;57[8]:1483-8).

Se descubrió que el tratamiento con la vacuna *Lactobacillus casei* combinado con la radiación era más eficaz para el tratamiento del cáncer de cuello del útero que la radiación sola. (véase, por ej., Okawa T, Kita M, Arai T, et ál. Phase II randomized clinical trial of LC9018 concurrently used with radiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Its effect on tumor reduction and histology. Cancer 1989 nov 1;64[9]:1769-76).

Se descubrió que el tratamiento con la vacuna *Pseudomonas aeruginosa* aumenta la eficacia de la quimioterapia en el tratamiento del linfoma y el cáncer de

pulmón (véase, por ej., Li Z, Hao D, Zhang H, Ren L, et ál. A clinical study on PA_MSHA vaccine used for adjuvant therapy of lymphoma and lung cancer. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao 2000 set;31[3]:334-7).

5

Se descubrió que la vacunación infantil con la vacuna de la viruela (es decir, vacuna del vaccinia virus) estaba vinculada a la disminución del riesgo de padecer melanoma más adelante (véase, por ej., Pfahlberg A, Kolmel KF, Grange JM. et ál. Inverse association between melanoma and previous vaccinations against tuberculosis and smallpox: results of the FEBIM study. J Invest Dermatol 2002[119]:570-575), así como la disminución de la mortalidad en los pacientes que sí desarrollaron melanoma (véase, por ej., Kolmel KF, Grange JM, Krone B, et ál. Prior immunization of patients with malignant melanoma with vaccinia or BCG is associated with better survival. European Organization for Research and Treatment of Cancer cohort study on 542 patients. Eur J Cancer 41[2005]:118-125).

20

Se descubrió que el tratamiento con la vacuna del virus de la rabia dio como resultado la remisión temporal en 8 de 30 pacientes con melanoma (véase, por ej., Higgins G, Pack G. Virus therapy in the treatment of tumors. Bull Hosp Joint Dis 1951;12:379-382; Pack G. Note on the experimental use of

25

rabies vaccine for melanomatosis. Arch Dermatol 1950;62:694-695).

A pesar de esfuerzos considerables para lograr que el sistema inmunitario combatiera los cánceres mediante el uso de vacunas microbianas inmunoestimuladoras no específicas, la gran mayoría de estos esfuerzos no lo ha logrado y existen escasas pruebas clínicas o de investigación del éxito generalizado de la mejora de la supervivencia de poblaciones de pacientes con cáncer. Si bien se ha reconocido que los enfoques de vacuna microbiana inmunoestimuladora son prometedores, también se ha reconocido que los desafíos significativos caracterizan la técnica (véase, por ej., Ralf Kleef, Mary Ann Richardson, Nancy Russell, Cristina Ramirez. "Endotoxin and Exotoxin Induced Tumor Regression with Special Reference to Coley Toxins: A Survey of the Literature and Possible Immunological Mechanisms." Report to the National Cancer Institute Office of Alternative and Complementary Medicine agosto 1997; DL Mager. "Bacteria and Cancer: Cause, Coincidence or Cure? A Review." Journal of Translational Medicine 28 marzo 2006 4[14]:doi:10.1186/1479-5876-4-14).

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) es un nombre que a menudo se le asigna a un grupo de afecciones inflamatorias del colon y del intestino delgado, generalmente

caracterizadas por síntomas similares y etiología indeterminada. Los principales subtipos de IBD se reconocen clínicamente como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Además de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la IBD

5 también puede incluir afecciones reconocidas como cualquiera de las siguientes: colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de desviación, síndrome de Behcet o colitis indeterminada. La diferencia entre estas afecciones se relaciona principalmente con la ubicación y naturaleza de

10 los cambios inflamatorios en el tracto gastrointestinal (GIT). Por ejemplo, en general se reconoce que la enfermedad de Crohn posiblemente afecta cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, estando la mayoría de los casos marcados por la recaída y remisión de la

15 inflamación granulomatosa del tracto alimenticio en el íleon y colon terminal. Por el contrario, en general se considera que la colitis ulcerosa se limita al colon y al recto. Las varias regiones del tracto gastrointestinal en las que estas afecciones inflamatorias pueden exhibir síntomas incluyen: el

20 intestino, que incluye: el intestino delgado (que tiene tres partes: el duodeno, el yeyuno y el íleon), el intestino grueso (que tiene tres partes: el intestino ciego, el colon, que incluye el colon ascendente, el colon transversal, el colon descendente y colon sigmoide, y el recto), y el ano.

El entendimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales está evolucionando, pero continúa siendo incompleto en muchos aspectos (véase, por ej., Baumgart DC, Carding SR (2007) "Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology" *The Lancet* 369 (9573): 1627-40; Baumgart DC, Sandborn WJ (2007) "Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies" *The Lancet* 369 (9573): 1641-57; Xavier RJ, Podolsky DK (2007) "Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease" *Nature* 448 (7152): 427-34; J. H. Cho (2008) "The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease" *Nature Reviews Immunology* 8, 458-466).

Se pueden utilizar fármacos antiinflamatorios y supresores del sistema inmunitario en el tratamiento de la IBD, tales como sulfasalazina (Azulfidine™), mesalamina (Asacol™, Rowasa™), corticosteroides (por ej., prednisona), azatioprina (Imuran™), mercaptopurina (Purinethol™), infliximab (Remicade™), adalimumab (Humira™), certolizumab pegol (Cimzia™), metotrexato (Rheumatrex™), ciclosporina (Gengraf™, Neoral™, Sandimmune™) o natalizumab (Tysabri™).

Se han sugerido tratamientos alternativos para la IBD que incluyen el uso de varios agentes biológicos o tratamientos que supuestamente ajustan la flora intestinal

17

natural, a veces denominados tratamientos probióticos (US 2007/0258953; US 2008/0003207; WO 2007/076534; WO 2007/136719; WO 2010/099824). Por ejemplo, se ha informado que la IBD se puede tratar con una infestación deliberada de gusanos parasíticos, por ejemplo, mediante el consumo de los huevos vivos de *Trichuris suis helminth* (Summers et ál. (2003) "Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease". Am. J. Gastroenterol. 98 (9): 2034-41; Büning et ál., (2008) "Helminths as governors of inflammatory bowel disease" Gut 57:1182-1183; Weinstock and Elliott (2009) "Helminths and the IBD hygiene hypothesis" Inflamm Bowel Dis. enero 2009; 15(1):128-33).

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

En un aspecto, se proporciona un método para formular una composición antiinflamatoria para tratar una afección caracterizada por inflamación en un órgano o tejido específico. El método implica seleccionar al menos un patógeno que es patógeno en el órgano o tejido específico, producir una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para el patógeno, y formular la composición antigénica para su administración como una composición antiinflamatoria que

puede producir una respuesta antiinflamatoria en el órgano o tejido específico, donde la afección caracterizada por inflamación no es un cáncer.

5 El método puede implicar adicionalmente un paso de diagnóstico de identificar el órgano o tejido específico dentro del cual la inflamación es sintomática antes de producir la composición antigénica. Opcionalmente, un tumor o afección proliferativa se puede ubicar en el órgano o tejido
10 específico.

Opcionalmente, la composición antigénica se puede formular para inyección subcutánea o inyección intradérmica. Opcionalmente, la composición antigénica se puede formular
15 para inyección para producir una respuesta cutánea inmunitaria localizada en un sitio de administración. Opcionalmente, el método detallado en la presente se proporciona de modo que cuando el tejido u órgano específico es X, el patógeno se selecciona del grupo que consiste en Y.
20 Más específicamente, las siguientes combinaciones se consideran dentro del alcance del presente método:

cuando X es:	Y es uno o más de:
--------------	--------------------

hematológico, piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , peritoneo, meninges, ducto biliar, vesícula, riñón, vejiga, uréter	Achromobacter spp.
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges	Actinomadura spp.
intestino delgado, colon, hematológico, peritoneo	Aerobacter spp.
hematológico, corazón, huesos, riñón, vejiga, uréter, meninges	Aerococcus spp.
Pulmón/tráquea/bronquios	Alcaligenes spp.
meninges, hematológico, hígado, bazo, huesos, pulmón/tráquea/bronquios	Anaplasma spp.
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, mediastino, meninges, piel, nasofaringe, amígdala, oral, intestino delgado, colon, hematológico	<i>Bacillus anthracis</i>
colon, ojo, hematológico	<i>Bacillus cereus</i>

hematológico, huesos, meninges, cerebro, corazón, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, piel, tejido blando, colon, estómago, intestino delgado, ojo	otro <i>Bacillus</i> spp.
pulmón/tráquea/bronquios , meninges, hematológico	<i>Balneatrix</i> spp.
piel, hematológico, hígado, músculo, ganglios linfáticos	<i>Bartonella bacilliformis</i>
cerebro, médula espinal, hematológico, piel, hígado, huesos, pleura, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, ganglios linfáticos axilares e inguinales, ojo	<i>Bartonella henselae</i>
Piel, hematológico, hígado, bazo	<i>Bartonella quintana</i>
piel, tejido blando, meninges, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios	<i>Bergeyella zoohelcum</i>
pulmón/tráquea/bronquios , hematológico	<i>Bordetella holmesii</i>
nasofaringe, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios	<i>Bordetella parapertussis</i>

nasofaringe, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios	<i>Bordetella pertussis</i>
meninges, cerebro, médula espinal, piel, ojo, hematológico, ganglios linfáticos inguinales/axilares/cerv icales, músculo, hígado, bazo, nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquios , testículos	<i>Borrelia burgdorferi</i>
cerebro, médula espinal, hematológico, intestino delgado, hígado, bazo, glándulas salivales, pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, ojo, piel	<i>Borrelia recurrentis</i>
peritoneo, hematológico, piel, tejido blando	<i>Brevundimonas</i> spp.

pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, ganglios linfáticos, mediastino, huesos, ojo, intestino delgado, colon, hígado, tracto biliar, riñón, uréter, vejiga, hematológico, piel, testículos, bazo, próstata	Brucella spp.
hematológico, meninges, pulmón/tráquea/bronquios	Burkholderia gladioli
pulmón/tráquea/bronquios , piel, tejido blando, hígado, bazo, músculo, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, ganglios linfáticos del mediastino, mediastino, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, hematológico	Burkholderia mallei

pulmón/tráquea/bronquios , piel, riñón, vejiga, uréter, tejido blando, huesos, cerebro, médula espinal, músculo, hematológico, próstata, riñón, uréter, meninges	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
piel, pene, vulva, tejido blando, vagina, cuello del útero, huesos, hematológico, ganglios linfáticos inguinales	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
intestino delgado, colon	<i>Campylobacter coli</i>
pulmón/tráquea/bronquios , intestino delgado, colon, meninges, cerebro, peritoneo, huesos, vesícula, ovarios, hematológico, corazón, riñón, vejiga, uréter	<i>Campylobacter fetus</i>
colon, hematológico, vesícula, páncreas, vejiga, huesos, meninges	<i>Campylobacter jejuni</i>
intestino delgado, colon	<i>Campylobacter sputorum</i>

piel, tejido blando, meninges, hematológico, huesos, pulmón/tráquea/bronquios , ojo	<i>Capnoctyophaga</i> <i>canimorsus</i>
piel, tejido blando, meninges, hematológico, huesos, pulmón/tráquea/bronquios , ojo	<i>Capnoctyophaga cynodegmi</i>
hematológico, ojo, piel, tejido blando	grupos CDC EF-4a y EF-4b
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, hígado, cerebro, meninges, piel, tiroides, páncreas, hematológico	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, mediastino, hígado, cerebro, meninges, piel, tiroides, páncreas	<i>Chlamydia psittaci</i>
ganglios linfáticos inguinales, pene, vulva, vagina, cuello del útero, útero, ovarios y anexos, peritoneo , próstata, ojo	<i>Chlamydia trachomatis</i>

laringe, tráquea/bronquios, hematológico	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
hematológico, hígado, bazo, pulmón/tráquea/bronquios , riñón, vejiga, uréter, ojo/órbita, huesos, cerebro, meninges, médula espinal	<i>Chromobacterium violaceum</i>
Pulmón/tráquea/bronquios	<i>Chlamydophila psittaci</i>
meninges, pulmón/tráquea/bronquios , hematológico	<i>Chryseobacterium spp.</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium bifermentans</i>
colon, intestino delgado, piel	<i>Clostridium botulinum</i>
colon	<i>Clostridium difficile</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium indolis</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium manganolii</i>

intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico, corazón	<i>Clostridium perfringens</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium sordellii</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium sporogenes</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium subterminale</i>
Piel, tejido blando	<i>Clostridium tetani</i>
hematológico, peritoneo, ojo	<i>Comamonas</i> spp.
ganglios linfáticos del cuello/axilares/inguinal es/del mediastino, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino	<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>
pulmón/tráquea/bronquios , cerebro, médula espinal, hígado, huesos	<i>Coxiella burnetii</i>

piel, tejido blando, hígado, meninges, intestino delgado, colon, huesos, útero, ovarios	<i>Edwarsiella tarda</i>
meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, huesos, hígado, riñón, bazo, ganglios linfáticos	<i>Ehrlichia</i> spp.
piel, hematológico, huesos, cerebro, peritoneo	<i>Erysipelothrix</i> <i>rhusiopathiae</i>
nasofaringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios , piel, ganglios linfáticos axilares/de cabeza y cuello/inguinales, hematológico, ojo, intestino delgado	<i>Francisella tularensis</i>
Piel, tejido blando, hematológico	<i>Fusobacterium</i> spp.
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges, ojo	<i>Gordonia</i> spp.

piel, ganglios linfáticos inguinales, pene, vulva, vagina	<i>Haemophilus ducreyi</i>
estómago	<i>Helicobacter pylori</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, hematológico, cerebro, médula espinal, músculo, páncreas	<i>Legionella</i> spp.
pulmón/tráquea/bronquios , páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, piel, ganglios linfáticos, ojo, hematológico, nasofaringe, oral, amígdala, riñón, hígado, bazo	<i>Leptospiriosis</i> spp.
hematológico, cerebro, meninges, médula espinal, intestino delgado, colon	<i>Listeria monocytogenes</i>
hematológico, peritoneo, piel, tejido blando, huesos	<i>Methylobacterium</i> spp.

pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, páncreas, bazo, piel, ganglios linfáticos del cuello, esófago, huesos, hematológico	<i>Mycobacterium avium</i>
colon, intestino delgado	<i>Mycobacterium bovis</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, huesos	<i>Mycobacterium kansasii</i>
Piel, tejidos blandos, testículos, ojo	<i>Mycobacterium leprae</i>
Piel, tejido blando, huesos	<i>Mycobacterium marinum</i>
ganglios linfáticos de cabeza y cuello	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>

pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, peritoneo, páncreas, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, médula espinal, riñón, uréter, vejiga, músculo, esófago, colon, testículos, ojo, ovarios, cuello del útero, vagina , útero, mediastino, laringe, piel, hematológico, pleura	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Piel, tejido blando	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, piel, tejidos blandos, huesos, ganglios linfáticos de cabeza y cuello	otro <i>Mycobacterium</i> spp.
riñón, vejiga, uréter, piel, tejido blando, hematológico	<i>Myroides</i> spp.

nasofaringe, oral, amígdala, próstata, pene, vagina, cuello del útero, útero, ovario/anexos, peritoneo, piel, músculo, huesos, hígado, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, inguinales e intra-abdominal, ano	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
hematológico, huesos, ganglios linfáticos, hígado, bazo	<i>Neorickettsia sennetsu</i>
pulmón/tráquea/bronquios , páncreas, meninges, médula espinal, cerebro, piel, tejido blando, ojo, huesos, riñón, corazón, hematológico	<i>Nocardia</i> spp.
meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, piel, ganglios linfáticos inguinales y axilares, bazo, pulmón/tráquea/bronquios	<i>Orientia tsutsugamushi</i>
pulmón/tráquea/bronquios , hematológico	<i>Pandoraea</i> spp.

Piel, tejido blando, hematológico	<i>Pasteurella canis</i>
Piel, tejido blando, hematológico	<i>Pasteurella dagmatis</i>
Piel, tejido blando, hematológico	<i>Pasteurella stomatis</i>
hematológico, hígado, colon	<i>Pediococcus</i> spp.
Piel	<i>Pityrosporum ovale</i>
intestino delgado, colon, hematológico, meninges, huesos, vesícula, piel, tejido blando	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
pulmón/tráquea/bronquios , hematológico, piel, tejido blando, huesos, meninges, cerebro, ojo, riñón, vejiga, uréter, corazón	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, hematológico	otro <i>Pseudomonas</i> spp.
hematológico, meninges, huesos	<i>Ralstonia</i> spp.
hematológico, peritoneo, ojo, riñón, vejiga, uréter	<i>Rhizobium</i> spp.

pulmón/tráquea/bronquios , hematológico, cerebro, piel, ganglios linfáticos, huesos, mediastino, hígado, bazo, tejido blando, médula espinal, meninges	<i>Rhodococcus</i> spp.
Piel	<i>Rickettsia akari</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, piel, riñón, hígado, bazo, páncreas	<i>Rickettsia conorii</i>
Piel, cerebro, médula espinal	<i>Rickettsia felis</i>
meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios , piel, bazo	<i>Rickettsia prowazekii</i>

pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, músculo, intestino delgado, hígado, piel	<i>Rickettsia rickettsiae</i>
piel, ganglios linfáticos de cabeza y cuello	<i>Rickettsia slovaca</i>
meninges, hematológico, hígado, riñón, cerebro, pulmón/tráquea/bronquios , bazo	<i>Rickettsia typhi</i>
hematológico, peritoneo, piel, tejido blando, vejiga, riñón, uréter	<i>Roseomonas</i> spp.
pulmón/tráquea/bronquios , páncreas, bazo, ganglios linfáticos intraabdominales, estómago, intestino delgado, colon, meninges, piel, músculo, huesos, hematológico, corazón	<i>Salmonella</i> spp.
piel, tejido blando, ojo, huesos, hematológico, peritoneo	<i>Shewanella</i> spp.

colon	<i>Shigella boydii</i>
colon	<i>Shigella dysenteriae</i>
colon	<i>Shigella flexneri</i>
colon	<i>Shigella sonnei</i>
cerebro, meninges, médula espinal, ojo, tejido blando	<i>Sphingobacterium</i> spp.
hematológico, meninges, peritoneo, piel, tejido blando, riñón, vejiga, uréter	<i>Sphingomonas</i> spp.
piel, ganglios linfáticos axilares/inguinales/de cuello, hematológico, hígado, bazo	<i>Spirillum minus</i>
colon	otro <i>Spirillum</i> spp.
meninges, hematológico, peritoneo, pulmón/tráquea/bronquios , ojo, riñón, vejiga, uréter, piel, tejido blando	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
piel, huesos, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios , meninges, cerebro, hígado, bazo	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
Piel, hematológico, tejido blando	<i>Streptococcus iniae</i>

intestino delgado, nasofaringe, huesos, meninges, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello	<i>Streptococcus zooepidemicus</i>
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges	<i>Streptomices spp.</i>
nasofaringe, amígdala, oral, meninges, cerebro, médula espinal, pene, vulva, vagina, ano, cuello del útero, hematológico, ganglios linfáticos inguinales y de cabeza y cuello	<i>Treponema pallidum</i>
cerebro, médula espinal, hematológico, intestino delgado, colon, corazón, pulmón/tráquea/bronquios , ojo	<i>Tropheryma whipplei</i>
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges	<i>Tsukamurella spp.</i>
colon, intestino delgado	<i>Vibrio cholerae</i>
hematológico, meninges	<i>Vibrio cincinnatiensis</i>

Piel, tejido blando	<i>Vibrio damsela</i>
intestino delgado, colon	<i>Vibrio fluvialis</i>
intestino delgado, colon	<i>Vibrio furnissii</i>
intestino delgado, colon, piel, tejido blando	<i>Vibrio hollisae</i>
hematológico	<i>Vibrio metschnikovii</i>
colon, intestino delgado	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
Tejido blando, sangre, piel	<i>Vibrio vulnificus</i>
nasofaringe, amígdala, intestino delgado, ganglios linfáticos intraabdominales, colon, músculo, pulmón/tráquea/bronquios , hígado, bazo, hematológico	<i>Yersinia enterocolitica</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, ganglios linfáticos inguinales/axilares/de cuello, oral, amígdala, hematológico, piel	<i>Yersinia pestis</i>
intestino delgado, colon, ganglios linfáticos abdominales	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

Además, el método detallado en la presente se proporciona de modo que cuando el tejido u órgano específico es X, el patógeno se selecciona del grupo que consiste en Y. Más específicamente, las siguientes combinaciones se

5 consideran dentro del alcance del presente método.

cuando X es:	Y es uno o más de:
piel, hematológico, ganglios linfáticos, cerebro, médula espinal, ojo, corazón	Vaccinia
piel, hematológico, ganglios linfáticos, cerebro	Viruela
piel, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, cerebro, ojo, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, nasofaringe	Viruela del simio
piel, hematológico, ganglios linfáticos	Viruela bovina
Piel	Parapoxvirus
Piel	Molusco contagioso
piel, hematológico, ganglios linfáticos axilares e inguinales	Tanapox

nasofaringe, oral, amígdala, hematológico, pulmón/tráquea/bronquio s, páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, ganglios linfáticos inguinales y de cabeza/cuello, pene, vulva, perineo, esófago, hígado, ojo, piel, recto, amígdala, mediastino, ano, vagina, cuello del útero	virus de Herpes Simple (1 y 2)
nasofaringe, seno, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, hematológico, páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, esófago, hígado, ojo, corazón, mediastino	Varicela-zóster

nasofaringe, ganglios linfáticos, amígdala, hematológico, pulmón/tráquea/bronquio s, ganglios linfáticos abdominales, cerebro, médula espinal, esófago, intestino delgado, colon/recto, ojo, hígado, corazón, piel, mediastino, esófago	Citomegalovirus
nasofaringe, amígdala, oral, ganglios linfáticos, hematológico, pulmón, ganglios linfáticos abdominales, cerebro, médula espinal, músculos, esófago, hígado, corazón, piel, bazo, riñón, músculo, corazón, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino	virus Epstein-Barr

piel, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, cerebro, meninges, hígado	Herpesvirus humano 6
Piel, cerebro, hígado	Herpesvirus humano 7
nasofaringe, amígdala, hematológico, piel, bazo, ganglios linfáticos de cabeza y cuello	Herpesvirus humano 8
cerebro, médula espinal, piel, hematológico, ganglios linfáticos	Herpes virus B de simio
nasofaringe, oral, laringe, tráquea, bronquios, pulmón, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, médula espinal, intestino delgado, colon, hígado, ganglios linfáticos intraabdominales, mediastino, vejiga, seno, hematológico, uréter, riñón, vejiga, tiroides, corazón	Adenovirus

riñón	Virus BK
piel, ano, pene, vulva, cuello del útero, vagina, oral	Virus del papiloma humano
Hígado, páncreas, hematológico	Virus de hepatitis B
Hígado	Virus de hepatitis D
piel, hematológico, nasofaringe, huesos, riñón, corazón, hígado cerebro, meninges	Parvovirus B19
nasofaringe, intestino delgado, colon, oral, seno, ganglios linfáticos, piel, pulmón/tráquea/bronquios, meninges, cerebro, médula espinal, hígado	Orthoreovirus
cerebro, músculo, hematológico	Orbivirus
hematológico, piel, músculo, oral, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro	Coltivirus
intestino delgado, colon, hígado, hematológico, páncreas, nasofaringe, tracto biliar, meninges, cerebro	Rotavirus

cerebro, médula espinal, intestino delgado, colon, hematológico, piel, huesos	Alphavirus
piel, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, bazo, nasofaringe, huesos, cerebro ,amígdala, bronquios, hígado, corazón	Rubeola
hematológico, hígado, pulmón/tráquea/bronquio s, riñón, glándula adrenal, bazo, ganglios linfáticos, estómago, riñón	Virus de fiebre amarilla
hematológico, ganglios linfáticos, piel, bazo, músculo, hígado, cerebro, nasofaringe	Virus de fiebre del dengue
cerebro, hematológico, médula espinal	Virus de encefalitis japonesa
cerebro, hematológico, médula espinal, músculo, ganglios linfáticos, hígado, bazo, páncreas, meninges	Virus de encefalitis del Nilo Occidental

cerebro, hematológico, médula espinal, meninges, músculo, nasofaringe	Virus de encefalitis de San Luis
cerebro, hematológico, médula espinal, músculo, meninges	Virus de encefalitis transmitida por garrapatas
hematológico, cerebro, meninges, huesos, músculo, piel, ganglios linfáticos	otros Flavivirus
hematológico, hígado	Virus de hepatitis C
Hígado	Virus de hepatitis G
nasofaringe, seno, oral, amígdala, laringe, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, intestino delgado, colon, amígdala, hematológico	Coronavirus
intestino delgado, colon, hematológico	Torovirus

nasofaringe, seno, amígdala, oral, laringe, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, hematológico, mediastino	Virus de parainfluenza
glándulas salivales, páncreas, cerebro, médula espinal, hígado, testículos, hematológico, meninges, ovarios, huesos, corazón, riñón, tiroides, próstata, mama	Virus de parotiditis
nasofaringe, amígdala, seno, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, hematológico, oral, pleura	Virus sincitial respiratorio

nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, amígdala, seno, mediastino, hematológico, oral, pleura, laringe, ojo, piel, intestino delgado, colon	Metapneumovirus humano
nasofaringe, seno, hematológico, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, ganglios linfáticos intraabdominales, meninges, cerebro, médula espinal, hígado, bazo, ganglios linfáticos, piel, timo, ojo, oral, corazón	Sarampión
cerebro, meninges, pulmón/tráquea/bronquio s, riñón, hematológico, músculo	Virus de Hendra

cerebro, meninges, bazo, ganglios linfáticos, timo, pulmón/tráquea/bronquios, riñones, cerebro, médula espinal, meninges, hematológico	Virus Nipah
hematológico, músculo, oral, amígdala, nasofaríngeo, ganglios linfáticos, intestino delgado, colon	Virus de estomatitis vesicular
piel, meninges, cerebro, médula espinal, oral, nasofaringe, glándulas salivales, hematológico	Virus de la rabia
cerebro, médula espinal	Lyssavirus
nasofaringe, laringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, músculo, hematológico, mediastino, músculo, seno, amígdala, oral, ojo, pleura, cerebro, médula espinal, glándulas salivales, tiroides, corazón	Virus de la influenza

hematológico, cerebro, meninges	Virus de encefalitis de California
hematológico, riñón, ojo, piel, músculo, pulmón/tráquea/bronquios	Hantavirus
cerebro, hematológico, músculo, meninges, médula espinal	otros Bunyavirus
hematológico, músculo, ganglios linfáticos, piel, cerebro, meninges, testículos, huesos	Virus de coriomeningitis linfocítica
nasofaringe, cerebro, médula espinal, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, músculo, testículos, ojo, corazón	Virus de Lassa
cerebro, meninges, hematológico, músculo, ojo, piel, ganglios linfáticos, nasofaringe, intestino delgado, colon	Virus Machupo

cerebro, meninges, hematológico, músculo, ojo, piel, ganglios linfáticos, nasofaringe, intestino delgado, colon	Virus Junín
hematológico, piel, ganglios linfáticos, músculo, ojo, huesos, pulmón, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, médula espinal, cerebro	Virus linfotrópico de células T humanas
nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, hígado, bazo, piel, cerebro, médula espinal, meninges, corazón	Poliovirus

nasofaringe, laringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, páncreas, músculo, cerebro, meninges, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, bazo, piel, ojo, seno, hígado, testículos, huesos, pleura, glándulas salivales, corazón	Virus de Cocksackie
---	---------------------

nasofaringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, músculo, cerebro, meninges, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, mediastino, bazo, piel, ojo, seno, hígado, páncreas, testículos, huesos, glándulas salivales, corazón	Echovirus
pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, piel, corazón	otros Enterovirus
intestino delgado, colon, hematológico, hígado, bazo, cerebro, médula espinal, vesícula, páncreas, riñón	Virus de hepatitis A

nasofaringe, seno, oral, amígdala, laringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos	Rhinovirus
intestino delgado, colon	Norovirus y otros Calicivirus
intestino delgado, colon	Astrovirus
intestino delgado, colon	Picobirnavirus
hígado, intestino delgado, colon, hematológico	Virus de hepatitis E

Opcionalmente, la composición antigénica se puede formular para administración subcutánea o intradérmica repetida. Opcionalmente, la composición antigénica se puede
5 formular para la administración por una vía que no es entérica. Opcionalmente, el patógeno detallado en la presente es una bacteria, un virus, un protozoario, un hongo o un helminto. Además, el método puede implicar eliminar el patógeno para formular la composición antigénica como una
10 composición de patógenos enteros inactivados. Además, el patógeno puede ser un miembro de una especie que es flora endógena del órgano o tejido específico. Además, el patógeno puede ser una especie exógena.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar a un individuo por una afección caracterizada por inflamación en un órgano o tejido específico. El método implica 5 administrar al individuo una composición antiinflamatoria que comprende determinantes antigénicos. Los determinantes antigénicos se seleccionan o formulan de modo que en conjunto sean específicas para al menos un patógeno que es patógeno en el órgano o tejido específico. Opcionalmente, la composición 10 antiinflamatoria se puede administrar en un sitio de administración en dosis sucesivas administradas con un intervalo de dosificación de entre una hora y un mes, durante una duración de dosificación de al menos dos semanas.

15 En otro aspecto, se describe el uso de una composición antiinflamatoria para tratar a un individuo por una afección caracterizada por inflamación en un órgano o tejido específico. La composición antiinflamatoria contiene determinantes antigénicos que se seleccionan o formulan de 20 modo que en conjunto sean específicas para al menos un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido específico.

En otro aspecto, se describe el uso de una composición 25 antiinflamatoria para formular un medicamento para tratar a

un individuo por una afección caracterizada por inflamación en un órgano o tejido específico. La composición antiinflamatoria contiene determinantes antigénicos que se seleccionan o formulan de modo que en conjunto sean
5 específicas para al menos un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido específico.

Opcionalmente, los usos descritos en la presente incluyen aquellos en los que el individuo presenta un cáncer
10 ubicado en el órgano o tejido. Adicional y opcionalmente, la composición antiinflamatoria se puede administrar en un sitio de administración en dosis sucesivas administradas con un intervalo de dosificación de entre una hora y un mes, durante una duración de al menos dos semanas.

15 En un aspecto, se proporciona un método para comparar respuestas inmunitarias. El método implica administrar a un animal que tiene un órgano o tejido un medicamento que contiene una composición antigénica con determinantes
20 antigénicos que se seleccionan o formulan de modo que en conjunto los determinantes antigénicos sean específicos para al menos un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido, extraer una muestra inmunitaria cuantificable del órgano o tejido, medir una característica de la respuesta
25 inmunitaria en el órgano o tejido en la muestra inmunitaria

cuantificable luego de la administración del medicamento y
comparar la característica de la respuesta inmunitaria en la
muestra inmunitaria cuantificable con una característica
correspondiente de la respuesta inmunitaria en una muestra
5 inmunitaria de referencia obtenida de un órgano o tejido
correspondiente. Opcionalmente, la muestra inmunitaria de
referencia se puede obtener del órgano o tejido
correspondiente en el animal antes del paso de administrar el
medicamento. Opcionalmente, la muestra inmunitaria de
10 referencia se puede obtener del órgano o tejido
correspondiente en un segundo animal. Opcionalmente, el
animal puede tener un cáncer situado en el órgano o tejido.

Comparar las características de la respuesta
15 inmunitaria puede implicar comparar, en las muestras
inmunitarias cuantificables y de referencia, una indicación
de las cantidades de una o más de las siguientes células:
monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+,
células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células
20 CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Opcionalmente, los
macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes:
macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Además, comparar la
característica de la respuesta inmunitaria puede implicar
comparar un cambio en un estado de activación de los
25 macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de

macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

5 Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, los marcadores celulares en una o más de las siguientes células: los monocitos inflamatorios, macrófagos, CD11b+ Gr-1+
10 células, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

15 Opcionalmente, comparar las características de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, citocinas producidas por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+,
20 células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Tal como se detalla en la presente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, las citocinas se producen como resultado de un
25 cambio en un estado de activación de los macrófagos.

Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

5

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, expresión génica diferencial producida por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, la

10

15 expresión génica diferencial se produce como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos

20 tipo M2.

Opcionalmente, el medicamento se puede administrar en un sitio de administración en dosis sucesivas administradas con un intervalo de dosificación de entre una hora y un mes,

25 durante una duración de dosificación de al menos una semana.

5 Opcionalmente, el medicamento se puede administrar por vía intradérmica o subcutánea. Opcionalmente, el medicamento se puede administrar en una dosis de forma tal que la dosis sea eficaz para producir una respuesta inmunitaria inflamatoria localizada visible en el sitio de administración. Opcionalmente, el medicamento se puede administrar de forma tal que la inflamación localizada visible en el sitio de administración ocurra dentro de las primeras 48 horas. Adicional y opcionalmente, el animal puede ser un mamífero.

10 Opcionalmente, el animal puede ser un humano o un ratón.

En otro aspecto, se proporciona un método para seleccionar una preparación terapéutica adecuada para tratar a un individuo por un cáncer en un órgano o tejido

15 específico. El método implica proporcionar a un animal que padece un cáncer ubicado en un órgano o tejido específico una preparación de prueba con uno o más determinantes antigénicos de un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido correspondiente en un individuo sano, medir una

20 característica de la respuesta inmunitaria en una muestra inmunitaria de referencia obtenida del órgano o tejido del animal, administrar la preparación de prueba al animal, medir una característica de la respuesta inmunitaria en una muestra inmunitaria cuantificable obtenida de un órgano o tejido

25 correspondiente del animal, comparar la característica de la

59

respuesta inmunitaria en las muestras inmunitarias de referencia y cuantificable, y tratar una característica mejorada de la respuesta inmunitaria en la muestra inmunitaria cuantificable en comparación con la muestra inmunitaria de referencia como indicio de la adecuación de la preparación de prueba como preparación terapéutica. Opcionalmente, el animal es sacrificado antes de obtener la muestra inmunitaria cuantificable.

10 Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar comparar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, un indicio de las cantidades de una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+

15 Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede

20 implicar comparar un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, los marcadores celulares en una o más de las siguientes células:
5 monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

10

Opcionalmente, comparar las características de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, citocinas producidas por una o más de las siguientes células:
15 monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, las citocinas se producen
20 como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Además, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

25

Adicional y opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, expresión génica diferencial producida por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

10 Opcionalmente, la expresión génica diferencial se produce como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo

15 M1 a macrófagos tipo M2.

En otro aspecto, se proporciona un método para dirigir selectivamente una respuesta inmunitaria hacia un tejido u órgano canceroso en un humano. El método implica administrar

20 al sujeto un medicamento que tiene una cantidad eficaz de una composición antigénica de patógeno microbiano, donde el patógeno microbiano puede ser patógeno en el órgano o tejido canceroso específico del sujeto y la composición antigénica comprende determinantes antigénicos que en conjunto son

25 específicos para el patógeno microbiano. Opcionalmente, la

composición antigénica puede incluir una composición de células microbianas enteras inactivadas. Opcionalmente, el medicamento se puede administrar al sujeto en una cantidad y durante un período que sea eficaz para regular por incremento
5 una respuesta inmunitaria en el órgano o tejido canceroso del sujeto. Opcionalmente, el método puede implicar además medir una característica de la respuesta inmunitaria. El método también incluye el tratamiento de lesiones precancerosas que incluyen, de modo no taxativo, queratosis actínica, displasia
10 cervical y adenomas de colon.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar a un humano por un cáncer ubicado en un tejido u órgano. El método implica administrar al sujeto un medicamento que tiene
15 una cantidad eficaz de una composición antigénica de patógeno microbiano que comprende una composición de células bacterianas enteras inactivadas, donde el patógeno microbiano es patógeno en el órgano o tejido específico del sujeto dentro del cual se encuentra ubicado el cáncer. El
20 medicamento se puede administrar al sujeto en una cantidad y durante un período que sea eficaz para modular una respuesta inmunitaria. Opcionalmente, la modulación de la respuesta inmunitaria puede implicar un cambio en el estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, la modulación de
25 la respuesta inmunitaria puede implicar el cambio de una

respuesta de macrófagos tipo M2 a una respuesta de macrófagos tipo M1. La modulación de la respuesta inmunitaria puede implicar un cambio de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2, según dichos términos se definen en la presente.

5 Opcionalmente y de modo no taxativo, el método puede implicar además medir una característica de la respuesta inmunitaria.

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar comparar, en las
10 muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, un indicio de las cantidades de una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Opcionalmente,
15 los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar comparar un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden
20 pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

Adicionalmente y de modo no taxativo, comparar la
25 característica de la respuesta inmunitaria puede implicar

identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, marcadores celulares en una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, comparar las características de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, citocinas producidas por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, las citocinas se producen como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

Adicional y opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, expresión génica diferencial producida por una o más de las

siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes:

5 macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, la expresión génica diferencial se produce como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Los macrófagos

10 pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

En otro aspecto, se proporciona un método para controlar la eficacia de un régimen de tratamiento en un individuo que está siendo tratado por un cáncer en un órgano

15 o tejido específico. El método implica medir una característica de una respuesta inmunitaria en una muestra inmunitaria luego del tratamiento, obtenida del órgano o tejido específico luego de que el individuo se ha sometido al régimen de tratamiento durante un período de tiempo, donde la

20 presencia de una característica de la respuesta inmunitaria - que es mayor en magnitud a lo esperado si el individuo no se hubiese sometido al régimen de tratamiento - indica la eficacia del régimen de tratamiento, y el régimen de tratamiento implica administrar una preparación que comprende

25 uno o más determinantes antigénicos de un patógeno microbiano

que es patógeno en el órgano o tejido específico correspondiente en un sujeto sano.

El método detallado en la presente puede implicar además medir la característica de la respuesta inmunitaria en una muestra de referencia previa al tratamiento, donde la muestra de referencia previa al tratamiento se obtuvo del órgano o tejido específico antes, al mismo tiempo o luego del comienzo del régimen de tratamiento, pero antes de obtener la muestra inmunitaria previa al tratamiento, y comparar la característica de la respuesta inmunitaria en las muestras previas y posteriores al tratamiento, donde un aumento de la magnitud de la respuesta inmunitaria en la muestra inmunitaria posterior al tratamiento en comparación con la muestra de referencia previa al tratamiento indica la eficacia del régimen de tratamiento. Opcionalmente, medir la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar un indicio de la cantidad de monocitos inflamatorios en una muestra del órgano o tejido. Opcionalmente, medir la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de macrófagos en una muestra del órgano o tejido. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

Opcionalmente, medir la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de células CD11b+ Gr-1+ en una muestra del órgano o tejido o determinar un indicio de la cantidad de células dendríticas en una muestra del órgano o tejido. Adicional y
5 opcionalmente, medir la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de células CD11c+ MHC clase II+ en una muestra del órgano o tejido o determinar un indicio de la cantidad de
10 células CD4+ T en una muestra del órgano o tejido o determinar un indicio de la cantidad de células CD8+ T en una muestra del órgano o tejido.

Opcionalmente, medir la magnitud de la respuesta
15 inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de células NK en una muestra del órgano o tejido. Adicionalmente y opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras de referencia e inmunitarias, marcadores celulares
20 en una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo
25 M1 o macrófagos tipo M2.

Adicional y opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras de referencia e inmunitarias, citocinas producidas por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, las citocinas se pueden producir como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras de referencia e inmunitarias, expresión génica diferencial producida por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. La expresión génica diferencial se

puede producir como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

Tal como se detalla en la presente en otro aspecto, la invención proporciona métodos para formular una composición inmunogénica para tratar un cáncer ubicado en un órgano o tejido específico en un mamífero, tal como un paciente humano. El método puede incluir seleccionar al menos un patógeno microbiano que es naturalmente patógeno en el órgano o tejido del mamífero dentro del cual se encuentra ubicado el cáncer. Se puede producir una composición antigénica que incluye determinantes antigénicos que en conjunto son específicos o característicos del patógeno microbiano.

Se puede utilizar un método de diagnóstico para identificar el órgano o tejido específico dentro del cual se encuentra ubicado el cáncer, antes de producir la composición antigénica dirigida al sitio del cáncer. El sitio del cáncer puede ser un sitio primario o un sitio secundario de metástasis. La composición antigénica puede ser lo suficientemente específica como para producir una respuesta inmunitaria en el mamífero específico para el patógeno

microbiano. La composición antigénica puede ser una composición bacteriana, por ejemplo, derivada de una o más especies bacterianas que son endógenas a la flora del paciente o de una o más especies exógenas. En modalidades
5 alternativas, la composición antigénica puede derivarse de uno o más virus. Por consiguiente, el patógeno microbiano del cual deriva la composición antigénica puede ser un virus. El patógeno microbiano puede estar inactivado. En modalidades alternativas, el patógeno microbiano puede estar vivo o
10 atenuado. Las composiciones inmunogénicas de la invención también se pueden formular o administrar con modalidades antiinflamatorias, tales como NSAID. El sitio de administración puede ser en un sitio alejado del sitio del cáncer, por ejemplo, en un órgano o tejido que no es el
15 órgano o tejido dentro del cual se encuentra ubicado el cáncer, por ejemplo, la piel o tejido subcutáneo.

La composición antigénica, por ejemplo, puede formularse para inyección subcutánea, inyección intradérmica
20 o para administración oral. En las modalidades para la inyección subcutánea o intradérmica, la dosificación o formulación de la composición antigénica se puede ajustar para producir una reacción cutánea inmunitaria localizada visible en el sitio de administración, por ejemplo, un área
25 de inflamación de 2 mm a 100 mm de diámetro y que aparece,

por ejemplo, en un período de 2 a 48 horas luego de la administración y perdura, por ejemplo, por 2 a 72 horas o más. La composición antigénica se puede formular para administración subcutánea o intradérmica reiterada, por
5 ejemplo, alternando en sitios sucesivos.

En algunas modalidades, la invención implica métodos para tratar a un mamífero por un cáncer ubicado en un tejido u órgano. En modalidades alternativas, el tratamiento puede
10 prever el desarrollo del cáncer en el tejido, por ejemplo, si el sitio de un tumor primario sugiere la probabilidad de metástasis en un tejido u órgano en particular, el paciente puede tratarse profilácticamente para prevenir o mejorar la metástasis en dicho tejido u órgano. El método puede incluir
15 administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para al menos un patógeno microbiano. Un aspecto de la invención implica el uso de un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido
20 específico del mamífero dentro del cual se encuentra ubicado el cáncer. La composición antigénica se puede administrar, por ejemplo, por inyección subcutánea o intradérmica en un sitio de administración, en dosis sucesivas administradas en un intervalo de dosificación de, por ejemplo, entre una hora
25 y un mes, durante una duración de dosificación de, por

ejemplo, al menos 1 semana, 2 semanas, 2 meses, 6 meses, 1, 2, 3, 4 o 5 años o más. Cada dosis de inyección, por ejemplo, puede calcularse de forma tal que sea eficaz para producir una inflamación localizada visible en el sitio de administración y que aparece, por ejemplo, dentro de las primeras 48 horas luego de la inyección.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar cánceres de un órgano o tejido específico en un sujeto administrando uno o más antígenos de uno o más patógenos microbianos, tales como especies bacterianas o virales que son patógenas en el órgano o tejido específico.

En modalidades alternativas, la especie microbiana patógena puede producir infección naturalmente (es decir, sin intervención humana) en el órgano o tejido específico en un sujeto sano o puede haber producido una infección en el órgano o tejido específico en un sujeto sano. En modalidades alternativas, el antígeno se puede administrar administrando una especie microbiana entera. En modalidades alternativas, el método, por ejemplo, puede incluir administrar al menos dos o más especies microbianas o administrar al menos tres o más especies microbianas, y los microbios pueden ser bacterias o virus. En modalidades alternativas, el método puede incluir además administrar un complemento o un

adyuvante. Un aspecto de la invención implica administrar composiciones antigénicas de modo de producir una respuesta inmunitaria en dicho sujeto.

5 En modalidades alternativas, el patógeno microbiano en la composición antigénica puede ser inactivado y, por lo tanto, se puede tornar no infeccioso. En algunas modalidades, la composición antigénica se administra en un sitio alejado del sitio del cáncer, y en modalidades seleccionadas de este
10 tipo, los métodos de la invención se pueden llevar a cabo de modo que no produzcan infección en el sitio del cáncer.

Tal como se detalla en la presente, varios aspectos de la invención implican tratar cánceres. En este contexto, el
15 tratamiento se puede llevar a cabo de modo de proporcionar varios resultados. Por ejemplo, el tratamiento puede: producir una reacción inmunitaria que sea eficaz para inhibir o mejorar el crecimiento o proliferación de un cáncer; inhibir el crecimiento o proliferación de células cancerosas
20 o tumores; producir la remisión de un cáncer; mejorar la calidad de vida; reducir el riesgo de recurrencia de un cáncer; inhibir la metástasis de un cáncer o mejorar los índices de supervivencia del paciente en una población de pacientes. En este contexto, extender la esperanza de vida de
25 un paciente o población de pacientes significa aumentar la

cantidad de pacientes que sobreviven durante un período de tiempo luego de un diagnóstico en particular. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de pacientes que no han respondido a otros tratamientos, como aquellos pacientes para los cuales la quimioterapia o cirugía no ha sido un tratamiento eficaz. El tratamiento en modalidades alternativas, por ejemplo, puede ser antes o después de la aparición del cáncer. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un tratamiento profiláctico para, por ej., pacientes a los que se les diagnosticó tener riesgo de padecer un cáncer específico. Por ejemplo, un paciente que presenta una predisposición genética o por estilo de vida al cáncer en determinado tejido u órgano puede tratarse con una composición inmunogénica que comprende determinantes antigénicos de un patógeno que es patógeno en dicho órgano o tejido. De manera similar, se puede llevar a cabo tratamiento profiláctico de la metástasis, de forma tal que los pacientes que padecen un cáncer primario con una tendencia a generar metástasis en un tejido u órgano en particular puedan ser tratados con una composición inmunogénica que comprende determinantes antigénicos de un patógeno que es patógeno en dicho órgano o tejido.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un cáncer ubicado en un pulmón en un sujeto. El método

implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón y administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico que contiene platino. La especie microbiana puede ser un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico.

El patógeno viral puede ser, de modo no taxativo: influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio o parainfluenza. El patógeno bacteriano puede ser, de modo no taxativo: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o *Legionella pneumophila*. El patógeno fúngico puede ser, de modo no taxativo: *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces sp.*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Fusarium sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Paecilomyces sp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizopus sp.*, *Mucor sp.*, *Absidia sp.*, *Cunninghamella sp.*, *Scedosporium prolificans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma longibrachiatum* o *Trichosporon sp.* Además, el agente quimioterapéutico que contiene platino puede ser, de modo no taxativo: cisplatino, carboplatino u oxaliplatino.

En otro aspecto, se proporciona el uso de una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón para formular un medicamento para su uso con un agente quimioterapéutico que contiene platino para el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón para su uso con un agente quimioterapéutico que contiene platino para el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto. La especie microbiana puede ser un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico.

El patógeno viral puede ser, de modo no taxativo: influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio o parainfluenza. El patógeno bacteriano puede ser, de modo no taxativo: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o *Legionella pneumophila*. El patógeno fúngico puede ser, de modo no taxativo: *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces sp.*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Fusarium sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Paecilomyces sp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii*,

Pseudallescheria boydii, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizopus* *sp.*, *Mucor sp.*, *Absidia sp.*, *Cunninghamella sp.*, *Scedosporium proliferans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma longibrachiatum* o *Trichosporon sp.* Además, el agente

5 quimioterapéutico que contiene platino puede ser, de modo no taxativo: cisplatino, carboplatino u oxaliplatino.

En otro aspecto, se proporciona una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno

10 en el pulmón para formular un medicamento para su uso con un agente quimioterapéutico que contiene platino para el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón

15 para su uso con un agente quimioterapéutico que contiene platino para el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto. La especie microbiana puede ser un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico.

20 El patógeno viral puede ser, de modo no taxativo: influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio o parainfluenza. El patógeno bacteriano puede ser, de modo no taxativo: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus*

25 *influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o

Legionella pneumophila. El patógeno fúngico puede ser, de modo no taxativo: *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces sp.*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Fusarium sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Paecilomyces sp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizopus sp.*, *Mucor sp.*, *Absidia sp.*, *Cunninghamella sp.*, *Scedosporium prolificans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma longibrachiatum* o *Trichosporon sp.* Además, el agente quimioterapéutico que contiene platino puede ser, de modo no taxativo: cisplatino, carboplatino u oxaliplatino.

En otro aspecto, se proporciona un kit. El kit incluye un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón, un agente quimioterapéutico que contiene platino e instrucciones para proporcionar el antígeno y el agente quimioterapéutico que contiene platino a un sujeto que lo necesita. La especie microbiana puede ser un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico.

El patógeno viral puede ser, de modo no taxativo: influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio o parainfluenza. El patógeno bacteriano puede ser, de modo no taxativo: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*,

Mycoplasma pneumoniae, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o *Legionella pneumophila*. El patógeno fúngico puede ser, de modo no taxativo: *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces sp.*,
 5 *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Fusarium sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Paecilomyces sp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizopus*
 10 *sp.*, *Mucor sp.*, *Absidia sp.*, *Cunninghamella sp.*, *Scedosporium prolificans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma longibrachiatum* o *Trichosporon sp.* Además, el agente quimioterapéutico que contiene platino puede ser, de modo no taxativo: cisplatino, carboplatino u oxaliplatino.

15

En varios aspectos, la invención proporciona métodos para formular y utilizar una composición inmunogénica para el tratamiento de una IBD. La IBD puede ser, por ejemplo, una IBD que presenta síntomas en una o más regiones del tracto
 20 gastrointestinal de un paciente humano, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de desviación, síndrome de Behcet o colitis indeterminada. El tratamiento del paciente puede implicar un paso de diagnóstico para
 25 identificar la región del tracto gastrointestinal dentro de

la cual presenta síntomas la IBD. La formulación puede comprender una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para al menos un patógeno, tales como una bacteria, un virus, un protozooario o un helminto, que es patógeno en la región afectada del tracto gastrointestinal. La formulación se puede preparar para la administración como una composición inmunogénica que puede producir una reacción inmunitaria para tratar la IBD. La composición, por ejemplo, se puede formular para una vía que no sea enteral, tal como la inyección subcutánea o la inyección intradérmica, por ejemplo, para producir una respuesta cutánea inmunitaria localizada, tal como una respuesta inflamatoria en un sitio de administración.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón inoperable en etapa 3B o 4 (todos los pacientes) que compara pacientes tratados con MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

La **Figura 2** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes diagnosticados con cáncer de

pulmón inoperable en etapa 3B o 4 (pacientes tratados durante al menos 2 meses con MRV) que compara pacientes tratados con MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

5

La **Figura 3** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en etapa 3B o 4 que ilustra los beneficios del tratamiento con la composición de MRV de la invención que
10 compara pacientes tratados con MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

La **Figura 4** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes diagnosticados con cáncer de
15 pulmón en etapa 3B o 4 que ilustra el efecto de los tratamientos durante al menos 2 meses que compara pacientes tratados con MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

20 La **Figura 5** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en etapa 3B o 4 que ilustra el efecto de los tratamientos durante al menos 6 meses que compara pacientes
25 tratados con MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

La **Figura 6** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de 52 pacientes con cáncer de mama con metástasis en los huesos y/o pulmón que compara pacientes tratados con MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

La **Figura 7** es una comparación de la supervivencia de una serie cumulativa de pacientes con cáncer de próstata metastásico que se sometieron a cirugía o radiación para destruir su glándula prostática (y así, el tumor primario) y que presentaban cáncer detectable limitado a metástasis en los huesos, que compara pacientes tratados con MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

La **Figura 8** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes inicialmente diagnosticados con cáncer colorrectal en etapa 4 que compara pacientes tratados con PVF, pacientes tratados con MRV, pacientes no tratados con una composición antigénica y una curva de supervivencia SEER estándar.

La **Figura 9** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes inicialmente diagnosticados con

cáncer colorrectal en etapa 4, con la fecha de los pacientes que reciben tratamiento antes de transcurridos los tres primeros meses luego del diagnóstico, que compara pacientes tratados con PVF, pacientes tratados con MRV, pacientes no
5 tratados con una composición antigénica y una curva de supervivencia SEER estándar.

La **Figura 10** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes con cáncer de pulmón en
10 etapa 3B que fueron tratados con una terapia antigénica oral, Respivax, en comparación con los pacientes que no usaron una composición antigénica.

La **Figura 11** muestra una curva de supervivencia para
15 una serie cumulativa de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en etapa 3B que ilustra los beneficios del tratamiento con la composición de MRV de la invención que compara pacientes tratados con MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

20

La **Figura 12** muestra una curva de supervivencia medida desde la fecha de la primera visita para una serie cumulativa de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en etapa 3B que ilustra los beneficios del tratamiento con la composición
25 de MRV de la invención, que compara pacientes tratados con

MRV, pacientes no tratados con MRV y una curva de supervivencia SEER estándar.

La **Figura 13** muestra una curva de supervivencia para una serie cumulativa de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en etapa 3B cuya primera visita tuvo lugar dentro de los primeros tres meses luego del diagnóstico, que ilustra los beneficios del tratamiento prematuro con la composición de MRV de la invención, que compara pacientes tratados con MRV y pacientes no tratados con MRV.

La **Figura 14** muestra una fotografía de los pulmones de los ratones tratados (fila 1) y los no tratados (fila 2) con la vacuna solo con células *K. pneumoniae* luego de la exposición a células de carcinoma pulmonar de Lewis, tal como se describe en el Ejemplo 4A en la presente. La fila inferior (sin numerar) representa pulmones de ratones que no se expusieron al modelo de ratón del cáncer de pulmón.

La **Figura 15** muestra el volumen promedio de tumor de los ratones tratados [AB1 - AB6] y no tratados [AB-7] con las vacunas bacterianas luego de la exposición a células de melanoma B16, tal como se describe en el Ejemplo 4B en la presente.

La **Figura 16** muestra la curva de supervivencia de un grupo de ratones de modelo de cáncer de colon tratado con o sin varias vacunas bacterianas, tal como se describe en el Ejemplo 4C en la presente.

5

La **Figura 17** muestra la cantidad de monocitos inflamatorios y células dendríticas en el nódulo linfático, pulmones y bazo luego del tratamiento con la composición antigénica *K. pneumoniae* o PBS, tal como se describe en el
10 Ejemplo 5A en la presente.

La **Figura 18** muestra la cantidad total de monocitos y células dendríticas en el pulmón, peritoneo y bazo de los ratones luego del tratamiento con una composición antigénica
15 de *K. pneumoniae*, una composición antigénica de *E. coli* o PBS, tal como se describe en el Ejemplo 5B en la presente.

La **Figura 19** muestra la cantidad total de células CD4+ T, células CD8+ T y células NK de ratones tratados con una
20 composición antigénica de *K. pneumoniae*, una composición antigénica de *E. coli*, o PBS, tal como se describe en el Ejemplo 5B en la presente.

La **Figura 20** muestra la cantidad total de (A) monocitos
25 inflamatorios y (B) células CD4+ T, células CD8+ T y células

86
NK los días 9 o 16 de ratones tratados con una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor, una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada con fenol, o PBS, tal como se describe en el Ejemplo 5C en la presente.

5

La **Figura 21** muestra la cantidad total de (A) monocitos inflamatorios y células dendríticas y (B) células CD4+ T, células CD8+ T y células NK de ratones tratados con una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor, una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada con fenol, o PBS, tal como se describe en el Ejemplo 5D en la presente.

10

La **Figura 22** muestra la cantidad total de nódulos tumorales en ratones tratados con PBS o distintas dosis de una composición antigénica de *K. pneumoniae*, tal como se describe en la presente.

15

La **Figura 23** muestra una fotografía de los pulmones de ratones tratados con PBS o distintas dosis de una composición antigénica de *K. pneumoniae*, tal como se describe en la presente.

20

La **Figura 24** muestra la cantidad total de nódulos tumorales en ratones tratados con PBS o distintas dosis de

25

una composición antigénica de *K. pneumoniae*, tal como se describe en la presente.

La **Figura 25** muestra la cantidad total de nódulos tumorales en ratones tratados con PBS o dosis de una composición antigénica de *K. pneumoniae* junto (o no) con cisplatino, tal como se describe en la presente.

La **Figura 26** muestra la curva de supervivencia para los ratones inyectados con células de carcinoma pulmonar de Lewis y tratados con (i) vehículo de control, (ii) cisplatino, (iii) composición antigénica o (iv) composición antigénica y cisplatino.

La **Figura 27** muestra el porcentaje de células mieloides CD11b+ en la sangre el día 13 del experimento pertinente detallado en la presente.

La **Figura 28** muestra (panel izquierdo) la frecuencia de las células CD11b+ NK1.1- de los pulmones de los ratones tratados con varias dosificaciones de composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS de control o (panel derecho) la frecuencia de las células CD11b+ NK1.1+ de los pulmones de los ratones tratados con varias dosificaciones de

composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS de control.

5 La **Figura 29** muestra las cantidades de varias citocinas detectadas (en pg/g) del tejido de pulmón derivado de ratones tratados con varias dosificaciones de composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS de control.

10 La **Figura 30** muestra las cantidades de varias citocinas detectadas (en pg/ml) de fluido de lavado broncoalveolar de ratones tratados con varias dosificaciones de composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS de control.

15 La **Figura 31** muestra las relaciones de expresión génica relativa de NOS2 a Arg1 de ratones tratados con varias dosificaciones de composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS de control.

20 La **Figura 32** muestra la frecuencia relativa de la expresión de CD206 en macrófagos pulmonares de ratones tratados con varias dosificaciones de composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS de control.

25 La **Figura 33** muestra la frecuencia relativa de la expresión de F4/80 en macrófagos pulmonares de ratones

tratados con varias dosificaciones de composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS de control.

La **Figura 34** muestra la frecuencia relativa de las
5 células CD11b+ Gr-1+ detectadas en los cólores de los ratones
tratados con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o *E. coli* o con PBS de control.

La **Figura 35** muestra la frecuencia relativa de las
10 células CD11b+ Gr-1+ detectadas en los pulmones de los
ratones tratados con las composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o *E. coli* o con PBS de control.

La **Figura 36** muestra la frecuencia relativa de las
15 células CD11b+ del tipo M1 según se aislaron de tumores subQ
4T1 (panel izquierdo) y la frecuencia relativa de células
CD11b+ del tipo M2 según se aislaron de los tumores subQ 4T1
(panel derecho).

La **Figura 37** muestra el volumen del tumor (mm^3) de
20 ratones tratados con indometacina y PBS o indometacina y una
composición antigénica de *S. aureus*, o EtOH y PBS, o EtOH y
una composición antigénica de *S. aureus* [panel izquierdo]. El
panel derecho de la presente Figura también muestra la
25 frecuencia relativa y la composición de las células CD11b+ en

los tumores el día 11 del experimento pertinente detallado en la presente.

La **Figura 38** muestra la frecuencia relativa y la composición de las células CD11b+ en los tumores el día 22 del experimento pertinente detallado en la presente.

La **Figura 39** muestra el volumen del tumor en cohortes de animales tratados con indometacina, indometacina + composiciones antigénicas, vehículo solo o composiciones antigénicas solas.

La **Figura 40** muestra el porcentaje de células CD11b+ en los tumores de animales tratados con indometacina, indometacina + composiciones antigénicas, vehículo solo o composiciones antigénicas solas (datos del día 11).

La **Figura 41** muestra el porcentaje de células CD11b+ en los tumores de animales tratados con indometacina, indometacina + composiciones antigénicas, vehículo solo o composiciones antigénicas solas (datos del día 22).

La **Figura 42** muestra el porcentaje de células CD11b+ CD94+ en los tumores de animales tratados con indometacina,

indometacina + composiciones antigénicas, vehículo solo o composiciones antigénicas solas (datos del día 22).

La **Figura 43** muestra la expresión relativa de (A) Fizz1 y (B) Yml en tumores extirpados, tal como se describe en la presente.

La **Figure 44** muestra la expresión relativa de (A) Arg1 y (B) Fizz1 de tumores y bazos [(C) y (D)], tal como se describe en la presente.

La **Figure 45** muestra la expresión relativa de Nos2 y Yml de tumores y bazos, tal como se describe en la presente.

La **Figura 46** muestra la cantidad de IFN- γ producido en los pulmones de ratones con y sin tumores y con y sin tratamiento con composición antigénica, tal como se describe en la presente.

La **Figura 47** muestra la cantidad de IL-10 producido a partir de macrófagos de la médula ósea cultivados durante la noche con composición antigénica de *K. pneumoniae*, LPS y medio solo.

La **Figura 48** muestra la expresión relativa de IL-10 producido en los tumores de ratones en las condiciones descritas en la presente.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En varios aspectos, una modalidad de la invención se refiere al sorprendente descubrimiento de que la administración - por ejemplo, en un sitio alejado del cáncer - de patógenos microbianos, tales como patógenos microbianos inactivados, que son patógenos en un tejido u órgano en particular es eficaz en el tratamiento del cáncer ubicado en dicho tejido u órgano específico. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones antigénicas derivadas de estos patógenos microbianos, incluyendo especies bacterianas o virales enteras inactivadas, o componentes de estas, para el tratamiento del cáncer, y métodos para utilizarlos.

En base a las observaciones del tratamiento de pacientes, se descubrió que administrar composiciones de bacterias inactivadas que incluían muchas de las especies bacterianas que a menudo producen infección pulmonar fue sorprendente e inesperadamente eficaz en la mejora del proceso clínico del cáncer de pulmón. Asimismo, se descubrió que administrar composiciones que incluían *Staphylococcus*

aureus inactivada, una de las causas más comunes de infección en los huesos, mama, piel, perineo y ganglios linfáticos y septicemia fue sorprendente e inesperadamente eficaz en la mejora del proceso clínico del cáncer de hueso, piel, perineo y linfoma (cáncer de las glándulas linfáticas) y mieloma múltiple (un tipo de cáncer hematológico). Asimismo, sorprendente e inesperadamente se descubrió que administrar una composición que incluye *Escherichia coli*, que es una causa común de infección en el colon, riñón, peritoneo, hígado, abdomen, páncreas y ovarios, era eficaz en la mejora del proceso clínico del cáncer de colon, riñón, peritoneo, hígado, abdomen, ganglios linfáticos, páncreas y ovarios.

Estos resultados indican que una composición que incluye antígenos de especies microbianas patógenas que producen infección en un tejido u órgano en particular será una formulación eficaz para tratar un cáncer en dicho tejido u órgano. Por ejemplo, el cáncer de pulmón se trata eficazmente con una composición microbiana que incluye una o más especies patógenas que comúnmente producen infección pulmonar, mientras que el cáncer de colon se trata eficazmente con una composición que incluye especies microbianas patógenas que comúnmente producen infecciones de colon.

Se pueden producir composiciones antigénicas de la invención que incluyen determinantes antigénicos que en conjunto son específicos o característicos de un patógeno microbiano. En este contexto, "específico" significa que los determinantes antigénicos son suficientemente característicos del patógeno y que podrían utilizarse para generar una respuesta inmunitaria, tal como una respuesta inmunitaria adaptativa, contra el patógeno en el paciente, si los determinantes antigénicos se administraran de manera apropiada para obtener dicho efecto. Se reconocerá que los determinantes antigénicos no necesitan ser tan específicos de que son característicos solamente de una cepa o especie de patógeno en particular, dado que incluso una respuesta inmunitaria específica contra un patógeno en particular puede tener una reacción cruzada con otros organismos estrechamente relacionados que también son naturalmente patógenos en el tejido u órgano en el cual se encuentra ubicado el cáncer y al cual se dirige la composición antigénica formulada o seleccionada.

En algunas modalidades, las composiciones de microbios patógenos se pueden utilizar para tratar sitios de cáncer primario y/o sitios de metástasis. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones microbianas se pueden utilizar para el tratamiento de un cáncer en un sitio en particular,

independientemente de si el cáncer es un cáncer primario o una metástasis. La composición se puede dirigir al tratamiento de cada sitio de cáncer, o puede ser una composición combinada tanto para el o los sitios de cáncer
5 primario como de metástasis. Por ejemplo, para tratar el cáncer de riñón que presenta metástasis en el pulmón y los huesos, se pueden usar tres composiciones distintas, incluyendo una o más especies que se sabe son patógenos del riñón, una o más especies que se sabe son patógenos del
10 pulmón y una o más especies que se sabe son patógenos de los huesos, o una composición combinada de estas. En algunas modalidades, las composiciones se pueden administrar en distintas ubicaciones al mismo tiempo o en distintos momentos.

15

Por ejemplo, para el cáncer de pulmón con metástasis en los huesos, en modalidades alternativas, se puede usar tanto una composición microbiana que incluye una o más especies bacterianas (o virus) que comúnmente producen infección en el
20 pulmón y una composición microbiana que incluye una o más especies bacterianas (o virus) que comúnmente producen infección en los huesos. Asimismo, para el cáncer de colon con metástasis en los pulmones, se puede usar tanto una composición bacteriana (o viral) patógena que incluye una o
25 más especies bacterianas (o virus) que comúnmente producen

infección en el colon y una composición microbiana que incluye una o más especies bacterianas (o virus) que comúnmente producen infección pulmonar; para el cáncer de próstata con metástasis en los huesos, se puede usar tanto una composición bacteriana (o viral) patógena que incluye una o más especies bacterianas (o virus) que comúnmente producen infección en la próstata y una composición bacteriana (o viral) patógena que incluye una o más especies bacterianas (o virus) que comúnmente producen infección en los huesos.

10

La siguiente lista proporciona algunos ejemplos no taxativos de cánceres primarios y sus sitios comunes de propagación secundaria (metástasis):

15

<u>Cáncer primario</u>	<u>Sitios comunes de metástasis</u>
próstata	huesos, pulmones
mama	huesos, pulmones, piel, hígado, cerebro
pulmón	huesos, cerebro, hígado, pulmones
colon	hígado, pulmones, huesos, cerebro
riñón	pulmones, hueso, cerebro
páncreas	hígado, pulmones
melanoma	pulmones, piel, hígado, cerebro
útero	pulmones, huesos, ovarios
ovario	hígado, pulmón

20

25

	vejiga	huesos, pulmón, hígado
	cabeza y cuello	huesos, pulmones
	sarcoma	pulmones, cerebro
	estómago	hígado
5	cuello del útero	huesos, pulmones
	testículos	pulmones
	glándula tiroides	huesos, pulmones

En algunas modalidades, las composiciones antigénicas se pueden usar para tratar o prevenir cánceres en sitios primarios o para tratar o prevenir metástasis. Por ejemplo, en fumadores crónicos, se puede usar una composición antigénica específica para el cáncer de pulmón (por ejemplo, que incluye determinantes antigénicos de una o más especies bacterianas o virus que comúnmente producen infección pulmonar) para estimular de forma apropiada el sistema inmunitario para defenderlo del desarrollo del cáncer dentro del tejido pulmonar. Como otro ejemplo, se podría usar una composición antigénica específica para el cáncer de mama (por ejemplo, que incluye determinantes antigénicos de una o más especies bacterianas que comúnmente producen infección en la mama) para prevenir el cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares de peso de cáncer de mama o con una predisposición genética. En modalidades alternativas, se puede usar una composición antigénica que incluye una o más

especies bacterianas que comúnmente producen infección en los huesos para prevenir o tratar las metástasis en los huesos en un paciente con cáncer de próstata. En modalidades alternativas adicionales, se puede usar una composición antigénica que incluye una o más especies bacterianas o virus que comúnmente producen infección en los pulmones para prevenir o tratar las metástasis en los pulmones en un paciente con melanoma maligno.

En la presente se describen varias modalidades y ejemplos alternativos de la invención. Estas modalidades y ejemplos son ilustrativos y no deberían interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

Cánceres

La mayoría de los cánceres están comprendidos dentro de tres clasificaciones histológicas amplias: carcinomas, que son los cánceres predominantes y son cánceres de células epiteliales o células que cubren las superficies externas o internas de los órganos, glándulas u otras estructuras corporales (por ej., piel, útero, pulmón, mama, próstata, estómago, intestinos), y que tienden a generar metástasis; sarcomas, que derivan del tejido conectivo o de sostén (por ej., huesos, cartílagos, tendones, ligamentos, grasa, músculo); y tumores hematológicos, que derivan de la médula

ósea y el tejido linfático. Los carcinomas pueden ser adenocarcinomas (que generalmente se desarrollan en los órganos o glándulas que producen secreciones, como mama, pulmón, colon, próstata o vejiga) o pueden ser carcinomas de células escamosas (que se originan en el epitelio escamoso y en general se desarrollan en la mayoría de las áreas del cuerpo). Los sarcomas pueden ser osteosarcomas o sarcomas osteogénicos (huesos), condrosarcomas (cartílagos), leiomiomas (músculo liso), rabdomiosarcomas (músculo esquelético), sarcomas mesoteliales o mesoteliomas (membrana que recubre las cavidades corporales), fibrosarcomas (tejido fibroso), angiosarcomas o hemangioendoteliomas (vasos sanguíneos), liposarcomas (tejido adiposo), gliomas o astrocitomas (tejido conectivo neurogénico que se encuentra en el cerebro), mixosarcomas (tejido conectivo embrionario primitivo) o tumores mesenquimales o mesodérmicos mixtos (tipos de tejido conectivo mixtos). Los tumores hematológicos pueden ser mielomas, que se originan en las células plasmáticas de la médula ósea, leucemias, que pueden ser "cánceres líquidos" y son cánceres de la médula ósea y puede ser leucemia mielógena o granulocítica (glóbulos blancos mieloides y granulocíticos), leucemias linfáticas, linfocíticas o linfoblásticas (hematocitos linfoides y linfocíticos) o policitemia vera o eritremia (varios productos de hematocitos, con predominancia de glóbulos

rojos), o linfomas, que pueden ser tumores sólidos y que se desarrollan en las glándulas o nódulos del sistema linfático, y que pueden ser linfomas de Hodgkin o no Hodgkin. Además, también existen cánceres de tipo mixto, tales como carcinomas adenoescamosos, tumores mesodérmicos mixtos, carcinosarcomas o teratocarcinomas.

Los cánceres mencionados basados en sitios primarios corresponden a clasificaciones histológicas. Por ejemplo, los cánceres de pulmón en general son cánceres de pulmón microcíticos o cánceres de pulmón no microcíticos, que pueden ser carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma de células grandes; los cánceres de piel en general son cánceres de células basales, cánceres de células escamosas o melanomas. Los linfomas pueden surgir en los ganglios linfáticos asociados a la cabeza, el cuello y el pecho, así como en los ganglios linfáticos abdominales o en los ganglios linfáticos axilares o inguinales. La identificación y clasificación de los tipos y etapas de cánceres se puede realizar utilizando, por ejemplo, la información proporcionada por el programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del Instituto Nacional del Cáncer, que es una fuente autorizada de información sobre la incidencia del cáncer y supervivencia a este en los Estados Unidos y es reconocida a nivel mundial. Actualmente, el

programa SEER recoge y publica datos sobre la incidencia del
cáncer y supervivencia a este de registros basados en una
población de 14 y tres registros complementarios que abarcan
aproximadamente el 26 por ciento de la población
estadounidense. El programa recoge de forma rutinaria los
datos demográficos de los pacientes, sitio primario del
tumor, morfología, etapa al momento del diagnóstico, primer
tramo de tratamiento y seguimiento para verificar el estado
de vida, y es la única fuente que abarca toda la información
basada en la población en los Estados Unidos que incluye la
etapa del cáncer al momento del diagnóstico y los índices de
supervivencia dentro de cada etapa. Se incluye información
sobre más de 3 millones de casos de cáncer in situ e
invasivos en la base de datos del SEER y se agregan
aproximadamente 170.000 casos nuevos cada año dentro de las
áreas de cobertura del SEER. Los datos de incidencia del
cáncer y supervivencia a este del programa SEER se pueden
usar para acceder a la supervivencia estándar para un sitio y
una etapa del cáncer en particular. Por ejemplo, para
garantizar un grupo de comparación ideal, se pueden
seleccionar criterios específicos de la base de datos,
incluyendo fecha de diagnóstico y etapa exacta (por ejemplo,
en el caso del ejemplo de cáncer de pulmón de la presente,
los años fueron seleccionados para que coincidieran con el
período de tiempo de la revisión retrospectiva, y se

seleccionó el cáncer de pulmón en etapa 3B y 4, y en el caso del ejemplo de cáncer de colon de la presente, los años fueron seleccionados para que coincidieran con el período de tiempo de la revisión retrospectiva, y se seleccionó el
5 cáncer de colon en etapa 4).

Los cánceres también se pueden denominar en función del órgano en el que se originan, es decir, el "sitio primario", por ejemplo, cáncer de mama, cerebro, pulmón, hígado, piel,
10 próstata, testículo, vejiga, colon y recto, cuello del útero, útero, etc. Esta denominación persiste incluso si el cáncer genera metástasis en otra parte del cuerpo distinta del sitio primario. Con la presente invención, el tratamiento se dirige al sitio del cáncer, no al tipo de cáncer, de modo que un
15 cáncer de cualquier tipo que se ubica en el pulmón, por ejemplo, será tratado según esta localización en el pulmón.

Un "cáncer" o "neoplasma" es cualquier crecimiento indeseado de células que no cumplen ninguna función
20 fisiológica. En general, una célula cancerosa se ha liberado de su control de división celular normal, es decir, una célula cuyo crecimiento no está regulado por las influencias bioquímicas y físicas normales en el ambiente celular. Por lo tanto, "cáncer" es un término general para referirse a
25 enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular

anormal y no controlado. En la mayoría de los casos, una célula cancerosa prolifera para formar células clonales que son malignas. La hinchazón o masa celular, "neoplasma" o "tumor" en general puede invadir y destruir los tejidos normales circundantes. "Neoplasia maligna", tal como se usa en la presente, se refiere a un crecimiento anormal de cualquier tipo o tejido celular que tiene un efecto perjudicial en el organismo que presenta el crecimiento anormal. El término "neoplasia maligna" o "cáncer" incluye crecimientos celulares que son técnicamente benignos pero que conllevan el riesgo de convertirse en malignos. Las células cancerosas pueden expandirse desde su sitio original hacia otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo en un proceso como "metástasis". Muchos cánceres son refractarios al tratamiento y resultan ser mortales. Los ejemplos de cánceres o neoplasmas incluyen, de modo no taxativo, células transformadas e inmortalizadas, tumores y carcinomas en varios órganos y tejidos, tal como se describe en la presente o como es de conocimiento de los expertos en la técnica.

Una "célula" es la unidad estructural y funcional básica de un organismo vivo. En los organismos superiores, por ej., animales, las células que tienen una estructura y función similares en general se agrupan en "tejidos" que

cumplen funciones específicas. Por lo tanto, un tejido incluye un conjunto de células similares y sustancias intercelulares circundantes, por ej., tejido epitelial, tejido conectivo, músculo, nervio. Un "órgano" es una unidad

5 estructural y funcional completamente diferenciada en un organismo superior que puede estar compuesta por distintos tipos de tejidos y se especializa en alguna función específica, por ej., riñón, corazón, cerebro, hígado, etc. Por consiguiente, "célula, órgano o tejido específico"

10 pretende incluir en la presente cualquier órgano en particular, así como las células y tejidos que se encuentran en dicho órgano.

Agentes "patógenos" son agentes, tales como microbios,

15 como bacterias o virus, que se sabe producen infección en un hospedador en la naturaleza y, en este sentido, "patógeno" se utiliza en el contexto de la presente invención para referirse a "patógeno natural". Si bien una gran cantidad de microbios pueden producir infección en condiciones

20 artificiales, tales como vacunaciones artificiales de un microbio en un tejido, el rango de microbios que naturalmente producen infección necesariamente es limitado y está claramente establecido por la práctica médica.

Una "infección" es el estado o afección en el que el cuerpo o una parte de este es invadido por un agente patógeno (por ej., un microbio, tal como una bacteria) que, en condiciones favorables, se multiplica y produce efectos perjudiciales (Taber's Cyclopedic Medical Dictionary, 14a ed., C.L. Thomas, Ed., F.A. Davis Company, PA, EUA). Una infección no siempre puede ser visible clínicamente y puede dar como resultado una lesión celular solamente localizada. Las infecciones pueden permanecer asintomáticas y temporales si los mecanismos de defensa del cuerpo son eficaces. Las infecciones se pueden propagar localmente hasta volverse clínicamente visibles como infección o enfermedad clínica aguda, casi aguda o crónica. Una infección local también se puede volver sistémica cuando el agente patógeno adquiere acceso al sistema linfático o vascular (diccionario médico en línea, <http://cancerweb.ncl.ac.uk/omd/>). Normalmente, la infección viene acompañada de inflamación, pero puede ocurrir inflamación sin infección.

La "inflamación" es la reacción característica del tejido a una lesión (marcada por hinchazón, enrojecimiento, calor y dolor) e incluye cambios sucesivos que ocurren en el tejido vivo cuando está lesionado. La infección y la inflamación son afecciones diferentes, aunque una puede surgir de la otra (Cyclopedic Medical Dictionary de Taber,

supra). Por consiguiente, la inflamación puede ocurrir sin infección y la infección puede ocurrir sin inflamación (aunque la inflamación resulta típicamente de la infección por bacterias o virus patógenos). La inflamación se caracteriza por los siguientes síntomas: enrojecimiento (rubor), calor (calor), hinchazón (tumor), dolor (dolor). La inflamación cutánea localizada visible puede ser evidente a partir de una combinación de estos síntomas, particularmente enrojecimiento en un sitio de administración.

10 Pueden tratarse varios sujetos de acuerdo con aspectos alternativos de la invención. Tal como se usa en la presente, un "sujeto" es un animal, por ejemplo, un mamífero, al cual se pueden administrar las bacterias, antígenos bacterianos, virus, antígenos virales o composiciones de estos específicos de la invención. Por consiguiente, un sujeto puede ser un paciente, por ejemplo, un ser humano que sufre de cáncer o se sospecha que tiene cáncer, o que corre riesgo de desarrollar un cáncer. Un sujeto puede ser también un animal experimental, por ejemplo, un modelo animal de un cáncer, como se describe en el Ejemplo 5. En algunas modalidades, los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse de manera intercambiable y pueden incluir un ser humano, un mamífero no humano, un primate no humano, una rata, ratón, perro, etc. Un

15

20

25 sujeto sano puede ser un ser humano que no sufre de un cáncer

o que no se sospecha que tenga cáncer, o que no sufre de un trastorno o afección crónicos. Un "sujeto sano" puede también ser un sujeto que no está inmunodeprimido. Inmunodeprimido significa cualquier afección en la cual el sistema
5 inmunitario funciona de manera anormal o incompleta. La inmunodepresión puede deberse a una enfermedad, determinadas medicaciones o afecciones presentes en el nacimiento. Los sujetos inmunodeprimidos pueden encontrarse con más frecuencia entre lactantes, ancianos e individuos que están
10 sometidos a terapia de fármacos o radiación amplia.

Una "respuesta inmunitaria" incluye, pero de modo no taxativo, uno o más de las siguientes respuestas en un mamífero: inducción o activación de anticuerpos, neutrófilos,
15 monocitos, macrófagos (incluidos tanto los macrófagos tipo M1 como los macrófagos tipo M2 como se describe en la presente), células B, células T (incluidos los células T colaboradoras, células citolíticas naturales, células T citotóxicas, células $\gamma\delta$ T), tal como inducción o activación por medio de uno o más
20 antígenos en una composición o vacuna, seguido de la administración de la composición o vacuna. Una respuesta inmunitaria a una composición o vacuna, por lo tanto, incluye el desarrollo en el animal hospedador de una respuesta celular y/o mediada por anticuerpos a la composición o vacuna
25 de interés. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria

es tal que también dará como resultado el enlentecimiento o detención de la evolución de un cáncer en el animal. Una respuesta inmunitaria incluye tanto respuestas inmunitarias celulares como respuestas inmunitarias humorales como
5 entenderán los expertos en la técnica.

Bacterias y Colonizaciones e Infecciones Bacterianas

La mayoría de los animales están colonizados hasta cierto punto por otros organismos, tales como bacterias, que
10 generalmente existen en relaciones simbióticas o comensales con el animal hospedador. Por lo tanto, muchas especies de bacterias normalmente inocuas se encuentran en animales sanos y se localizan usualmente en la superficie de órganos y tejidos específicos. A menudo, estas bacterias ayudan al
15 funcionamiento normal del cuerpo. Por ejemplo, en seres humanos, las bacterias *Escherichia coli* simbióticas pueden encontrarse en el intestino, donde promueven la inmunidad y reducen el riesgo de infección con patógenos más virulentos.

20 Las bacterias que por lo general son inocuas, tal como la *Escherichia coli*, pueden causar infecciones en sujetos sanos, con resultados que van desde infección leve a grave hasta la muerte. Que las bacterias sean patógenas o no (es decir, que causen infección) depende hasta cierto punto de
25 factores tales como la vía de entrada y acceso a células,

tejidos u órganos hospedadores específicos; la virulencia intrínseca de las bacterias; la cantidad de bacterias presentes en el sitio de infección potencial; o la salud del animal hospedador. Por lo tanto, las bacterias que normalmente son inocuas pueden volverse patógenas si se dan condiciones favorables para la infección e incluso la bacteria más virulenta requiere circunstancias específicas para causar infección. Por consiguiente, las especies microbianas que son miembros de la flora normal pueden ser patógenas cuando avanzan más allá de su función ecológica normal en la flora endógena. Por ejemplo, las especies endógenas pueden causar infección fuera de su nicho ecológico en regiones de proximidad anatómica, por ejemplo por propagación contigua. Cuando esto ocurre, estas bacterias endógenas normalmente inocuas se consideran patógenas.

Se sabe que especies bacterianas y virus específicos causan infecciones en células, tejidos u órganos específicos en sujetos por lo demás sanos. Los ejemplos de bacterias y virus que comúnmente causan infecciones en órganos y tejidos específicos del cuerpo se listan a continuación; se entenderá que no se pretende que estos ejemplos sean limitativos y que un experto en la técnica podrá reconocer e identificar fácilmente bacterias infecciosas o patógenas que causan infecciones, o que causan comúnmente infecciones en varios

órganos y tejidos de adultos sanos (y conocen la frecuencia relativa de infección de cada especie bacteriana) basándose en el conocimiento en el campo como se representa, por ejemplo, en las siguientes publicaciones: Manual of Clinical Microbiology 8ª Edición, Patrick Murray, Ed., 2003, ASM Press American Society for Microbiology, Washington DC, EUA; Principles and Practice of Infectious Diseases 5ª Edición de Mandell, Douglas, y Bennett , G. L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, Eds., 2000, Churchill Livingstone, Filadelfia, PA, EUA, las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia.

Las infecciones de la piel son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, estreptococos beta hemolíticos grupo A, B, C o G, *Corynebacterium diptheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, o *Pseudomonas aeruginosa*; o patógenos virales: sarampión, rubeola, varicela-zóster, echovirus, virus de coxsackie, adenovirus, vaccinia, herpes simple o parvo B19.

Las infecciones de tejidos blandos (por ejemplo, grasa y músculo) son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* u otros *Clostridium* spp.; o patógenos virales: influenza o virus de coxsackie.

Las infecciones de las mamas son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*.

5

Las infecciones de los ganglios linfáticos de la cabeza y el cuello son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*; o patógenos virales Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, sarampión, rubeola, herpes simple, virus de coxsackie o varicela-zóster.

10

Las infecciones de los ganglios linfáticos del brazo/axilas son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*; o patógenos virales: sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus o varicela-zóster.

15

Las infecciones de los ganglios linfáticos del mediastino son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: estreptococos viridans, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., o *Mycobacterium tuberculosis*; o patógenos virales: sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster o adenovirus.

20

25

Las infecciones de los ganglios linfáticos del hilio pulmonar son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*,
5 *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis* o *Mycobacterium tuberculosis*; o patógenos virales: influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano o virus
10 de coxsackie.

Las infecciones de los ganglios linfáticos intra-abdominales son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia*
15 *pseudotuberculosis*, *Salmonella* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis*; o patógenos virales: sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster, adenovirus, influenza o virus de coxsackie.

20 Las infecciones de los ganglios linfáticos de la pierna/región inguinal son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*; o patógenos virales: sarampión,
25 rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus o herpes simple.

Las infecciones de la sangre (es decir, septicemia) son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus pneumoniae* o estreptococos del grupo B; o patógenos virales: sarampión, rubeola, varicela-zóster, echovirus, virus de coxsackie, adenovirus, Epstein-Barr, herpes simple o citomegalovirus.

Las infecciones de los huesos son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, otros estreptococos spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. o *Serratia* spp.; o patógenos virales: parvovirus B19, rubeola o hepatitis B.

Las infecciones de las meninges son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* o *Listeria monocytogenes*; o patógenos virales: echovirus, virus de coxsackie, otros enterovirus o paperas.

Las infecciones del cerebro son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus* spp. (incluyendo *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*),
5 *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp. o *Borrelia burgdorferi*; o patógenos virales: virus de coxsackie, echovirus, poliovirus, otros enterovirus, paperas, herpes simple, varicela-zóster,
10 flavivirus o bunyavirus.

Las infecciones de la médula espinal son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus*
15 *pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* o *Borrelia burgdorferi*; o patógenos virales: virus de coxsackie, echovirus, poliovirus, otros enterovirus, paperas, herpes simple, varicela-zóster, flavivirus o bunyavirus.

20 Las infecciones del ojo/órbita son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus milleri*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas*
25 spp., *Klebsiella* spp. o *Treponema pallidum*; o patógenos

virales: adenovirus, herpes simple, varicela-zóster o citomegalovirus.

Las infecciones de las glándulas salivales son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, estreptococos viridans (por ejemplo, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*), *Peptostreptococcus* spp. o *Bacteroides* spp., u otros anaerobios orales; o patógenos virales: paperas, influenza, enterovirus o rabia.

Las infecciones de la boca son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Prevotella melaninogenicus*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans, *Actinomyces* spp., *Peptostreptococcus* spp. o *Bacteroides* spp., u otros anaerobios orales; o patógenos orales: herpes simple, virus de coxsackie o Epstein-Barr.

Las infecciones de las amígdalas son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus pyogenes*, o estreptococos hemolíticos B del Grupo C o G; o patógenos virales: rinovirus, influenza, coronavirus, adenovirus, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio o herpes simple.

Las infecciones de los senos son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, estreptococos α , bacterias anaerobias (por ejemplo, 5 *Prevotella* spp.) o *Staphylococcus aureus*; o patógenos virales: rinovirus, influenza, adenovirus o virus parainfluenza.

Las infecciones de la nasofaringe son causadas 10 comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus pyogenes*, o estreptococos hemolíticos B del Grupo C o G; o patógenos virales: rinovirus, influenza, coronavirus, adenovirus, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio o herpes simple.

Las infecciones de la tiroides son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, o *Streptococcus pneumoniae*; o patógenos virales: paperas o influenza.

20 Las infecciones de la laringe son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* o *Streptococcus pyogenes*; o patógenos virales: rinovirus, influenza, virus

parainfluenza, adenovirus, coronavirus o metapneumovirus humano.

Las infecciones de la tráquea son causadas comúnmente
5 por las siguientes especies bacterianas: *Mycoplasma pneumoniae*; o patógenos virales: virus parainfluenza, influenza, virus sincitial respiratorio o adenovirus.

Las infecciones de los bronquios son causadas
10 comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*; o patógenos virales: influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus, virus parainfluenza, virus sincitial
15 respiratorio, metapneumovirus humano o virus de coxsackie.

Las infecciones del pulmón son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*,
20 *Klebsiella pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*; o patógenos virales: influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio o virus parainfluenza.

Las infecciones de la pleura son causadas comúnmente
25 por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus*

aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*,
Haemophilus influenzae, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*
spp., *Fusobacterium nucleatum*, *peptostreptococcus spp.* o
Mycobacterium tuberculosis; o patógenos virales: influenza,
5 *adenovirus*, *virus sincitial respiratorio* o *virus*
parainfluenza.

Las infecciones del mediastino son causadas comúnmente
por las siguientes especies bacterianas: estreptococos
10 *viridans*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*,
Bacteroides spp., *Fusobacterium spp.* o *Mycobacterium*
tuberculosis; o patógenos virales: sarampión, rubeola,
Epstein-Barr o citomegalovirus.

15 Las infecciones del corazón son causadas comúnmente por
las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus spp.*
(incluyendo *S. mitior*, *S. bovis*, *S. sanguis*, *S. mutans*, *S.*
anginosus), *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*,
Corynebacterium diphtheriae, *Clostridium perfringens*,
20 *Neisseria meningitidis* o *Salmonella spp.*; o patógenos
virales: *enterovirus*, *virus de coxsackie*, *echovirus*,
poliovirus, *adenovirus*, *papera*, *rubeola* o *influenza*.

Las infecciones del esófago son causadas comúnmente por
25 las siguientes especies bacterianas: *Actinomyces spp.*,

Mycobacterium avium, *Mycobacterium tuberculosis* o *Streptococcus* spp.; o patógenos virales: citomegalovirus, herpes simple o varicela-zóster.

5 Las infecciones del estómago son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus pyogenes* o *Helicobacter pylori*; o patógenos virales: citomegalovirus, herpes simple, Epstein-Barr, rotavirus, norovirus o adenovirus.

10 Las infecciones del intestino delgado son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*,
15 *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica* o *Shigella flexneri*; o patógenos virales: adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus o citomegalovirus.

20 Las infecciones del colon/recto son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica*
25 o *Shigella flexneri*; o patógenos virales: adenovirus,

astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus o citomegalovirus.

5 Las infecciones del ano son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., estreptococos anaerobios, *Clostridium* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* o *Treponema pallidum*; o patógenos virales: herpes simple.

10

Las infecciones del perineo son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Pseudomonas aeruginosa*,
15 estreptococos anaerobios, *Clostridium* spp. o *Enterobacter* spp.; o patógenos virales: herpes simple.

Las infecciones del hígado son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*,
20 *Klebsiella* spp., *Streptococcus* (grupo *anginosus*), *Enterococcus*, spp. otros estreptococos viridans, o *Bacteroides* spp.; o patógenos virales: hepatitis A, Epstein-Barr, herpes simple, paperas, sarampión, rubeola, varicela-zóster, virus de coxsackie o adenovirus.

25

Las infecciones de la vesícula o son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., enterococos, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.,
5 *Clostridium* spp., *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica* o *Shigella flexneri*.

Las infecciones del tracto biliar son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas:
10 *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., enterococos, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica* o *Shigella flexneri*; o patógenos virales: hepatitis A, Epstein-Barr, herpes simple, paperas, sarampión,
15 rubeola, varicela-zóster, virus de coxsackie o adenovirus.

Las infecciones del páncreas son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp.,
20 *Staphylococcal* spp., *Mycoplasma* spp., *Salmonella typhi*, *Leptospirosis* spp. o *Legionella* spp.; o patógenos virales: paperas, virus de coxsackie, hepatitis B, citomegalovirus, herpes simple 2 o varicela-zóster.

Las infecciones del bazo son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* o *Enterococcus* spp.; o patógenos virales: Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, paperas, rubeola, virus de coxsackie o varicela-zóster.

Las infecciones de las glándulas suprarrenales son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* o *Enterococcus* spp.; o patógenos virales: varicela-zóster.

Las infecciones de los riñones son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providentia* spp., *Morganella* spp., *Enterococcus faecalis* o *Pseudomonas aeruginosa*; o patógenos virales: virus BK o paperas.

Las infecciones del uréter son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providentia* spp., *Morganella* spp. o *Enterococcus* spp.

Las infecciones de la vejiga son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providentia* spp., *Morganella* spp., *Enterococcus faecalis* o *Corynebacterium jekeum*; o patógenos virales: adenovirus o citomegalovirus.

Las infecciones del peritoneo son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., enterococos, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp. o *Clostridium* spp.

Las infecciones del área retroperitoneal son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus*.

Las infecciones de la próstata son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, enterococos spp., *Pseudomonas* spp., *Corynebacterium* spp. o *Neisseria gonorrhoeae*; o patógenos virales: herpes simple.

Las infecciones de los testículos son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. o 5 *Salmonella enteriditis*; o patógenos virales: paperas, virus de coxsackie o virus de la coriomeningitis linfocítica.

Las infecciones del pene son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*, 10 *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Treponema pallidum*; o patógenos virales: herpes simple.

Las infecciones de los ovarios/anexos uterinos son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: 15 *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardenerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp. *Streptococcus* spp. o *Escherichia coli*.

Las infecciones del útero son causadas comúnmente por 20 las siguientes especies bacterianas: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardenerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp. *Streptococcus* spp. o *Escherichia coli*.

Las infecciones del cuello del útero son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* o *Treponema pallidum*; o patógenos virales: herpes simple.

5

Las infecciones de la vagina son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Gardenerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *peptococos* spp., *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*
10 *Trachomatis* o *Treponema pallidum*; o patógenos virales: herpes simple.

Las infecciones de la vulva son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: *Staphylococcus aureus*,
15 *Streptococcus pyogenes* o *Treponema pallidum*; o patógenos virales: herpes simple.

Cepas bacterianas/Subtipos virales

Un experto en la técnica entenderá que las especies
20 bacterianas se clasifican operativamente como grupos de cepas similares (que generalmente se refieren a grupos con progenitores que se presumen comunes, con distinciones fisiológicas identificables pero usualmente sin distinciones morfológicas, y que pueden identificarse usando técnicas
25 serológicas contra antígenos de la superficie bacteriana).

126

Por lo tanto, cada especie bacteriana (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*) tiene numerosas cepas (o serotipos), que pueden diferir en su capacidad de causar una infección o diferir en su capacidad de causar una infección en un órgano/sitio particular. Por ejemplo, aunque hay al menos 90 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, los serotipos 1, 3, 4, 7, 8, y 12 son, con más frecuencia, responsables de enfermedades neumocócicas en seres humanos.

10 Como un segundo ejemplo, determinadas cepas de *Escherichia coli*, referidas como *E. coli* patógena extraintestinal (ExPEC), es más probable que causen infección en el tracto urinario u otras infecciones extraintestinales como meningitis neonatal, mientras que otras cepas, 15 incluyendo la *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* que produce toxina Shiga (STEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) y *E. coli* de adhesión difusa (DAEC) es más probable que causen 20 infección gastrointestinal/diarrea. Incluso en la subcategoría de cepas ExPEC, los factores específicos de virulencia (por ejemplo, producción de fimbria tipo 1) permiten que determinadas cepas sean más capaces de causar infección en la vejiga, mientras que otros factores de 25 virulencia (por ejemplo, la producción de fimbria P) permiten

127

que otras cepas sean más capaces de causar infección en los riñones. De acuerdo con la presente invención, una o más cepas de ExPEC que sea más probable que causen infección en la vejiga pueden elegirse para una formulación para dirigirse al cáncer de vejiga, mientras que una o más cepas de ExPEC que sea más probable que causen infección en el riñón pueden elegirse para una formulación para dirigirse al cáncer de riñón. Asimismo, uno o más de las cepas de *E.coli* ETEC, EPEC, EHEC, STEC, EAEC, EIEC o DAEC (es decir, cepas que causan infección en el colon), pueden elegirse para una formulación para tratar el cáncer de colon.

De manera similar, puede haber numerosos subtipos de virus específicos. Por ejemplo, hay tres tipos de virus de la influenza, influenza A, influenza B e influenza C, que difieren en la epidemiología, rango de hospedadores y características clínicas. Por ejemplo, la influenza A es más probable que esté asociada a la infección pulmonar viral, mientras que la influenza B es más probable que esté asociada a la miositis (es decir, infección muscular). Además, cada uno de estos tres tipos de virus de la influenza tiene numerosos subtipos, que también pueden diferir en la epidemiología, rango de hospedadores y características clínicas. De acuerdo con la presente invención, se puede elegir un subtipo de influenza A más comúnmente asociado a la

infección en el pulmón para dirigirse al cáncer de pulmón, mientras que se puede elegir una cepa de influenza B más comúnmente asociada a la miositis para tratar cáncer de músculo/tejidos blandos.

5

Se entiende que un microbiólogo experto en la técnica podrá, por lo tanto, seleccionar, basándose en la presente divulgación y el cuerpo de la técnica relativo a las cepas bacterianas para cada especie de bacterias (y subtipos virales para cada tipo de virus), las cepas de una especie bacteriana particular (o subtipo de un virus particular) para dirigirse a un órgano o tejido específico.

10

Composiciones bacterianas, dosificaciones y

15

administración

Las composiciones de la invención incluyen antígenos de especies microbianas (bacterianas o virales) patógenas que son patógenas en un tejido u órgano específico. Las composiciones pueden incluir especies bacterianas enteras o pueden incluir extractos o preparaciones de las especies bacterianas patógenas de la invención, tal como extractos de pared celular o membrana celular, o células enteras, o exotoxinas, o células enteras y exotoxinas. Las composiciones pueden también incluir uno o más antígenos aislados a partir de uno o más de las especies bacterianas patógenas de la

20

25

invención; en algunas modalidades, dichas composiciones pueden ser útiles en situaciones donde puede ser necesario administrar de manera precisa una dosis específica de un antígeno particular, o pueden ser útiles si se administran especies bacterianas enteras o los componentes de estas (por ejemplo, toxinas) pueden ser dañinos. Las especies bacterianas patógenas pueden estar disponibles comercialmente (de, por ejemplo, la ATCC (Manassas, VA, EUA), o pueden ser aislados clínicos a partir de sujetos que tienen una infección bacteriana de un tejido u órgano (por ejemplo, neumonía).

Las composiciones microbianas de la invención pueden proporcionarse solas o en combinación con otros compuestos (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico, moléculas pequeñas, péptidos o análogos de péptidos), en presencia de un liposoma, un adyuvante o cualquier portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Como se usa en la presente, un "excipiente" o "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualesquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción y similares que son fisiológicamente compatibles. El portador puede ser adecuado para cualquier

forma apropiada de administración, incluyendo administración subcutánea, intradérmica, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, por inhalación, intratumoral u oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Salvo en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo (es decir, la bacteria, antígenos bacterianos o composiciones de estos específicos de la invención), se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas de la invención. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios en las composiciones.

Si se desea, el tratamiento con antígenos bacterianos de acuerdo con la invención se puede combinar con terapias más tradicionales y existentes para el cáncer, tal como quimioterapia, radioterapia, cirugía, etc., o con cualquier otra terapia que pretenda estimular el sistema inmunitario, reducir la inflamación o beneficiar al sujeto de otra manera, tal como nutrientes, vitaminas y suplementos. Por ejemplo, también se pueden administrar al sujeto complejo de vitamina B, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina C, selenio,

cinc, coenzima Q10, beta caroteno, aceite de pescado, curcumina, té verde, bromelina, resveratrol, semillas de lino molidas, ajo, licopeno, cardo mariano, melatonina, otros antioxidantes, cimetidina, indometacina o inhibidores de COX-
5 2 (por ejemplo, CelebrexTM [celecoxib] o VioxxTM [rofecoxib]).

Puede emplearse la práctica farmacéutica convencional para proporcionar formulaciones o composiciones adecuadas para administrar los compuestos a los sujetos que sufren de
10 cáncer. Puede emplearse cualquier vía de administración, por ejemplo, administración parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraespinal, intratecal, intracisternal, intraperitoneal,
15 intranasal, por inhalación, en aerosol, tópica, intratumoral, sublingual u oral. Las formulaciones terapéuticas pueden estar en forma de soluciones o suspensiones líquidas; para la administración oral, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos o cápsulas; para las formulaciones
20 intranasales, en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles; y para las formulaciones sublinguales, en forma de gotas, aerosoles o comprimidos.

Los métodos conocidos en la técnica para preparar
25 formulaciones se encuentran en, por ejemplo, "Remington's

Pharmaceutical Sciences" (20ª edición), ed. A. Gennaro, 2000, Mack Publishing Company, Easton, PA. Las formulaciones para la administración parenteral pueden, por ejemplo, contener excipientes, agua estéril o solución salina, polialquilenglicoles tal como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Se pueden usar polímero láctido biodegradable, biocompatible, copolímero láctido/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles incluyen las partículas de copolímero de acetato de vinilo-etileno, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación contienen excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilén-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o pueden ser soluciones aceitosas para la administración en la forma de gotas nasales o como un gel. Para las composiciones terapéuticas o profilácticas, las especies bacterianas patógenas se administran a un individuo en una cantidad eficaz para detener o enlentecer la evolución o metástasis del cáncer, o para aumentar la supervivencia del sujeto (en relación con, por ejemplo, los pronósticos derivados de la base de datos SEER) dependiendo del trastorno.

Una "cantidad eficaz" de una especie microbiana patógena o antígeno de esta de acuerdo con la invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado terapéutico deseado, tal como la reducción o eliminación de las células cancerosas o tumores, la prevención de los procesos carcinogénicos, enlentecimiento del crecimiento del tumor, o un aumento del tiempo de supervivencia más allá del esperado usando por ejemplo la base de datos SEER. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una especie microbiana (bacteriana o viral) patógena o antígeno de esta puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del individuo y la capacidad que tienen los medicamentos de producir una respuesta deseada en el individuo. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad donde cualquier efecto tóxico o perjudicial de la especie bacteriana o virus patógenos o antígeno de estos se ve superado por los efectos terapéuticamente benéficos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios para lograr el

resultado profiláctico deseado, tal como la prevención del cáncer, prevención de la metástasis, reducción del crecimiento de tumores, reducción o eliminación de las células cancerosas, tejidos, órganos o tumores, o un aumento del tiempo de supervivencia más allá del esperado usando por ejemplo la base de datos SEER. Típicamente, se utiliza una dosis profiláctica antes o en una etapa temprana del cáncer, de manera que una cantidad profilácticamente eficaz puede ser menor que una cantidad terapéuticamente eficaz.

10

Para la administración por inyección subcutánea o intradérmica, un intervalo de ejemplo para las cantidades terapéuticamente o profilácticamente eficaces de una o más especies bacterianas patógenas puede ser de alrededor de 1 millón a 100,000 millones de organismos por ml, o puede ser de 100 millones a 7000 millones de organismos por ml, o puede ser de 500 millones a 6000 millones de organismos por ml, o puede ser de 1000 millones a 5000 millones de organismos por ml, o puede ser de 2000 millones a 4000 millones de organismos por ml, o cualquier entero dentro de estos intervalos. La concentración total de bacterias por ml puede estar en el intervalo de 1 millón a 100,000 millones de organismos por ml, o puede ser de 50 millones a 7000 millones de organismos por ml, o puede ser de 100 millones a 6000 millones de organismos por ml, o puede ser de 500 millones a

25

5000 millones de organismos por ml, o puede ser de 1000 millones a 4000 millones de organismos por ml, o cualquier entero dentro de estos intervalos. El intervalo de cantidades terapéuticamente o profilácticamente eficaces de antígenos de una especie bacteriana patógena puede ser cualquier entero desde 0.1 nM- 0.1 M, 0.1 nM-0.05M, 0.05 nM-15µM o 0.01 nM-10µM.

Cabe destacar que las concentraciones e intervalos de dosificación pueden variar según la gravedad de la afección a ser mejorada o puede variar con la respuesta inmunitaria del sujeto. En general, el objetivo es lograr una respuesta inmunitaria adecuada. Para la administración mediante inyección subcutánea o intradérmica, el rango de la respuesta inmunitaria se puede determinar, por ejemplo, mediante el tamaño de la reacción cutánea inmunitaria retrasada en el lugar de la inyección (por ejemplo, de 0.25 pulgadas a 4 pulgadas de diámetro). La dosis necesaria para lograr una respuesta inmunitaria apropiada puede variar dependiendo del individuo (y su sistema inmunitario) y de la respuesta deseada. También pueden usarse dosificaciones estandarizadas. En el contexto de la administración subcutánea o intradérmica, si el objetivo es lograr una reacción cutánea local de 2 pulgadas, la dosis total de composición bacteriana puede, por ejemplo, estar en el intervalo de 2 millones de

bacterias (por ejemplo, 0.001 ml de una vacuna con una concentración de 2,000 millones de organismos por ml) a más de 20,000 millones de bacterias (por ejemplo, 1 ml de una vacuna con una concentración de 20,000 millones de organismos por ml). Las concentraciones de especies bacterianas individuales o de antígenos de estas dentro de una composición pueden también considerarse. Por ejemplo, si la concentración de una especie bacteriana patógena particular, tamaño de células de esa especie o carga de antígeno de esta es más alta en relación con las otras especies bacterianas patógenas en la vacuna, entonces la reacción cutánea inmunitaria local de un individuo es probable que se deba a la respuesta a esta especie bacteriana particular. En algunas modalidades, el sistema inmunitario de un individuo puede responder más fuertemente a una especie bacteriana dentro de una composición que a otra, dependiendo, por ejemplo, de la historia pasada de exposición a la infección por una especie particular, así que la dosificación o composición se puede ajustar de manera adecuada para ese individuo. Sin embargo, en algunas modalidades detalladas en la presente, una respuesta inmunitaria no será monitoreada mediante una reacción cutánea. Por ejemplo, en algunos modelos de ratón utilizados en la presente, el tratamiento eficaz de dichos animales con composiciones antigénicas puede no dar como resultado las reacciones cutáneas correspondientes. Una

persona experta en la técnica entenderá que existen modos alternativos en los cuales la respuesta inmunitaria puede ser monitoreada, aparte de depender de la presencia o ausencia de una reacción cutánea.

5

Para cualquier sujeto particular, el cronograma y dosis de tratamientos puede ajustarse con el tiempo (por ejemplo, el cronograma puede ser diario, cada día por medio, semanal, mensual) de acuerdo con la necesidad del individuo y del juicio profesional de la persona que está administrando o supervisando la administración de las composiciones. Por ejemplo, en el contexto de la administración subcutánea o intradérmica, las composiciones se pueden administrar cada dos días. Una dosis inicial de aproximadamente 0.05 ml puede administrarse de forma subcutánea, seguida de incrementos de 0.01-0.02 ml cada dos días hasta que se logra una reacción cutánea adecuada en el sitio de inyección (por ejemplo, una reacción retardada de 1 pulgadas a 2 pulgadas de diámetro con enrojecimiento visible en el sitio de inyección). Una vez que se logró esta respuesta inmunitaria adecuada, esta dosificación continúa como dosis de mantenimiento. Esta dosis de mantenimiento puede ajustarse de vez en cuando para lograr la reacción cutánea visible deseada (inflamación) en el sitio de inyección. La dosificación puede ser por una duración de

10

15

20

dosificación de, por ejemplo al menos 1 semana, 2 semanas, 2 meses, 6 meses, 1, 2, 3, 4, o 5 años o más.

Las dosis orales pueden estar, por ejemplo, en el
5 intervalo de 10 millones a 1,000,000 de millones de organismos por dosis, comprendiendo determinantes antigénicos de una o más especies. Las dosis orales pueden darse, por ejemplo, desde 4 veces por día, diariamente o semanalmente. La dosificación puede ser por una duración de dosificación
10 de, por ejemplo al menos 1 semana, 2 semanas, 2 meses, 6 meses, 1, 2, 3, 4, o 5 años o más.

En algunas modalidades, la invención puede incluir composiciones antigénicas administradas sublingualmente o
15 mediante inhalación, o administrarse a uno o más tejidos epiteliales (es decir, la piel mediante inyección intradérmica o subcutánea; epitelio pulmonar mediante inhalación; mucosa gastrointestinal mediante ingestión oral; mucosa bucal mediante administración sublingual)
20 simultáneamente o secuencialmente. Por consiguiente, en algunas modalidades las composiciones antigénicas de la invención se administran de manera de producir una respuesta inmunitaria en un tejido epitelial. En algunas modalidades, una o más vías de administración epiteliales pueden
25 combinarse con una o más vías de administración adicionales,

tales como administración intratumoral, intramuscular o intravenosa.

En varios aspectos de la invención, las composiciones antigénicas que se administran a un paciente pueden caracterizarse como que poseen una firma antigénica, es decir, una combinación de antígenos o epítomos que son suficientemente específicos de manera que la composición antigénica sea capaz de producir una respuesta inmunitaria que es específica de dicho patógeno particular, tal como una respuesta inmunitaria adaptativa. Un aspecto sorprendente e inesperado de la invención es que la activación no adaptativa o no específica de la respuesta inmunitaria que es mediada por estas composiciones antigénicas específicas es eficaz para tratar cánceres situados en los tejidos en los cuales el patógeno particular es patógeno.

Las vías de administración e intervalos de dosificación establecidos en la presente son únicamente a modo de ejemplo y no limitan la vía de administración e intervalos de dosificación que pueden ser seleccionados por los médicos. La cantidad de compuesto activo (por ejemplo, especie bacteriana patógena o virus o antígenos de estos) en las composiciones puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, sexo y peso del individuo. Los

regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas con el correr del tiempo o la dosis se puede

5 reducir o aumentar proporcionalmente como lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación.

10

En el caso de las formulaciones antigénicas (análogas a una vacuna), una cantidad inmunogénicamente eficaz de un compuesto de la invención se puede proporcionar solo o en combinación con otros compuestos, con un adyuvante

15 inmunológico. El compuesto también se puede unir a una molécula portadora, tal como albúmina de suero bovino o hemocianina de lapa californiana para mejorar la inmunogenicidad. Una composición antigénica ("vacuna") es una composición que incluye materiales que producen una respuesta

20 inmunitaria deseada. Una composición antigénica puede seleccionar, activar o expandir, de modo no taxativo: memoria B, células T, neutrófilos, monocitos o macrófagos del sistema inmunitario para, por ejemplo, reducir o eliminar el crecimiento o proliferación de células o tejidos cancerosos.

25 En algunas modalidades los microbios, virus, antígenos

virales, bacterias, antígenos bacterianos o composiciones de estos, patógenos específicos, de la invención son capaces de producir la respuesta inmunitaria deseada en la ausencia de cualquier otro agente y pueden, por lo tanto, considerarse

5 una composición antigénica. En algunas modalidades, una composición antigénica incluye un portador adecuado, tal como un adyuvante, el cual es un agente que actúa de una manera no específica para aumentar la respuesta inmunitaria a un antígeno específico, o a un grupo de antígenos, permitiendo

10 la reducción de la cantidad de antígeno en cualquier dosis dada de vacuna, o la reducción de la frecuencia de dosificación necesaria para generar la respuesta inmunitaria deseada. Una composición antigénica bacteriana puede incluir bacterias vivas o muertas capaces de producir una respuesta

15 inmunitaria contra determinantes antigénicos asociados normalmente a las bacterias. En algunas modalidades, una composición antigénica puede incluir bacterias vivas que son de cepas menos virulentas (atenuadas) y, por lo tanto, causan una infección menos grave. En algunas modalidades, la

20 composición antigénica puede incluir bacterias vivas atenuadas o virus muertos capaces de producir una respuesta inmunitaria contra determinantes antigénicos asociados normalmente a los virus.

Una composición antigénica que comprende bacterias inactivadas para la administración mediante inyección se puede preparar como se describe a continuación. Las bacterias se pueden cultivar en medio adecuado y se pueden lavar con solución salina fisiológica. Las bacterias entonces se pueden centrifugar, volver a suspender en solución salina e inactivar por calor. Las suspensiones pueden estandarizarse por conteo microscópico directo, mezclarse en cantidades necesarias y almacenarse en recipientes apropiados, los cuales pueden someterse a prueba de seguridad, vida útil y esterilidad de una manera aprobada. Además de las especies bacterianas patógenas y/o antígenos de estas, una vacuna bacteriana inactivada adecuada para la administración a seres humanos puede incluir conservante fenol al 0.4 % y/o cloruro de sodio al 0.9 %. La vacuna bacteriana puede también incluir trazas de infusión de cerebro-corazón (carne vacuna), peptonas, extracto de levadura, agar, sangre de oveja, dextrosa, fosfato de sodio y/u otros componentes de medio.

En algunas modalidades, la vacuna bacteriana puede estar en forma de comprimido o cápsula o gotas para la administración por ingestión oral, como aerosol para la inhalación, o en forma de gotas, aerosol o cápsula para la administración sublingual.

En las composiciones antigénicas que comprenden bacterias, las concentraciones específicas de las especies de bacterias para inyección subcutánea o intradérmica puede ser de alrededor de 1 millón a 100,000 millones de organismos por ml, o puede ser de 100 millones a 7000 millones de organismos por ml, o puede ser de 500 millones a 6000 millones de organismos por ml, o puede ser de 1000 millones a 5000 millones de organismos por ml, o puede ser de 2000 millones a 4000 millones de organismos por ml, o cualquier entero dentro de estos intervalos. La concentración total de bacterias por ml puede estar en el intervalo de 1 millón a 100,000 millones de organismos por ml, o puede ser de 50 millones a 7000 millones de organismos por ml, o puede ser de 100 millones a 6000 millones de organismos por ml, o puede ser de 500 millones a 5000 millones de organismos por ml, o puede ser de 1000 millones a 4000 millones de organismos por ml, o cualquier entero dentro de estos intervalos.

En algunas modalidades, una vacuna bacteriana inactivada seleccionada para cáncer del tejido pulmonar podría incluir patógenos pulmonares bacterianos comunes y podrían ser, por ejemplo:

bacterias por ml

5

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	600 millones
<i>Haemophilus influenzae</i>	400 millones
<i>Moraxella catarrhalis</i>	400 millones
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	300 millones
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<u>300 millones</u>

total: 2,000 millones

o de manera alternativa:

10

bacterias por ml

15

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	600 millones
<i>Haemophilus influenzae</i>	300 millones
<i>Moraxella catarrhalis</i>	300 millones
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	400 millones
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<u>400 millones</u>

total: 2,000 millones

20

En algunas modalidades seleccionadas, una vacuna bacteriana inactivada seleccionada para cáncer del tejido pulmonar podría incluir solamente patógenos pulmonares bacterianos más comunes y podrían ser, por ejemplo:

bacterias por ml

25

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	800 millones
---------------------------------	--------------

<i>Haemophilus influenzae</i>	600 millones
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<u>600 millones</u>
total:	2,000 millones

5 o de manera alternativa:

	<u>bacterias por ml</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	800 millones
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	600 millones
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<u>600 millones</u>
10 total:	2,000 millones

En algunas modalidades seleccionadas adicionales, una vacuna bacteriana inactivada seleccionada para cáncer del tejido pulmonar podría incluir solamente los patógenos pulmonares bacterianos más comunes y podrían ser, por ejemplo:

	<u>bacterias por ml</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<u>2,000 millones</u>
total:	2,000 millones

20 o

	<u>bacterias por ml</u>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<u>2,000 millones</u>
total:	2,000 millones

25

o

	<u>bacterias por ml</u>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<u>2,000 millones</u>
5 total:	2,000 millones

En algunas modalidades, una composición microbiana antigénica para tratar cáncer de un sitio particular (por ejemplo, cáncer del tejido pulmonar) puede incluir microbios patógenos que comúnmente, o muy comúnmente, o más comúnmente 10 causan infecciones en ese tejido u órgano (por ejemplo, infección en el tejido pulmonar, es decir, neumonía).

En general, las especies bacterianas patógenas y los 15 antígenos de estas de la invención deberían usarse sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención puede determinarse usando técnicas estándar, por ejemplo, mediante las pruebas en cultivos celulares o animales experimentales y la determinación del índice 20 terapéutico, es decir, la relación entre la LD50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la LD100 (la dosis letal para el 100 % de la población).

En algunos aspectos, la invención involucra el uso de 25 un antiinflamatorio en conjunto con vacunas. En estas

modalidades, se puede emplear una amplia variedad de tratamientos antiinflamatorios, incluyendo cantidades eficaces de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo de modo no taxativo: diclofenac potásico, diclofenac sódico, etodolac, indometicina, trometamina ketorolaco, sulindac, tometin sódico, celecoxib, meloxicam, valdecoxib, floctafenina, ácido mefenámico, nabumetona, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, fenoprofeno de calcio, flubiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, ácido tiaprofenico, ácido acetilsalicílico, diflunisal, trisilicato de magnesio colina, silicato de colina, silicato de trietanolamina, inhibidores de COX1, inhibidores de COX2 (por ejemplo, VioxxTM y CelebrexTM). También pueden usarse una variedad de productos de salud herbales y naturales para proporcionar un tratamiento antiinflamatorio, incluyendo de modo no taxativo: té verde, aceite de pescado, vitamina D, vitaminas y minerales antioxidantes (por ejemplo, B caroteno, vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, coenzima Q10, selenio, etc.), resveratrol, cúrcuma, bromelina, boswellia, hierba santa, quercetina, jengibre, romero, orégano, cayena, clavo de olor, nuez moscada, corteza de sauce. Las modalidades antiinflamatorias alternativas pueden también incluir modificaciones del estilo de vida, tal como: ejercicio, disminución del peso, cese del tabaquismo, reducción del

estrés, búsqueda de apoyo social, tratamiento para la depresión, control del estrés, manejo de la respiración abdominal y cambio en la dieta (tal como adoptar una dieta mediterránea, una dieta baja en glúcidos, comer alimentos no chamuscados, incluyendo alimentos que contengan ácidos grasos de omega-3).

Como se detalla en la presente y en un aspecto de la invención, se proporciona un método para comparar respuestas inmunitarias. Los métodos involucran administrar a un animal que tiene un órgano o un tejido un medicamento que tiene una composición antigénica, como se define en la presente. La composición antigénica puede tener determinantes antigénicos que se seleccionan o formulan de modo que en conjunto los determinantes antigénicos sean específicos para al menos un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido, extraer una muestra inmunitaria cuantificable del órgano o tejido, medir una característica de la respuesta inmunitaria en el órgano o tejido en la muestra inmunitaria cuantificable luego de la administración del medicamento y comparar la característica de la respuesta inmunitaria en la muestra inmunitaria cuantificable con una característica correspondiente de la respuesta inmunitaria en una muestra inmunitaria de referencia obtenida de un órgano o tejido correspondiente. Tal como se usa en la presente, una muestra

inmunitaria contendría suficiente material biológico para determinar una característica de una respuesta inmunitaria. Tal como se usa en la presente, una "característica" de una respuesta inmunitaria puede incluir, de modo no taxativo, el número particular de un tipo particular de célula inmunitaria (por ejemplo, macrófago), o un marcador celular particular (por ejemplo, regulación por incremento de una integrina) o producto génico (por ejemplo, una citocina). Lo que antecede se proporciona como ejemplo y no es limitativo.

10

Opcionalmente, la muestra inmunitaria de referencia se puede obtener del órgano o tejido correspondiente en el animal antes del paso de administrar el medicamento. En otro aspecto, la muestra inmunitaria de referencia puede obtenerse del órgano o tejido correspondiente de un segundo animal de modo que se contempla específicamente que al menos dos animales (es decir, un animal del cual se obtiene una muestra inmunitaria de referencia y un segundo animal del cual se toma una muestra inmunitaria cuantificable) pueden usarse en los métodos descritos en la presente. Opcionalmente, el animal puede tener un cáncer situado en el órgano o tejido.

20

25

Comparar las características de la respuesta inmunitaria puede implicar comparar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, una indicación

de las cantidades de una o más de las siguientes células que son células conocidas para los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: Macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

Los expertos en la técnica apreciarán que los macrófagos pueden definirse tanto como "macrófagos tipo M1" o "macrófagos tipo M2". Por ejemplo, los expertos en la técnica entienden los macrófagos tipo M1 como promotores de una respuesta de Th1 mediada por células T CD4+ (véase, por ejemplo, Biswas y Mantovani (2010), *Nature Immunology* 10:889-96). Además, generalmente se entiende que los macrófagos tipo M1 tienen una capacidad de presentación de antígenos eficaz y son aptos para inactivar patógenos intracelulares (por ejemplo, virus). Además, generalmente se entiende que los macrófagos tipo M1 son aptos, al menos cuando se los compara con los macrófagos tipo M2, para cumplir una función inmunológica en la destrucción de tumores. Los expertos en la técnica apreciarán que hay numerosos marcadores biológicos que pueden emplearse para diferenciar entre los macrófagos tipo M1 y los macrófagos tipo M2. Por ejemplo, y como se detalla en la presente, se entiende generalmente que la

expresión de Nos2 se correlaciona con un macrófago tipo M1 cuando se compara con un macrófago tipo M2 (véase, por ejemplo, Laskin et ál. (2010) *Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.* 51: 267-288). Además, y por ejemplo, se entiende generalmente
5 que los macrófagos tipo M1 producen IL-12 y son activados eficazmente por IFN- γ a través de IFN- γ R (Biswas y Mantovain, *supra*).

En contraste con los macrófagos tipo M1, los expertos
10 en la técnica entienden generalmente que los macrófagos tipo M2 promueven una respuesta de Th2 mediada por células T CD4+ (véase, generalmente: Biswas y Mantovani (2010), *Nature Immunology* 10:889-96). Además, se entiende generalmente que los macrófagos tipo M2 son eficaces para encapsular y
15 eliminar parásitos extracelulares, etc. Además, y en comparación con los macrófagos tipo M1, los expertos en la técnica entienden generalmente que los macrófagos tipo M2 cumplen una función más significativa en la inmunoregulación de ambos con respecto a células B y T_{reg} (Biswas y Mantovain,
20 *supra*). Los expertos en la técnica apreciarán que hay numerosos marcadores biológicos que pueden emplearse para diferenciar entre los macrófagos tipo M2 y los macrófagos tipo M1. Por ejemplo, y como se describe en la presente, se entenderá generalmente que una expresión disminuida de Nos2
25 se correlaciona con los macrófagos tipo M2 cuando se compara

con una expresión mayor que se encuentra generalmente en macrófagos tipo M1. Además, y como se detalla en los experimentos de la presente, se entiende generalmente que la expresión de CD206 se correlaciona con los macrófagos tipo M2 (véase, por ejemplo, Choi et ál. (2010) *Gastroenterology* 138(7) 2399-409). Además, y como se detalla en experimentos en la presente, se entiende generalmente que la expresión de F4/80 se correlaciona con macrófagos tipo M2. Además, y por ejemplo, se entiende generalmente que los macrófagos tipo M2 se activan eficazmente por IL-4 o por IL-13 a través de IL-4R α (Biswas y Mantovain, *supra*).

Además, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar comparar un cambio en un estado de activación de los macrófagos. El cambio en el estado de activación de los macrófagos puede caracterizarse opcionalmente como un cambio de los macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1 o viceversa. Los expertos en la técnica apreciarán que hay numerosos marcadores biológicos que pueden emplearse para monitorear la activación de los macrófagos. Como se detalla en la presente, los expertos en la técnica apreciarán que definir un macrófago como activado hacia un fenotipo tipo M1 o un fenotipo tipo M2 puede lograrse mediante la elección de marcadores que se sabe se asocian a uno de los respectivos fenotipos descritos en la presente.

Las enfermedades que se han asociado con macrófagos M1 y M2 incluyen al menos las siguientes: aterosclerosis (véase por ejemplo, Hirata et ál. (2011) *J. Am. Coll. Cardiol.* 58(3): 248-255), asma alérgico (véase, por ejemplo, Moreira y Hogaboam (2011) *J. Interferon. Cytokine Res.* 31(6): 485-91), prostatitis autoinmune (véase, por ejemplo, Zhang y Schluesener (2011) *Prostate*), colitis (véase, por ejemplo, Waddell et ál. (2011) *J. Immunol.* 186(10): 5993-6003), EPOC (véase, por ejemplo, Kunz et ál. (2011) *Respir. Res.* 22: 34), glomerulonefritis (véase, por ejemplo, Fujita et ál. (2010) *Am. J. Pathol.* 177(3): 1143-54), enfermedad inflamatoria intestinal (véase, por ejemplo, Wendelsdorf et ál. (2010) *J. Theor. Biol.* 264(4): 1225-39), inflamación pulmonar crónica (véase, por ejemplo, Redente et ál. (2010) *J. Leukoc. Biol.* 88(1): 159-68), esteatohepatitis (véase, por ejemplo, Rensen et ál. (2009) *Am. J. Pathol.* 175(4): 1473-82), pancreatitis (véase, por ejemplo, Gea-Sorli y Closa (2009) *BMC Immunol.* 31: 42), micocarditis (véase, por ejemplo, Li et ál. (2009) *Circ. Res.* 105(4): 353-64), fibrosis hepática (véase, por ejemplo, Heymann et ál. (2009) *Inflamm. Allergy Drug Targets* 8(4): 307-18), fibrosis quística (véase, por ejemplo, Meyer et ál. (2009) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 41(5): 590-602), enfermedad inflamatoria renal (véase, por ejemplo, Wang et ál. (2007) *Kidney Int.* 72(3): 290-299) y silicosis (véase,

154
por ejemplo, Misson et ál. (2004) *J. Leukoc. Biol.* 76(5): 926-232).

Opcionalmente, comparar la característica de la
5 respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las
muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, los
marcadores celulares en una o más de las siguientes células,
según estas son entendidas comúnmente por los expertos en la
técnica: Los monocitos inflamatorios, macrófagos, células
10 CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase
II+, células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Los
macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes:
Macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Un experto en la
técnica apreciará que hay numerosos marcadores celulares
15 (tanto extracelulares como intracelulares) que pueden
seleccionarse, los cuales pueden identificar una respuesta
inmunitaria. Por ejemplo, como se describe en la presente, se
entiende generalmente que el marcador CD206 se correlaciona
con los macrófagos tipo M2 (véase, por ejemplo, Choi et ál.
20 (2010) *Gastroenterology* 138(7) 2399-409).

Opcionalmente, comparar la característica de la
respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las
muestras inmunitarias cuantificables y de referencia,
25 citocinas producidas por una o más de las siguientes células,

según estas son entendidas comúnmente por los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los expertos en la técnica apreciarán que citocinas se refiere a moléculas pequeñas de proteínas de señalización celular y que hay numerosas citocinas conocidas en la técnica. Por ejemplo, las citocinas se agruparon en clasificaciones tipo 1 y tipo 2, basándose en su función en las respuestas inmunológicas. Las citocinas comunes del tipo 1 incluyen IFN- γ y TGF- β . Las citocinas comunes del tipo 2 incluyen, de modo no taxativo IL-4 e IL-13. Las citocinas pueden detectarse mediante numerosas metodologías conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, y como se detalla en la presente, los experimentos ELISA se utilizaron para determinar la producción de citocina del tejido pulmonar (véase, por ejemplo, la Figura 27).

Tal como se detalla en la presente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: Macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2 como se definieron en la presente. Opcionalmente, las citocinas se producen como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los

macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

Opcionalmente, comparar la característica de la
5 respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las
muestras inmunitarias cuantificables y de referencia,
expresión génica diferencial producida por una o más de las
siguientes células, según estas son entendidas comúnmente por
los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios,
10 macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas,
células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T
o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los
siguientes: Macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. El
término "expresión génica diferencial" se entiende que
15 significa una diferencia apreciable entre la expresión de un
gen particular de interés a partir de al menos dos
condiciones experimentales. Por ejemplo, si estando bajo una
primera condición experimental, un gen tiene un nivel de
expresión definido como se definió mediante métodos de
20 expresión génica usados por los expertos en la técnica y si
estando bajo una segunda condición experimental, el mismo gen
tiene una diferencia apreciable en su nivel de expresión,
entonces existe una expresión diferencial del gen de interés.
Los expertos en la técnica entenderán que hay numerosas
25 metodologías con las cuales detectar expresión génica

diferencial. Por ejemplo, las técnicas de PCR cuantitativas disponibles comercialmente pueden utilizarse según se detalla en la presente con respecto a la determinación de las relaciones relativas de Nos2/Arg1 (véase, por ejemplo, la 5 Figura 29). Opcionalmente, la expresión génica diferencial se produce como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden cambiar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1, según dichos términos han sido definidos en la presente.

10

En otra modalidad, el medicamento se puede administrar en un sitio de administración en dosis sucesivas administradas con un intervalo de dosificación de entre una hora y un mes, durante una duración de dosificación de al 15 menos una semana. Opcionalmente, el medicamento se puede administrar por vía intradérmica o subcutánea. Opcionalmente, el medicamento se puede administrar en una dosis de forma tal que la dosis sea eficaz para producir una respuesta inmunitaria inflamatoria localizada visible en el sitio de 20 administración. Opcionalmente, el medicamento se puede administrar de forma tal que la inflamación localizada visible en el sitio de administración ocurra dentro de las primeras 48 horas. Sin embargo, una respuesta inmunitaria inflamatoria localizada visible no siempre puede estar 25 presente en todas las circunstancias, a pesar de que se haya

iniciado una respuesta inmunitaria. Los expertos en la técnica apreciarán que hay otros métodos mediante los cuales se puede monitorear la instalación de una respuesta inmunitaria. Por ejemplo, el perfil (y cambio relativo en la
5 caracterización) de las células inmunitarias de un sujeto que está experimentando una reacción inmunitaria puede compararse con aquel de un sujeto que no está experimentando una reacción inmunitaria.

10 Además y opcionalmente con respecto a los métodos divulgados en la presente, el animal puede ser un mamífero. Opcionalmente, el animal puede ser un ser humano o un ratón. Lo que antecede se proporciona como ejemplos y no se pretende que sean limitativos.

15 En otro aspecto, se proporciona un método para seleccionar una preparación terapéutica adecuada para tratar a un individuo por un cáncer en un órgano o tejido específico. El método implica proporcionar a un animal que
20 padece un cáncer ubicado en un órgano o tejido específico una preparación de prueba con uno o más determinantes antigénicos de un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido correspondiente en un individuo sano, medir una característica de la respuesta inmunitaria en una muestra
25 inmunitaria de referencia obtenida del órgano o tejido del

animal, administrar la preparación de prueba al animal, medir una característica de la respuesta inmunitaria en una muestra inmunitaria cuantificable obtenida de un órgano o tejido correspondiente del animal, comparar la característica de la respuesta inmunitaria en las muestras inmunitarias de referencia y cuantificable, y tratar una característica mejorada de la respuesta inmunitaria en la muestra inmunitaria cuantificable en comparación con la muestra inmunitaria de referencia como indicio de la adecuación de la preparación de prueba como preparación terapéutica. Opcionalmente, el animal es sacrificado antes de obtener la muestra inmunitaria cuantificable.

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar comparar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, una indicación de las cantidades de una o más de las siguientes células que son células conocidas para los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2, según dichos términos se definen en la presente. Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar

comparar un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, los marcadores celulares en una o más de las siguientes células, según estas son entendidas comúnmente por los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2, según dichos términos se definen en la presente.

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, citocinas producidas por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Los macrófagos pueden

incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2, según dichos términos se definen en la presente. Opcionalmente, las citocinas se producen como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1.

Adicional y opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, expresión génica diferencial producida por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK.

Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2, según dichos términos se definen en la presente. Opcionalmente, la expresión génica diferencial se produce como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos.

Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

En otro aspecto, se proporciona un método para dirigir selectivamente una respuesta inmunitaria hacia un tejido u órgano canceroso en un ser humano. El método implica administrar al sujeto un medicamento que tiene una cantidad eficaz de una composición antigénica de patógeno microbiano, donde el patógeno microbiano puede ser patógeno en el órgano o tejido canceroso específico del sujeto y la composición antigénica comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para el patógeno microbiano. Opcionalmente, la composición antigénica puede incluir una composición de células microbianas enteras inactivadas. Opcionalmente, el medicamento se puede administrar al sujeto en una cantidad y durante un período que sea eficaz para regular por incremento una respuesta inmunitaria en el órgano o tejido canceroso del sujeto. Opcionalmente, el método puede implicar además medir una característica de la respuesta inmunitaria.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar a un ser humano por un cáncer ubicado en un tejido u órgano. El método implica administrar al sujeto un medicamento que tiene una cantidad eficaz de una composición antigénica de patógeno microbiano que comprende una composición de células bacterianas enteras inactivadas, donde el patógeno microbiano es patógeno en el órgano o tejido específico del sujeto

dentro del cual se encuentra ubicado el cáncer. El medicamento se puede administrar al sujeto en una cantidad y durante un período que sea eficaz para modular una respuesta inmunitaria. Opcionalmente, la modulación de la respuesta inmunitaria puede implicar un cambio en el estado de activación de los macrófagos. Opcionalmente, la modulación de la respuesta inmunitaria puede implicar el cambio de una respuesta de macrófagos tipo M2 a una respuesta de macrófagos tipo M1. La modulación de las respuestas inmunitarias puede implicar el cambio de una respuesta de macrófagos tipo M1 a una respuesta de macrófagos tipo M2. Opcionalmente, el método puede implicar además medir una característica de la respuesta inmunitaria.

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar comparar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, una indicación de las cantidades de una o más de las siguientes células que son células conocidas para los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2 según dichos términos se definen en la presente. Opcionalmente, comparar la

característica de la respuesta inmunitaria puede implicar comparar un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1.

- 5 Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

- Además y opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las
- 10 muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, marcadores celulares en una o más de las siguientes células, según estas son entendidas comúnmente por los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+,
- 15 células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2 según dichos términos se definen en la presente. Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las
- 20 muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, citocinas producidas por una o más de las siguientes células, según estas son entendidas comúnmente por los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+,
- 25 células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Opcionalmente,

los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes:
macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, las
citocinas se producen como resultado de un cambio en un
estado de activación de los macrófagos. Los macrófagos pueden
5 pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1.
Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo
M1 a macrófagos tipo M2.

Además y opcionalmente, comparar la característica de
10 la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las
muestras inmunitarias cuantificables y de referencia,
expresión génica diferencial producida por una o más de las
siguientes células, según estas son entendidas comúnmente por
los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios,
15 macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas,
células CD11c+ MHC clase II+, células T CD4+, células T CD8+
o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los
siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.
Opcionalmente, la expresión génica diferencial se produce
20 como resultado de un cambio en un estado de activación de los
macrófagos. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden
pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Los
macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos
tipo M2.

En otro aspecto, se proporciona un método para controlar la eficacia de un régimen de tratamiento en un individuo que está siendo tratado por un cáncer en un órgano o tejido específico. El método implica medir una característica de una respuesta inmunitaria en una muestra inmunitaria luego del tratamiento, obtenida del órgano o tejido específico luego de que el individuo se ha sometido al régimen de tratamiento durante un período de tiempo, donde la presencia de una característica de la respuesta inmunitaria - que es mayor en magnitud a lo esperado si el individuo no se hubiese sometido al régimen de tratamiento - indica la eficacia del régimen de tratamiento, y el régimen de tratamiento implica administrar una preparación que comprende uno o más determinantes antigénicos de un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido específico correspondiente en un sujeto sano.

El método detallado en la presente puede implicar además medir la característica de la respuesta inmunitaria en una muestra de referencia previa al tratamiento, donde la muestra de referencia previa al tratamiento se obtuvo del órgano o tejido específico antes, al mismo tiempo o luego del comienzo del régimen de tratamiento, pero antes de obtener la muestra inmunitaria posterior al tratamiento, y comparar la característica de la respuesta inmunitaria en las muestras

- previas y posteriores al tratamiento, donde un aumento de la magnitud de la respuesta inmunitaria en la muestra inmunitaria posterior al tratamiento, en comparación con la muestra de referencia previa al tratamiento indica la
- 5 eficacia del régimen de tratamiento. Opcionalmente, medir la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de monocitos inflamatorios en una muestra del órgano o tejido. Opcionalmente, medir la característica de la respuesta
- 10 inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de macrófagos en una muestra del órgano o tejido. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.
- 15 Opcionalmente, medir la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de células CD11b+ Gr-1+ en una muestra del órgano o tejido o determinar un indicio de la cantidad de células dendríticas en una muestra del órgano o tejido. Adicional y
- 20 opcionalmente, medir la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de células CD11c+ MHC clase II+ en una muestra del órgano o tejido o determinar un indicio de la cantidad de células T CD4+ en una muestra del órgano o tejido o

determinar un indicio de la cantidad de células T CD8+ en una muestra del órgano o tejido.

Opcionalmente, medir la magnitud de la respuesta inmunitaria puede implicar determinar un indicio de la cantidad de células NK en una muestra del órgano o tejido. Además y opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras de referencia e inmunitarias, marcadores celulares en una o más de las siguientes células, según estas son entendidas comúnmente por los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Opcionalmente, los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

Además y opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras de referencia e inmunitaria, citocinas producidas por una o más de las siguientes células, según estas son entendidas comúnmente por los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células T CD4+, células T CD8+ o células NK. Los macrófagos pueden

incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. Opcionalmente, las citocinas se pueden producir como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Adicional y opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

Opcionalmente, comparar la característica de la respuesta inmunitaria puede implicar identificar, en las muestras de referencia e inmunitarias, expresión génica diferencial producida por una o más de las siguientes células, según estas son entendidas comúnmente por los expertos en la técnica: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK. Los macrófagos pueden incluir uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2. La expresión génica diferencial se puede producir como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos. Los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1. Opcionalmente, los macrófagos pueden pasar de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

En varios aspectos, las modalidades de la invención se refieren a un método para tratar un cáncer situado en el pulmón de un sujeto. El método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón y administrar al
5 sujeto una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico que contiene platino. La especie microbiana puede ser un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico.

10 Tal como se usa en la presente, la frase "tratar un cáncer" puede incluir, de modo no taxativo, reducir la carga tumoral del pulmón en un sujeto o aumentar la expectativa de vida en un sujeto que tiene cáncer de pulmón. Se sabe que hay numerosas lecturas biológicas que pueden ser usadas por un
15 experto en la técnica para determinar si un cáncer está siendo tratado o no.

El patógeno viral utilizado en la presente puede ser, de modo no taxativo: influenza, adenovirus, virus sincitial
20 respiratorio, virus parainfluenza, viruela del simio, virus del herpes simple (1 y 2), varicela zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, coronavirus, metapneumovirus humano, virus de Hendra, virus de Nipah, Hantavirus, virus de Lassa, virus linfotrópico de células T humano, virus de coxsackie,

echovirus, enterovirus, o rinovirus o cualquier virus que sea patógeno en el pulmón.

El patógeno bacteriano utilizado en la presente puede ser, de modo no taxativo: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* o *Bordetella pertussis* o cualquier bacteria que sea patógena en el pulmón.

10

El patógeno fúngico utilizado en la presente puede ser, de modo no taxativo: *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces sp.*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Fusarium sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Paecilomyces sp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizopus sp.*, *Mucor sp.*, *Absidia sp.*, *Cunninghamella sp.*, *Scedosporium prolificans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma longibrachiatum*, *Trichosporon sp.* o cualquier hongo que sea patógeno en el pulmón.

15
20

Como se utiliza en la presente, el término "agente quimioterapéutico que contiene platino" significa, de modo no taxativo: Cisplatino, carboplatino u ormaplatino,

25

- oxaliplatino, DWA2114R ((-)-(R)-2aminometilpirrolidina (1,1-ciclobutan dicarboxilato) platino), zeniplatino, enloplatino, lobaplatino, CI-973 (SP-43(R)-1,1-ciclobutan-dicarboxilato(2)-(2-metil-1,4-65 butandiamina-N,N')platino), 254-S
- 5 nedaplatino, JM-216 (bis-acetato-amina-dicloro-ciclohexilaminoplatino(IV)), (véase: Weiss, R.B. y Christian, M.C., "New Cisplatin Analogue in Development," *Drugs*. 46:(03) 360-377 (1993)); CPA)2Pt[DOLYM] y (DACH)Pt[DOLYM] cisplatino (Choi et ál., *Arch. Pharmacol Res.* 22(2):151-156, 1999);
- 10 análogo de cisplatino 254-S (Koga et ál., *Neurol. Res.* 18(3):244-247, 1996); análogos de cisplatino cis-1,4-diaminociclohexano (Shamsuddin et ál., *J. Inorg. Biochem.* 61(4): 291-301, 1996); MeOH cisplatino (Shamsuddin et ál., *Inorg. Chem.* 36(25):5969-5971, 1997); análogo de cisplatino
- 15 CI-973 (Yang et ál. *Int. J. Oncol.* 5(3):597-602, 1994); cis-diaminodicloroplatino (II) y sus análogos cis-1,1-ciclobutanodicarboxilato(2R)2-metil-1,4-butanodiaminoplatino(II) y cis-diamina (glicolato)platino (Claycamp & Zimbrick, *J. Inorg. Biochem.* 26(4):257-67, 1986;
- 20 Fan et ál. *Cancer Res.* 48(11): 3135-9, 1988; Heiger-Bernays et ál. *Biochemistry* 29(36): 8461-6, 1990; Kikkawa et ál., *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 12(4):233-40, 1993; Murray et ál. *Biochemistry* 31(47):11812-17, 1992; Takahashi et ál., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 33(1):31-5, 1993), análogos de
- 25 cisplatino gem-difosfonato (FR 2683529), análogos de

cisplatino que contienen un grupo dansilo enlazado (Hartwig et ál., *J. Am. Chem. Soc.* 114(21):8292-3, 1992), análogos de cisplatino derivados de aminoalquilaminoantraquinona (Kitov et ál., *Eur. J. Med. Chem.* 23(4):381-3, 1988), espiroplatino, 5 carboplatino, iproplatino y análogos de platino JM40 (Schroyen et ál., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24(8): 1309-12, 1988), y JM8 y análogos de cisplatino JM9 (Harstrick et ál., *Int. J. Androl.* 10(1); 139-45, 1987).

10 En otro aspecto, se proporciona el uso de una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón para formular un medicamento para su uso con un agente quimioterapéutico que contiene platino para el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto. En otro 15 aspecto, se proporciona el uso de una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón para su uso con un agente quimioterapéutico que contiene platino, como se detalla en la presente, para el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto. La especie 20 microbiana puede ser un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico, como se detalla en la presente.

En otro aspecto, se proporciona una cantidad eficaz de 25 un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno

en el pulmón para formular un medicamento para su uso con un agente quimioterapéutico que contiene platino para el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón para su uso con un agente quimioterapéutico que contiene platino, como se detalla en la presente, para el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto. La especie microbiana puede ser un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico, como se detalla en la presente. El agente quimioterapéutico que contiene platino puede ser, de modo no taxativo: cisplatino, carboplatino u oxaliplatino.

En otro aspecto, se proporciona un kit. El kit incluye un antígeno de una o más especies microbianas que es patógeno en el pulmón, un agente quimioterapéutico que contiene platino, e instrucciones para proporcionar el antígeno y el agente quimioterapéutico que contiene platino a un sujeto que lo necesita. La especie microbiana puede ser un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico, como se detalla en la presente.

En varios aspectos, las modalidades de la invención se refieren a composiciones que comprenden componentes de organismos que pueden causar infecciones en el tracto

125

gastrointestinal, de modo que el organismo puede caracterizarse como patógeno. Sin embargo, un organismo que es patógeno en algunos casos no siempre causa una enfermedad. La mayoría de los animales están colonizados hasta cierto punto por otros organismos, tales como bacterias, que generalmente existen en relaciones simbióticas o comensales con el animal hospedador. Por lo tanto, muchas especies de bacterias normalmente inocuas se encuentran en animales sanos y se localizan usualmente en la superficie de órganos y tejidos específicos. A menudo, estas bacterias ayudan al funcionamiento normal del cuerpo. Por ejemplo, en seres humanos, la bacteria *Escherichia coli* simbiótica puede encontrarse en el intestino, donde promueve la inmunidad y reduce el riesgo de infección con patógenos más virulentos.

Las bacterias que por lo general son inocuas, tal como la *Escherichia coli*, pueden causar infecciones en sujetos sanos, con resultados que van desde infección leve a grave hasta la muerte. Que un organismo, tal como una bacteria, sea patógeno o no (es decir, que cause infección) depende hasta cierto punto de factores tales como la vía de entrada y acceso a células, tejidos u órganos hospedadores específicos; la virulencia intrínseca de la bacteria; la cantidad de bacterias presentes en el sitio de infección potencial; o la salud del animal hospedador. Por lo tanto, los organismos que

normalmente son inocuos pueden volverse patógenos si se dan condiciones favorables para la infección e incluso los organismos virulentos pueden requerir circunstancias específicas para causar infección. Por consiguiente, los

5 organismos que son miembros de la flora normal pueden ser patógenos cuando avanzan más allá de su función ecológica normal en la flora endógena. Por ejemplo, las especies endógenas pueden causar infección fuera de su nicho ecológico en regiones de proximidad anatómica, por ejemplo por

10 propagación contigua. Cuando esto ocurre, y en el contexto de la presente invención, estos organismos endógenos normalmente inocuos se consideran patógenos.

Se sabe que organismos específicos, tales como especies

15 bacterianas, virus, gusanos y protozoarios causan infecciones en regiones específicas del tracto gastrointestinal en sujetos por lo demás sanos. Los ejemplos de organismos que comúnmente causan infecciones en regiones del tracto gastrointestinal se listan a continuación; se entenderá que

20 no se pretende que estos ejemplos sean limitativos y que un experto en la técnica podrá reconocer e identificar fácilmente organismos patógenos que causan infecciones, o que causen comúnmente infecciones en varias regiones del tracto gastrointestinal en adultos sanos, basándose, por ejemplo, en

25 el conocimiento acerca de una población de pacientes

particular, como se representa, por ejemplo, en las
siguientes publicaciones: Manual of Clinical Microbiology 8ª
edición, Patrick Murray, Ed., 2003, ASM Press American
Society for Microbiology, Washington DC, USA; Principles and
5 Practice of Infectious Diseases 5ª edición de Mandell,
Douglas, y Bennett, G. L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin,
Eds., 2000, Churchill Livingstone, Filadelfia, PA, EUA, las
cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia.

10 Las infecciones de la boca son causadas comúnmente por
las siguientes especies bacterianas: Prevotella
melaninogenicus, estreptococos anaerobios, estreptococos
viridans, Actinomyces spp., Peptostreptococcus spp. o
Bacteroides spp., u otros anaerobios orales; o patógenos
15 orales: herpes simple, virus de coxsackie o Epstein-Barr.

Las infecciones del esófago son causadas comúnmente por
las siguientes especies bacterianas: Actinomyces spp.,
Mycobacterium avium, Mycobacterium tuberculosis o
20 Streptococcus spp.; o patógenos virales: citomegalovirus,
herpes simple o varicela-zóster.

Las infecciones del estómago son causadas comúnmente
por las siguientes especies bacterianas: Streptococcus
25 pyogenes o Helicobacter pylori; o patógenos virales:

citomegalovirus, herpes simple, Epstein-Barr, rotavirus, norovirus o adenovirus.

Las infecciones del intestino delgado son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica o Shigella flexneri; o patógenos virales: adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus o citomegalovirus.

Las infecciones del colon/recto son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica o Shigella flexneri; o patógenos virales: adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus o citomegalovirus.

Las infecciones del ano son causadas comúnmente por las siguientes especies bacterianas: Streptococcus pyogenes, Bacteroides spp., Fusobacterium spp., estreptococos anaerobios, Clostridium spp., Escherichia coli, Enterobacter

spp., *Pseudomonas aeruginosa* o *Treponema pallidum*; o patógenos virales: herpes simple.

Los organismos tales como bacterias a menudo se
5 clasifican operativamente como grupos de cepas similares (que generalmente se refieren a grupos con progenitores que se presumen comunes, con distinciones fisiológicas identificables pero usualmente sin distinciones morfológicas, y que pueden identificarse usando técnicas serológicas contra
10 antígenos de la superficie bacteriana). Por lo tanto, cada especie bacteriana (por ejemplo, *Escherichia coli*) tiene numerosas cepas (o serotipos), que pueden diferir en su capacidad de causar una infección o diferir en su capacidad de causar una infección en un órgano/sitio particular. Es más
15 probable que ciertas cepas de *Escherichia coli* causen infecciones gastrointestinales/diarrea, incluyendo la *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* que produce toxina Shiga (STEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli*
20 enteroinvasiva (EIEC) y *E. coli* de adhesión difusa (DAEC). De acuerdo con la presente invención, uno o más de las cepas de *E. coli* ETEC, EPEC, EHEC, STEC, EAEC, EIEC o DAEC (es decir, cepas que causan infección en el colon), pueden elegirse para una formulación para tratar una IBD.

De manera similar, hay numerosos subtipos de virus, gusanos y protozoarios específicos, que están asociados a la enfermedad en una población particular y por lo tanto son susceptibles de ser usados en la presente invención.

5

Las composiciones de la invención incluyen antígenos de organismos que son patógenos en una región específica del tracto gastrointestinal. Las composiciones pueden incluir componentes de organismos enteros, células enteras o viriones enteros, o pueden incluir extractos o preparaciones de los organismos, tales como extractos de pared celular o membrana celular, o exotoxinas. Las composiciones también pueden incluir uno o más antígenos aislados a partir de estos organismos. Los organismos patógenos pueden estar disponibles comercialmente (por ejemplo de la Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA, EUA) o pueden ser aislados clínicos de sujetos que tienen la infección.

Las composiciones de la invención derivadas de patógenos pueden proporcionarse solas o en combinación con otros compuestos (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico, moléculas pequeñas, péptidos o análogos de péptidos), en presencia de un liposoma, un adyuvante o un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Como

25

se usa en la presente, un "excipiente" o "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualesquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción y similares que son fisiológicamente compatibles. El portador puede ser adecuado para cualquier forma apropiada de administración, incluyendo administración subcutánea, intradérmica, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, por inhalación, intratumoral u oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Salvo en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo (es decir, bacterias, antígenos bacterianos específicos o composiciones de estos de la invención), se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas de la invención. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios en las composiciones.

Los métodos conocidos en la técnica para preparar formulaciones se encuentran en, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (20ª edición), ed. A. Gennaro, 2000,

Mack Publishing Company, Easton, PA. Las formulaciones para la administración parenteral pueden, por ejemplo, contener excipientes, agua estéril o solución salina, polialquilenglicoles tal como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Se pueden usar polímero láctido biodegradable, biocompatible, copolímero láctido/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles incluyen las partículas de copolímero de acetato de vinilo-etileno, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilen-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o pueden ser soluciones aceitosas para la administración en la forma de gotas nasales o como un gel. Para las composiciones terapéuticas o profilácticas, las formulaciones pueden administrarse a un individuo en una cantidad eficaz para detener o enlentecer la progresión de la IBD.

Una "cantidad eficaz" de una especie patógena o antígeno de esta de acuerdo con la invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente

eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, con dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios para alcanzar el resultado terapéutico deseado, tal como la reducción o eliminación de los síntomas de la IBD. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una especie patógena o antígeno de esta puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del individuo y la capacidad que tienen los medicamentos de producir una respuesta deseada en el individuo. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad donde cualquier efecto tóxico o perjudicial de la especie patógena o antígeno de esta se ve superado por los efectos terapéuticamente benéficos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, con dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios para alcanzar el resultado profiláctico deseado, tal como la prevención de la IBD. Típicamente, se utiliza una dosis profiláctica antes o en una etapa temprana de la IBD, de manera que una cantidad profilácticamente eficaz puede ser menor que una cantidad terapéuticamente eficaz.

Para la administración por inyección subcutánea o intradérmica, un intervalo de ejemplo para las cantidades terapéuticamente o profilácticamente eficaces de una o más

especies bacterianas patógenas puede ser de alrededor de 1 millón a 100,000 millones de organismos por ml, o puede ser de 100 millones a 7000 millones de organismos por ml, o puede ser de 500 millones a 6000 millones de organismos por ml, o puede ser de 1000 millones a 5000 millones de organismos por ml, o puede ser de 2000 millones a 4000 millones de organismos por ml, o cualquier entero dentro de estos intervalos. La concentración total de bacterias por ml puede estar en el intervalo de 1 millón a 100,000 millones de organismos por ml, o puede ser de 50 millones a 7000 millones de organismos por ml, o puede ser de 100 millones a 6000 millones de organismos por ml, o puede ser de 500 millones a 5000 millones de organismos por ml, o puede ser de 1000 millones a 4000 millones de organismos por ml, o cualquier entero dentro de estos intervalos. El intervalo de cantidades terapéuticamente o profilácticamente eficaces de antígenos de una especie bacteriana patógena puede ser cualquier entero desde 0.1 nM- 0.1 M, 0.1 nM-0.05M, 0.05 nM-15µM o 0.01 nM-10µM.

Cabe destacar que las concentraciones e intervalos de dosificación pueden variar según la gravedad de la afección a ser mejorada o pueden variar con la respuesta inmunitaria del sujeto. En general, el objetivo es lograr una respuesta inmunitaria adecuada. Para la administración mediante

inyección subcutánea o intradérmica, el rango de una respuesta inmunitaria se puede determinar, por ejemplo, mediante el tamaño de la reacción cutánea inmunitaria retrasada en el lugar de la inyección (por ejemplo, de 0.25 pulgadas a 4 pulgadas de diámetro). La dosis necesaria para lograr una respuesta inmunitaria apropiada puede variar dependiendo del individuo (y su sistema inmunitario) y de la respuesta deseada. También pueden usarse dosificaciones estandarizadas.

En el contexto de la administración subcutánea o intradérmica, si el objetivo es lograr una reacción cutánea local de 2 pulgadas, usando una composición bacteriana, la dosis total de composición bacteriana puede, por ejemplo, estar en el intervalo de 2 millones de bacterias (por ejemplo, 0.001 ml de una vacuna con una concentración de 2,000 millones de organismos por ml) a más de 20,000 millones de bacterias (por ejemplo, 1 ml de una vacuna con una concentración de 20,000 millones de organismos por ml). Las concentraciones de especies bacterianas individuales o de antígenos de estas dentro de una composición pueden también considerarse. Por ejemplo, si la concentración de una especie bacteriana patógena particular, tamaño de células de esa especie o carga de antígeno de esta es más alta en relación con las otras especies bacterianas patógenas en la vacuna,

entonces la reacción cutánea inmunitaria local de un individuo es probable que se deba a la respuesta a esta especie bacteriana particular. En algunas modalidades, el sistema inmunitario de un individuo puede responder más fuertemente a una especie bacteriana dentro de una composición que a otra, dependiendo, por ejemplo, de la historia pasada de exposición a la infección por una especie particular, así que la dosificación o composición se puede ajustar de manera adecuada para ese individuo.

Para cualquier sujeto particular, el cronograma y dosis de tratamientos puede ajustarse con el tiempo (por ejemplo, el cronograma puede ser diario, cada día por medio, semanal, mensual) de acuerdo con la necesidad del individuo y del juicio profesional de la persona que está administrando o supervisando la administración de las composiciones. Por ejemplo, en el contexto de la administración subcutánea o intradérmica, las composiciones se pueden administrar cada dos días. Una dosis inicial de aproximadamente 0.05 ml puede administrarse de forma subcutánea, seguida de incrementos de 0.01-0.02 ml cada dos días hasta que se logra una reacción cutánea adecuada en el sitio de inyección (por ejemplo, una reacción retardada de 1 pulgadas a 2 pulgadas de diámetro con enrojecimiento visible en el sitio de inyección). Una vez que se logró esta respuesta inmunitaria adecuada, esta

dosificación continúa como dosis de mantenimiento. Esta dosis de mantenimiento puede ajustarse de vez en cuando para lograr la reacción cutánea visible deseada (inflamación) en el sitio de inyección. La dosificación puede ser por una duración de dosificación de, por ejemplo al menos 2 semanas, 2 meses, 6 meses, 1, 2, 3, 4, o 5 años o más.

En algunas modalidades, la invención puede incluir composiciones antigénicas administradas a uno o más tejidos epiteliales por medio de una vía no entérica. Por ejemplo: a la piel por inyección intradérmica o subcutánea; al epitelio pulmonar por inhalación. Por consiguiente, en algunas modalidades las composiciones antigénicas de la invención se administran de manera de producir una respuesta inmunitaria en un tejido no entérico, tal como un tejido epitelial. En algunas modalidades, una o más vías de administración no entéricas pueden combinarse con una o más vías de administración adicionales, tales como administración intratumoral, intramuscular o intravenosa.

En varios aspectos de la invención, las composiciones antigénicas que se administran a un paciente pueden caracterizarse como que poseen una firma antigénica, es decir, una combinación de antígenos o epítomos que son suficientemente específicos de manera que la composición

antigénica sea capaz de producir una respuesta inmunitaria que es específica de dicho patógeno particular, tal como una respuesta inmunitaria adaptativa.

5 La cantidad de compuesto activo (por ejemplo, especie bacteriana, virus, protozooario o helmintos, o antígenos de estos) en las composiciones de la invención puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, sexo y peso del individuo. Los regímenes de
10 dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas con el correr del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente como se indica por las exigencias de la
15 situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación.

20 En el caso de las formulaciones antigénicas (análogas a una vacuna), una cantidad inmunogénicamente eficaz de un compuesto de la invención se puede proporcionar solo o en combinación con otros compuestos, con un adyuvante inmunológico. El compuesto también se puede unir a una
25 molécula portadora, tal como albúmina de suero bovino o

hemocianina de lapa californiana para mejorar la inmunogenicidad. Una composición antigénica ("vacuna") es una composición que incluye materiales que producen una respuesta inmunitaria deseada. Una composición antigénica puede

5 seleccionar, activar o expandir: memoria B, células T, neutrófilos, monocitos o macrófagos del sistema inmunitario para, por ejemplo, reducir o eliminar los síntomas de la IBD. En algunas modalidades los microbios, virus, antígenos virales, bacterias, antígenos bacterianos o composiciones de

10 estos de la invención son capaces de producir la respuesta inmunitaria deseada en la ausencia de cualquier otro agente y pueden, por lo tanto, considerarse una composición antigénica. En algunas modalidades, una composición antigénica incluye un portador adecuado, tal como un

15 adyuvante, el cual es un agente que actúa de una manera no específica para aumentar la respuesta inmunitaria a un antígeno específico, o a un grupo de antígenos, permitiendo la reducción de la cantidad de antígeno en cualquier dosis dada de vacuna, o la reducción de la frecuencia de

20 dosificación necesaria para generar la respuesta inmunitaria deseada. Una composición antigénica bacteriana puede incluir bacterias vivas o muertas capaces de producir una respuesta inmunitaria contra determinantes antigénicos asociados normalmente a las bacterias. En algunas modalidades, una

25 composición antigénica puede incluir bacterias vivas que son

de cepas menos virulentas (atenuadas) y, por lo tanto, causan una infección menos grave. En algunas modalidades, la composición antigénica puede incluir bacterias vivas atenuadas o virus inactivados capaces de producir una
5 respuesta inmunitaria contra determinantes antigénicos normalmente asociados a los virus.

Una composición antigénica que comprende organismos inactivados para la administración mediante inyección se
10 puede preparar como se describe a continuación. Los organismos se pueden cultivar en medio adecuado y se pueden lavar con solución salina fisiológica. Los organismos entonces se pueden centrifugar, volver a suspender en solución salina e inactivar por calor. Las suspensiones
15 pueden estandarizarse por conteo microscópico directo, mezclarse en cantidades necesarias y almacenarse en recipientes apropiados, los cuales pueden someterse a prueba de seguridad, vida útil y esterilidad de una manera aprobada. Además del organismo y/o antígenos de este, una preparación
20 inactivada adecuada para la administración a seres humanos puede incluir conservante fenol (por ejemplo al 0.4 %) y/o cloruro de sodio (por ejemplo en el orden de 0.9 %). La composición puede también incluir, por ejemplo, trazas de infusión de cerebro-corazón (carne vacuna), peptonas,

extracto de levadura, agar, sangre de oveja, dextrosa, fosfato de sodio y/u otros componentes de medio.

En algunas modalidades, la composición antigénica
5 también puede usarse como un aerosol para inhalación.

En general, las composiciones de la invención deberían usarse sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención puede determinarse usando
10 técnicas estándar, por ejemplo, mediante las pruebas en cultivos celulares o animales experimentales y la determinación del índice terapéutico, es decir, la relación entre la LD50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la LD100 (la dosis letal para el 100 % de la población).

15 En algunas modalidades, las bacterias que son miembros de la flora endógena de una región particular del tracto gastrointestinal pueden usarse para formular composiciones antigénicas de la invención. Las filas de la Tabla 1 listan
20 un número de especies bacterianas, junto con las regiones biológicas en las cuales cada especie puede formar parte de la flora endógena. Por ejemplo, la *Abiotrophia* spp. es típicamente miembro de la flora endógena de la boca.

Tabla 1: Flora normal bacteriana humana (patógenos humanos bacterianos endógenos)

Especies bacterianas	Boca	Estómago	Duodeno /yeyuno	Íleon	Colon
CFL /mL	10 ⁵	10 ²	10 ⁵	10 ⁸	10 ¹¹
Abiotrophia spp	+				
Acholeplasma laidlawii	+				
Acidaminococcus fermentans	+		+	+	+
Acinetobacter spp.	+		+	+	+
Actinobacillus spp.	+				
Actinobaculum spp.	+		+	+	+
Actinomyces spp.	+		+	+	+
Aeromonas spp.			+	+	+
Anaerorhabdus furcosus				+	+
Anaerococcus hydrogenalis				+	+
Anaerococcus lactolyticus				+	+
Anaerococcus prevotii				+	+
Atopobium spp.	+		+	+	+
Bacillus spp.				+	+

Bacteroides caccae				+	+
Bacteroides distasonis				+	+
Bacteroides eggerthii				+	+
Bacteroides fragilis				+	+
Bacteroides merdae				+	+
Bacteroides ovatus				+	+
Bacteroides splanchnicus				+	+
Bacteroides thetaiotaomicr on				+	+
Bacteroides vulgatus				+	+
Bifidobacteriu m adolescentis			+	+	+
Bifidobacteriu m bifidum			+	+	+
Bifidobacteriu m breve			+	+	+
Bifidobacteriu m catenulatum			+	+	+
Bifidobacteriu m dentium	+		+	+	+

Bifidobacteriu m longum			+	+	+
Bilophila wadsworthia	+		+	+	+
Burkholderia cepacia			+	+	+
Butyrivibrio fibrisolvens			+	+	+
Campylobacter concisus			+	+	+
Campylobacter curvus			+	+	+
Campylobacter gracilis			+	+	+
Campylobacter jejuni			+	+	+
Campylobacter rectus			+	+	+
Campylobacter showae	+		+	+	+
Campylobacter sputorum	+				
Capnocytophaga granulosum	+				
Capnocytophaga gingivalis	+				
Campylobacter haemolytica	+				
Capnocytophaga ochracea	+		+	+	+

Capnocytophaga sputigena	+				
Cardiobacteriu m hominis	+				
Cedecea spp					+
Centipeda periodontii	+				
Citrobacter freundii			+	+	+
Citrobacter koseri			+	+	+
Clostridium spp.			+	+	+
Corynebacteriu m accolens	+				
Corynebacteriu m afermentans	+				
Desulfomonas pigra			+	+	+
Dysgonomonas spp.			+	+	+
Eikenella corrodens	+		+	+	+
Enterobacter aerogenes			+	+	+
Enterobacter cloacae			+	+	+
Enterobacter gergoviae			+	+	+

Enterobacter sakazakii			+	+	+
Enterobacter taylorae			+	+	+
Enterococcus spp.			+	+	+
Escherichia coli			+	+	+
Escherichia fergusonii			+	+	+
Escherichia hermannii			+	+	+
Escherichia vulneris			+	+	+
Eubacterium spp.	+		+	+	+
Ewingella americana	+				
Finegoldia magnus			+	+	+
Fusobacterium alocis	+				
Fusobacterium gonidiaformans			+	+	+
Fusobacterium mortiferum			+	+	+
Fusobacterium naviforme			+	+	+
Fusobacterium necrophorum	+		+	+	+

Fusobacterium nucleatum	+				
Fusobacterium sulci	+				
Fusobacterium russii			+	+	+
Fusobacterium varium			+	+	+
Gardnerella vaginalis			+	+	+
Gemella haemolysans	+				
Gemella morbillorum	+		+	+	+
Globicatella spp.	+				+
Granulicatella spp.	+				
Haemophilus spp.	+				
Hafnia alvei			+	+	+
Helcococcus kunzii					
Helicobacter spp.			+	+	+
Kingella spp.	+				
Klebsiella spp.	+		+	+	+
Lactobacillus acidophilus	+	+	+	+	+

Lactobacillus breve	+				
Lactobacillus casei	+				
Lactobacillus fermentum	+	+	+	+	+
Lactobacillus reuteri		+	+	+	+
Lactobacillus salivarius	+	+	+	+	+
Leclercia adecarboxylata			+	+	+
Leminorella spp.			+	+	+
Leptotrichia buccalis	+				
Megasphaera elsdenii			+	+	+
Micrococcus luteus	+				
Micrococcus lylae	+				
Micromonas micros	+				
Mitsuokella multiacidus			+	+	+
Mobiluncus curisii			+	+	+
Mobiluncus mulieris			+	+	+

Moellerella wisconsensis			+	+	+
Moraxella catarrhalis	+				
otro Moraxella spp.	+				
Morganella morganii			+	+	+
Mycoplasma buccale	+				
Mycoplasma fermentans	+				
Mycoplasma hominis	+				
Mycoplasma lipophilum	+				
Mycoplasma orale	+				
Mycoplasma pneumoniae	+				
Mycoplasma salivarium	+				
Pantoea agglomerans			+	+	+
Pasteurella multocida	+				
Pediococcus spp.	+				+

Peptoniphilus asaccharolytic us			+	+	+
Peptostreptoco ccus anaerobus	+		+	+	+
Peptostreptoco ccus productus			+	+	+
Porphyromonas asaccharolytic a	+		+	+	+
Porphyromonas catoniae	+		+		
Porphyromonas endodontalis	+		+		
Porphyromonas gingivalis	+		+		
Prevotella buccae	+		+		
Prevotella buccalis	+		+		
Prevotella corporis	+		+		
Prevotella dentalis	+		+		
Prevotella denticola	+		+		
Prevotella enoeca	+		+		
Prevotella heparinolytica	+		+		

Prevotella intermedia	+		+		
Prevotella loescheii	+		+		
Prevotella melaninogenica	+		+		
Prevotella nigrescens	+		+		
Prevotella oralis	+		+		
Prevotella oris	+		+		
Prevotella oulorum	+		+		
Prevotella tanneriae	+		+		
Prevotella veroralis	+		+		
Prevotella zooglyphiformans	+		+		
Propionibacter ium propionicum	+				
Proteus mirabilis				+	+
Proteus penneri				+	+
Proteus vulgaris				+	+

Providencia rettgeri				+	+
Providencia stuartii			+	+	+
Pseudomonas aeruginosa			+	+	+
Retortamonas intestinalis			+	+	+
Rothia dentocariosa	+				
Rothia mucilaginosa	+				
Ruminococcus productus			+	+	+
Selenomonas spp.	+				
Serratia liquefaciens				+	+
Serratia marcescens				+	+
Serratia odorifera				+	+
Staphylococcus aureus	+				
Staphylococcus epidermidis	+				
Streptococcus agalactiae			+	+	+
Streptococcus anginosus	+		+	+	+

Streptococcus bovis			+	+	+
Streptococcus constellatus	+		+	+	+
Streptococcus criceti	+				
Streptococcus crista	+				
Streptococcus equisimilis	+				
Streptococcus gordonii	+				
Streptococcus intermedius	+			+	+
Streptococcus mitis	+	+			
Streptococcus mutans	+				
Streptococcus oralis	+				
Streptococcus parasanguis	+				
Streptococcus pyogenes	+	+			
Streptococcus salivarius	+	+			
Streptococcus sanguis	+	+			
Streptococcus sobrinus	+				

Streptococcus vestibularis	+				
Grupo C + G Streptococci	+				+
Succinivibrio dextrinosolvens			+	+	+
Sutterella spp.	+			+	+
Suttonella indologenes	+				
Tissierella praeacuta			+	+	+
Treponema denticola	+				
Treponema maltophilum	+				
Treponema socranskii	+				
Treponema vincentii	+				
Ureaplasma urealyticum	+				
Veillonella spp.	+		+	+	+

La flora microbiana endógena, tal como las bacterias, tienen acceso a tejidos para la patogénesis, ya sea a través de propagación por contagio o propagación bacteriémica. En 5 condiciones favorables, todos los organismos endógenos pueden

volverse patógenos e invadir localmente y propagarse por contagio a tejidos y órganos adyacentes. La flora bacteriana endógena de la piel, boca y colon son especies que se entiende que también son susceptibles a propagación bacteriémica. Las bacterias miembro de un dominio de flora endógena particular pueden, por lo tanto, causar infección en tejidos y órganos en los cuales estas bacterias se propagan. Por consiguiente, un aspecto de la invención involucra el uso de patógenos microbianos endógenos para tratar una IBD que tiene síntomas localizados en un región del tracto gastrointestinal en la cual la bacteria endógena puede propagarse y causar infección. Las columnas de la Tabla 2 enumeran dominios de flora endógena. Las filas de la Tabla 2 enumeran regiones del tracto gastrointestinal en las cuales se puede situar la IBD. Por consiguiente, un aspecto de la invención involucra el uso de patógenos microbianos endógenos para formular composiciones antigénicas, o la selección de formulaciones existentes que tienen los patógenos, para tratar una IBD situada en la región del tracto gastrointestinal en el cual el patógeno se puede propagar para causar una infección. Por consiguiente, en modalidades alternativas, una IBD que es sintomática en la región enumerada en la primera columna de la Tabla 2 puede ser tratada con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos que son específicos para los

patógenos microbianos que son miembros de la flora endógena de uno o más de los dominios de flora endógena enumerados en la primera fila de la Tabla 2 e indicados con una X o una marca de verificación en la columna apropiada.

5

Tabla 2: Patogenicidad de tejido/órgano de flora endógena

Sitio de tejido/órgano	Boca	Estómago	Duodeno/Yeyuno	Íleon	Colon
Oral	x				
Amígdala	x				
Nasofaringe/Seno	x				
Esófago		x			
Estómago		x			
Intestino delgado			x	x	
Colon/Recto					x
Ano					x

10

En concordancia con la información combinada de las Tablas 1 y 2, la IBD se manifiesta en una región particular del tracto gastrointestinal establecida en la columna 1 de la Tabla 2, puede ser tratado con composiciones antigénicas que

comprenden determinantes antigénicos de la especie bacteriana correspondiente de la Tabla 1, de modo que los encabezados de las columnas de la Tabla 2 en efecto se reemplazan por las especies bacterianas de la Tabla 1.

5

En algunas modalidades, los patógenos para su uso en la invención pueden ser patógenos bacterianos exógenos. Por ejemplo, los organismos enumerados en la Tabla 3 pueden usarse como patógenos microbianos para formular composiciones antigénicas, o se pueden seleccionar composiciones antigénicas que tienen esos patógenos, para su uso para tratar una IBD situada en la región del tracto gastrointestinal enumerada con el organismo relevante de la Tabla 3. En algunas modalidades, los determinantes antigénicos de tanto las especies bacterianas endógenas como de las exógenas que se dirigen a un tejido u órgano específico pueden usarse en combinación. Por ejemplo, una composición antigénica derivada o específica de Clostridium difficile puede usarse para tratar una IBD situada en el colon.

10

15

20

Tabla 3 Patógenos humanos bacterianos exógenos y sus sitios de infección en el tracto gastrointestinal

Especies bacterianas	Región del tracto gastrointestinal
-----------------------------	---

Aerobacter spp.	intestino delgado, colon
Bacillus anthracis	oral, intestino delgado, colon, hematológico
Bacillus cereus	colon
otro Bacillus spp.	colon, estómago, intestino delgado
Brucella spp.	intestino delgado, colon
Campylobacter coli	intestino delgado, colon
Campylobacter jejuni	colon
Campylobacter sputorum	intestino delgado, colon
Clostridium bifermentans	intestino delgado, colon, estómago
Clostridium botulinum	colon, intestino delgado
Clostridium difficile	colon
Clostridium indolis	intestino delgado, colon, estómago
Clostridium mangenolii	intestino delgado, colon, estómago
Clostridium perfringens	intestino delgado, colon, estómago
Clostridium sordellii	intestino delgado, colon, estómago

Clostridium sporogenes	intestino delgado, colon, estómago
Clostridium subterminale	intestino delgado, colon, estómago
Edwarsiella tarda	intestino delgado, colon
Francisella tularensis	intestino delgado
Helicobacter pylori	estómago
Leptospirosis spp.	oral
Listeria monocytogenes	intestino delgado, colon
Mycobacterium bovis	colon, intestino delgado
Mycobacterium tuberculosis	intestino delgado, colon
Pediococcus spp.	colon
Plesiomonas shigelloides	intestino delgado, colon
Rickettsia rickettsiae	intestino delgado
Salmonella spp.	estómago, intestino delgado, colon
Shigella boydii	colon
Shigella dysenteriae	colon

Shigella flexneri	colon
Shigella sonnei	colon
otro Spirillum spp.	colon
Streptococcus zooepidemicus	intestino delgado
Treponema pallidum	oral, ano
Tropheryma whipplei	intestino delgado, colon
Vibrio cholerae	colon, intestino delgado
Vibrio fluvialis	intestino delgado, colon
Vibrio furnissii	intestino delgado, colon
Vibrio hollisae	intestino delgado, colon
Vibrio parahaemolytic us	colon, intestino delgado
Yersinia enterocolitica	intestino delgado, colon
Yersinia pseudotubercul osis	intestino delgado, colon

En algunas modalidades, los patógenos para su uso en la invención pueden ser patógenos virales. La Tabla 4 proporciona una lista de ejemplo de patógenos virales junto con los sitios de tejidos y órganos para los cuales cada especie viral se ha reportado que es patógena. Por consiguiente, un aspecto de la invención involucra la utilización de composiciones inmunogénicas que son específicas de los virus nombrados para tratar una IBD situada en la región del tracto gastrointestinal que está identificado junto al nombre del virus en la Tabla 4.

Tabla 4 Patógenos humanos virales y sus sitios de infección

Virus	Región del tracto gastrointestinal
virus de Herpes Simple (1 y 2)	recto, ano
Citomegalovirus	intestino delgado, colon/recto
virus Epstein-Barr	oral
Adenovirus	oral, intestino delgado, colon
Virus del papiloma humano	ano, oral
Orthoreovirus	intestino delgado, colon, oral
Coltivirus	oral
Rotavirus	intestino delgado, colon
Alphavirus	intestino delgado, colon

Coronavirus	oral, intestino delgado, colon
Torovirus	intestino delgado, colon
Virus de parainfluenza	oral
Virus sincitial respiratorio	oral
Metapneumovirus humano	oral, intestino delgado, colon
Virus de estomatitis vesicular	oral, intestino delgado, colon
Virus de la rabia	oral
Virus de la influenza	oral
Hantavirus	oral
Virus Machupo	intestino delgado, colon
Virus Junín	intestino delgado, colon
Poliovirus	intestino delgado, colon
Virus de Cocksackie	intestino delgado, colon
Echovirus	oral, intestino delgado, colon
Virus de hepatitis A	intestino delgado, colon
Rhinovirus	oral
Norovirus y otros Calicivirus	intestino delgado, colon
Astrovirus	intestino delgado, colon
Picobirnavirus	intestino delgado, colon

Virus de hepatitis E	intestino delgado, colon
----------------------	--------------------------

La información acumulativa de las Tablas 1 a 4 proporciona una identificación extensa de los patógenos que pueden usarse en la formulación de composiciones antigénicas de la invención, junto con una identificación de la región del tracto gastrointestinal en la cual estos organismos son patógenos y por consiguiente identifica la región del tracto gastrointestinal en la cual se sitúa una IBD que puede ser tratada con una formulación antigénica de la invención.

En algunas modalidades, el patógeno seleccionado para su uso en composiciones antigénicas de la invención puede ser uno que es la causa común de infección aguda en la región del tracto gastrointestinal en la cual la IBD a tratar está situada. La Tabla 5 identifica patógenos bacterianos y virales de este tipo, junto con la región del tracto gastrointestinal en la cual comúnmente causan infección. Por consiguiente, en modalidades seleccionadas, una IBD que se ubica en una región del tracto gastrointestinal identificada en la primera columna de la Tabla 5 puede ser tratada con una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos para uno o más organismos patógenos enumerados en la segunda columna de la Tabla 5.

Tabla 5: Causas comunes de infección aguda (bacterias y virus) para regiones seleccionadas del tracto gastrointestinal

Regiones seleccionadas del tracto gastrointestinal	Patógenos bacterianos o virales comunes
Oral	Prevotella melaninogenicus, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans, Actinomyces spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp. y otros anaerobios orales
	herpes simple, virus de coxsackie, Epstein-Barr
Estómago	Streptococcus pyogenes, Helicobacter pylori
	citomegalovirus, herpes simple, Epstein-Barr, rotavirus, norovirus, adenovirus
Intestino delgado	Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri
	adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus, citomegalovirus
Colon/Recto	Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri

	adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus, citomegalovirus
Ano	Streptococcus pyogenes, Bacteroides spp., Fusobacterium spp., estreptococos anaerobios, Clostridium spp., E. coli, Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Treponema pallidum
	herpes simple

Los organismos específicos que comúnmente causan infección en una región específica del tracto gastrointestinal pueden variar según la ubicación geográfica.

5 La Tabla 5 no es, por lo tanto, una lista exhaustiva de los patógenos comunes para todas las ubicaciones geográficas y grupos poblacionales. Se entiende que un microbiologista clínico experto en la técnica puede determinar las especies patógenas comunes en un área geográfica o grupo poblacional

10 particulares para una región específica del tracto gastrointestinal, de conformidad con la invención.

Los seres humanos son hospedadores de un amplio rango de parásitos gastrointestinales, incluyendo varios

15 protozoarios y helmintos, los cuales a efectos de la presente invención constituyen patógenos del tracto gastrointestinal (Schafer, T.W., Skopic, A. Parasites of the small intestine. Curr Gastroenterol Reports 2006;8:312-20; Jernigan, J.,

Guerrant, R.L., Pearson, R.D. Parasitic infections of the small intestine. Gut 1994;35:289-93; Gastrointestinal and liver disease de Sleisenger y Fordtran. 8ª ed. 2006; García, L.S. Diagnostic medical parasitology. 5ª ed. 2007). Las composiciones de la invención pueden, por consiguiente, incluir componentes antigénicos de varios protozoarios, incluyendo por ejemplo: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium hominus*, *Isospora belli*, la especie *Sarcocystis*, corpúsculos similares a *Coccidiasina* (especie *Cyclospora*), *Enterocytozoon bieneusi*, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Dientameoba fragilis*, *Blastocystis hominus*, *Cyclospora cayetanensis*, Microsporidia, *Trypanosoma cruzi*, *Chilomastix mesnili*, *Pentatrichomonas hominis*, *Balantidium coli*. De manera similar, las composiciones de la invención pueden incluir componentes antigénicos de varios helmintos, incluyendo por ejemplo: Céstodos (gusanos acintados), *Taenia saginata*, *Taenia solium*, la especie *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*, *Dipylidium caninum*, Nemátodos (gusanos redondos), *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma caninum*, *Tichuris trichiura*, *Capillaria philippinensis*, la especie *Trichostrongylus*, la especie *Trichinella*, *Necator americanus*, *Anisakis* y especies relacionadas, *Angiostrongylus*

costaricensis, *Enterobius vermicularis*, Tremátodos (duelas),
Fasciolopsis buski, la especie *Heterophyes*, la especie
Echinostoma, *Clonorchis sinensis*, la especie *Opisthorchis*, la
especie *Fasciola*, *Metagonimus yokogawi*, *Schistosoma mansoni*,
5 *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma*
intercalatum, la especie *Echinostoma* y la especie
Paragonimus.

En modalidades seleccionadas, la invención involucra
10 pasos diagnósticos para analizar la exposición previa de un
paciente a un organismo. Por ejemplo, los pasos diagnósticos
pueden incluir tomar una historia médica de exposición a
patógenos seleccionados, y/o evaluar la respuesta inmunitaria
de un paciente a un patógeno seleccionado. Por ejemplo, una
15 prueba de serología puede llevarse a cabo para detectar
anticuerpos de patógenos seleccionados en el suero de un
paciente. En conexión con este aspecto de la invención, los
determinantes antigénicos de un patógeno seleccionado se
pueden elegir para su uso en una composición inmunogénica en
20 un paciente seleccionado, basado en una indicación
diagnóstica de que el paciente ha tenido una o más
exposiciones previas al patógeno, por ejemplo por medio de la
presencia de anticuerpos de los determinantes antigénicos de
ese patógeno en el suero del paciente.

En modalidades seleccionadas adicionales, la invención involucra pasos diagnósticos para evaluar una respuesta inmunológica de un paciente al tratamiento con una composición inmunogénica seleccionada. Por ejemplo, los pasos

5 diagnósticos pueden incluir evaluar una respuesta inmunitaria de un paciente a los determinantes antigénicos de esa composición inmunogénica, por ejemplo usando una prueba serológica para detectar anticuerpos de esos determinantes antigénicos. En conexión con este aspecto de la invención, se

10 puede continuar un tratamiento con una composición inmunogénica seleccionada si la evaluación indica que hay una respuesta inmunológica activa a los determinantes antigénicos de esa composición, y el tratamiento con vacuna puede ser discontinuado, y puede iniciarse un tratamiento alternativo

15 con una composición inmunogénica diferente, si la evaluación indica que no hay una respuesta inmunológica suficientemente activa a los determinantes de la composición inmunogénica.

Aunque varias modalidades de la invención se divulgan

20 en la presente, se pueden hacer muchas adaptaciones y modificaciones dentro del alcance de la invención de conformidad con el conocimiento general común de los expertos en esta técnica. Dichas modificaciones incluyen la sustitución de equivalentes conocidos para cualquier aspecto

25 de la invención para lograr el mismo resultado de una manera

sustancialmente igual. Los rangos de números incluyen los números que se emplean para indicar el rango. La palabra "comprender" se usa en la presente como un término abierto, sustancialmente equivalente a la frase "incluir, de modo no taxativo", y la palabra "comprende" tiene un significado similar. Tal como se usa en la presente, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto claramente lo indique de otra manera. Por lo tanto, la referencia a "una cosa" incluye más de una de dicha cosa. La cita de referencias en la presente no constituye una admisión de que tales referencias sean técnica previa de la presente invención. Todos los documentos de prioridad y todas las publicaciones y referencias, incluyendo de modo no taxativo, las patentes y solicitudes de patente, citadas en la presente memoria descriptiva e incorporadas a la presente mediante esta referencia como si cada publicación individual se hubiera indicado específica e individualmente como incorporada mediante esta referencia a la presente y como si estuviera establecida por completo en la presente. La invención incluye todas las modalidades y variaciones de manera sustancial como se describe anteriormente y con referencia a los ejemplos y figuras.

En algunas modalidades, la invención excluye pasos que involucran tratamiento médico o quirúrgico.

Los siguientes ejemplos ilustran modalidades de la invención.

5 **EJEMPLO 1: Estudios clínicos**

Composiciones bacterianas

Se usaron cinco composiciones bacterianas inactivadas para tratar una amplia variedad de tipos y etapas de cáncer en estudios ciegos de la siguiente manera:

10 1. Bayer Corporation MRV™ "Bayer MRV" (Hollister-Steir Laboratories, Spokane, WA, EUA), que contiene las siguientes especies bacterianas:

15 Organismos por ml

<i>Staphylococcus aureus</i>	1200 millones
<i>Streptococos viridans</i> y no hemolítico	200 millones
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	150 millones
<i>Moraxella (Neisseria) catarrhalis</i>	150 millones
20 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	150 millones
<i>Haemophilus influenzae</i>	150 millones

Esta vacuna se produjo para las siguientes indicaciones: rinitis, asma infecciosa, sinusitis crónica, 25 poliposis nasal y otitis media serosa crónica. El tratamiento

para el cáncer no se indicó como un uso deseado para esta vacuna. La vacuna también incluyó los siguientes ingredientes: 0.4 % de fenol, 0.9 % de NaCl, trazas de infusión cerebro-corazón (carne vacuna), peptonas, extracto de levadura, agar, sangre de oveja, dextrosa y fosfatos de sodio.

2. Stallergenes MRV "Stallergenes MRV" (Laboratories des Stallergenes, S.A., Fresnes, Francia), que contiene lo siguiente:

<u>Organismos por ml</u>		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	600 millones
	<i>Staphylococcus albus</i>	600 millones
15	Estreptococos no hemolíticos	200 millones
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	150 millones
	<i>Moraxella (Neisseria) catarrhalis</i>	150 millones
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	150 millones
	<i>Haemophilus influenzae</i>	150 millones

Esta vacuna se produjo para las mismas indicaciones que la vacuna MRV, es decir, infecciones recurrentes del tracto respiratorio y cáncer listado como contraindicación.

Tal como se establece más adelante, sorpresivamente, se encontró que estas vacunas MRV, que contienen muchos patógenos pulmonares comunes, eran eficaces para el tratamiento del cáncer de pulmón.

5

3. Polyvaccinum Forte (PVF; Biomed S.A., Krakow, Polonia), que contiene lo siguiente:

Organismos por ml

10	<i>Staphylococcus aureus</i>	500 millones
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	500 millones
	<i>Escherichia coli</i>	200 millones
	<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	200 millones
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	100 millones
15	<i>Streptococcus salivarius</i> (<i>Streptococcus viridans</i>)	100 millones
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100 millones
	<i>Moraxella</i> (<i>Neisseria</i>) <i>catarrhalis</i>	100 millones
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100 millones
	<i>Haemophilus influenzae</i>	100 millones

20

Esta vacuna se produjo para afecciones inflamatorias crónicas y recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior y tracto genitourinario, que incluyen rinofaringitis, laringitis recurrente, traqueitis, 25 bronquitis, otitis media, neuralgia crónica y recurrente del

trigémino y nervio occipital, isquialgia, plexitis braquial, neuralgia intercostal, cistouretritis crónica, vaginitis, adnexitis e inflamación del endometrio. El tratamiento para el cáncer no se indicó como un uso deseado para esta vacuna.

5

Cabe destacar, a pesar de que la concentración total de bacteria en PVF es idéntica a la de MRV (Bayer and Stallergenes), que los pacientes típicamente demostraron una respuesta inmunitaria inflamatoria visible a la inyección subcutánea de la composición de PVF a una dosis mucho menor que la dosis usual requerida para lograr una respuesta cutánea similar con la composición de MRV, lo que indica que era probable que la reacción inmunitaria le ocurriera a uno de los componentes novedosos de la vacuna Polyvaccinum Forte, tal como *E. coli*. Tal como se establece más adelante, sorprendentemente, se encontró que PVF, que contiene *E. coli*, un patógeno común del colon, abdomen, riñón, ovarios, peritoneo, hígado y páncreas, es eficaz para el tratamiento de cánceres en el colon, ganglios linfáticos abdominales, riñón, ovario, peritoneo, hígado y páncreas.

10

15

20

4. Staphage Lysate (Delmont Laboratories Inc., Swarthmore, PA, EUA), que contiene lo siguiente:

25

Staphylococcus aureus

Tal como se establece más adelante, sorpresivamente, se encontró que Staphage Lysate, que contiene *Staphylococcus aureus* un patógeno común de las mamas y huesos, era eficaz para el tratamiento del cáncer de mama y huesos.

Administración de MRV, Staphage Lysate y PVF

Las composiciones bacterianas (vacunas) consistieron en una suspensión de células bacterianas inactivadas y por ende, las suspensiones se agitaron ligeramente antes de usar para asegurar una distribución uniforme antes de retirar la dosis del recipiente y se administraron por vía subcutánea tres veces a la semana los días lunes, miércoles y viernes. A los pacientes se les aconsejó que continuaran el tratamiento durante al menos 6 meses. La dosis de vacuna requerida se determinó según la capacidad de la reacción inmunitaria a la vacuna. Se comenzó con una dosis muy baja (0.05cc), que aumentó gradualmente (0.01-0.02cc por vez) hasta lograr una reacción inmunitaria adecuada. Esta reacción local retardada en el sitio de la inyección apareció dentro de las 2 - 48 horas a partir de la inyección y duró aproximadamente 72 horas o más. El objetivo era lograr parches redondos de una o dos pulgadas de diámetro cada uno de color rosado/rojo en el sitio de la inyección, lo que indica estimulación inmunitaria adecuada. Una vez lograda esta reacción, la dosis se mantuvo

al nivel requerido para lograr esta reacción. Si la reacción era significativamente menor que dos pulgadas (por ej., media pulgada) la dosis aumentaba, si era significativamente mayor que dos pulgadas (por ej., tres pulgadas), la dosis disminuía. Esta reacción inmunitaria local generalmente ocurre dentro de las primeras 24 horas a partir de la inyección. Se les pidió a los pacientes que revisaran si tenían esta reacción, y en caso de tenerla, que la midieran o marcaran. La dosis de mantenimiento requerida para lograr una reacción inmunitaria adecuada varía considerablemente, según la respuesta inmunitaria de los individuos - tan poco como 0.001cc para algunas personas y tanto como 2cc para otras. La vacuna debe almacenarse en un refrigerador (2° a 8 °C). El sitio de inyección usual es la parte superior del brazo, los muslos o el abdomen. El sitio exacto de cada inyección varió de modo que no se dio en sitios donde aún había color rosado/rojo. Una contraindicación conocida de las vacunas es la hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna.

Una quinta vacuna, una vacuna oral polimicrobiana, se usó en aspectos alternativos de la invención, de la siguiente manera:

5. Respivax, producido por BB-NCIPD Ltd (Bulgaria).
Esta vacuna oral contenía las siguientes especies bacterianas inactivadas y liofilizadas:

5		<u>Organismos por ml</u>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25 millones
	<i>Neisseria catarrhalis</i>	25 millones
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	25 millones
	<i>Haemophilus influenzae</i>	25 millones
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	25 millones
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25 millones

Administración de Respivax

15 La vacuna oral Respivax se produjo para el tratamiento de infección respiratoria crónica y contiene muchos de los patógenos del tracto respiratorio más comunes, que incluyen varias de las causas más comunes de infección pulmonar. Los pacientes se trataron con una dosis de un comprimido de 50 mg

20 por día, proporcionando el equivalente de 1.25×10^9 células de cada especie por dosis. A los pacientes se les prescribió la dosis anterior durante un período continuo de al menos 6 meses.

Tal como se establece más adelante, sorpresivamente, se encontró que la vacuna oral Respivax, que contiene muchos patógenos pulmonares comunes, era eficaz para el tratamiento del cáncer de pulmón.

5

EJEMPLO 1A: Cáncer de pulmón

Esta sección se refiere al cáncer primario de pulmón o metástasis al pulmón, tratados con patógenos microbianos del pulmón, tales como flora bacteriana respiratoria endógena.

10

Los pacientes calificaban para el estudio de cáncer de pulmón si inicialmente se les diagnosticaba cáncer de pulmón en etapa 3B o 4 (inoperable). Las etapas del cáncer de pulmón se realizaron usando métodos estándar como por ejemplo descritos en AJCC: Cancer Staging Handbook (sexta edición) 2002; Springer-Verlag Nueva York: Editores: Fredrick Greene, David Page e Irvin Fleming, o en International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumors (sexta edición) 2002; Wiley-Liss Ginebra Suiza: Editores: L.H. Sobin y C.H. Wittekind. Por ejemplo, los cánceres de pulmón pueden clasificarse de la siguiente manera:

15
20

Clasificación patológica y clínica de pulmón TNM

T TUMOR PRIMARIO

- TX El tumor primario no puede evaluarse o probarse por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizarse por imagenología o broncoscopía
- Tis Carcinoma in situ
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- T1 Tumor de 3 cm o menor en su mayor dimensión, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (es decir, no en el bronquio principal)
- T2 Tumor con cualquiera de las siguientes características de tamaño o alcance: Más de 3 cm en su mayor dimensión. Implica los bronquios principales, 2 cm o más distal de la carina. Invade la pleura visceral. Asociado a atelectasis o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero no implica el pulmón entero
- T3 Tumor de cualquier tamaño que invade directamente uno de los siguientes: pared torácica (que incluye tumores de sulcus superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal menor de 2 cm distal de la carina

pero sin involucramiento de la carina; o atelectasis asociada o neumonitis obstructiva del pulmón entero

- T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o tumor con una efusión pericárdica o pleural maligna; o con uno o más nódulos tumorales separados dentro del lóbulo del tumor primario ipsilateral del pulmón

N GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

- NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0 Sin metástasis de los ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos hiliares ipsilaterales y/o peribronquiales y ganglios intrapulmonares, que incluyen implicancia por extensión directa
- N2 Metástasis en uno o más ganglios linfáticos ipsilaterales subcarinales y/o mediastinales
- N3 Metástasis en uno o más ganglios linfáticos mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, ipsilaterales o escalenos contralaterales o supraclaviculares.

M METÁSTASIS DISTANTE

- MX La metástasis distante no puede ser evaluada
- M0 Sin metástasis distante
- M1 Metástasis distante; incluye nódulos de tumor
separados en el lóbulo de tumor no primario
(ipsilateral o contralateral)

Agrupamiento por etapas de subconjuntos TNM:

Carcinoma	TX	N0	M0
oculto			
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa IA	T1	N0	M0
Etapa IB	T2	N0	M0
Etapa IIA	T1	N1	M0
Etapa IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Etapa IIIB	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier	M0
		N	
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier	M1

Los cuadros con códigos diagnósticos 162.9 (cáncer de pulmón) y 197 (cáncer metastásico) se recogieron manualmente y electrónicamente. Se recogió información sobre estos
5 pacientes tales como fecha del diagnóstico, fecha de fallecimiento y etapa del cáncer. Los cuadros de los pacientes se revisaron para confirmar la fecha del diagnóstico y etapa del cáncer. Se excluyeron pacientes del análisis por las siguientes razones: 1) etapa incorrecta; 2)
10 datos faltantes; 3) sin cuadro o; 4) el cuadro no llegó a tiempo para los análisis de datos. Se excluyeron 20 pacientes del estudio debido a que sus cuadros no habían llegado aún o no había información suficiente, de los cuales 6 eran usuarios de MRV. El grupo de estudio incluye 108 pacientes en
15 total: 50 que se dieron la vacuna MRV y 58 que no se dieron la vacuna MRV.

La comparación de supervivencia de pacientes inicialmente diagnosticados con cáncer de pulmón en etapas 3B
20 y 4 que se dieron la MRV con pacientes que no se dieron la MRV y con datos de supervivencia estándar SEER para pacientes inicialmente diagnosticados con cáncer de pulmón en etapas 3B y 4 (Figura 1) fue la siguiente:

	SEER	sin MRV	MRV
supervivencia media:	5 meses	10.5 meses	12.5 meses
supervivencia a 1 año:	25 %	45 %	58 %
supervivencia a 3 años:	5 %	3 %	20 %
5 supervivencia a 5 años:	3 %	0 %	10 %

Una comparación de supervivencia (tal como la anterior), que incluye únicamente pacientes que se dieron la MRV durante al menos 2 meses (Figura 2) es la siguiente:

10

supervivencia media:	16.5 meses
supervivencia a 1 año:	70 %
supervivencia a 3 años:	27 %
supervivencia a 5 años:	15 %

15

20

La supervivencia media y la supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años, fue sustancialmente mejor en el grupo tratado con MRV (que contenía bacteria que causa normalmente infección en el pulmón), prueba de la eficacia de esta vacuna para el tratamiento del cáncer de pulmón. Los pacientes tratados con la vacuna MRV durante más de 2 meses tuvieron mayores tasas de supervivencia, más prueba de la eficacia de esta vacuna para el tratamiento del cáncer de pulmón.

Se llevó a cabo un análisis alternativo con datos que incluían una población de pacientes que no tenían disponible la composición de MRV, para abordar un posible sesgo percibido causado por pacientes más enfermos más propensos a elegir el tratamiento novedoso (con MRV) y pacientes más sanos potencialmente menos propensos a usar composiciones antigénicas de la invención. La comparación de supervivencia de pacientes tratados con MRV que tuvieron acceso a la composición de MRV (designados "Pulmón 1") con supervivencia de pacientes no tratados con MRV que no tuvieron acceso a la composición de MRV (designados "Pulmón 2") elimina algo de este sesgo de selección, proporcionando una ilustración más clara y precisa del beneficio del tratamiento con MRV, tal como se ilustra en la Figura 3.

15

En algunas modalidades, se han obtenido particularmente sorprendentes beneficios clínicos con composiciones bacterianas antigénicas usadas en repetidas inyecciones frecuentes (es decir, tres veces por semana) durante un período prolongado de tiempo - tal como al menos 2, 3, 4, 5, 6 o 12 meses, o 2, 3, 4 o 5 años (en el contexto de cáncer avanzado, tal como cáncer de pulmón inoperable, los períodos más prolongados pueden ser más beneficiosos). Tratamientos de este tipo pueden llevarse a cabo de modo de proporcionar estimulación inmunológica prolongada y sostenida. Cuando el

25

análisis anterior se restringe a pacientes tratados con MRV durante un mínimo de 2 meses, la ventaja de supervivencia del tratamiento con MRV se ilustra aun más claramente en la Figura 4.

5

Tal como se ilustra en la Figura 4, la supervivencia de un año de pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B o 4 tratados con MRV durante al menos dos meses fue del 70 %, en comparación con solo el 48 % para el grupo Pulmón 2 no tratado con MRV y 23 % para el grupo de base de datos SEER. La supervivencia de 3 años del grupo tratado con MRV fue superior a 4 veces que los pacientes no tratados con MRV y el registro SEER. Nadie del grupo no tratado con MRV del estudio Pulmón 2 sobrevivió los 5 años, mientras que el 15 % de los

10

15

20

los resultados anteriores son extremadamente sorprendentes y alentadores.

Cuando el análisis de los datos del paciente se restringe a pacientes tratados con MRV durante al menos 6 meses, la curva de supervivencia es verdaderamente

25

extraordinaria, tal como se ilustra en la Figura 5. Más del 60 % de pacientes sobrevivieron los 3 años, más de 10 veces la supervivencia en el grupo no tratado con MRV y el registro SEER. El 36 % (5 de 14 pacientes) de pacientes tratados con MRV durante al menos 6 meses sobrevivieron los 5 años luego del diagnóstico, en comparación con solo el 3 % de la base de datos SEER y 0 % del grupo no tratado con MRV. Estos resultados extraordinarios, en el contexto de un diagnóstico de cáncer que se considera terminal, son extremadamente prometedores y sorprendentes. Por consiguiente, en algunas modalidades, los cánceres, tales como cánceres avanzados, tales como un cáncer de pulmón inoperable, pueden tratarse durante una duración de dosificación de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años o tiempo indefinido.

Restringir los análisis a estos pacientes tratados con MRV durante un período mínimo de tiempo (por ej., 6 meses) introduce un sesgo a favor del grupo tratado con MRV, debido a que los pacientes tratados con MRV que sobrevivieron durante un período de tiempo más corto que ese se excluyeron del grupo (que incluyen los que murieron antes de poder completar 6 meses de tratamiento). Un análisis estadístico detallado de este sesgo, con exclusión compensatoria de sobrevivientes de corto plazo en ambos grupos de SEER y no

tratados con MRV, demuestra que este sesgo cumplió una función muy menor en la ventaja de supervivencia realmente notable de pacientes tratados con MRV durante al menos 6 meses.

5

En la etapa 3B del cáncer de pulmón, el cáncer solo afecta los pulmones, y por ende, puede estimularse una respuesta al tratamiento anti-cáncer específica, de acuerdo con varios aspectos de la invención, por una vacuna, tal como MRV, que comprende patógenos pulmonares. En el cáncer de pulmón en etapa 4, el cáncer hizo metástasis a órganos distantes no susceptibles de estimulación específica mediante patógenos pulmonares de acuerdo con métodos de la invención. Por lo tanto, de acuerdo con algunas modalidades, pueden seleccionarse pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B para el tratamiento con vacuna MRV, debido a que todo el cáncer solo afecta los pulmones y por ende la vacuna MRV se dirigirá a este. Cuando el análisis de los datos del paciente se limita a pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B, la comparación de curvas de supervivencia ilustran aun más claramente el beneficio del tratamiento con MRV. Tal como se ilustra en la Figura 11, la supervivencia de un año de pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B tratados con MRV fue del 76 %, en comparación con solo el 53 % para el grupo Pulmón 2 no tratado con MRV y 23 % para el grupo de base de

20

25

237

datos SEER. Una supervivencia de 3 años del grupo tratado con MRV superó en tres veces la de los pacientes no tratados con MRV y en más de seis veces el registro SEER. Ninguno de los grupos no tratados con MRV sobrevivió los 5 años, mientras

5 que el 14 % de los pacientes en etapa 3B tratados con MRV se encontraban vivos 5 años a partir del diagnóstico. En el contexto de una enfermedad tal como un cáncer de pulmón en etapa 3B inoperable que se considera terminal y tiene una tasa normal de supervivencia de 5 años de solo el 5 %

10 (registro SEER), los resultados anteriores son extremadamente sorprendentes y alentadores.

Debido a que algunos pacientes no tuvieron su primera visita en varios meses o incluso un año o dos a partir del

15 diagnóstico, su inclusión en las curvas de supervivencia desvía la curva hacia una supervivencia más prolongada. Para determinar si el sesgo influenciaba la diferencia de las curvas de supervivencia, se analizó la supervivencia a partir de la fecha de la primera visita que excluye este sesgo, tal

20 como se ilustra en la Figura 12. La comparación de las curvas de supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B de la Figura 12 demuestra un beneficio de supervivencia aun mayor del tratamiento con MRV que lo ilustrado en la Figura 11, lo que indica que el beneficio del tratamiento con

25 MRV fue parcialmente encubierto en la Figura 11. Tal como se

ilustra en la Figura 12, la supervivencia de 1 año (a partir de la primera visita) de los pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B tratados con MRV fue del 57 %, en comparación con únicamente el 21 % para pacientes en etapa 3B no tratados con MRV. Mientras que ningún paciente con cáncer de pulmón en etapa 3B tratado con MRV sobrevivió los 3 años, la supervivencia de 3 años de pacientes en etapa 3B tratados con MRV fue del 33 % y la supervivencia de 5 años fue del 14 %, un resultado notable e inesperado.

Cuando el análisis se restringió a pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B cuya primera visita fue antes de transcurridos 3 meses a partir del diagnóstico, los beneficios del tratamiento temprano con MRV se ilustran claramente. Tal como se ilustra en la Figura 13, mientras que todos los pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B que tuvieron su primera visita antes de transcurridos 3 meses a partir del diagnóstico murieron antes de que transcurriera 1 año a partir del diagnóstico, 70 % de los pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B tratados con MRV antes de transcurridos 3 meses a partir del diagnóstico sobrevivió 1 año, el 40 % sobrevivió 3 años y el 20 % sobrevivió 5 años, un beneficio de supervivencia verdaderamente notable del tratamiento temprano con MRV.

Un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres de pulmón primarios o metástasis al pulmón con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son patógenos pulmonares, tales como patógenos pulmonares exógenos o patógenos que son miembros de la flora endógena del sistema respiratorio. Por ejemplo, los determinantes antigénicos de las especies de flora endógena del sistema respiratorio bacteriano que más frecuentemente causan infección en el pulmón (véase Tabla 5) pueden usarse para tratar cánceres primarios y metastásicos situados en el pulmón: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*. De modo similar, pueden seleccionarse patógenos pulmonares virales comunes de la Tabla 5 para usar en algunas modalidades. De modo alternativo, puede seleccionarse una lista más exhaustiva de patógenos pulmonares endógenos de la Tabla 1, en función de la información de patogenicidad proporcionada en la Tabla 2. En otras modalidades alternativas, pueden usarse patógenos pulmonares virales enumerados en la Tabla 4. Y en otra modalidades alternativas, pueden usarse patógenos pulmonares bacterianos exógenos de la Tabla 3 para formular composiciones antigénicas de la invención, es decir, que se seleccionan del grupo que consiste en: *Achromobacter* spp., *Actinomadura* spp.,

Alcaligenes spp., Anaplasma spp., *Bacillus anthracis*, otro
Bacillus spp., *Balneatrix* spp., *Bartonella henselae*,
Bergeyella zoohelcum, *Bordetella holmesii*, *Bordetella*
parapertussis, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*,
5 *Borrelia recurrentis*, *Brucella* spp., *Burkholderia gladioli*,
Burkholderia mallei, *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter*
fetus, *Capnoctyophaga canimorsus*, *Capnoctyophaga cynodegmi*,
Chlamydia pneumoniae, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydophila*
pneumoniae, *Chromobacterium violaceum*, *Chlamydophila*
10 *psittaci*, *Chryseobacterium* spp., *Corynebacterium*
pseudotuberculosis, *Coxiella burnetii*, *Francisella*
tularensis, *Gordonia* spp., *Legionella* spp., *Leptospira*
spp., *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*,
Mycobacterium tuberculosis, otro *Mycobacterium* spp., *Nocardia*
15 spp., *Orientia tsutsugamushi*, *Pandora* spp., *Pseudomonas*
aeruginosa, otro *Pseudomonas* spp., *Rhodococcus* spp.,
Rickettsia conorii, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia*
rickettsiae, *Rickettsia typhi*.

20 Por ejemplo, debido a que las composiciones de MRV
contienen varios de los patógenos pulmonares más comunes,
estas vacunas pueden usarse para tratar cáncer de pulmón
primario o metástasis de pulmón, tal como se ilustra en los
datos cumulativos aquí presentados, y en una cantidad de los
25 casos clínicos. De acuerdo con los resultados anteriores, un

aspecto de la invención implica el tratamiento del cáncer de pulmón primario y metástasis al pulmón con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son patógenos en el pulmón, tales como patógenos pulmonares exógenos o patógenos que son miembros de la flora endógena del tracto respiratorio. En modalidades seleccionadas, pueden usarse determinantes antigénicos de los patógenos pulmonares comunes para tratar cánceres primarios y metastásicos situados en el pulmón, por ejemplo, determinantes antigénicos de una o más de las siguientes especies bacterianas o tipos virales: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* o *Haemophilus influenza*, virus de la influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio y virus parainfluenza. En otras modalidades seleccionadas, los determinantes antigénicos de *Streptococcus pneumoniae*, la causa más común de infección pulmonar bacteriana, pueden usarse solos o con otros de los patógenos más comunes de pulmón para tratar cáncer de pulmón.

20

El cáncer de pulmón primario también puede surgir del tejido bronquial y por ende, en algunas modalidades, las composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan infección bronquial pueden usarse para tratar pacientes con

25

cáncer situado en el tejido bronquial, que incluyen, por ejemplo, las siguientes causas comunes de infección bronquial: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, virus de la influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano o virus de coxsackie. El cáncer de pulmón (o metástasis de pulmón) ubicado en ambos pulmones y tejido bronquial puede tratarse con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan infección pulmonar y bronquial (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y *Mycoplasma pneumoniae* son todos patógenos pulmonares y bronquiales comunes) o de manera alternativa, con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan infección pulmonar y determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan infección bronquial.

EJEMPLO 1B: Cáncer de mama con metástasis a los huesos o pulmón

La causa más común de infección en la mama e infección en los huesos es *Staphylococcus aureus*. Por ende, en un aspecto de la invención, puede usarse una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos de *S.*

aureus para tratar el cáncer de mama con metástasis a los huesos. El notable caso de la Paciente R (PtR), tratada con una vacuna de *Staphylococcus aureus*, establecido más adelante en los Casos clínicos, ilustra la eficacia de este enfoque para tratar cáncer de mama con metástasis a los huesos. Tal como se ilustra en la Figura 6, en una serie acumulada de 52 pacientes, la supervivencia de pacientes con cáncer de mama con metástasis a los huesos y/o pulmón tratados con MRV (n=19), que contiene *Staphylococcus aureus*, fue superior a la supervivencia de pacientes no tratados con la vacuna MRV (n=33):

	% de supervivencia de pacientes tratados con MRV	% de supervivencia de pacientes no tratados con MRV
10 meses	95 %	76 %
20 meses	74 %	61 %
5 años	26 %	18 %

15

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cáncer primario de

mama o metástasis a la mama con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de microbios que se sabe causan infección en la mama, y tratamiento de cáncer primario del hueso o metástasis a los huesos con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de especies bacterianas o virus que se sabe causan infección en los huesos. En modalidades seleccionadas, una vacuna que comprende determinantes antigénicos de *Staphylococcus aureus*, la causa más común de infección en la mama y hueso, puede usarse sola o en combinación con otros de los patógenos más comunes de la mama para tratar cáncer de mama, o solo o en combinación con otros de los patógenos más comunes de hueso para tratar cáncer de hueso.

15 **EJEMPLO 1C: Metástasis a los huesos**

Uno de los sitios más comunes de metástasis en pacientes con cáncer de próstata es el hueso. En un aspecto de la invención, la composición de MRV, que contiene determinantes antigénicos de *S. aureus*, la causa más común de infección en los huesos, puede usarse para el tratamiento de metástasis a los huesos, por ejemplo en pacientes que tienen o tuvieron un cáncer primario de próstata. El gráfico de la Figura 7 es una comparación de la supervivencia de una serie cumulativa de pacientes con cáncer de próstata metastásico que se sometieron a cirugía o radiación para destruir su

glándula prostática (y así, el tumor primario) y que presentaban cáncer detectable limitado a metástasis en los huesos. Tal como se ilustra, la supervivencia de pacientes tratados con MRV (n=4) es sustancialmente superior que la de 5 pacientes no tratados con MRV (n=7):

	% de supervivencia de tratados con MRV	% de supervivencia de pacientes no tratados con MRV
2 años	100 %	57 %
3 años	75 %	43 %
5 años	50 %	0 %

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres 10 primarios de hueso o metástasis a los huesos con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan infección en los huesos, tales como patógenos óseos exógenos o patógenos que son miembros de la flora endógena de la piel, 15 boca o colon. Por ejemplo, en modalidades seleccionadas, pueden usarse determinantes antigénicos de una o más de las siguientes especies microbianas de la lista de patógenos óseos comunes para tratar cánceres primarios y metastásicos situados en los huesos: *Staphylococcus aureus*, estafilococos

coagulasa negativos, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, otros streptococci spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., parvovirus B19, rubeola, hepatitis B. En otras modalidades seleccionadas, *Staphylococcus aureus*, la causa más frecuente de infección en los huesos, puede usarse solo o en combinación con otros de los patógenos más comunes de los huesos para tratar cáncer de hueso.

10

EJEMPLO 1D: Cáncer situado en el colon

Se ha demostrado que el tratamiento con la composición de PVF mejora la supervivencia de pacientes con cáncer de colon (véase la Figura 8), tal como lo ilustra una comparación de los siguientes cuatro grupos de pacientes con cáncer de colon:

15

20

- Pacientes con cáncer de colon en etapa 4 tratados con MRV.
- Pacientes con cáncer de colon en etapa 4 no tratados con una vacuna.
- Pacientes con cáncer de colon en etapa 4 tratados con la vacuna PVF.
- Pacientes con cáncer de colon en etapa 4 de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results).

Este ejemplo ilustra que pacientes con cáncer de colon tratados con PVF, que contiene *E. coli* la causa más común de infección bacteriana del colon, tiene supervivencia sustancialmente mejorada.

5

Los pacientes calificaban para los primeros dos grupos de este estudio si tenían cáncer de colon en etapa 4 . Se excluyeron pacientes de este análisis por las siguientes razones:

10

- diagnóstico incorrecto
- etapa incorrecta
- datos esenciales faltantes (por ej., fecha de defunción)
- sin cuadro

15

- el cuadro no llegó a tiempo para los análisis de datos

20

El grupo de pacientes incluyó un total de 136 pacientes con cáncer de colon en etapa 4: 15 que se dieron la vacuna PVF, 56 que se dieron la vacuna MRV y 65 que no se dieron ninguna vacuna. Los resultados se ilustran en la Figura 8 del siguiente modo:

<u>SEER</u>	<u>sin vacuna</u>	<u>MRV</u>	<u>PVF</u>
-------------	-------------------	------------	------------

	supervivencia	8.4 mo.	15.1 mo.	15.0 mo.	33.6 mo.
	media:				
	a los 10 meses	45 %	69 %	71 %	100 %
	a los 20 meses	24 %	42 %	36 %	67 %
5	a los 30 meses	14 %	29 %	23 %	52 %
	a los 5 años	5 %	6 %	7 %	10 %

La supervivencia media de pacientes con cáncer de colon en etapa 4 tratados con PVF (que contiene *E. coli*, uno de los patógenos colónicos más comunes) fue superior al doble que la de pacientes tratados con MRV (que no contiene patógenos colónicos) o pacientes no tratados con ninguna vacuna, y cuatro veces que la del registro SEER. Todos los 15 pacientes tratados con PVF aún estaban vivos 10 meses a partir del diagnóstico, en comparación con solo el 71 % del grupo tratado con MRV, 69 % del grupo no tratado con ninguna vacuna y solo 45 % del registro SEER. La supervivencia a los 30 meses del grupo tratado con PVF duplicó la del grupo tratado con MRV y el grupo no tratado con ninguna vacuna y superó en casi 4 veces la del registro SEER.

La prueba de wilcoxon muestra una diferencia en la supervivencia estadísticamente significativa entre pacientes tratados con la vacuna PVF y el grupo tratado con MRV ($p = 0.0246$) y el grupo no tratado con ninguna vacuna ($p =$

0.0433). Esto es extraordinario considerando el pequeño tamaño del grupo tratado con PVF (n = 15), lo que indica efecto terapéutico sustancial. Tal como lo evidencian estos resultados, la composición de PVF, que contiene *E. coli* la causa más frecuente de infección bacteriana del colon, es un tratamiento eficaz para el cáncer de colon.

También se analizó la supervivencia de los pacientes que se presentaron a tratamiento inmunológico de acuerdo con la invención antes de transcurridos 3 meses a partir del diagnóstico (es decir, excluyendo los pacientes sobrevivientes de largo plazo antes de presentarse al tratamiento). Los resultados de este análisis se presentan en la Figura 9. Tal como se ilustra, las curvas de supervivencia 'MRV' y 'Sin vacuna' de la Figura 9 están corridas sustancialmente hacia la izquierda (indicando que un sesgo de selección hacia sobrevivientes 'de largo plazo' puede haber corrido estas curvas hacia la derecha mediante artefactos en la Figura 8), mientras que, notablemente, la curva de PVF de la Figura 9 está en realidad más hacia la derecha que la curva de la Figura 8, lo que indica que el beneficio del tratamiento anterior con PVF (es decir, antes de transcurridos 3 meses a partir del diagnóstico) más que superan cualquier tendencia de sobrevivientes de largo plazo excluida en la Figura 9. Este análisis proporciona evidencia

convinciente de que el beneficio del tratamiento con PVF para la etapa 4 del cáncer de colon puede ser mayor que el ilustrado en la Figura 8, y que cuando más temprano comience el tratamiento con las composiciones de la invención a partir del diagnóstico, mayor será el beneficio.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres de colon con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son patógenos del colon, tales como patógenos que son miembros de la flora endógena del colon o patógenos colónicos exógenos. Por ejemplo, pueden usarse determinantes antigénicos de las siguientes especies microbianas para tratar cánceres primarios y metastásicos situados en el colon: *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella enteriditis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*; adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus o citomegalovirus. Por ejemplo, los cánceres situados en el colon pueden tratarse con la composición de PVF, que contiene *E. coli*, o formulaciones alternativas que incluyen solo determinantes antigénicos de patógenos colónicos. En modalidades seleccionadas, los determinantes antigénicos de *E. coli*, la

causa bacteriana más común de infección en el colon, pueden usarse solos o con determinantes antigénicos de otros patógenos comunes de colon para tratar cáncer de colon.

5 **EJEMPLO 1E: Uso de Respivax, una vacuna oral para tratar cáncer de pulmón**

La vacuna oral Respivax se administró tal como se describe anteriormente, con una dosis de un comprimido de 50 mg por día, proporcionando el equivalente de 1.25×10^9 células de cada especie por dosis. A los pacientes se les aconsejó que continuaran con la dosis anterior durante al menos 6 meses.

Tal como se ilustra en la Figura 10, la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B tratados con los antígenos orales Respivax fue sustancialmente superior que la de pacientes no tratados con la composición antigénica. La supervivencia media fue 37 meses para los pacientes tratados con Respivax, en comparación con solo 20 meses para los pacientes no tratados con una vacuna de composición antigénica. El 40 % de los pacientes tratados con Respivax sobrevivieron 5 años a partir del diagnóstico, mientras que ningún paciente no tratado sobrevivió más de 2 años.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cáncer primario de pulmón o metástasis al pulmón con administración oral de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que comúnmente causan infección pulmonar.

EJEMPLO 2: Casos clínicos

Estos casos clínicos son indicadores de pacientes que componen las poblaciones de pacientes reflejadas en los estudios cumulativos anteriores, así como también ilustran aspectos adicionales de la invención. En particular, los casos clínicos individuales de Pacientes A - N son ilustrativos de resultados sorprendentes en algunos pacientes tratados con antiinflamatorios, mientras que los casos clínicos de Pacientes O - AA son representativos de la población general de pacientes que incluye varios ejemplos de tratamiento con vacunas que fue eficaz en ausencia de terapia antiinflamatoria.

MRV para cáncer de pulmón con o sin antiinflamatorios

Paciente A (PtA): En setiembre del año 0, la PtA desarrolló dolor en la parte superior derecha del pecho con respiración silbante asociada. Estos síntomas persistieron y en enero del año 1, se le tomó una radiografía de tórax que

reveló una gran masa de 7 cm x 8 cm en la parte superior del pulmón derecho. Una aspiración con aguja fina diagnosticó cáncer de pulmón no microcítico. El 27 de enero del año 1, una MRI mostró invasión de las arterias subclavias, haciendo imposible una resección quirúrgica y por ende, a la PtA se le diagnosticó cáncer de pulmón terminal inoperable en etapa 3B. Se sometió a un ciclo corto de radiación paliativa y rechazó la quimioterapia. Se le dijo que tenía cáncer terminal con una expectativa de vida de 3 a 6 meses.

10

El 29 de abril del año 1, la PtA comenzó la terapia con la vacuna MRV tres veces por semana. En esa misma fecha también comenzó el tratamiento con el agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) indometicina 50 mg cuatro veces al día y un régimen de complementos antioxidantes y vitamina D. 18 meses después, en octubre del año 2, el tumor se había reducido notoriamente en tamaño a 3 cm de diámetro y el 19 de mayo del año 5, cuatro años luego de comenzar el tratamiento con el régimen combinado de vacuna MRV, indometicina, vitaminas antioxidantes y vitamina D, solo quedaban residuos de cicatrices. La PtA continuó el tratamiento con esta combinación de vacuna MRV y terapias adyuvantes antiinflamatorias durante más de 4 años hasta que a fines de mayo del año 5, momento en que no hubo más evidencia de residuos de cáncer, a pesar del diagnóstico de cáncer de

15

20

25

pulmón inoperable terminal más de 4 años atrás. Transcurrieron más de 14 años desde el diagnóstico de cáncer de pulmón terminal, y la PtA continua sintiéndose bien y no tiene evidencia de residuos de cáncer.

5

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres de pulmón con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que comúnmente causan infección pulmonar.

10

De acuerdo con los resultados anteriores, otro aspecto de la invención implica la administración de forma repetida de las composiciones inmunogénicas relativamente de forma frecuente durante un período relativamente largo de tiempo.

15

El uso concomitante de agentes antiinflamatorios, tales como antioxidantes, vitamina D e indometicina, junto con terapia con MRV específica, se relacionó con la supervivencia sustancialmente mejorada, que fue superior que la de otros casos similares, donde estas modalidades antiinflamatorias adyuvantes no se usaron junto con las composiciones de la invención. Por ejemplo, al Paciente B, otro caso similar donde no se administraron antiinflamatorios, se le diagnosticó cáncer de pulmón no microcítico en etapa 3B

20

25

255
inoperable, que causó la muerte antes de transcurridos 3 meses a partir del diagnóstico. Estos casos evidencian un efecto sinérgico entre las composiciones antigénicas de la invención y tratamientos antiinflamatorios.

5

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres con la administración de composiciones antigénicas que comprende determinantes antigénicos de patógenos microbianos que son
10 patógenos para el órgano o tejido diana, así como también tratamientos antiinflamatorios adyuvantes para efecto sinérgico.

MRV para cáncer de pulmón con o sin antiinflamatorios

15 Paciente C (PtC): En la primavera del año 0, el PtC comenzó a tener dolor en el área superior derecha de su pecho. Este dolor persistió y el 5 de octubre del año 0 se le tomó una radiografía de tórax que reveló una gran masa de 12 cm x 11 cm que ocupaba virtualmente la totalidad del lóbulo
20 superior derecho. Una aspiración con aguja fina diagnosticó cáncer de pulmón no microcítico poco diferenciado. Se le realizó una toracotomía exploratoria el 7 de diciembre del año 0, que reveló invasión del tumor de la pared del pecho y vena cava superior y por ende, el tumor del PtC era
25 inoperable (es decir, etapa 3B). PtC se sometió a un ciclo

corto de radiación paliativa y rechazó la quimioterapia. Se le dijo que tenía cáncer terminal con una expectativa de vida de 3 a 6 meses. El 27 de enero del año 1, el tumor de rápido crecimiento aumento en tamaño a 14 cm x 11.5 cm.

5 El 9 de febrero del año 1, el PtC comenzó el tratamiento con indometicina 50 mg cuatro veces al día, vitaminas antioxidantes y vitamina D. Tres semanas después, el 1° de marzo del año 1, PtC comenzó el tratamiento con la
10 vacuna MRV tres veces por semana. Para junio del año 1, el PtC se sentía bien y corría 8 km 3-4 veces a la semana. El 4 de junio del año 1, una radiografía de tórax reveló que el tumor se había reducido en tamaño a 11 cm de diámetro. El PtC continuó sintiéndose muy bien, llevando adelante una vida
15 completa y activa y volviendo a trabajar y continuando una actividad física completa. El PtC continuó el tratamiento con una combinación de la vacuna MRV y terapias antiinflamatorias adyuvantes (indometicina, antioxidantes y vitamina D) durante más de 16 meses hasta el 24 de julio del año 2, cuando se
20 discontinuó el tratamiento con indometicina (como resultado de la disminución de la función renal, un posible efecto secundario conocido por el uso a largo plazo de indometicina). 6 meses después, en diciembre del año 2, luego de 22 meses de terapia con la vacuna específica, se
25 discontinuó el tratamiento con MRV (debido a que la MRV dejó

75*

de estar disponible a partir de esa fecha). El PtC continuó sintiéndose bien hasta el 6 de junio del año 6, cuando se le diagnosticó una recurrencia del cáncer en ambos pulmones, que le provocó la muerte el 26 de mayo del año 7, más de 6.5 años
5 luego de ser diagnosticado con cáncer de pulmón terminal y de haberle dicho que tenía 3-6 meses de vida.

En este caso, el uso de agentes antiinflamatorios adyuvantes, que incluyen antioxidantes, vitamina D e
10 indometicina, usados junto con terapia con MRV específica durante más de 16 meses, se relacionó con la supervivencia sustancialmente mejorada ante un diagnóstico que es generalmente fatal antes de transcurrido 1 año, que es superior que el de un caso similar, el Paciente D, en cuyo
15 caso estas modalidades antiinflamatorias adyuvantes no se usaron junto con las composiciones de la invención y un cáncer de pulmón inoperable fue fatal antes de transcurridos 8 meses a partir del diagnóstico. Estos casos evidencian un efecto sinérgico entre las composiciones antigénicas de la
20 invención y tratamientos antiinflamatorios.

PVF para cáncer de colon con metástasis al hígado y pulmón, y sin antiinflamatorios

Paciente E (PtE): Al PtE se le realizó una resección
25 quirúrgica de cáncer de colon el 17 de junio del año 0,

seguida por quimioterapia. El 15 de agosto del año 0 se le diagnosticó cáncer con metástasis al hígado y pulmones en etapa 4, un diagnóstico con pronóstico muy desalentador. El 20 de octubre del año 0, el PtE comenzó el tratamiento con un
5 régimen de antioxidantes y vitamina D, y el 10 de diciembre del año 0, comenzó el tratamiento con la composición de PVF tres veces por semana, que continuó en combinación con los antioxidantes y la vitamina D. En setiembre del año 1, comenzó el tratamiento con CelebrexTM 100 mg dos veces por
10 semana. A pesar del muy desfavorable pronóstico inicial, en el último contacto con el PtE, él aún estaba y se sentía bien, más de 3 años luego del diagnóstico con cáncer de colon metastásico terminal.

15 De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres de colon, hígado y pulmón con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son patógenos en el colon,
20 hígado y pulmón.

Al contrario del PtE, de los 15 pacientes diagnosticados con cáncer de colon en etapa 4 y tratados con PVF, el paciente con la supervivencia más corta, el Paciente
25 F, no fue tratado con antiinflamatorios. Estos casos

proporcionan pruebas contundentes de que las modalidades antiinflamatorias (es decir, CelebrexTM, antioxidantes y vitamina D) junto con terapia PVF específica tiene un efecto sinérgico, contribuyendo a la supervivencia prolongada del PtE, que fue superior a la de casos por lo demás similares donde estas modalidades antiinflamatorias adyuvantes no se usaron junto con las composiciones de la invención.

PVF para cáncer de colon con metástasis al pulmón, con antiinflamatorios

Paciente G (PtG): El PtG desarrolló sangrado rectal en mayo del año 0 y se le diagnosticó cáncer de colon. Se sometió a cirugía, quimioterapia y radiación, pero desarrolló metástasis en sus pulmones (etapa 4 del cáncer) el 16 de agosto del año 1, un diagnóstico terminal con pronóstico desalentador. Comenzó un régimen de vitaminas antioxidantes y vitamina D en junio del año 0 y el 23 de setiembre del año 1 comenzó a tomar el NSAID Celebrex 100 mg dos veces al día. En marzo del año 3, comenzó con la vacuna PVF tres veces por semana, que continuó hasta abril del año 4 cuando desarrolló metástasis cerebral, que conllevó a su muerte el 2 de junio del año 4, casi 3 años luego de un diagnóstico de cáncer de colon terminal en etapa 4. El PtG vivió sustancialmente más tiempo del normalmente esperado con un diagnóstico de cáncer de colon en etapa 4 con metástasis a los pulmones. En este

contexto, la invención proporciona el uso de modalidades antiinflamatorias junto con composiciones inmunogénicas, tales como PVF, para efecto sinérgico.

5 Paciente H (PtH): El 13 de febrero del año 0 se le diagnosticó al PtH cáncer de colon con metástasis al hígado y pulmones. El 11 de enero del año 1, se le prescribió un régimen de antioxidantes y vitamina D. Sin embargo, en marzo del año 1, ingresó a un estudio de investigación con
10 quimioterapia y discontinuó esos complementos en ese momento a pedido de los coordinadores del estudio. No se trató con NSAID. El 12 de mayo del año 1, comenzó el tratamiento con PVF, tres veces por semana hasta su muerte 2.5 meses más tarde. Cuando se comparó con casos similares que implicaron
15 el uso de antiinflamatorios, este caso ilustra que, si las modalidades antiinflamatorias adyuvantes no se dan concomitantemente con la terapia de activación antigénica específica, hay falta de efecto sinérgico que de otra forma ocurriría con el uso concomitante de modalidades
20 antiinflamatorias adyuvantes.

En resumen, en los casos de cáncer de colon en etapa 4 tratados con terapia con vacunas PVF específica, el uso de
25 agentes antiinflamatorios adyuvantes, que incluyen antioxidantes, vitamina D y Celebrex, usados junto con

terapia de activación antigénica específica, se relacionó con supervivencia sustancialmente mejorada, mucho mayor que la de los dos casos donde estas modalidades antiinflamatorias adyuvantes no se usaron junto con la vacuna, lo que
5 proporciona prueba que sugiere un efecto sinérgico.

PVF con y sin antiinflamatorios para cáncer de páncreas con metástasis a los pulmones, hígado y ganglios linfáticos abdominales

10 Paciente I (PtI): Al PtI se le diagnosticó cáncer de páncreas en agosto del año 1, cuando se sometió a cirugía para retirar el páncreas (es decir, procedimiento de Whipple). Sin embargo, en julio del año 2, desarrolló metástasis a los pulmones bilateralmente y en febrero del año
15 4 desarrolló recurrencia de cáncer en el área pancreática con metástasis abdominal y de hígado. Este es un diagnóstico terminal con un pronóstico muy desalentador. El PtI comenzó un régimen de vitaminas antioxidantes, vitamina D, grandes dosis de turmérico (curcumina), aceite de pescado (9 gm por
20 día), resveratrol y té verde (equivalente a 36 tazas por día) el 27 de setiembre del año 2, las cuales son modalidades antiinflamatorias y el paciente continuó tomándolas. En marzo del año 3, comenzó el tratamiento con Celebrex 100 mg dos veces al día, lo cual tomó durante más de 20 meses. El PtI
25 comenzó el tratamiento con PVF tres veces por semana en mayo

del año 4, lo cual continuó usando regularmente durante más de 3 años. El PtI sobrevivió 5 años luego de un diagnóstico de cáncer de páncreas metastásico terminal, una supervivencia notablemente prolongada en el contexto de un diagnóstico que

5 tiene un pronóstico extremadamente desalentador. Este caso evidencia que dosis altas de modalidades antiinflamatorias múltiples (es decir, Celebrex, antioxidantes, vitamina D, turmérico, aceite de pescado, resveratrol, té verde) tomadas

10 junto con composiciones de PVF, resultaron en un efecto sinérgico que contribuyó a la notable supervivencia del PtI de 5 años luego de desarrollar cáncer de páncreas metastásico, un diagnóstico que es generalmente fatal antes

de transcurridos 6 meses.

15 De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cáncer de páncreas, ganglios linfáticos abdominales, hígado y pulmón con administración de composiciones antigénicas que comprenden

determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se

20 sabe causan infección en el páncreas, ganglios linfáticos abdominales, hígado y pulmones.

El paciente J (PtJ) tuvo un diagnóstico prácticamente idéntico al PtI (es decir, cáncer de páncreas con metástasis

25 a los ganglios linfáticos abdominales, pulmones e hígado). El

263

PtJ, quien no tomó ningún otro antiinflamatorio junto con la vacuna PVF excepto antioxidantes y vitamina D, murió antes de transcurridos 4 meses a partir del diagnóstico, mientras que el PtI, quien tomó grandes dosis de numerosas otras

5 modalidades antiinflamatorias (es decir, Celebrex, turmérico, aceite de pescado, resveratrol y té verde) junto con la vacuna PVF, sobrevivió 5 años a partir del diagnóstico. Estos casos evidencian un efecto sinérgico de modalidades antiinflamatorias múltiples de dosis alta y terapia con

10 vacunas específica.

MRV para cáncer de mama con metástasis a los huesos

Paciente K (PtK): En marzo del año 0, la PtK desarrolló dolor en el cuello y espalda, el cual persistió. El 28 de

15 julio del año 0 se le diagnosticó cáncer de mama en etapa 4 con metástasis a la columna cervical, un diagnóstico incurable. Se sometió a cirugía para retirar dos nódulos de la mama (ganglios linfáticos axilares positivos) y radiación paliativa para la metástasis en su columna. El 18 de enero

20 del año 1, la PtK comenzó el tratamiento con dosis de antioxidantes y vitamina D, así como también NSAID indometicina 50 mg cuatro veces al día. Tres días después, el 21 de enero del año 1, comenzó el tratamiento con la composición de MRV, que contiene *Staphylococcus aureus* el

25 patógeno más frecuente tanto de la mama como de los huesos. A

pesar de que no había documentación del período de tiempo exacto durante el cual continuó el tratamiento con esta combinación de MRV/indometicina/antioxidante/vitamina D, la paciente recibió suficientes vacunas (20 ml) durante
5 aproximadamente 2 años de tratamiento a la dosis y frecuencia usuales (es decir, tres veces por semana) y la PtK expresó que había completado el período de tratamiento recomendado en su hogar. Notablemente, la PtK aún vivía en nuestro último contacto con ella, 13 años luego del diagnóstico con cáncer
10 de mama metastásico en etapa 4 con metástasis al hueso.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres de mama y huesos con administración de composiciones antigénicas que
15 comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son patógenos en la infección en la mama y huesos.

Al contrario de la paciente K, a la paciente L (PtL) se
20 le diagnosticó cáncer de mama con metástasis al hueso el 11 de octubre del año 0. No se le prescribió un NSAID u otros antiinflamatorios. La PtL comenzó el tratamiento con MRV el 27 de febrero del año 1. Falleció 9 meses más tarde el 4 de noviembre del año 1, solo un año después de ser diagnosticada
25 con cáncer de mama en etapa 4 con metástasis al hueso. El

contraste entre los casos por lo demás similares de las PtK y PtL ilustra el potencial de tratamiento sinérgico con antiinflamatorios y las composiciones antigénicas de la invención.

5

MRV con y sin antiinflamatorios para cáncer de mama con metástasis a los huesos

10

15

20

Paciente M (PtM): A la PtM se le diagnosticó cáncer de mama en etapa 4 con metástasis a los huesos el 15 de junio del año 0. Comenzó con el NSAID Naprosyn 250 mg dos veces al día en forma continuada para aliviar el dolor y en octubre del año 3 comenzó a tomar dosis de antioxidantes y vitamina D. Tres meses más tarde, el 15 de enero del año 4, comenzó el tratamiento con la vacuna MRV (que contiene *Staphylococcus aureus*, el patógeno de mama y huesos más común) en combinación con estas terapias antiinflamatorias (es decir, Naprosyn, antioxidantes y vitamina D). La PtM vivió más de 9 años luego de ser diagnosticada con cáncer de mama metastásico en etapa 4 con metástasis al hueso, una supervivencia excepcionalmente larga considerando el pronóstico generalmente desalentador relacionado con este diagnóstico.

25

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres de mama y

huesos con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son causas comunes de infección en la mama y huesos.

5

Al contrario del PtM, la Paciente N (PtN): A la PtN se le diagnosticó cáncer en etapa 4 con metástasis a los huesos el 8 de abril del año 0. Comenzó dosis de antioxidantes y vitamina D el 24 de abril del año 0. Sin embargo, antes de comenzar con MRV, se le prescribió el anticoagulante warfarina, limitando los suplementos con vitamina E y vitamina C, dos importantes antioxidantes que pueden producir potenciales complicaciones si se usan junto con la warfarina. Además, los NSAID no podían prescribirse en este caso debido a que están contraindicados con el uso de warfarina. El 2 de junio del año 1, la PtN comenzó el tratamiento con MRV. Falleció 14 meses después en agosto del año 2. En este contexto, es posible que el uso de terapia con vacunas específica sin el efecto sinérgico de antiinflamatorios adyuvantes (es decir, NSAID, vitamina E y dosis terapéuticas de vitamina C) haya limitado su potencial beneficio.

10
15
20

En resumen, en los casos de cáncer de mama en etapa 4 con metástasis a los huesos tratado con terapia MRV específica detallada anteriormente, el uso de agentes

25

antiinflamatorios adyuvantes junto con MRV se relacionó con supervivencia sustancialmente mejorada, mucho mayor que la de los dos casos donde estas modalidades antiinflamatorias adyuvantes no se usaron junto con la vacuna, lo que
5 proporciona prueba que sugiere un efecto sinérgico.

MRV para metástasis a los pulmones

Al Paciente 0 (Pt0) se le diagnosticó en junio del año 0 cáncer de riñón con metástasis a los pulmones
10 bilateralmente y a los huesos (fémur izquierdo). Esto se considera generalmente un diagnóstico terminal incurable con un pronóstico desalentador. Comenzó el tratamiento con MRV el 10 de agosto del año 0 y continuó el tratamiento regular (tres veces por semana) durante 16 meses (luego de lo cual la
15 MRV dejó de estar disponible). En setiembre del año 0, comenzó 7 meses de tratamiento con un fármaco experimental, interferón alfa-2a pegilado. Se 'colocaron clavos' en su fémur izquierdo debido al riesgo de fractura como resultado de la metástasis pero, debido a complicaciones quirúrgicas,
20 fue necesaria la amputación de la pierna izquierda por debajo de la mitad del muslo. En setiembre del año 2, se le retiró su riñón derecho canceroso. En octubre del año 2, un examen de PET no encontró evidencia de cáncer en los pulmones ni de metástasis en los huesos. El Pt0 está vivo sin evidencia de

cáncer en sus pulmones, más de 9 años luego del diagnóstico de metástasis pulmonar bilateral, un resultado excepcional.

5 De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de metástasis al pulmón con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son patógenos pulmonares.

10 MRV para metástasis a los huesos y pulmones

Al Paciente P (PtP) se le diagnosticó cáncer de riñón en julio del año 0 y se sometió a extirpación del riñón derecho. En diciembre del año 4, desarrolló metástasis a los huesos (fémur bilateralmente) y pulmones (bilateralmente). El
15 PtP rechazó el tratamiento convencional y comenzó el tratamiento con MRV en abril del año 5, el cual continuó regularmente, tres veces por semana durante 18 meses. La salud del PtP mejoró y retomó la actividad diaria normal. La radiografía e imagenología del pecho y fémures no mostraron
20 ningún progreso, con enfermedad estable en los pulmones y fémures durante los 18 meses que el PtP estuvo en tratamiento con MRV.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de
25 la invención implica el tratamiento de metástasis al pulmón y

huesos con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que son causas comunes de infección en el pulmón y huesos.

5 MRV para metástasis a los pulmones

A la Paciente Q (PtQ) se le diagnosticó cáncer de colon con probable metástasis a los pulmones en junio del año 0. En ese momento, el tumor de colon primario se extirpó completamente, dejando únicamente varias metástasis de pulmón. La PtQ comenzó el tratamiento con MRV el 11 de diciembre del año 0 el cual continuó tres veces por semana durante 4 meses. El 19 de abril del año 1, luego de 6 meses de tratamiento con quimioterapia, se sometió a cirugía para extirpar la única lesión pulmonar restante, que se confirmó que era una lesión metastásica. Un diagnóstico de cáncer de colon con metástasis de pulmón tiene un pronóstico desalentador, incluso en el contexto de quimioterapia seguida por cirugía para extirpar la metástasis visible. A pesar de su desalentador pronóstico original, la PtQ se encuentra en excelente estado de salud, sin evidencia de cáncer más de 10 años luego de su diagnóstico inicial con metástasis al pulmón y tratamiento con MRV.

25 Antígenos *S. aureus* para cáncer de mama con metástasis a los huesos

Paciente R (PtR): En mayo del año 0, a la PtR se le diagnosticó cáncer de mama con metástasis al esternón, fémur y columna cervical, un cáncer incurable con un pronóstico desalentador. Se trató con radiación y Tamoxifeno. En mayo
5 del año 4, desarrolló un área adicional de metástasis en su columna lumbar y comenzó un tratamiento con Megace. En noviembre del año 4, comenzó un tratamiento con una vacuna (vacuna Staphage Lystate) que contenía únicamente *Staphylococcus aureus*, la causa más frecuente de infección
10 tanto de la mama como de los huesos y por ende, una formulación seleccionada para el tratamiento del cáncer de mama y huesos. Continuó la terapia regular con esta vacuna durante 5 años. A pesar del diagnóstico de cáncer de mama metastásico con múltiples metástasis a los huesos, la PtR
15 sobrevivió durante más de 17 años, una supervivencia excepcional en el contexto de cáncer de mama metastásico incurable y un testimonio de la prometedora terapia con vacunas específica para el tratamiento del cáncer de mama.

20 De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres de mama y huesos con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son las causas más comunes de infección en la
25 mama y huesos.

Esta modalidad ilustra que una formulación que incluye determinantes antigénicos únicamente del organismo u organismos más frecuentemente patógenos de un tejido puede proporcionar ventajas particulares, ya que también está ilustrada en los datos de modelo de ratón establecidos más adelante. De acuerdo con esto, encontramos mejoras en la eficacia de Respivax en comparación con MRV para tratar cánceres situados en el pulmón, lo que refleja el hecho de que la formulación de Respivax es de algún modo más óptima debido a que incluye concentraciones relativas más altas de las especies patógenas que causan más frecuentemente infección en el pulmón (es decir, 67 % del conteo celular bacteriano de Respivax está conformado por especies que causan más comúnmente infección en el pulmón, mientras que solo el 30 % de las vacunas MRV están conformadas por especies que causan más frecuentemente infección en el pulmón).

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica la formulación de composiciones antigénicas de modo que a los determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son las causas comunes de infección se les da prioridad preferencial en las proporciones de la formulación, de modo que la causa más

común de infección recibe la mayor prioridad preferencial. Por ejemplo, la proporción de determinantes antigénicos que derivan de patógenos que se sabe son una causa común de infección puede ser 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 %.

Por consiguiente, en algunas modalidades, la invención proporciona composiciones antigénicas donde se usa una proporción umbral de determinantes antigénicos seleccionados de acuerdo con la invención, con relación a cualesquiera otros determinantes antigénicos de la composición. Por ejemplo, las composiciones antigénicas pueden tener más de X % de los determinantes antigénicos de estas derivados de especies patógenas (o comúnmente patógenas, o más comúnmente patógenas), donde X puede ser por ejemplo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 100 (o cualquier otro valor entero entre 10 y 100). Por ejemplo, al menos el X % de los determinantes antigénicos de la composición antigénica puede ser específico de patógenos microbianos que son patógenos (o comúnmente patógenos, o más comúnmente patógenos) en el órgano o tejido específico del paciente dentro del cual está situado el cáncer. Usando una medida alternativa, de la cantidad total de patógenos microbianos de la composición antigénica, al menos el X % puede seleccionarse para ser patógenos microbianos que son patógenos (o comúnmente patógenos, o más

comúnmente patógenos) en el órgano o tejido específico del paciente dentro del cual está situado el cáncer. En algunas modalidades, la composición antigénica puede por ende consistir esencialmente en determinantes antigénicos de uno o
5 más patógenos microbianos que sean cada uno patógeno en el órgano o tejido específico dentro del cual está situado el cáncer. En modalidades seleccionadas, la composición antigénica puede consistir esencialmente o completamente en determinantes antigénicos de patógenos microbianos que sean
10 comúnmente patógenos en el órgano o tejido específico de los pacientes dentro del cual está situado el cáncer. En modalidades adicionales seleccionadas, la composición antigénica puede consistir esencialmente o completamente en determinantes antigénicos de un patógeno (o patógenos)
15 microbiano que sean más comúnmente patógenos en el órgano o tejido específico de los pacientes dentro del cual está situado el cáncer.

En el contexto de varios aspectos de la invención, los
20 organismos se caracterizan por la frecuencia con la cual son patógenos. En este contexto, la invención también se refiere a la frecuencia con la cual la flora endógena es patógena. A efectos de claridad, en este respecto, las caracterizaciones en la presente de la frecuencia de patogenicidad, tal como la
25 designación "comúnmente patógena" se refieren, en general, a

la proporción de infecciones en un órgano o tejido particular que se atribuyen comúnmente a un organismo particular, y no a la frecuencia con la cual la colonización microbiana de un tejido se convierte en una infección patógena. En América del Norte, se entiende que la mayoría de las infecciones humanas son causadas por organismos endógenos, a pesar de que esos organismos están frecuentemente presentes como parte de la flora endógena sin producir infección. Por ejemplo, mientras que *S. pneumonia* es una causa común de infección pulmonar (es decir, neumonía) en humanos (y por ende, se designa como "frecuentemente patógena" en el pulmón), también es verdad que *S. pneumoniae* está frecuentemente presente como parte de la flora endógena del tracto respiratorio sin producir infección y por ende, en la naturaleza de una colonización endógena, no es comúnmente patógeno.

MRV para mieloma múltiple

Al Paciente S (PtS) se le diagnosticó mieloma múltiple (etapa 3A) en otoño del año 0, con lesiones múltiples en la gammagrafía ósea, que incluyen cráneo, húmeros y pelvis. Se trató con quimioterapia estándar (melfalán y prednisona) durante 6 meses. Sin embargo, en diciembre del año 3, desarrolló una fractura patológica de su fémur derecho como resultado de su enfermedad, la cual requirió clavos y radiación local. El 28 de abril del año 4, el PtS comenzó el

tratamiento con MRV, que contiene *Staphylococcus aureus* una causa común de septicemia, el cual continuó durante más de 13 años hasta que la vacuna dejó de estar disponible en diciembre del año 17. Increíblemente, el PtS aún vive casi 25 años luego de haberle diagnosticado mieloma múltiple, un resultado verdaderamente extraordinario considerando su diagnóstico 'terminal'.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cánceres hematológicos con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan septicemia.

De acuerdo con los resultados anteriores, y tal como se ilustra en otros casos clínicos de pacientes detallados en la presente, otro aspecto de la invención implica la administración de forma repetida de las composiciones inmunogénicas relativamente de forma frecuente durante un período relativamente largo de tiempo, tal como se describe en la presente.

PVF para cáncer de colon con metástasis de hígado y ganglios linfáticos abdominales

A la Paciente T (PtT) se le diagnosticó cáncer de colon y se trató con extirpación del tumor primario (y posterior quimioterapia) en setiembre del año 0. Diez meses más tarde, desarrolló una metástasis de hígado, que se extirpó quirúrgicamente en julio del año 1. La PtT permaneció bien hasta junio del año 7, cuando se le diagnosticó enfermedad recurrente - una masa inoperable de ganglios linfáticos abdominales muy próximos a la aorta y columna, que obstruían su uréter izquierdo y se requirió la inserción de un tubo de nefrostomía. La PtT se consideró terminal y se trató con radiación paliativa en octubre del año 7. Comenzó el tratamiento con PVF el 17 de noviembre del año 7, el cual continuó cada dos días. La PtT sobrevivió durante casi 4 años luego de diagnosticársele cáncer de colon metastásico recurrente terminal.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cáncer en ganglios linfáticos abdominales con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan infección en los ganglios linfáticos abdominales.

MRV para metástasis a la piel y perineo

227

Al Paciente U (PtU) se le diagnosticó cáncer de colon y se trató con extirpación del tumor primario en noviembre del año 0. Se le diagnosticó cáncer en etapa 4 en julio del año 2 con metástasis al perineo (es decir, área del tejido blando genital/perianal) y piel. Se le realizó otra cirugía para retirar la mayor cantidad de cáncer posible del perineo (cáncer extendido más allá de los márgenes quirúrgicos) con la radiación y quimioterapia de seguimiento. Los únicos lugares donde se sabía que aún había cáncer eran la piel y el perineo. El PtU comenzó el tratamiento con MRV, que contiene *Staphylococcus aureus* una causa común de infección en la piel y perineo, el 25 de mayo del año 3, que continuó tres veces por semana durante 5 meses. A pesar de su desalentador pronóstico original, el PtU se encuentra en excelente estado de salud más de 10 años luego de diagnosticarle cáncer en etapa 4 con metástasis al perineo y piel.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cáncer de piel y perineo con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son causas comunes de infección en la piel y perineo.

PVF para metástasis al peritoneo

A la Paciente V (PtV) se le diagnosticó cáncer de mama en mayo del año 0, cuando se sometió a una mastectomía con quimioterapia adyuvante. En enero del año 12, desarrolló dolor abdominal y ascitis y se le diagnosticó metástasis abdominal, un diagnóstico con pronóstico desalentador. El 5 de agosto del año 12, la PtV comenzó el tratamiento con PVF, que contiene *E. coli* una causa común de infección peritoneal, que continuó regularmente durante 1 año. Sus marcadores tumorales y ascitis disminuyeron y en agosto del año 13, luego de un año de tratamiento con PVF, se sometió a cirugía abdominal por una afección médica no relacionada con el cáncer, momento en el que el cirujano no logró encontrar evidencia del cáncer peritoneal anterior. La PtV discontinuó el uso de la vacuna. La PtV aún vivía en nuestro último contacto, 3 años y 9 meses luego de diagnosticarle metástasis peritoneal terminal.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de metástasis peritoneales con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan infección peritoneal.

PVF para cáncer de ovario y de pelvis

A la Paciente W (PtW) se le diagnosticó cáncer de ovario poco diferenciado en etapa 3B en otoño del año 0. Se sometió a cirugía en noviembre del año 0, donde se le retiró el ovario izquierdo, pero el cáncer no pudo ser extirpado completamente y por ende, tenía riesgo extremo de recurrencia. Se sometió a un período completo de quimioterapia posoperatoria. Sin embargo, en el año 2 sus marcadores tumorales comenzaron a aumentar y en enero del año 3 se le diagnosticó recurrencia en el área del ovario derecho. Se sometió a cirugía para retirar esta masa del ovario derecho en febrero del año 3, pero nuevamente no pudo extirparse completamente el cáncer y se le practicó quimioterapia de seguimiento. Sin embargo, una vez más en diciembre del año 3, desarrolló otra recurrencia en el área pélvica y linfadenopatía retroperitoneal. Comenzó el tratamiento con la vacuna PVF que contiene *E. coli*, una causa de infección en el ovario y la pelvis, el 5 de enero del año 4, el cual continuó durante 6 meses. Sus marcadores tumorales, que habían aumentado hasta 2600, disminuyeron al rango de 300. La PtW vivía y se sentía muy bien en nuestro último contacto, 2 años y 9 meses luego de diagnosticarle cáncer de ovario recurrente. Cabe destacar la disminución de sus marcadores tumorales luego del tratamiento con PVF.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento de cáncer de ovario y de pelvis con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe causan infección en las áreas del ovario y pelvis.

MRV para linfoma no-Hodgkin folicular

Paciente Y (PtY): se le diagnosticó linfoma no-Hodgkin folicular en etapa 4A, con linfadenopatía marcada extensa (es decir, glándulas linfáticas aumentadas). El paciente rechazó todo tratamiento convencional. El PtY comenzó el tratamiento con la composición de MRV, que contiene muchos de los patógenos que comúnmente causan infección en los ganglios linfáticos de la cabeza y cuello, axilas, mediastino y áreas inguinales. Además, comenzó el tratamiento con un régimen múltiple de vitaminas/complementos, alimentación saludable y otros tratamientos para mejorar la inmunidad. Continuó con el uso regular de esta vacuna durante más de 3 años, cuando el tamaño de sus glándulas linfáticas comenzó a reducirse notoriamente y se sentía bien. Esta resolución de linfadenopatía continuó, y las imágenes mostraron la resolución casi completa de la linfadenopatía extensa anterior. El PtY se sentía bien y no había linfadenopatía palpable: una recuperación claramente excepcional. Cinco años

después de su diagnóstico inicial de linfoma no-Hodgkin folicular en etapa 4A, el PtY no tenía evidencia de recurrencia y llevaba una vida activa y sana. El tratamiento con la vacuna MRV provocó la total remisión de su linfoma no-
5 Hodgkin folicular en etapa 4A.

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento del linfoma con administración de composiciones antigénicas que comprenden
10 determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son causas comunes de infección en los ganglios linfáticos en la región donde se ubica el linfoma.

PVF de cáncer de colon con metástasis al hígado y
15 riñones

Al paciente Z (PtZ) se le diagnosticó diseminación metastásica de un cáncer de colon anteriormente tratado, con una metástasis al hígado y otras probables metástasis a ambos riñones. La metástasis de hígado se extirpó. El pronóstico
20 para el cáncer de colon en esta etapa (es decir, etapa 4) se desfavorable y el beneficio del tratamiento convencional adicional (es decir, quimioterapia) es limitado. El PtZ rechazó la quimioterapia inicialmente. Tres meses después del diagnóstico de cáncer de colon metastásico, el PtZ comenzó el
25 tratamiento con Polyvaccinum Forte (PVF), que contiene E.

coli, una causa común de infección en el colon, hígado y riñones. Además el PtZ comenzó el tratamiento con un régimen múltiple de complementos/vitaminas y alimentación saludable. Continuó con el uso regular de esta vacuna y el régimen de
5 vitaminas y complementos y comenzó quimioterapia. Aunque el período total de su enfermedad fue lentamente progresivo, con el desarrollo de metástasis de pulmón y recurrencia de metástasis de hígado, 28 meses luego de su diagnóstico inicial de enfermedad metastásica, su peso se mantuvo estable
10 y sus niveles de energía estaban bien. Tres años (36 meses) luego de diagnosticarle cáncer de colon en etapa 4, el PtZ se sentía bien excepto por náuseas y una leve pérdida de peso relacionada con la quimioterapia.

15 De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento del cáncer de colon, hígado y riñones con administración de composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se sabe son patógenos en el colon,
20 hígado y riñones.

PVF para cáncer de colon con metástasis al hígado, ganglios linfáticos porta hepáticos y pulmón

25 Al Paciente AA (PtAA) se le diagnosticó cáncer de colon metastásico con metástasis al hígado, ganglios linfáticos

porta hepáticos y pulmones. El pronóstico para el cáncer de colon en esta etapa (es decir, etapa 4) es muy desfavorable (es decir, cáncer terminal) y el beneficio del tratamiento convencional (es decir, quimioterapia) es limitado. El PtAA
5 comenzó quimioterapia, pero discontinuó el tratamiento aproximadamente 5 meses luego de su diagnóstico debido a efectos secundarios, y comenzó el tratamiento con Polyvaccinum Forte (que contiene especies bacterianas que causan infección en el colon, hígado, ganglios linfáticos
10 abdominales y pulmones) cada dos días así como también régimen múltiple de vitaminas/complementos y una alimentación saludable. Las tomografías computarizadas posteriores demostraron ganglios linfáticos porta hepáticos necróticos sin variación de tamaño desde el momento del diagnóstico y
15 sin variación de tamaño de la metástasis de pulmón, a pesar de que dos metástasis de pulmón crecieron moderadamente (3.4 cm a 4.5 cm y 1.2 cm a 3.0 cm). A pesar del pronóstico muy desalentador, el PtAA continuó sintiéndose bastante bien casi un año después del diagnóstico de cáncer terminal.

20

De acuerdo con los resultados anteriores, un aspecto de la invención implica el tratamiento del cáncer de colon, hígado, ganglios linfáticos abdominales y pulmones con administración de composiciones antigénicas que comprenden
25 determinantes antigénicos de patógenos microbianos que se

sabe son patógenos en el colon, hígado, ganglios linfáticos abdominales y pulmones.

EJEMPLO 3: Patógenos microbianos

5 En aspectos alternativos, la invención utiliza
antígenos microbianos, tales como antígenos bacterianos o
virales, para formular composiciones antigénicas, donde las
especies microbianas se seleccionan según el tejido u órgano
dentro del cual se sabe que el microbio causa infecciones. La
10 flora residente bacteriana es los patógenos bacterianos más
comunes, representando la gran mayoría de infecciones
bacterianas en la mayoría de los animales, que incluyen
humanos. La flora residente puede por ejemplo infectar a
través de la unión primaria o unión e invasión luego del daño
15 a la mucosa, por ejemplo que resulta de daño vascular,
traumatismo, agresión química o daño que resulta de infección
primaria.

Con respecto a los patógenos microbianos, la virulencia
20 y potencial infección es una combinación de la capacidad del
microbio de adherirse para producir enzimas, para sobrevivir
a inmunoproductos (complemento, anticuerpo) y para sobrevivir
a la actividad microbicida de macrófagos y neutrófilos.
Algunas bacterias, que incluyen bacterias endógenas, pueden
25 ser lo suficientemente virulentas como para causar

infecciones monomicrobianas, mientras que otras son más eficaces con la sinergia de la infección polimicrobiana. En general, no es posible ser preciso acerca de la función específica de los microbios individuales dentro del entorno de la infección mixta. Como la infección aguda puede, en algunos casos, proporcionar más estimulación inmune óptima, por ende, en algunas modalidades, la invención utiliza especies microbianas que están implicadas en la infección aguda.

10

En algunas modalidades, las bacterias que son miembros de la flora endógena de una región particular pueden usarse para formular composiciones antigénicas de la invención. Las filas de la Tabla 6 enumeran un número de especies bacterianas, junto con las regiones biológicas en las cuales cada especie puede formar parte de la flora endógena. Por ejemplo, *Abiotrophia* spp. son típicamente miembros de la flora endógena del tracto respiratorio y la boca.

20 **Tabla 6: Flora normal bacteriana humana (patógenos humanos bacterianos endógenos)**

[illegible]

<i>Aerococcus viridans</i>									+
<i>Aerococcus urinae</i>							+		
<i>Aeromonas</i> spp.				+	+	+			
<i>Alloiococcus otitis</i>									+
<i>Anaerorhabdus furcosus</i>					+	+			
<i>Anaerococcus hydrogenalis</i>					+	+	+		+
<i>Anaerococcus lactolyticus</i>					+	+	+		
<i>Anaerococcus prevotii</i>					+	+	+		
<i>Arcanobacterium</i> spp.	+								+
<i>Atopobium</i> spp.	+	+		+	+	+			

Bacillus spp.					+	+			+
Bacteroid es caccae					+	+			
Bacteroid es distasoni s					+	+			
Bacteroid es eggerthii					+	+			
Bacteroid es fragilis					+	+	+	+	
Bacteroid es merdae					+	+			
Bacteroid es ovatus					+	+			
Bacteroid es splanchni cus					+	+			
Bacteroid es thetaiota omicron					+	+			
Bacteroid es vulgatus					+	+			

Burkholde ria cepacia	+			+	+	+			
Butyrivib rio fibrisolv ens				+	+	+			
Campyloba cter concisus	+			+	+	+			
Campyloba cter curvus	+			+	+	+			
Campyloba cter gracilis	+			+	+	+			
Campyloba cter jejuni				+	+	+			
Campyloba cter rectus				+	+	+			
Campyloba cter showae	+	+		+	+	+			
Campyloba cter sputorum	+	+							

<i>Capnocyto phaga granulosu m</i>	+	+							
<i>Capnocyto phaga gingivali s</i>	+	+							
<i>Campyloba cter haemolyti ca</i>	+	+							
<i>Capnocyto phaga ochracea</i>	+	+		+	+	+	+	+	
<i>Capnocyto phaga sputigena</i>	+	+							
<i>Cardiobac terium hominis</i>	+	+							
<i>Cedecea spp</i>						+			
<i>Centipeda periodont ii</i>	+	+							
<i>Citrobact er freundii</i>				+	+	+			

<i>Corynebacterium striatum</i>	+								+
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	+								
<i>Corynebacterium urealyticum</i>							+		+
<i>Dermabacter hominis</i>									+
<i>Dermacoccus nishinomyaensis</i>									+
<i>Desulfomonas pigra</i>				+	+	+			
<i>Dysgonomonas</i> spp.				+	+	+			
<i>Eikenella corrodens</i>	+	+		+	+	+			
<i>Enterobacter aerogenes</i>				+	+	+			
<i>Enterobacter cloacae</i>				+	+	+			

<i>Enterobacter gergoviae</i>				+	+	+			
<i>Enterobacter sakazakii</i>				+	+	+			
<i>Enterobacter taylorae</i>				+	+	+			
<i>Enterococcus</i> spp.				+	+	+			
<i>Escherichia coli</i>				+	+	+	+	+	
<i>Escherichia fergusonii</i>				+	+	+			
<i>Escherichia hermannii</i>				+	+	+			
<i>Escherichia vulneris</i>				+	+	+			
<i>Eubacterium</i> spp.	+	+		+	+	+			
<i>Ewingella americana</i>	+	+							
<i>Finnegoldia magna</i>				+	+	+	+		+

<i>Fusobacterium alocis</i>	+	+							
<i>Fusobacterium gonidiaformans</i>				+	+	+	+	+	
<i>Fusobacterium mortiferum</i>				+	+	+			
<i>Fusobacterium naviforme</i>				+	+	+	+	+	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	+	+		+	+	+			
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	+	+							
<i>Fusobacterium sulci</i>	+	+							
<i>Fusobacterium russii</i>				+	+	+			
<i>Fusobacterium varium</i>				+	+	+			

<i>Leclercia</i> <i>adecarboxylata</i>				+	+	+			
<i>Leminorella</i> spp.				+	+	+			
<i>Leptotrichia buccalis</i>	+	+					+	+	
<i>Leuconostoc</i> spp.							+	+	
<i>Megasphaera elsdenii</i>				+	+	+			
<i>Micrococcus luteus</i>	+	+							+
<i>Micrococcus lylae</i>	+	+							+
<i>Micromonas micros</i>	+	+							
<i>Mitsuokella multiacidus</i>				+	+	+			
<i>Mobiluncus curisii</i>				+	+	+		+	
<i>Mobiluncus mulieris</i>				+	+	+		+	

Moellerella wisconsinensis				+	+	+			
Moraxella catarrhalis	+	+							
otro Moraxella spp.	+	+					+		+
Morganella morganii				+	+	+			
Mycoplasma buccale	+	+							
Mycoplasma faucium	+								
Mycoplasma fermentans	+	+					+		
Mycoplasma genitalium	+						+		
Mycoplasma hominis	+	+					+		

<i>Mycoplasma lipophilum</i>	+	+							
<i>Mycoplasma orale</i>	+	+							
<i>Mycoplasma penetrans</i>							+		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+							
<i>Mycoplasma primatum</i>							+		
<i>Mycoplasma salivarium</i>	+	+							
<i>Mycoplasma spermatophilum</i>							+		
<i>Neisseria cinerea</i>	+								
<i>Neisseria flavescens</i>	+								

302

<i>Neisseria lactamica</i>	+								
<i>Neisseria meningitidis</i>	+							+	
<i>Neisseria mucosa</i>	+								
<i>Neisseria polysaccharia</i>	+								
<i>Neisseria sicca</i>	+								
<i>Neisseria subflava</i>	+								
<i>Oligella ureolytica</i>							+	+	
<i>Oligella urethralis</i>							+	+	
<i>Pantoea agglomerans</i>				+	+	+			
<i>Pasteurella bettyae</i>							+	+	
<i>Pasteurella multocida</i>	+	+							

Pediococcus spp.		+				+			
Peptococcus niger							+	+	+
Peptoniphilus asaccharolyticus				+	+	+	+	+	+
Peptoniphilus lacrimalis	+								
Peptostreptococcus anaerobus	+	+		+	+	+			
Peptostreptococcus productus				+	+	+			
Peptostreptococcus vaginalis							+	+	+
Porphyromonas asaccharolytica		+		+	+	+	+	+	
Porphyromonas catoniae	+	+		+					

<i>Porphyromonas endodontalis</i>	+	+		+					
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	+	+		+					
<i>Prevotella bivia</i>							+	+	
<i>Prevotella buccae</i>	+	+		+					
<i>Prevotella buccalis</i>	+	+		+			+	+	
<i>Prevotella corporis</i>	+	+		+					
<i>Prevotella dentalis</i>	+	+		+					
<i>Prevotella denticola</i>	+	+		+					
<i>Prevotella disiens</i>							+	+	
<i>Prevotella enoeca</i>	+	+		+					

<i>Prevotella heparinolytica</i>	+	+		+					
<i>Prevotella intermedia</i>	+	+		+					
<i>Prevotella loescheii</i>	+	+		+			+	+	
<i>Prevotella melaninogenica</i>	+	+		+			+	+	
<i>Prevotella nigrescens</i>	+	+		+					
<i>Prevotella oralis</i>	+	+		+			+	+	
<i>Prevotella oris</i>	+	+		+					
<i>Prevotella oulorum</i>	+	+		+					
<i>Prevotella tanneriae</i>	+	+		+					

<i>Prevotella a veroralis</i>	+	+		+			+	+	
<i>Prevotella a zooglypho- formans</i>	+	+		+					
<i>Propionibacterium acnes</i>									+
<i>Propionibacterium avidum</i>									+
<i>Propionibacterium granulosum</i>									+
<i>Propionibacterium propionicum</i>	+	+							
<i>Propionifera innocuum</i>									+
<i>Proteus mirabilis</i>					+	+	+		
<i>Proteus penneri</i>					+	+	+		
<i>Proteus vulgaris</i>					+	+	+		

<i>Providencia rettgeri</i>					+	+			
<i>Providencia stuartii</i>				+	+	+			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				+	+	+			
<i>Retortamonas intestinalis</i>				+	+	+			
<i>Rothia dentocariosa</i>	+	+							
<i>Rothia mucilaginosa</i>	+	+							
<i>Ruminococcus productus</i>				+	+	+			
<i>Selenomonas</i> spp.	+	+							
<i>Serratia liquefaciens</i>					+	+			

<i>Staphylococcus warneri</i>									+
<i>Streptococcus agalactiae</i>				+	+	+	+	+	
<i>Streptococcus anginosus</i>	+	+		+	+	+	+	+	
<i>Streptococcus bovis</i>				+	+	+			
<i>Streptococcus constellatus</i>	+	+		+	+	+	+	+	
<i>Streptococcus criceti</i>	+	+							
<i>Streptococcus crista</i>	+	+							
<i>Streptococcus equisimilis</i>	+	+							
<i>Streptococcus gordonii</i>	+	+							

<i>Streptococcus intermedius</i>	+	+			+	+	+	+	
<i>Streptococcus mitis</i>	+	+	+						
<i>Streptococcus mutans</i>	+	+							
<i>Streptococcus oralis</i>	+	+							
<i>Streptococcus parasanguis</i>	+	+							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+								
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	+						+
<i>Streptococcus salivarius</i>	+	+	+						

<i>Streptococcus sanguis</i>	+	+	+						
<i>Streptococcus sobrinus</i>	+	+							
<i>Streptococcus vestibularis</i>	+	+							
Grupo C + G <i>Streptococci</i>		+				+			
<i>Succinivibrio dextrinosolvens</i>				+	+	+			
<i>Sutterella</i> spp.	+	+			+	+	+		
<i>Suttonella indologenes</i>	+	+							
<i>Tissierella praeacuta</i>				+	+	+			
<i>Treponema denticola</i>	+	+							

<i>Treponema maltophilum</i>	+	+							
<i>Treponema minutum</i>							+		
<i>Treponema phagedenis</i>							+		
<i>Treponema refringens</i>							+		
<i>Treponema socranski</i>	+	+							
<i>Treponema vincentii</i>	+	+							
<i>Turicella otitidis</i>									+
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	+	+					+		
<i>Veillonella</i> spp.	+	+		+	+	+			
<i>Weeksellavirosa</i>							+	+	

La flora microbiana endógena, tal como las bacterias, tiene acceso a tejidos para la patogénesis, ya sea a través de propagación por contagio o propagación bacteriémica. En

condiciones favorables, todos los organismos endógenos pueden volverse patógenos e invadir localmente y propagarse por contagio a tejidos y órganos adyacentes. La flora bacteriana endógena de la piel, boca y colon son especies que se

5 entiende que también son susceptibles a propagación bacteriémica. Las bacterias miembro de un dominio de flora endógena particular pueden, por lo tanto, causar infección en tejidos u órganos en los cuales estas bacterias se propagan. Por consiguiente, un aspecto de la invención involucra el uso

10 de patógenos microbianos endógenos para tratar un cáncer de un tejido u órgano al cual la bacteria endógena pueda propagarse y causar infección. Las columnas de la Tabla 7 enumeran 9 dominios de flora endógena: la piel, sistema respiratorio, genitales, sistema genitourinario, boca,

15 estómago, duodeno/yeyuno, íleon y colon. Las filas de la Tabla 7 enumeran órganos o tejidos dentro de los cuales se puede situar el cáncer. Por consiguiente, una aspecto de la invención involucra el uso de patógenos microbianos endógenos para formular composiciones antigénicas, o la selección de

20 formulaciones existentes que tienen los patógenos, para tratar cánceres situados en tejidos u órganos en los cuales el patógeno se puede propagar para causar una infección. Por consiguiente, en modalidades alternativas, los tumores situados en los tejidos u órganos enumerados en la primera

25 columna de la Tabla 7 pueden ser tratados con composiciones

antigénicas que comprenden determinantes antigénicos que son
específicos para los patógenos microbianos que son miembros
de la flora endógena de uno o más de los dominios de flora
endógena enumerados en la primera fila de la Tabla 7 e
5 | indicados con una X o una marca de verificación en la columna
apropiada. Por ejemplo, los tumores situados en la próstata
pueden tratarse con una composición antigénica con
determinantes antigénicos específicos para un patógeno o
patógenos microbianos endógenos al sistema genitourinario y/o
10 | sistema genital. Se enumera una cantidad de las especies
bacterianas que son endógenas a los dominios de flora
endógena enumerados en la Tabla 7, con los dominios de flora
endógena correspondiente en la Tabla 6. Por consiguiente, un
aspecto de la invención implica el tratamiento de un cáncer
15 | situado en un tejido enumerado en la Tabla 7 con una
composición antigénica que comprende determinantes
antigénicos de las especies bacterianas que están enumeradas
en la Tabla 6, donde las regiones de flora endógena unidas al
sitio del tumor de la Tabla 7 coinciden con las regiones de
20 | flora endógena unidas a las especies bacterianas de la Tabla
6.

Tabla 7: Patogenicidad de tejido/órgano de flora endógena

Sitio de tejido/órgano	Piel	Respiratorio	Genital	Sistema genitourinario	Boca	Estómago	Duodeno/Yeyuno	Íleon	Colon
Piel	x				x				
Tejido blando (es decir, grasa y músculo) (por ej., sarcoma)	x								
Mama	x				x				
Ganglios linfáticos: cabeza y cuello	x	x			x				
Ganglios linfáticos: axila/brazo	x				☐				☐

Ganglios linfáticos: mediastino		x				☐			☐
Ganglios linfáticos: hilio pulmonar		x							
Ganglios linfáticos: intraabdominal				x	☐	x	x	x	x
Ganglios linfáticos: inguinal /pierna	x		X		☐				☐
Hematológico (por ej., leucemias, mieloma múltiple)	☐				☐				☐
Huesos	x				☐				☐

Ano	x								x
Perineo	x								x
Hígado	☐				☐				☐
Vesícula							x		
Tracto biliar							x		
Páncreas							x		
Bazo	☐				☐				☐
Glándula adrenal	☐				☐				☐
Riñón	☐			x	☐				☐
Uréter				x					
Vejiga	☐		x	x					
Peritoneo						x	x	x	x
Área retroperitoneal				x		x	x	x	x
Próstata			x	x					
Testículo			x	x					
Pene	x		x	x					
Ovario/Anexos			x	x					x
Útero			x	x					x
Cuello del útero			x	x					x
Vagina			x						x
Vulva			x						x

* Las bacterias tienen acceso a los tejidos/órganos mediante:
Propagación contigua (X) o propagación bacteriémica: (□).

De acuerdo con la información combinada de las Tablas 6 y 7, los cánceres ubicados en los tejidos u órganos establecidos en la columna 1 de la Tabla 7, pueden ser tratados con composiciones antigénicas que comprenden determinantes antigénicos de la especie bacteriana correspondiente de la Tabla 6, de modo que los encabezados de las columnas de la Tabla 7 en efecto se reemplazan por las especies bacterianas de la Tabla 6.

En algunas modalidades, los patógenos microbianos para usar en la invención pueden ser patógenos bacterianos exógenos. Por ejemplo, los organismos enumerados en la Tabla 8 pueden usarse como patógenos microbianos para formular composiciones antigénicas, o se pueden seleccionar composiciones antigénicas que tienen esos patógenos, para su uso para tratar cánceres situados en los tejidos u órganos enumerados con el organismo relevante de la Tabla 8. En algunas modalidades, los determinantes antigénicos de tanto las especies bacterianas endógenas como de las exógenas que se dirigen a un tejido u órgano específico pueden usarse en combinación. Por ejemplo, una composición antigénica derivada

o específica de *Clostridium difficile* puede usarse para tratar un cáncer situado en el colon.

Tabla 8 Patógenos humanos bacterianos exógenos y sus sitios de infección

5

Especies bacterianas	Sitios de tejido/órgano
Achromobacter spp.	hematológico, piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios, peritoneo, meninges, ducto biliar, vesícula, riñón, vejiga, uréter
Actinomadura spp.	piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios, mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges
Aerobacter spp.	intestino delgado, colon, hematológico, peritoneo
Aerococcus spp.	hematológico, corazón, huesos, riñón, vejiga, uréter, meninges
Alcaligenes spp.	pulmón/tráquea/bronquios
Anaplasma spp.	meninges, hematológico, hígado, bazo, huesos, pulmón/tráquea/bronquios
Bacillus anthracis	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, mediastino, meninges, piel, nasofaringe, amígdala, oral, intestino delgado, colon, hematológico
Bacillus cereus	colon, ojo, hematológico

otro <i>Bacillus</i> spp.	hematológico, huesos, meninges, cerebro, corazón, pulmón/tráquea/bronquios, mediastino, piel, tejido blando, colon, estómago, intestino delgado, ojo
<i>Balneatrix</i> spp.	pulmón/tráquea/bronquios, meninges, hematológico
<i>Bartonella</i> <i>bacilliformis</i>	piel, hematológico, hígado, músculo, ganglios linfáticos
<i>Bartonella</i> <i>henselae</i>	cerebro, médula espinal, hematológico, piel, hígado, huesos, pleura, pulmón/tráquea/bronquios, mediastino, ganglios linfáticos axilares e inguinales, ojo
<i>Bartonella</i> <i>quintana</i>	piel, hematológico, hígado, bazo
<i>Bergeyella</i> <i>zoohelcum</i>	piel, tejido blando, meninges, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios
<i>Bordetella</i> <i>holmesii</i>	pulmón/tráquea/bronquios, hematológico
<i>Bordetella</i> <i>parapertussis</i>	nasofaringe, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios
<i>Bordetella</i> <i>pertussis</i>	nasofaringe, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios
<i>Borrelia</i> <i>burgdorferi</i>	meninges, cerebro, médula espinal, piel, ojo, hematológico, ganglios linfáticos inguinales/axilares/cervicales, músculo, hígado, bazo, nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquios, testículos

<i>Borrelia recurrentis</i>	cerebro, médula espinal, hematológico, intestino delgado, hígado, bazo, glándulas salivales, pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, ojo, piel
<i>Brevundimonas</i> spp.	peritoneo, hematológico, piel, tejido blando
<i>Brucella</i> spp.	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, ganglios linfáticos, mediastino, huesos, ojo, intestino delgado, colon, hígado, tracto biliar, riñón, uréter, vejiga, hematológico, piel, testículos, bazo, próstata
<i>Burkholderia gladioli</i>	hematológico, meninges, pulmón/tráquea/bronquios
<i>Burkholderia mallei</i>	pulmón/tráquea/bronquios, piel, tejido blando, hígado, bazo, músculo, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, ganglios linfáticos del mediastino, mediastino, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, hematológico
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	pulmón/tráquea/bronquios, piel, riñón, vejiga, uréter, tejido blando, huesos, cerebro, médula espinal, músculo, hematológico, próstata, riñón, uréter, meninges
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	piel, pene, vulva, tejido blando, vagina, cuello del útero, huesos, hematológico, ganglios linfáticos inguinales

<i>Campylobacter coli</i>	intestino delgado, colon
<i>Campylobacter fetus</i>	pulmón/tráquea/bronquios, intestino delgado, colon, meninges, cerebro, peritoneo, huesos, vesícula, ovarios, hematológico, corazón, riñón, vejiga, uréter
<i>Campylobacter jejuni</i>	colon, hematológico, vesícula, páncreas, vejiga, huesos, meninges
<i>Campylobacter sputorum</i>	intestino delgado, colon
<i>Capnoctyophaga canimorsus</i>	piel, tejido blando, meninges, hematológico, huesos, pulmón/tráquea/bronquios, ojo
<i>Capnoctyophaga cynodegmi</i>	piel, tejido blando, meninges, hematológico, huesos, pulmón/tráquea/bronquios, ojo
grupos CDC EF-4a y EF-4b	hematológico, ojo, piel, tejido blando
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, hígado, cerebro, meninges, piel, tiroides, páncreas, hematológico
<i>Chlamydia psittaci</i>	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, mediastino, hígado, cerebro, meninges, hematológico, piel, tiroides, páncreas
<i>Chlamydia trachomatis</i>	ganglios linfáticos inguinales, pene, vulva, vagina, cuello del útero, útero, ovarios y anexos, peritoneo, próstata, ojo

<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	laringe, tráquea/bronquios, hematológico
<i>Chromobacterium violaceum</i>	hematológico, hígado, bazo, pulmón/tráquea/bronquios, riñón, vejiga, uréter, ojo/órbita, huesos, cerebro, meninges, médula espinal
<i>Chlamydophila psittaci</i>	pulmón/tráquea/bronquios
<i>Chryseobacterium spp.</i>	meninges, pulmón/tráquea/bronquios, hematológico
<i>Clostridium bifermentans</i>	intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico
<i>Clostridium botulinum</i>	colon, intestino delgado, piel
<i>Clostridium difficile</i>	colon
<i>Clostridium indolis</i>	intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico
<i>Clostridium manganolii</i>	intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico
<i>Clostridium perfringens</i>	intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico, corazón
<i>Clostridium sordellii</i>	intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico
<i>Clostridium sporogenes</i>	intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico
<i>Clostridium subterminale</i>	intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico
<i>Clostridium tetani</i>	piel, tejido blando

Comamonas spp.	hematológico, peritoneo, ojo
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	ganglios linfáticos del cuello/axilares/inguinales/del mediastino, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, pulmón/tráquea/bronquios, mediastino
<i>Coxiella burnetii</i>	pulmón/tráquea/bronquios, cerebro, médula espinal, hígado, huesos
<i>Edwarsiella tarda</i>	piel, tejido blando, hígado, meninges, intestino delgado, colon, huesos, útero, ovarios
<i>Ehrlichia spp.</i>	meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, huesos, hígado, riñón, bazo, ganglios linfáticos
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	piel, hematológico, huesos, cerebro, peritoneo
<i>Francisella tularensis</i>	nasofaringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios, piel, ganglios linfáticos axilares/de cabeza y cuello/inguinales, hematológico, ojo, intestino delgado
<i>Fusobacterium spp.</i>	piel, tejido blando, hematológico
<i>Gordonia</i> spp.	piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios, mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges, ojo
<i>Haemophilus ducreyi</i>	piel, ganglios linfáticos inguinales, pene, vulva, vagina

<i>Helicobacter pylori</i>	estómago
<i>Legionella</i> spp.	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, hematológico, cerebro, médula espinal, músculo, páncreas
<i>Leptospirosis</i> spp.	pulmón/tráquea/bronquios, páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, piel, ganglios linfáticos, ojo, hematológico, nasofaringe, oral, amígdala, riñón, hígado, bazo
<i>Listeria monocytogenes</i>	hematológico, cerebro, meninges, médula espinal, intestino delgado, colon
<i>Methylobacterium</i> spp.	hematológico, peritoneo, piel, tejido blando, huesos
<i>Mycobacterium avium</i>	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, páncreas, bazo, piel, ganglios linfáticos del cuello, esófago, huesos, hematológico
<i>Mycobacterium bovis</i>	colon, intestino delgado
<i>Mycobacterium kansasii</i>	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, huesos
<i>Mycobacterium leprae</i>	piel, tejidos blandos, testículos, ojo
<i>Mycobacterium marinum</i>	piel, tejido blando, huesos
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	ganglios linfáticos de cabeza y cuello

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, peritoneo, páncreas, bazo, ganglios linfáticos, intestino delgado, meninges, cerebro, médula espinal, riñón, uréter, vejiga, músculo, esófago, colon, testículos, ojo, ovarios, cuello del útero, vagina, útero, mediastino, laringe, piel, hematológico, pleura
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	piel, tejido blando
otro <i>Mycobacterium</i> spp.	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, piel, tejidos blandos, huesos, ganglios linfáticos de cabeza y cuello
<i>Myroides</i> spp.	riñón, vejiga, uréter, piel, tejido blando, hematológico
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	nasofaringe, oral, amígdala, próstata, pene, vagina, cuello del útero, útero, ovario/anexos, peritoneo, piel, músculo, huesos, hígado, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, inguinales e intra-abdominal, ano
<i>Neorickettsia sennetsu</i>	hematológico, huesos, ganglios linfáticos, hígado, bazo
<i>Nocardia</i> spp.	pulmón/tráquea/bronquios, páncreas, meninges, médula espinal, cerebro, piel, tejido blando, ojo, huesos, riñón, corazón, hematológico

<i>Orientia tsutsugamushi</i>	meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, piel, ganglios linfáticos inguinales y axilares, bazo, pulmón/tráquea/bronquios
<i>Pandoraea spp.</i>	pulmón/tráquea/bronquios, hematológico
<i>Pasteurella canis</i>	piel, tejido blando, hematológico
<i>Pasteurella dagmatis</i>	piel, tejido blando, hematológico
<i>Pasteurella stomatis</i>	piel, tejido blando, hematológico
<i>Pediococcus spp.</i>	hematológico, hígado, colon
<i>Pityrosporum ovale</i>	piel
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	intestino delgado, colon, hematológico, meninges, huesos, vesícula, piel, tejido blando
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pulmón/tráquea/bronquios, hematológico, piel, tejido blando, huesos, meninges, cerebro, ojo, riñón, vejiga, uréter, corazón
otro <i>Pseudomonas spp.</i>	piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios, mediastino, hematológico
<i>Ralstonia spp.</i>	hematológico, meninges, huesos
<i>Rhizobium spp.</i>	hematológico, peritoneo, ojo, riñón, vejiga, uréter

Rhodococcus spp.	pulmón/tráquea/bronquios, hematológico, cerebro, piel, ganglios linfáticos, huesos, mediastino, hígado, bazo, tejido blando, médula espinal, meninges
<i>Rickettsia</i> <i>akari</i>	piel
<i>Rickettsia</i> <i>conorii</i>	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, piel, riñón, hígado, bazo, páncreas
<i>Rickettsia</i> <i>felis</i>	piel, cerebro, médula espinal
<i>Rickettsia</i> <i>prowazekii</i>	meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios, piel, bazo
<i>Rickettsia</i> <i>rickettsiae</i>	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, músculo, intestino delgado, hígado, piel
<i>Rickettsia</i> <i>slovaca</i>	piel, ganglios linfáticos de cabeza y cuello
<i>Rickettsia</i> <i>typhi</i>	meninges, hematológico, hígado, riñón, cerebro, pulmón/tráquea/bronquios, bazo
Roseomonas spp.	hematológico, peritoneo, piel, tejido blando, vejiga, riñón, uréter
Salmonella spp.	pulmón/tráquea/bronquios, páncreas, bazo, ganglios linfáticos intraabdominales, estómago, intestino delgado, colon, meninges, piel, músculo, huesos, hematológico, corazón

Shewanella spp.	piel, tejido blando, ojo, huesos, hematológico, peritoneo
Shigella boydii	colon
Shigella dysenteriae	colon
Shigella flexneri	colon
Shigella sonnei	colon
Sphingobacter ium spp.	cerebro, meninges, médula espinal, ojo, tejido blando
Sphingomonas spp.	hematológico, meninges, peritoneo, piel, tejido blando, riñón, vejiga, uréter
Spirillum minus	piel, ganglios linfáticos axilares/inguinales/de cuello, hematológico, hígado, bazo
otro Spirillum spp.	colon
Stenotrophomo nas maltophilia	meninges, hematológico, peritoneo, pulmón/tráquea/bronquios, ojo, riñón, vejiga, uréter, piel, tejido blando
Streptobacill us moniliformis	piel, huesos, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios, meninges, cerebro, hígado, bazo
Streptococcus iniaie	piel, hematológico, tejido blando

<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	intestino delgado, nasofaringe, huesos, meninges, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello
<i>Streptomices spp.</i>	piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios, mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges
<i>Treponema pallidum</i>	nasofaringe, amígdala, oral, meninges, cerebro, médula espinal, pene, vulva, vagina, ano, cuello del útero, hematológico, ganglios linfáticos inguinales y de cabeza y cuello
<i>Tropheryma whipplei</i>	cerebro, médula espinal, hematológico, intestino delgado, colon, corazón, pulmón/tráquea/bronquios, ojo
<i>Tsukamurella spp.</i>	piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios, mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges
<i>Vibrio cholerae</i>	colon, intestino delgado
<i>Vibrio cincinnatiensis</i>	hematológico, meninges
<i>Vibrio damsela</i>	piel, tejido blando
<i>Vibrio fluvialis</i>	intestino delgado, colon
<i>Vibrio furnissii</i>	intestino delgado, colon

<i>Vibrio hollisae</i>	intestino delgado, colon, piel, tejido blando
<i>Vibrio metschnikovii</i>	hematológico
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	colon, intestino delgado
<i>Vibrio vulnificus</i>	tejido blando, sangre, piel
<i>Yersinia enterocolitica</i>	nasofaringe, amígdala, intestino delgado, ganglios linfáticos intraabdominales, colon, músculo, pulmón/tráquea/bronquios, hígado, bazo, hematológico
<i>Yersinia pestis</i>	pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, ganglios linfáticos inguinales/axilares/de cuello, oral, amígdala, hematológico, piel
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	intestino delgado, colon, ganglios linfáticos abdominales

En algunas modalidades, los patógenos microbianos para su uso en la invención pueden ser patógenos virales. La Tabla 9 proporciona una lista de ejemplo de patógenos virales junto con los sitios de tejidos y órganos para los cuales cada especie viral se ha reportado que es patógena. Por consiguiente, un aspecto de la invención involucra la utilización de composiciones inmunogénicas que son específicas de los virus nombrados para tratar un cáncer

situado en los órganos o tejidos que están identificados junto al nombre del virus en la Tabla 9. Por ejemplo, una composición antigénica derivada de o específica de un vaccinia virus, puede usarse para tratar un cáncer situado en la piel, tejidos hematológicos, ganglios linfáticos, cerebro, médula espinal, ojo o corazón.

Tabla 9: Patógenos humanos virales y sus sitios de infección

virus	Sitios de tejido/órgano
Vaccinia	piel, hematológico, ganglios linfáticos, cerebro, médula espinal, ojo, corazón
Viruela	piel, hematológico, ganglios linfáticos, cerebro
Viruela del simio	piel, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, cerebro, ojo, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, nasofaringe
Viruela bovina	piel, hematológico, ganglios linfáticos
Parapoxvirus	piel
Molusco contagioso	piel
Tanapox	piel, hematológico, ganglios linfáticos axilares e inguinales

virus de Herpes Simple (1 y 2)	nasofaringe, oral, amígdala, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios, páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, ganglios linfáticos inguinales y de cabeza/cuello, pene, vulva, perineo, esófago, hígado, ojo, piel, recto, amígdala, mediastino, ano, vagina, cuello del útero
Varicela-zóster	nasofaringe, seno, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, hematológico, páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, esófago, hígado, ojo, corazón, mediastino
Citomegalovirus	nasofaringe, ganglios linfáticos, amígdala, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos abdominales, cerebro, médula espinal, esófago, intestino delgado, colon/recto, ojo, hígado, corazón, piel, mediastino, esófago
virus Epstein-Barr	nasofaringe, amígdala, oral, ganglios linfáticos, hematológico, pulmón, ganglios linfáticos abdominales, cerebro, médula espinal, músculos, esófago, hígado, corazón, piel, bazo, riñón, músculo, corazón, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino

Herpesvirus humano 6	piel, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, cerebro, meninges, hígado
Herpesvirus humano 7	piel, cerebro, hígado
Herpesvirus humano 8	nasofaringe, amígdala, hematológico, piel, bazo, ganglios linfáticos de cabeza y cuello
Herpes virus B de simio	cerebro, médula espinal, piel, hematológico, ganglios linfáticos
Adenovirus	nasofaringe, oral, laringe, tráquea, bronquios, pulmón, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, médula espinal, intestino delgado, colon, hígado, ganglios linfáticos intraabdominales, mediastino, vejiga, seno, hematológico, uréter, riñón, vejiga, tiroides, corazón
Virus BK	riñón
Virus del papiloma humano	piel, ano, pene, vulva, cuello del útero, vagina, oral
Virus de hepatitis B	hígado, páncreas, hematológico
Virus de hepatitis D	hígado
Parvovirus B19	piel, hematológico, nasofaringe, huesos, riñón, corazón, hígado, cerebro, meninges

Orthoreovirus	nasofaringe, intestino delgado, colon, oral, seno, ganglios linfáticos, piel, pulmón/tráquea/bronquios, meninges, cerebro, médula espinal, hígado
Orbivirus	cerebro, músculo, hematológico
Coltivirus	hematológico, piel, músculo, oral, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro
Rotavirus	intestino delgado, colon, hígado, hematológico, páncreas, nasofaringe, tracto biliar, meninges, cerebro
Alphavirus	cerebro, médula espinal, intestino delgado, colon, hematológico, piel, huesos
Rubeola	piel, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, bazo, nasofaringe, huesos, cerebro ,amígdala, bronquios, hígado, corazón
Virus de fiebre amarilla	hematológico, hígado, pulmón/tráquea/bronquios, riñón, glándula adrenal, bazo, ganglios linfáticos, estómago, riñón
Virus de fiebre del dengue	hematológico, ganglios linfáticos, piel, bazo, músculo, hígado, cerebro, nasofaringe
Virus de encefalitis japonesa	cerebro, hematológico, médula espinal
Virus de encefalitis del Nilo Occidental	cerebro, hematológico, médula espinal, músculo, ganglios linfáticos, hígado, bazo, páncreas, meninges

Virus de encefalitis de San Luis	cerebro, hematológico, médula espinal, meninges, músculo, nasofaringe
Virus de encefalitis transmitida por garrapatas	cerebro, hematológico, médula espinal, músculo, meninges
otros Flavivirus	hematológico, cerebro, meninges, huesos, músculo, piel, ganglios linfáticos
Virus de hepatitis C	hematológico, hígado
Virus de hepatitis G	hígado
Coronavirus	nasofaringe, seno, oral, amígdala, laringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, intestino delgado, colon, amígdala, hematológico
Torovirus	intestino delgado, colon, hematológico
Virus de parainfluenza	nasofaringe, seno, amígdala, oral, laringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, hematológico, mediastino
Virus de parotiditis	glándulas salivales, páncreas, cerebro, médula espinal, hígado, testículos, hematológico, meninges, ovarios, huesos, corazón, riñón, tiroides, próstata, mama
Virus sincitial respiratorio	nasofaringe, amígdala, seno, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, hematológico, oral, pleura

Metapneumovirus humano	nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, amígdala, seno, mediastino, hematológico, oral, pleura, laringe, ojo, piel, intestino delgado, colon
Rubeola	nasofaringe, seno, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, ganglios linfáticos intraabdominales, meninges, cerebro, médula espinal, hígado, bazo, ganglios linfáticos, piel, timo, ojo, oral, corazón
Virus de Hendra	cerebro, meninges, pulmón/tráquea/bronquios, riñón, hematológico, músculo
Virus Nipah	cerebro, meninges, bazo, ganglios linfáticos, timo, pulmón/tráquea/bronquios, riñones, cerebro, médula espinal, meninges, hematológico
Virus de estomatitis vesicular	hematológico, músculo, oral, amígdala, nasofaríngeo, ganglios linfáticos, intestino delgado, colon
Virus de la rabia	piel, meninges, cerebro, médula espinal, oral, nasofaringe, glándulas salivales, hematológico
Lyssavirus	cerebro, médula espinal

Virus de la influenza	nasofaringe, laringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, músculo, hematológico, mediastino, músculo, seno, amígdala, oral, ojo, pleura, cerebro, médula espinal, glándulas salivales, tiroides, corazón
Virus de encefalitis de California	hematológico, cerebro, meninges
Hantavirus	hematológico, riñón, ojo, piel, músculo, pulmón/tráquea/bronquios
otros Bunyavirus	cerebro, hematológico, músculo, meninges, médula espinal
Virus de coriomeningitis linfocítica	hematológico, músculo, ganglios linfáticos, piel, cerebro, meninges, testículos, huesos
Virus de Lassa	nasofaringe, cerebro, médula espinal, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, músculo, testículos, ojo, corazón
Virus Machupo	cerebro, meninges, hematológico, músculo, ojo, piel, ganglios linfáticos, nasofaringe, intestino delgado, colon
Virus Junín	cerebro, meninges, hematológico, músculo, ojo, piel, ganglios linfáticos, nasofaringe, intestino delgado, colon

Virus linfotrópico de células T humanas	hematológico, piel, ganglios linfáticos, músculo, ojo, huesos, pulmón, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, médula espinal, cerebro
Poliovirus	nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, hígado, bazo, piel, cerebro, médula espinal, meninges, corazón
Virus de Coxsackie	nasofaringe, laringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, páncreas, músculo, cerebro, meninges, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, bazo, piel, ojo, seno, hígado, testículos, huesos, pleura, glándulas salivales, corazón
Echovirus	nasofaringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, músculo, meninges, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, mediastino, bazo, piel, ojo, seno, hígado, páncreas, testículos, huesos, glándulas salivales, corazón
otros Enterovirus	pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, piel, corazón

Virus de hepatitis A	intestino delgado, colon, hematológico, hígado, bazo, cerebro, médula espinal, vesícula, páncreas, riñón
Rhinovirus	nasofaringe, seno, oral, amígdala, laringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos
Norovirus y otros Calicivirus	intestino delgado, colon
Astrovirus	intestino delgado, colon
Picobirnavirus	intestino delgado, colon
Virus de hepatitis E	hígado, intestino delgado, colon, hematológico

La información acumulativa de las Tablas 6 a 9 proporciona una identificación extensa de los patógenos microbianos que pueden usarse en la formulación de composiciones antigénicas de la invención, junto con una identificación de los tejidos u órganos donde estos organismos son patógenos y por consiguiente identifica los tejidos u órganos donde se sitúa un cáncer que puede ser tratada con la formulación antigénica.

10

En algunas modalidades, el patógeno microbiano seleccionado para su uso en composiciones antigénicas de la invención puede ser uno que es la causa común de infección aguda en el tejido u órgano donde puede estar situado el

cáncer a tratar. La Tabla 10 identifica patógenos bacterianos y virales de este tipo, junto con los tejidos u órganos donde comúnmente causan infección. Por consiguiente, en modalidades seleccionadas, un cáncer que se ubica en un tejido

5 identificado en la primera columna de la Tabla 10 puede ser tratada con una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos para uno o más organismos patógenos enumerados en la segunda columna de la Tabla 10. Por ejemplo, un cáncer situado en la piel puede tratarse con una

10 composición antigénica que comprende determinantes antigénicos de uno o más de los siguientes organismos: *Staphylococcus aureus*, estreptococos beta hemolíticos grupo A, B, C y G, *Corynebacterium diptheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Pseudomonas aeruginosa*, sarampión, rubeola,

15 varicela-zóster, echovirus, virus de coxsackie, adenovirus, vaccinia, herpes simple o parvo B19.

Tabla 10: Causas comunes de infección aguda (bacteriana y viral) para cada sitio de tejido/órgano

Sitio de tejido/órgano	Patógenos bacterianos y virales comunes del sitio de tejido/órgano específico
Piel	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptococos hemolíticos beta grupo A, B, C y G, <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Corynebacterium ulcerans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

	rubeola, sarampión, varicela-zóster, echovirus, virus de coxsackie, adenovirus, vaccinia, herpes simple, parvo B19
Tejido blando (es decir, grasa y músculo) (por ej., sarcoma)	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , otro <i>Clostridium</i> spp.
	Influenza, virus de coxsackie
Mama	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
Ganglios linfáticos: cabeza y cuello	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
	Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, sarampión, rubeola, herpes simple, virus de coxsackie, varicela-zóster
Ganglios linfáticos: axilas/brazo	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, varicela-zóster
Ganglios linfáticos: mediastino	estreptococos viridans, <i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster, adenovirus

Ganglios linfáticos: hilio pulmonar	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, virus de coxsackie
Ganglios linfáticos: intra-abdominal	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster, adenovirus, influenza, virus de coxsackie
Ganglios linfáticos: inguinal/pierna	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple
Hematológico (por ej., leucemias, mieloma múltiple)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , estafilococos coagulasa negativos, <i>Enterococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , streptococos de grupo B

	rubeola, sarampión, varicela-zóster, echovirus, virus de coxsackie, adenovirus, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple
Huesos	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococos coagulasa negativos, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , otros estreptococos spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp. o <i>Serratia</i> spp.
	parvovirus B19, rubeola, hepatitis B
Meninges	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
	echovirus, virus de coxsackie, otros enterovirus, paperas
Cerebro	<i>Streptococcus</i> spp. (incluyendo <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Borrelia burgdorferi</i>
	virus de coxsackie, echovirus, poliovirus, otros enterovirus, paperas, herpes simple, varicela-zóster, flavivirus, bunyavirus
Médula espinal	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>

	virus de coxsackie, echovirus, poliovirus, otros enterovirus, paperas, herpes simple, varicela-zóster, flavivirus, bunyavirus
Ojo/Órbita	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus milleri</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Treponema pallidum</i>
	adenovirus, herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus
Glándulas salivales	<i>Staphylococcus aureus</i> , estreptococos viridans (por ej., <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Streptococcus mutans</i>), <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., y otros anaerobios orales
	paperas, influenza, enterovirus, rabia
Oral	<i>Prevotella melaninogenica</i> , estreptococos anaerobios, estreptococos viridans, <i>Actinomyces</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp. y otros anaerobios orales
	herpes simple, virus de coxsackie, Epstein-Barr
Amígdala	<i>Streptococcus pyogenes</i> , estreptococos B hemolíticos grupo C y G
	rinovirus, influenza, coronavirus, adenovirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, herpes simple

Seno	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , α -streptococci, bacterias anaerobias (por ej., <i>Prevotella</i> spp.), <i>Staphylococcus aureus</i>
	rinovirus, influenza, adenovirus, parainfluenza
Nasofaringe	<i>Streptococcus pyogenes</i> , streptococos B hemolíticos grupo C y G
	rinovirus, influenza, coronavirus, adenovirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, herpes simple
Tiroides	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	papera, influenza
Laringe	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
	rinovirus, influenza, parainfluenza, adenovirus, coronavirus, metapneumovirus humano
Tráquea	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	parainfluenza, influenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus
Bronquios	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
	influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, virus de coxsackie

Pulmonar	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i>
	Influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza
Pleura	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>peptostreptococcus</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza
Mediastino	<i>estreptococos viridans</i> , <i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus
Corazón	<i>Streptococcus</i> spp. (incluyendo <i>S. mitior</i> , <i>S. bovis</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. anginosus</i>), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Salmonella</i> spp.
	enterovirus, virus de coxsackie, echovirus, poliovirus, adenovirus, paperas, rubeola, influenza
Esófago	<i>Actinomyces</i> spp., <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Streptococcus</i> spp.

	citomegalovirus, herpes simple, varicela-zóster
Estómago	<i>Streptococcus pyogenes, Helicobacter pylori</i>
	citomegalovirus, herpes simple, Epstein-Barr, rotavirus, norovirus, adenovirus
Intestino delgado	<i>Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri.</i>
	adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus, citomegalovirus
Colon/Recto	<i>Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri.</i>
	adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus, citomegalovirus
Ano	<i>Streptococcus pyogenes, Bacteroides spp., Fusobacterium spp., estreptococos anaerobios, Clostridium spp., E. coli, Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Treponema pallidum</i>
	herpes simple

Perineo	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , estreptococos anaerobios, <i>Clostridium</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
	herpes simple
Hígado	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Streptococcus</i> (grupo anginoso), <i>Enterococcus</i> spp., otros estreptococos viridans, <i>Bacteroides</i> spp.
	hepatitis A, Epstein-Barr, herpes simple, paperas, rubeola, sarampión, varicela- zóster, virus de coxsackie, adenovirus
Vesícula	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., enterococci, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Salmonella enteriditis</i> , <i>Yersinia</i> <i>enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i>
Tracto biliar	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Enterococci</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Salmonella enteriditis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i>
	hepatitis A, Epstein-Barr, herpes simple, paperas, rubeola, sarampión, varicela- zóster, virus de coxsackie, adenovirus

Páncreas	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Staphylococcal</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Salmonella typhi</i> , <i>Leptospirosis</i> spp., <i>Legionella</i> spp.
	papera, virus de coxsackie, hepatitis B, citomegalovirus, herpes simple 2, varicela- zóster
Bazo	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp.
	Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, papera, rubeola, virus de coxsackie, varicela-zóster
Glándula adrenal	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp.
	varicela-zóster
Riñón	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus</i> <i>vulgatus</i> , <i>Providentia</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>
	virus BK, papera
Uréter	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus</i> <i>vulgatus</i> , <i>Providentia</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.

Vejiga	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Providentia</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Corynebacterium jekeum</i>
	adenovirus, citomegalovirus
Peritoneo	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococci</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp.
Área retroperitoneal	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Próstata	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterococci</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	herpes simple
Testículo	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Salmonella enteritidis</i>
	papavas, virus de coxsackie, virus coriomeningitis linfocítico
Pene	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema pallidum</i>
	herpes simple, papilomavirus humano

Ovario/Anexos	<i>Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Gardenerella vaginalis, Prevotella spp., Bacteroides spp., Peptococcus spp. Streptococcus spp., Escherichia coli</i>
Útero	<i>Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Gardenerella vaginalis, Prevotella spp., Bacteroides spp., Peptococcus spp., Streptococcus spp., Escherichia coli</i>
Cuello del útero	<i>Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum</i>
	herpes simple
Vagina	<i>Gardenerella vaginalis, Prevotella spp., Bacteroides spp., peptococci spp., Escherichia coli, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis, Treponema pallidum,</i>
	herpes simple
Vulva	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Treponema pallidum</i>
	herpes simple

En modalidades seleccionadas, patógenos microbianos particulares pueden ser adecuados para el tratamiento de cánceres particulares, se establecen ejemplos de modalidades seleccionadas en la Tabla 10. Estos son ejemplos de

modalidades, y no una lista exhaustiva de formulaciones alternativas para usar de acuerdo con la invención.

Los microbios específicos que comúnmente causan
5 infección en un tejido u órgano pueden variar según la
ubicación geográfica. Por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*
es una causa más común de infección en el pulmón en algunas
ubicaciones geográficas y poblaciones que en otras y por
ende, mientras que *M. tuberculosis* puede no ser un patógeno
10 de pulmón común en algunos grupos geográficos y de población,
puede ser un patógeno de pulmón común en otros. La Tabla 10
no es, por lo tanto, una lista exhaustiva de los patógenos
comunes para todas las ubicaciones geográficas y grupos
poblacionales. Se entiende que un microbiologista clínico
15 experto en la técnica puede determinar las especies patógenas
comunes en un área geográfica o grupo poblacional
particulares para un tejido u órgano específico de
conformidad con la invención. Para uso veterinario, habrá por
supuesto patógenos específicos que son comunes en tejidos
20 seleccionados de especies seleccionadas, y esto también puede
variar geográficamente.

En modalidades seleccionadas, la invención involucra
pasos diagnósticos para analizar la exposición previa del
25 paciente a patógenos microbianos. Por ejemplo, los pasos

diagnósticos pueden incluir tomar una historia médica de exposición a patógenos seleccionados, y/o evaluar la respuesta inmunitaria de un paciente a un patógeno seleccionado. Por ejemplo, una prueba de serología puede

5 llevarse a cabo para detectar anticuerpos de patógenos seleccionados en el suero de un paciente. En conexión con este aspecto de la invención, los determinantes antigénicos de un patógeno microbiano seleccionado se pueden elegir para su uso en una composición inmunogénica en un paciente

10 seleccionado, basado en una indicación diagnóstica de que el paciente ha tenido una o más exposiciones previas al patógeno, por ejemplo por medio de la presencia de anticuerpos a los determinantes antigénicos de ese patógeno en el suero del paciente.

15 En modalidades seleccionadas adicionales, la invención involucra pasos diagnósticos para evaluar una respuesta inmunológica de un paciente al tratamiento con una composición inmunogénica seleccionada. Por ejemplo, los pasos

20 diagnósticos pueden incluir evaluar una respuesta inmunitaria de un paciente a los determinantes antigénicos de esa composición inmunogénica, por ejemplo usando una prueba serológica para detectar anticuerpos de esos determinantes antigénicos. En conexión con este aspecto de la invención, se

25 puede continuar un tratamiento con una composición

inmunogénica seleccionada si la evaluación indica que hay una respuesta inmunológica activa a los determinantes antigénicos de esa composición, y el tratamiento con vacuna puede ser discontinuado, y puede iniciarse un tratamiento alternativo
5 con una composición inmunogénica diferente, si la evaluación indica que no hay una respuesta inmunológica suficientemente activa a los determinantes de la composición inmunogénica.

Tal como se describe en el contexto del Paciente R, en
10 modalidades seleccionadas, el patógeno microbiano seleccionado para usar en composiciones antigénicas de la invención puede ser uno que sea la causa más común de infección aguda en el tejido u órgano donde está situado el cáncer a tratar, que puede proporcionar beneficios
15 particulares tal como lo ilustra el caso del Paciente R. Por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de hueso, la especie de bacteria seleccionada sería *Staphylococcus aureus*; para el tratamiento del cáncer en tejido pulmonar, la seleccionada sería *Streptococcus pneumoniae*; para el tratamiento del
20 cáncer de mama, la seleccionada sería *Staphylococcus aureus*; para el tratamiento del cáncer de riñón o cáncer de vejiga, la seleccionada sería *Escherichia coli*; y para el tratamiento del cáncer de colon, la especie de bacteria seleccionada sería *Escherichia coli*. Se entiende que un microbiologista
25 clínico experto en la técnica puede determinar las especies

patógenas más comunes, bacterianas o virales, para cada tejido u órgano específico de conformidad con la invención. En modalidades seleccionadas, pueden usarse únicamente determinantes antigénicos del patógeno más común para el

5 tejido u órgano particular, para tratar cánceres de ese tejido u órgano. En modalidades alternativas, pueden usarse determinantes antigénicos del patógeno más común para el tejido u órgano particular en combinación con determinantes antigénicos de otros patógenos que se sabe son patógenos en

10 ese tejido u órgano particular, preferentemente se seleccionan de los patógenos más comunes.

En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones antigénicas donde se usa una proporción umbral

15 de determinantes antigénicos seleccionados de acuerdo con la invención, con relación a cualesquiera otros determinantes antigénicos de la composición. Por ejemplo, las composiciones antigénicas pueden tener más de X % de los determinantes antigénicos de estas derivados de especies patógenas (o

20 comúnmente patógenas, o más comúnmente patógenas), donde X puede ser por ejemplo 10, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 100 (o cualquier otro valor entero entre 10 y 100). Por ejemplo, al menos el X % de los determinantes antigénicos de la composición antigénica puede ser específico de patógenos

25 microbianos que son patógenos (o comúnmente patógenos o más

comúnmente patógenos) en el órgano o tejido específico del paciente dentro del cual está situado el cáncer. Usando una medida alternativa, de la cantidad total de patógenos microbianos de la composición antigénica, al menos el X %
5 puede seleccionarse para ser patógenos microbianos que son patógenos (o comúnmente patógenos o más comúnmente patógenos) en el órgano o tejido específico del paciente dentro del cual está situado el cáncer. En algunas modalidades, la composición antigénica puede por ende consistir esencialmente
10 en determinantes antigénicos de uno o más patógenos microbianos que sean cada uno patógeno (o comúnmente patógenos o más comúnmente patógenos) en el órgano o tejido específico del paciente dentro del cual está situado el cáncer. Los siguientes datos ilustran la sorprendente
15 eficacia de estas formulaciones seleccionadas:

(1) Se descubrió que el uso de MRV (que contiene muchos patógenos comunes del tracto respiratorio y *Staphylococcus aureus*, el patógeno más común de mamas y
20 huesos) era útil para el tratamiento de cáncer de mama con metástasis en el hueso (véase la Figura 6). Sin embargo, el beneficio de supervivencia (supervivencia de pacientes que fueron tratados con MRV en comparación con aquellos que no lo fueron) fue modesto (es decir, supervivencia media de
25 pacientes de 31 meses para pacientes tratados con la vacuna

en comparación con 26 meses para pacientes que no fueron
tratados con la vacuna). Por otra parte, el paciente
(paciente R) que fue tratado con una vacuna que apuntaba
específicamente al cáncer de mama y cáncer de hueso (es
5 decir, que contenía *Staphylococcus aureus*, por lejos la causa
más común de infección en la mama y huesos) tuvo un beneficio
de supervivencia notorio, sobreviviendo más de 17 años. La
inclusión, en MRV, de otras especies bacterianas que no
causan infección (o lo hacen menos comúnmente) en los huesos
10 y que causan comúnmente infección en otros lugares (es decir,
tracto respiratorio) parece reducir sustancialmente el
beneficio de esta vacuna para el tratamiento de cáncer de
mama y huesos.

15 (2) La supervivencia de pacientes con cáncer de
pulmón en etapa 3B tratados con Respivax™ (es decir,
supervivencia media de 38 meses y 40% con supervivencia de 5
años) fue sustancialmente mayor que la supervivencia de
pacientes con cáncer de pulmón en etapa 3B tratados con MRV
20 (es decir, supervivencia media de 18 meses y 14% con
supervivencia de 5 años). Respivax™ contiene concentraciones
relativas sustancialmente mayores de las especies bacterianas
que causan comúnmente infección en el pulmón que MRV. El 67%
del conteo celular bacteriano de Respivax™ comprende especies
25 bacterianas que son las causas comunes de infección pulmonar,

mientras que solo 30% del conteo celular bacteriano de MRV comprende especies bacterianas que son las causas comunes de infección pulmonar. Por lo tanto, la composición que tiene una proporción mayor de bacterias que causan más comúnmente infecciones pulmonares, RespivaxTM, mostró ser más eficaz para el tratamiento de cáncer de pulmón que la formulación de MRV.

(3) La supervivencia de pacientes con cáncer de colon en etapa 4 tratados con MRV (que no contiene ningún patógeno de colon) fue más baja que la de pacientes no tratados con una vacuna. Esto indica que los tratamientos que usan determinantes antigénicos que no están derivados de microbios que son patógenos en el órgano o tejido donde el cáncer está situado pueden no solo ser ineficaces, sino también perjudiciales.

(4) Se disponen los Estudios con Murinos a continuación, y en particular los datos del modelo de células cancerosas que involucra el tratamiento con determinantes antigénicos de *Klebsiella pneumoniae* solos, comparados con el tratamiento con antígenos de *Klebsiella pneumoniae* en conjunto con antígenos adicionales.

Los datos en la presente, por consiguiente, proporcionan pruebas de un incremento en la gradación del

beneficio desde patógenos, a comúnmente patógenos, a más comúnmente patógenos para el tratamiento del cáncer en un órgano o tejido específico usando composiciones antigénicas específicas que son derivados de patógenos microbianos que son patógenos para ese órgano o tejido específico.

En algunas modalidades, la invención comprende el uso de vacunas bacterianas o virales que están aprobadas para otros fines (por ejemplo, vacuna contra la poliomielitis, vacuna contra la influenza H, vacuna meningocócica, vacuna neumocócica, vacuna contra la influenza, vacuna contra la hepatitis B, vacuna contra la hepatitis A, vacuna contra la difteria, vacuna contra el tétanos, vacuna contra la tos ferina, vacuna contra el sarampión, vacuna contra las paperas, vacuna contra la rubeola, vacuna contra la varicela, vacuna BCG, vacuna contra el cólera, vacuna contra la encefalitis japonesa, vacuna contra la rabia, vacuna contra la fiebre tifoidea, vacuna contra la fiebre amarilla, vacuna contra la viruela, etc.) para su uso como tratamientos para el cáncer mediante la selección de una vacuna que contiene un patógeno (o constituyente antigénico de un patógeno) que es patógeno en el órgano o tejido específico en el cual el cáncer está situado mediante la consulta de las Tablas 6-10. Por ejemplo, una vacuna de *S. pneumoniae*, ya sea una vacuna de células enteras o una vacuna compuesta de uno o más

componente antigénicos de *S. pneumoniae* (por ejemplo, neumocócica polisacárida 23-valente) puede usarse para tratar cáncer de cualquiera de los siguientes sitios en los cuales *S. pneumoniae* está enumerada como patógeno común en la Tabla 10: ganglios linfáticos del hilio pulmonar, cánceres hematológicos, de los huesos, meninges, médula espinal, ojo/órbita, senos, tiroides, bronquios, pulmones, pleura o peritoneo. Como un ejemplo adicional, una vacuna contra la hepatitis B podría usarse para tratar cáncer en cualquiera de los siguientes sitios en los cuales el virus de la hepatitis B está enumerado como patógeno en la Tabla 9 como sigue: cánceres de hígado, de páncreas o hematológicos.

En algunas modalidades, composiciones y métodos seleccionados se excluyen específicamente del alcance de la invención. Por ejemplo, el uso de los siguientes patógenos microbianos en el tratamiento de los siguientes cánceres está excluido de algunas modalidades, de manera que la invención reivindicada puede extenderse a modalidades particulares con la excepción de uno o más de los siguientes:

- a) BCG (*Mycobacterium bovis*) para el tratamiento de cáncer de estómago y cáncer de colon, por ejemplo mediante inyección;
- b) *Mycobacterium w* para el tratamiento de cáncer de pulmón, por ejemplo mediante inyección;

- c) *Mycobacterium vaccae* para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico, por ejemplo mediante inyección;
- d) *Corynebacterium parvum* para el tratamiento de melanoma, por ejemplo mediante inyección;
- 5 e) *Streptococcus pyogenes* para el tratamiento de cáncer de estómago, por ejemplo mediante inyección;
- f) *Nocardia rubra* para el tratamiento de cáncer de pulmón o leucemia mielógena aguda, por ejemplo mediante inyección;
- 10 g) *Lactobacillus casei* para el tratamiento de cáncer de cuello de útero, por ejemplo mediante inyección;
- h) *Pseudomonas aeruginosa* para el tratamiento de linfoma y cáncer de pulmón, por ejemplo mediante inyección;
- i) Vacuna para el tratamiento de melanoma, por ejemplo
15 mediante inyección;
- j) Virus de la rabia para el tratamiento de melanoma, por ejemplo mediante inyección;
- k) Una composición que consta de los antígenos combinados de las siguientes especies bacterianas para el
20 tratamiento veterinario (o, alternativamente, en seres humanos), por ejemplo, mediante administración oral, para cánceres primarios (o, alternativamente, metastásicos) situados en el pulmón: *Streptococcus pneumoniae*; *Neisseria catarrhalis*; *Streptococcus pyogenes*; *Haemophilus influenzae*;
25 *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*.

1) Una composición que consta de los antígenos combinados de las siguientes especies bacterianas para el tratamiento veterinario (o, alternativamente, en seres humanos), por ejemplo, mediante administración oral, para
5 cánceres primarios (o, alternativamente, metastásicos) situados en el pulmón: *Streptococcus pneumoniae*; *Neisseria catarrhalis*; *Streptococcus pyogenes*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella ozaenae*; *Streptococcus viridans*.

10

EJEMPLO 4: Estudios en murinos

En los siguientes estudios en murinos, se utilizaron los siguientes materiales: PBS (Gibco), y los ratones eran C57BL/6 hembras de 7 semanas.

15

Ejemplo 4A: Cáncer de pulmón

Esta sección se refiere a un modelo de ratón de carcinoma pulmonar de Lewis. Las vacunas bacterianas usadas en este experimento fueron las siguientes: vacuna de
20 *Streptococcus pneumoniae* [células y caldo] (N° de lote J049-1 [2 x 10⁹]; vacuna de *Klebsiella pneumoniae* [células y caldo] (N° de lote J046-1 [2 x 10⁹]; vacuna de *Staphylococcus aureus* [células y caldo] (N° de lote J041-2 [10 x 10⁹]; vacuna de *Escherichia coli* (aislado de colon) [células y caldo] (N° de
25 lote J047-1 [6 x 10⁹]; vacuna de *Salmonella enterica* [células

y caldo] (N° de lote J31 [15 x 10⁹]; vacuna de *Klebsiella pneumoniae* [solo células] (N° de lote J048-1 [2 x 10⁹]; y solo medio (medio *Klebsiella pneumoniae*) (N° de lote J046-1). Los ratones fueron tratados de acuerdo con los agrupamientos experimentales definidos en la Tabla 11.

Tabla 11: Agrupamientos experimentales para el modelo de ratón de cáncer de pulmón

Grupo	Ratones	10e5 células/ 100 µl pulmón de Lewis i.v. Día 0	N° de reci- piente	Vacuna	Programa de dosificación de inyección s.c. Día: -10, -8, -6, -4, -2, +2, +4, +6,+8,+10,+12,+14,+16, etc.
1AB	8		1	<i>S. pneumoniae</i> [células y caldo]	200x10e6 CFUs/150µl/ratón
2AB	8		2	<i>K. pneumoniae</i> [células y caldo]	150x10e6 CFUs/75µl/ratón
3AB	8		3	<i>S. aureus</i> [células y caldo]	1x10e9 CFUs/100µl/ratón
4AB	8		4	<i>E. coli</i> (colon) [células y caldo]	0.9x10e9 CFUs/150µl/ratón

5AB	8		5	<i>S. enterica</i> [células y caldo]	1.5 x10e9 CFUs/100µl/ratón
6AB	8		1+2	<i>S.+ K. pneumoniae</i> [células y caldo]*	<i>S.</i> 200x10e6 CFUs/75µl/ratón <i>K.</i> 150x10e6 CFUs/75µl/ratón
7AB	8		8	<i>K. pneumoniae</i> [células solamente]	150x10e6 CFUs/75µl/ratón
8ABC	12		9	Medio solamente (medio <i>K. pneumoniae</i>) (control)	75µl/ratón
9AB	8	solo PBS		ninguna	ninguna

Específicamente, grupos de ratones fueron pretratados subcutáneamente con vacunas bacterianas en los días -10, -8, -6, -4, y -2. En el día 0 los ratones se expusieron a una dosificación intravenosa de 10e5 células de carcinoma pulmonar de Lewis (Cedaralane N° de lote 508714). A continuación, los ratones fueron tratados subcutáneamente con inyecciones de vacuna cada dos días por la duración del experimento como se define en la Tabla 11. Un grupo de control se trató únicamente con medio. Se midieron los pesos de los animales y se registraron cada 4 días. Cuando los

ratones comenzaron a mostrar morbilidad se finalizó el experimento. A continuación, todos los ratones fueron sacrificados humanitariamente y se les retiraron los pulmones quirúrgicamente y se pesaron. Se colocaron los pulmones en 5 viales con líquido de Buoin y se contaron los números de nódulos pulmonares de cada grupo. Estos resultados se ilustran en la Tabla 12. Los ejemplos representativos de estos pulmones se representan en la Figura 14.

Tabla 12: Cantidad de tumores de pulmón visibles en los ratones en cada grupo

Grupo	Vacuna	Cantidad de tumores de pulmón visibles	Promedio	Media
1	<i>S. pneumoniae</i>	13, 1, 7, 1, 20, 38, 50, 35	20.6	16.5
2	<i>K. pneumoniae</i>	1, 10, 0, 0, 1, 2, 50	9.1	1
3	<i>S. aureus</i>	1, 5, 3, 15, 10, 57, 43, 38	21.5	12.5
4	<i>E. coli</i>	4, 3, 0, 9, 16, 3, 42, 40	14.6	6.5
5	<i>S. enterica</i>	0, 0, 2, 5, 2, 57, 52	16.8	2
6	<i>S+K. pneumoniae</i>	1, 6, 0, 0, 8, 5, 47, 48	14.3	5.5
7	<i>K. pneumoniae</i> (células solamente)	0, 3, 0, 0, 0, 1, 46, 49	12.3	0.5
8	Control (medio)	2, 3, 12, 25, 39, 26, 62, 39, 78	31.7	26

Los pesos de los pulmones de los ratones inyectados con células tumorales se compararon entonces con los pesos de los pulmones de ratones inyectados únicamente con PBS, para determinar la carga tumoral y, por lo tanto, el efecto terapéutico del tratamiento con vacuna. Estos resultados se ilustran en la Tabla 13.

Tabla 13: Peso promedio del pulmón (mg) e inhibición del peso del tumor (en comparación con el control) en ratones inmunizados con vacunas bacterianas inactivadas en un modelo de carcinoma de pulmón de Lewis implantadas intravenosamente

Grupo	Vacuna	Peso promedio del pulmón (mg)	Diferencia con los ratones sanos	Inhibición del peso del tumor (%)
1	<i>S. pneumonia</i> (células y caldo)	495	318	30
2	<i>K. pneumonia</i> (células y caldo)	298	121	73
3	<i>S. aureus</i> (células y caldo)	485	308	32
4	<i>E. coli</i> (células y caldo)	372	195	57
5	<i>S. enterica</i> (células y caldo)	331	154	66
6	<i>S+K. pneumonia</i> (células y caldo)	374	197	57

7	<i>K. pneumoniae</i> (células solamente)	294	117	74
8	Control (medio solamente)	633	456	-
9	Ratones sanos	177	-	

Ejemplo 4B: Cáncer de piel

Esta sección se refiere a un modelo de ratón de cáncer de piel. Las vacunas bacterianas usadas en este experimento fueron las siguientes: vacuna de *Streptococcus pneumoniae* [células y caldo] (N° de lote J049-1 [2 x 10⁹]; vacuna de *Klebsiella pneumoniae* [células y caldo] (N° de lote J046-1 [2 x 10⁹]; vacuna de *Staphylococcus aureus* [células y caldo] (N° de lote J041-2 [10 x 10⁹]; vacuna de *Escherichia coli* (aislado de colon) [células y caldo] (N° de lote J047-1 [6 x 10⁹]; vacuna de *Salmonella enterica* [células y caldo] (N° de lote J31 [15 x 10⁹]; vacuna de *Staphylococcus aureus* [solo células] (N° de lote J041-2 [10 x 10⁹]; y solo medio (medio *S. aureus*) (N° de lote J041-1). Los ratones fueron tratados de acuerdo con los agrupamientos experimentales definidos en la Tabla 14.

Tabla 14: Agrupamientos experimentales para el modelo de ratón de cáncer de piel

Grupo	Ratones	2x10e5 células/ 0.1 mL	Vacuna	Programa de dosificación de inyección s.c.
-------	---------	------------------------------	--------	--

		melanoma B16 s.c. Día 0		Día: -10, -8, -6, - 4, -2, +2, +4, +6,+8,+10,+12,+14,+1 6, etc.
AB1	8	↓	<i>S. pneumoniae</i> [células y caldo]	300x10e6 CFUs/150µl/ratón
AB2	8		<i>K. pneumoniae</i> [células y caldo]	150x10e6 CFUs/75µl/ratón
AB3	8		<i>S. aureus</i> [células y caldo]	1x10e9 CFUs/100 µl/ratón
AB4	8		<i>E. coli</i> (colon) [células y caldo]	0.9x10e9 CFUs/150 µl/ratón
AB5	8		<i>S. enterica</i> [células y caldo]	1.5 x10e9 CFUs/100 µl/ratón
AB6	8		<i>S. aureus</i> [células solamente]	1x10e9 CFUs/100 µl/ratón
ABC7	12		Medio solamente (medio <i>S. aureus</i>) (control)	100 µl/ratón

Específicamente, grupos de ratones fueron pretratados subcutáneamente con vacunas bacterianas en los días -10, -8, -6, -4, y -2. En el día 0 los ratones se expusieron a una dosificación intravenosa de 2 x 10e6 de células de melanoma B16 (N° de lote 3995448; ATCC CRL-6323). A continuación, los ratones fueron tratados subcutáneamente con inyecciones de vacuna cada dos días por la duración del experimento como se

define en la Tabla 14. Un grupo de control se trató únicamente con medio. Se midieron los pesos de los animales y se registraron cada 4 días. Una vez que los tumores eran palpables, se midieron los diámetros de tumor cada dos días
5 usando un calibre. Cuando los ratones comenzaron a mostrar morbilidad, o cuando los diámetros alcanzaron 20 mm en cualquier grupo, se finalizó el experimento. A continuación, todos los ratones fueron sacrificados humanitariamente. Los volúmenes promedio de los tumores presentes en los grupos de
10 ratones descritos en la presente se ilustran en la Figura 15.

Ejemplo 4C: Cáncer de colon

Esta sección se refiere a un modelo de ratón de cáncer de colon. Las vacunas bacterianas usadas en este experimento
15 fueron las siguientes: vacuna de *Streptococcus pneumoniae* [células y caldo] (N° de lote J049-1 [2 x 10⁹]; vacuna de *Klebsiella pneumoniae* [células y caldo] (N° de lote J046-1 [2 x 10⁹]; vacuna de *Staphylococcus aureus* [células y caldo] (N° de lote J041-2 [10 x 10⁹]; vacuna de *Escherichia coli*
20 (aislado de colon) [células y caldo] (N° de lote J047-1 [6 x 10⁹]; vacuna de *Escherichia coli* (aislado de próstata) [células y caldo] (N° de lote J040-2 [6 x 10⁹]; vacuna de *Salmonella enterica* [células y caldo] (N° de lote J31 [15 x 10⁹]; y solo medio (medio *E. coli*) (N° de lote J040-1). Los

ratones fueron tratados de acuerdo con los agrupamientos experimentales definidos en la Tabla 15.

Tabla 15: Agrupamientos experimentales para el modelo de ratón de cáncer de colon

Grupo	Ratones	2x10e5 MC-38 colon i.p. Día 0	Vacuna	Programa de dosificación de inyección s.c. Día: -10, -8, -6, -4, -2, +2, +4, +6,+8,+10,+12,+14,+16, etc.
1AB	8	↓	<i>S. pneumoniae</i> [células y caldo]	300x10e6 CFUs/150µl/ratón
2AB	8		<i>K. pneumoniae</i> [células y caldo]	150x10e6 CFUs/75µl/ratón
3AB	8		<i>S. aureus</i> [células y caldo]	1x10e9 CFUs/100µl/ratón
4AB	8		<i>E. coli</i> (colon) [células y caldo]	0.9x10e9 CFUs/150µl/ratón
5AB	8		<i>E. coli</i> (próstata) [células y caldo]	0.9x10e9 CFUs/150µl/ratón

6AB	8		<i>S. enterica</i> [células y caldo]	1.5 x10e9 CFUs/100µl/ratón
7ABC	12		Medio solamente (medio <i>E. coli</i>) (control)	150 µl/ratón

Específicamente, grupos de ratones fueron pretratados subcutáneamente con vacunas bacterianas en los días -10, -8, -6, -4, y -2. En el día 0 los ratones se expusieron a una dosificación intraperitoneal de 2 x 10e5 de células de adenocarcinoma de colon MC-38 (regalo del Dr. Jeff Schlom Lab, NCI). A continuación, los ratones fueron tratados subcutáneamente con inyecciones de vacuna cada dos días por la duración del experimento como se define en la Tabla 15. Un grupo de control se trató únicamente con medio. Se observaron los ratones para verificar los siguientes factores clínicos: peso, frío al tacto, diarrea, respiración acelerada, ojos cerrados, movimiento disminuido, piloerección o convulsiones. Cuando los ratones empezaron a mostrar signos de morbilidad clínica, los ratones fueron sacrificados humanitariamente y ese día se definió como el día de muerte. Los datos de supervivencia de este Ejemplo se muestran en la Figura 16.

Además, la relación de salud respecto a morbilidad/mortalidad de los ratones involucrados en este

Ejemplo se calculó en el día 29 del experimento como se define en la Tabla 16.

Tabla 16: Puntaje grupal de salud vs. morbilidad/mortalidad**

Grupo	Estado de salud día 29	Vacuna	Puntaje grupal
1	7 muertos; 1 tumor + ascitis	<i>S. pneumoniae</i>	2
2	5 muertos; 1 tumor + ascitis; 1 tumor solamente; 1 sano	<i>K. pneumoniae</i>	17
3	4 muertos; 2 tumor + ascitis; 2 tumor solamente	<i>S. aureus</i>	14
4	3 muertos; 3 tumor solamente; 2 sanos	<i>E. coli</i> (aislado de infección en el colon)	35
5	3 muertos; 3 tumor solamente; 2 sanos	<i>E. coli</i> (aislado de infección en la próstata)	35
6	3 muertos; 5 sanos	<i>S. enterica</i>	50
7	12 muertos	Control (medio solamente)	0

** sano = 10 puntos; tumor solamente = 5 puntos; tumor + ascitis = 2 puntos; y muerto = 0 puntos.

Tabla 17. Resumen de supervivencia para cada grupo de ratones de experimentos de cáncer de colon

Vacuna	Ratones / grupo	MST* (Días)	ILS** (%)	Nº de curados	Valor p***
S. pneumoniae	8	27	12	0	0.29
K. pneumoniae	8	36	50	3	0.061
S. aureus	8	30	25	2	0.002
E. coli (colon)	8	35	46	3	0.008
E. coli (próstata)	8	>78	>100	4	0.001
S. enterica	8	>78	>100	5	0.003
Control	12	24	0	0	-

*MST - tiempo medio de supervivencia

**ILS - aumento del lapso de vida con respecto al grupo de control

*** comparación con el grupo de control tratado con placebo

Supervivencia de comparación general:

Prueba Log Rank (Mantel Cox) p = 0.001

Breslow (prueba Generalized Wilcoxon) p = 0.003

10 Prueba Tarone-Ware p = 0.002

Resumen del ejemplo 4

Modelo de piel:

Hay una ventaja terapéutica marcada para el grupo
tratado con *Staph aureus* (solo células). Este estudio
5 demuestra la eficacia de una vacuna con *S. aureus* inactivada
para el tratamiento de cáncer de piel en un modelo de ratón,
coherente con el hecho de que *S. aureus* es la causa más común
de infección en la piel en ratones. Los datos son coherentes
con el uso de composiciones inmunogénicas de la invención
10 para enlentecer o inhibir el crecimiento del cáncer. La
vacuna con solo células de *S. aureus* (de la cual se retiraron
el medio y las exotoxinas mediante la centrifugación de
células y caldo para recoger únicamente las células y
entonces se reconstituyeron con solución salina normal) fue
15 más eficaz que la vacuna con células y caldo de *S. aureus* (la
cual contienen medio y exotoxinas). Esto puede ser porque las
exotoxinas de *S. aureus* inhiben la función inmunitaria, de
modo que las leucocidinas pueden inactivar los leucocitos
sanguíneos. La invención, por consiguiente, incluye
20 modalidades donde los determinantes antigénicos que se usan
en composiciones inmunogénicas se separan de compuestos
inmunomoduladores producidos por un patógeno microbiano de
interés.

Modelo de pulmón:

Los datos presentados en este Ejemplo indican que hubo una inhibición tumoral sustancial con la composición inmunogénica derivada de *K. pneumoniae*, coherente con el hecho de que *K. pneumoniae* es una causa común de infección pulmonar en ratones. En ratones (pero generalmente no en seres humanos), *S. enterica* puede causar neumonía, lo cual es coherente con el efecto beneficioso de esta vacuna en el modelo de ratón de cáncer de pulmón. A diferencia de los seres humanos, para quienes *S. pneumoniae* es un patógeno pulmonar común, *S. pneumoniae* rara vez es un patógeno pulmonar en ratones (aunque *S. pneumoniae* puede producirse en ratones). *E. coli* y *S. aureus* no causan comúnmente infección pulmonar en ratones, lo cual es coherente con su beneficio leve ilustrado en la presente. Este Ejemplo demuestra que la vacuna con *K. pneumoniae* inactivada es notoriamente eficaz para el tratamiento de cáncer en los pulmones de ratones, particularmente en modalidades en las cuales la composición inmunogénica incluye antígenos de solo los organismos más comúnmente patógenos (véase Grupo 2 respecto al Grupo 6).

Modelo de colon:

S. enterica es una de las causas más comunes de infección gastrointestinal e intraperitoneal en ratones, lo

cual es coherente con el efecto beneficioso ilustrado en la presente en el tratamiento de cáncer gastrointestinal e intraperitoneal en ratones.

5 De las composiciones inmunogénicas usadas en este Ejemplo (es decir, *S. enterica*, *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*), *S. enterica* es el patógeno gastrointestinal/abdominal más común en ratones. *E. coli* es el siguiente patógeno gastrointestinal/abdominal más común en
10 ratones. *S. aureus* y *K. pneumoniae* se puede encontrar como parte de la flora colónica y puede causar infección gastrointestinal/abdominal, aunque mucho menos comúnmente. *S. pneumoniae* no causa infección gastrointestinal/abdominal. De acuerdo con esto, se demostró que la vacuna de *S. enterica*
15 era sustancialmente beneficiosa en este modelo de tumor de colon de ratón, se demostró que la vacuna de *E. coli* era moderadamente beneficiosa, se demostró que las vacunas de *S. aureus* y *K. pneumoniae* eran levemente beneficiosas y la vacuna de *K. pneumoniae* no era beneficiosa. En seres humanos,
20 la especie *Salmonella* causa infección gastrointestinal y por lo tanto se podría esperar que las vacunas de *S. enterica* y de otras *Salmonella* sean útiles para el tratamiento de cáncer de colon en seres humanos.

25 **EJEMPLO 5: Modelos animales**

Ejemplo 5A: Se ilustra la influencia de una composición antigénica de *Klebsiella pneumoniae* inactivada por calor en poblaciones de monocitos/macrófagos y células dendríticas en ratones.

5

Los siguientes métodos y materiales se utilizaron en este Ejemplo:

10

Ratones. Se encargaron ratones hembra C57BL/6 de 7-8 semanas de edad de Harlan Labs (Livermore, CA) para estos estudios.

15

Anticuerpos y reactivos: Se utilizaron los siguientes anticuerpos en este Ejemplo: anti-I-A/I-E FITC (MHC Clase II; M5/114.15.2); anti-Gr-1 PE (RB6-8C5); anti-CD11b PerCP-Cy5 (M1/70); anti-CD11c APC (N418); anti-CD4 FITC (GK1.5); anti-NK1.1 PE (PK136); anti-CD8a eFluor780 (53-6.7); anti-CD44 APC (IM7). Todos los anticuerpos se adquirieron de eBioscience (San Diego, CA). Liberase TM y ADNasa se adquirieron de Roche. Todos los medios de HyClone (Fisher).

20

25

Tratamiento con composiciones antigénicas. *K. pneumoniae* inactivada por calor con fenol (K012 [5.0 unidades OD600]) se diluyó 1/10 en PBS que contenía fenol al 0.4% y se inyectaron 100µl subcutáneamente en el día 0, 2, 4 y 6 en 4

ratones. Los ratones de control (n=5) se inyectaron en el día 0, 2, 4 y 6 con PBS.

Lavado bronquioalveolar. En el día 7 los ratones fueron sacrificados y se llevó a cabo el lavado bronquioalveolar (BAL) mediante la exposición de la tráquea seguido de la inserción de un catéter de 22G unido a una jeringa de 1 ml. Se inyectó 1 ml de PBS en los pulmones y se retiraron y se colocaron en un tubo de microcentrífuga de 1.5 ml. Los pulmones fueron lavados subsiguientemente 3 veces más con 1 ml de PBS y se agrupó el líquido. El primer lavado de cada ratón se centrifugó a 400xg y el sobrenadante se congeló para el análisis de citocina. Los 3 ml finales del líquido de lavado se centrifugó y las células se agruparon con el sedimento celular del primer lavado. Las células se contaron y se tiñeron con anticuerpos específicos de MHC clase II, Ly6G/C, CD11b y CD11c. Después de la tinción las células se lavaron y analizaron en un citómetro de flujo Calibur FACS.

Digestión pulmonar. Después de llevar a cabo el BAL se colocaron los pulmones en 5 ml de RPMI que contenía 417.5 µg/ml de Liberase TL (Roche) y 200 µg/ml de ADNasa I (Roche). Los pulmones entonces se digirieron a 37 °C durante 30 minutos. Después de la digestión los pulmones se forzaron a pasar a través de un filtro de 70 µm para crear una

suspensión celular individual. Las células entonces se centrifugaron, se lavaron, se volvieron a suspender en amortiguador FACS (PBS con FCS al 2% y EDTA 5 mM) y se contaron. Después de contar las células se tiñeron y se
5 analizaron mediante FACS usando los mismos anticuerpos que los usados para el BAL de las células.

Lavado peritoneal. Se inyectó 1 ml de PBS en el peritoneo de ratones usando una jeringa de 1 ml unida a una
10 aguja de 25G después del BAL. Se masajeó el abdomen durante 1 minuto y se recuperaron 0.5 ml de PBS del peritoneo usando una pipeta de 1 ml. El líquido de lavado se puso en un tubo de centrífuga de 1.5 ml, se centrifugó a 400xg durante 5 minutos y se volvió a suspender en amortiguador FACS antes de
15 la tinción y del análisis FACS.

Análisis del bazo y del ganglio linfático. Se retiraron el bazo y el ganglio linfático de drenaje después del BAL y del lavado peritoneal y se colocaron en PBS. El bazo se
20 trituró mediante el pasaje a través de un filtro celular de 70 μ m (Fisher) y el ganglio linfático se trituró usando la parte de goma del émbolo de una jeringa de 1 ml. Después de la trituración, la suspensión de células individuales del bazo y el ganglio linfático se centrifugó, se lavó una vez

con amortiguador FACS y se volvió a suspender en amortiguador FACS antes del conteo, tinción y análisis FACS.

Análisis FACS. Las células se tiñeron en hielo durante 5 20 minutos en placas de 96 pocillos usando 50 μ l de anticuerpos diluidos en amortiguador FACS. Después de 20 minutos, se agregaron 100 μ l de amortiguador FACS a los pocillos y las placas se centrifugaron a 400xg durante 5 minutos. Posteriormente, se retiró el medio y las células se 10 lavaron 1 vez más con amortiguador FACS. Después del lavado final las células se volvieron a suspender en 200 μ l de amortiguador FACS y los datos se adquirieron usando un citómetro de flujo Calibur FACS (BD). Se recolectaron un mínimo de 20,000 eventos vivos de todas las muestras excepto 15 del BAL donde se recolectaron un mínimo de 5,000 eventos.

Se obtuvieron los siguientes resultados en este Ejemplo:

20 Los ratones normales sin tumores fueron tratados con una composición antigénica de *K. pneumoniae* en el día 0, 2, 4 y 6. En el día 7 los ratones fueron sacrificados y se analizó el líquido del lavado bronquioalveolar, tejido pulmonar, líquido del lavado peritoneal, ganglios linfáticos y bazo 25 para verificar cambios en monocitos y macrófagos. Se observó

un aumento en el número de monocitos/macrófagos sanguíneos inflamatorios agudos, definido por una expresión alta de CD11b y Gr-1 (mismo marcador que Ly6c) y F4/80 en el nódulo linfático que drenaba del sitio de inyección de la composición antigénica de *K. pneumoniae* (véase: Figura 17A). Estos monocitos/macrófagos inflamatorios agudos también expresan niveles muy altos de moléculas MHC clase II, lo cual sugiere una exposición a antígenos bacterianos. Cabe destacar que el tratamiento de ratones con una composición antigénica de *K. pneumoniae* durante una semana dio como resultado un marcado aumento en la frecuencia de monocitos inflamatorios agudos en el líquido de lavado bronquialveolar y en los pulmones (es decir, el órgano diana) pero no en el bazo o el peritoneo de los ratones tratados, lo cual sugiere que el tratamiento puede producir el alojamiento de monocitos específicamente en los pulmones sin afectar otros órganos (véase: Figura 17B). Los monocitos se pueden diferenciar en células dendríticas (DC) en los pulmones y, de manera coherente con las observaciones de un marcado aumento en el reclutamiento de monocitos, también se observó que había un marcado aumento en la frecuencia de células que mostraban marcadores para DC maduras (véase: Figura 17C).

Como se ilustra en la Figura 17, el tratamiento con una composición antigénica de *K. pneumoniae* durante 7 días dio

385
como resultado un aumento marcado (comparado con el
tratamiento con placebo = PBS) tanto en monocitos
inflamatorios agudos y células dendríticas en los pulmones de
ratones. Como se ilustra en la Figura 17, los ratones fueron
5 tratados con una composición antigénica de *K. pneumoniae* o
con PBS en el día 0, 2, 4 y 6. En el día 7, los ratones
fueron sacrificados y se determinó el número total de A) y B)
monocitos inflamatorios (células CD11b+ Gr-1+) y C) células
dendríticas (células CD11c+ MHC clase II+) mediante
10 citometría de flujo en el pulmón y bazo. Las barras de error
que aparecen en A) representan la media de 4-5 ratones por
grupo.

**Ejemplo 5B. Se ilustra la influencia de una composición
15 antigénica de *Klebsiella pneumoniae* inactivada por calor y de
una composición antigénica de *E. coli* inactivada por calor en
las poblaciones de monocitos/macrófagos, células dendríticas
y células efectoras en ratones.**

20 Los siguientes métodos y materiales se utilizaron en
este Ejemplo:

Ratones. Se encargaron ratones hembra C57BL/6 de 7-8
semanas de edad de Harlan Labs (Livermore, CA) para estos
25 estudios.

Anticuerpos y reactivos. Se utilizaron los siguientes anticuerpos: anti-I-A/I-E FITC (MHC Clase II; M5/114.15.2); anti-Gr-1 PE (RB6-8C5); anti-CD11b PerCP-Cy5 (M1/70); anti-CD11c APC (N418); anti-CD4 FITC (GK1.5); anti-NK1.1 PE (PK136); anti-CD8a eFluor780 (53-6.7); anti-CD44 APC (IM7). Todos los anticuerpos se adquirieron de eBioscience (San Diego, CA). Liberase TM y ADNasa se adquirieron de Roche. Todos los medios de HyClone (Fisher).

10

Tratamiento con composiciones antigénicas. *K. pneumoniae* inactivada por calor con fenol (*K. pneumoniae*; lote KO12 [5.0 unidades OD600]) se diluyó 1/10 en PBS que contenía fenol al 0.4% y se inyectaron 100 μ l subcutáneamente en el día 0, 2, 4 y 6 en 5 ratones. *E.coli* inactivada por calor (lote; 5.0 unidades OD600) se diluyó 1/10 en [sic] que contenía fenol al 0.4% y se inyectaron 100 μ l subcutáneamente en el día 0, 2, 4 y 6 en 5 ratones. Los ratones de control (n=5) se inyectaron en el día 0, 2, 4 y 6 con PBS.

20

Lavado bronquioalveolar. En el día 7 los ratones fueron sacrificados y se llevó a cabo el lavado bronquioalveolar (BAL) mediante la exposición de la tráquea seguido de la inserción de un catéter de 22G unido a una jeringa de 1 ml. Se inyectó 1 ml de PBS en los pulmones y se retiraron y se

25

colocaron en un tubo de microcentrífuga de 1.5 ml. Los pulmones fueron lavados subsiguientemente 3 veces más con 1 ml de PBS y se agrupó el líquido. El primer lavado de cada ratón se centrifugó a 400xg y el sobrenadante se congeló para el análisis de citocina. Los 3 ml finales del líquido de lavado se centrifugó y las células se agruparon con el sedimento celular del primer lavado. Las células se contaron y se tiñeron con anticuerpos específicos de MHC clase II, Ly6G/C, CD11b y CD11c. Después de la tinción las células se lavaron y analizaron en un citómetro de flujo Calibur FACS.

Digestión pulmonar. Después de llevar a cabo el BAL se colocaron los pulmones en 5 ml de RPMI que contenía 417.5 µg/ml de Liberase TL (Roche) y 200 µg/ml de ADNasa I (Roche). Los pulmones entonces se digirieron a 37 °C durante 30 minutos. Después de la digestión los pulmones se forzaron a pasar a través de un filtro de 70 µm para crear una suspensión celular individual. Las células entonces se centrifugaron, se lavaron, se volvieron a suspender en amortiguador FACS (PBS con FCS al 2% y EDTA 5 mM) y se contaron. Después de contar las células se tiñeron y se analizaron mediante FACS usando los mismos anticuerpos que los usados para el BAL de las células.

Lavado peritoneal. Se inyectó 1 ml de PBS en el peritoneo de ratones usando una jeringa de 1 ml unida a una aguja de 25G después del BAL. Se masajeó el abdomen durante 1 minuto y se recuperaron 0.5 ml de PBS del peritoneo usando una pipeta de 1 ml. El líquido de lavado se puso en un tubo de centrífuga de 1.5 ml, se centrifugó a 400xg durante 5 minutos y se volvió a suspender en amortiguador FACS antes de la tinción y del análisis FACS.

Análisis del bazo y del ganglio linfático. Se retiraron el bazo y el ganglio linfático de drenaje después del BAL y del lavado peritoneal y se colocaron en PBS. El bazo se trituró mediante el pasaje a través de un filtro celular de 70 μ m (Fisher) y el ganglio linfático se trituró usando la parte de goma del émbolo de una jeringa de 1 ml. Después de la trituración, la suspensión de células individuales del bazo y el ganglio linfático se centrifugó, se lavó una vez con amortiguador FACS y se volvió a suspender en amortiguador FACS antes del conteo, tinción y análisis FACS.

Análisis FACS. Las células se tiñeron en hielo durante 20 minutos en placas de 96 pocillos usando 50 μ l de anticuerpos diluidos en amortiguador FACS. Después de 20 minutos, se agregaron 100 μ l de amortiguador FACS a los pocillos y las placas se centrifugaron a 400xg durante 5

minutos. Posteriormente, se retiró el medio y las células se lavaron 1 vez más con amortiguador FACS. Después del lavado final las células se volvieron a suspender en 200 µl de amortiguador FACS y los datos se adquirieron usando un
5 citómetro de flujo Calibur FACS (BD). Se recolectaron un mínimo de 20,000 eventos vivos de todas las muestras excepto del BAL donde se recolectaron un mínimo de 5,000 eventos.

Se obtuvieron los siguientes resultados en este
10 Ejemplo:

Como se ilustra en la Figura 18, los ratones fueron tratados en el día 0, 2, 4 y 6 con una composición antigénica de *K. pneumoniae*, una composición antigénica de *E.coli* o PBS.
15 En el día 7, los ratones fueron sacrificados y se determinó el número total de monocitos inflamatorios (células CD11b+ Gr-1+) y células dendríticas (células CD11c+ MHC clase II+) mediante citometría de flujo en el líquido del lavado peritoneal, pulmones, ganglio linfático y bazo. Las barras de
20 error en la Figura 18 representa la desviación estándar a partir de 5 ratones. *Valor de $p < .05$ utilizando una prueba t de Student.

La Figura 18 ilustra que el tratamiento con una
25 composición antigénica de *K. pneumoniae*, pero no el

tratamiento con una composición antigénica de *E.coli*, aumentó marcadamente el número de monocitos y DC en los pulmones de ratones. Al contrario de lo ocurrido en los pulmones, *K. pneumoniae* no provocó un aumento de monocitos en el peritoneo de ratones mientras que *E.coli* sí lo hizo. Cabe destacar que solo hubo un leve aumento en el número de monocitos inflamatorios y no hubo aumento de las DC en los bazo de los ratones tratados con *K. pneumoniae* o *E. coli* lo cual sugiere que los efectos de la terapia no son generales y son, de hecho, específicos para un sitio de órgano particular. Además de verificar los efectos del tratamiento de monocitos inflamatorios y DC en el pulmón de ratones, también verificamos los cambios en otros leucocitos tales como células T CD8 citotóxicas, células T CD4 auxiliares y células citolíticas naturales (NK), todas las cuales pueden cumplir una función potencial en la inmunidad antitumoral.

La Figura 19 ilustra que una composición antigénica de *K. pneumoniae*, pero no PBS o una composición antigénica de *E.coli*, dio como resultado un aumento marcado en la frecuencia y número total de células NK, células T CD4 y CD8 en los pulmones de ratones tratados. Este ejemplo es la primera demostración del conocimiento de que la inyección subcutánea de una especie bacteriana inactivada que normalmente causa una infección pulmonar puede promover la

391

acumulación de leucocitos en los pulmones sin la presencia de ninguna inflamación en ese sitio. Además, se demostró que este efecto es específico del sitio diana y que es también específico de los constituyentes bacterianos del tratamiento

5 usado.

Como se ilustra en la Figura 19, los ratones fueron tratados en el día 0, 2, 4 y 6 con una composición antigénica de *K. pneumoniae*, una composición antigénica de *E.coli* o PBS.

10 En el día 7, los ratones fueron sacrificados y se determinó el número total de células T CD4, células T CD8 y células citolíticas naturales (NK) por medio de citometría de flujo. Las barras de error representan los valores de desviación estándar obtenidos de 5 ratones por grupo. *Valor de $p < .05$

15 utilizando una prueba t de Student.

Ejemplo 5C. Se ilustran los efectos de composiciones antigénicas de *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) inactivada por calor y fenol en la respuesta antitumoral en

20 **ratones y el estado de los monocitos inflamatorios y células dendríticas después del tratamiento en ratones que tenían tumores.**

Los siguientes métodos y materiales se utilizaron en

25 este Ejemplo:

Inoculaciones de células tumorales. La línea celular de carcinoma pulmonar de Lewis derivada del contexto C57BL/6 se adquirió de la ATCC (Manassas, VA). Las células se mantuvieron en Medio Eagle modificado de Dulbecco (ATCC, Manassas, VA) que contenía FCS al 10%. Las células se incubaron en una incubadora humidificada a 37°C con CO₂ al 5%. Antes de la inoculación tumoral, las células se separaron de las placas de cultivo usando tripsina al 0.25% y EDTA 0.53 mM. Las células se lavaron en PBS y se volvieron a suspender a 8×10^6 células/ml y se inyectaron 200 μ l (4×10^5 células) por vía intravenosa en ratones.

Tratamiento con composición antigénica. Se usaron las siguientes composiciones antigénicas en este estudio: una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor con fenol (lote K012) y una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada con fenol (lote K025). Tanto la *K. pneumoniae* inactivada por calor como la *K. pneumoniae* inactivada con fenol se concentraron a 5.0 unidades OD600. Se inyectó 0.1 ml de *K. pneumoniae* diluido 1/10 en PBS con fenol al 0.4 % por vía subcutánea cada 2 días comenzando en el día 2 después de la inyección tumoral.

Análisis de monocitos inflamatorios, DC, células T y células NK. Todos los análisis se realizaron de acuerdo con los métodos usados anteriormente en el Ejemplo 5B.

Tabla 18. Agrupamientos experimentales y cronograma de dosificación para el Ejemplo 5C

Grupo	Cantidad de animales /sexo	LL/2 células tumorales y dosis	Sitio de LL/2 inyección tumoral	Tratamiento	Concentración de inyecciones de K. <i>Pneumoniae</i> (unidades OD)	Cronograma de tratamiento	Volumen de inyección (ml)	Fecha de sacrificio
1A	5F	4x10 ⁵ LL/2	Intravenosa	DPBSWP ¹	Ninguno	Una vez al día los días 2, 4, 6 y 8	0.1	Día 9
2A	5F			HKWP ²	0.05			
3A	5F			PHWP ³	0.05			
1B	5F			DPBSWP ¹	Ninguno	Una vez al día los días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14,		Día 16
2B	5F			HKWP ²	0.05			
3B	5F			PHWP ³	0.05			
1C	5F			DPBSNP ¹	Ninguno	Una vez al día los días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22		Día 23
2C	5F			HKWP ²	0.05			
3C	5F			PHWP ³	0.05			

¹ Solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco
² con fenol ³ inactivada por calor con fenol ³ inactivado por fenol con fenol

Se obtuvieron los siguientes resultados en este Ejemplo:

5 Este ejemplo se diseñó para determinar si la presencia de tumores tenía impacto en el reclutamiento de células al pulmón y si el efecto del tratamiento aumenta con el tiempo, dando como resultado aumentos adicionales en el reclutamiento de células con el tratamiento continuo y por lo tanto,
10 potencialmente, producir un efecto terapéutico más óptimo con el tratamiento prolongado. Además, se quería determinar si una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada con fenol era más eficaz que una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor.

15 La Figura 20 demuestra claramente que al día 9 (es decir, 4 tratamientos con composición antigénica de *K. pneumoniae*) ya hay un aumento marcado en el número de monocitos inflamatorios, DC, células T y células NK en los
20 pulmones de ratones tratados con una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor o fenol, varias veces mayor que aquel en los pulmones de ratones tratados con placebo (solución salina normal = PBS), una vez más, demostrando claramente la respuesta inmunitaria celular
25 específica en los pulmones producida por la terapia con

composición antigénica de *K. pneumoniae*. En el día 9 hubo una indicación de que la inactivación con fenol era más eficaz que la inactivación por calor, pero esta tendencia se revirtió al día 16. Cabe destacar, sin embargo, con referencia al número de células en los pulmones en el día 9 y el día 16, es evidente que hay un efecto acumulativo del tratamiento bacteriano en el reclutamiento de células en los pulmones. Por ejemplo, en el grupo tratado con una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada con fenol había alrededor de 100,000 monocitos inflamatorios agudos en los pulmones de los ratones en el día 9 y este número aumentó sustancialmente a 400,000 al día 16, demostrando un respuesta sustancialmente aumentada con el tratamiento continuo. El mismo aumento en la respuesta al tratamiento con tratamiento continuo ocurrió en ratones tratados con bacterias inactivadas por calor. Cabe destacar que este efecto acumulativo de tratamiento también se observó en todos los otros tipos de células analizados. En este estudio no hubo una diferencia demostrable estadísticamente significativa en el reclutamiento de células inmunitarias con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* inactivadas por calor o fenol.

Como se ilustra en la Figura 20, se inyectaron 4×10^5 células de carcinoma pulmonar de lewis por vía intravenosa en el día 0. A continuación los ratones fueron tratados cada día

por medio comenzando en el día 2 con una composición antigénica de *K. pneumoniae* generada por inactivación por calor, o inactivación con fenol, o con PBS. En el día 9 y en el día 16, los ratones fueron sacrificados y se determinaron los números totales de (A) monocitos inflamatorios (CD11b+ Gr-1+) y DC (CD11c+ Iab+) o (B) células T CD4, células T CD8 y células citolíticas naturales (NK) por medio de citometría de flujo. Las barras representan, respectivamente: los grupos tratados con PBS, los ratones tratados con una composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor y los ratones tratados con una composición de *K. pneumoniae* inactivada con fenol. Las barras de error representan los valores de desviación estándar obtenidos de 5 ratones por grupo. *Valor de $p < .05$ utilizando una prueba t de Student.

15

Los resultados de este estudio demostraron un aumento en la respuesta inmunitaria dentro del tejido diana con tratamiento continuo.

20

Ejemplo 5D. Se ilustran los efectos de la inactivación por calor, irradiación y fenol de composiciones antigénicas de, incluyendo el reclutamiento de leucocitos en los pulmones de ratones, y los efectos del fenol como conservante.

Los siguientes métodos y materiales se utilizaron en este Ejemplo:

Ratones. Se encargaron ratones hembra C57BL/6 de 7-8 semanas de edad de Harlan Labs (Livermore, CA) para estos estudios.

Composiciones antigénicas. Composición antigénica de *K. pneumoniae* con fenol inactivada por calor (K012), composición antigénica de *K. pneumoniae* sin fenol inactivada por calor (K025), composición antigénica de *K. pneumoniae* sin fenol irradiada (K024) y composición antigénica de *K. pneumoniae* sin fenol inactivada con fenol (K025) fueron usadas en este estudio. Todas las formulaciones bacterianas estaban a una concentración de 5.0 unidades OD en solución salina. Para una dilución 1/10, se agregó 1 ml de formulación bacteriana a 9 ml de DPBS y se mezclaron inmediatamente y entonces nuevamente antes de la inyección. Para una dilución 1/100, 0,1ml de formulación bacteriana será agregado a 9.9 ml de DPBS y se mezclan inmediatamente y entonces nuevamente antes de la inyección. Para diluciones de la composición antigénica de *Klebsiella pneumoniae* con fenol, las diluciones se llevaron a cabo como antecede usando una solución de DPBS que contenía fenol al 0.4% (p/v). Para preparar el 0.4% de fenol en DPBS, primero se preparó una solución de fenol al 5%

mediante el agregado de 0.5 g de fenol sólido (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) a 10 ml de DPBS (Hyclone, Logan, UT). Esta solución se filtró a través de un filtro de 0.22 μ m (Millipore, Billerica, MA) y se almacenó a 4 °C.

5 Inmediatamente antes del uso, la solución al 5% de fenol se diluyó 1 ml en 12.5 ml de DPBS y se usó para preparar las formulaciones bacterianas.

Tratamiento con composiciones antigénicas. Se trataron
10 5 ratones por grupo por vía subcutánea en el día 0, 2, 4 y 6 con 0.1 ml de composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor diluida 1/10 en PBS o PBS con fenol al 0.4%, 0.1 ml de una composición antigénica de *K. pneumoniae* irradiada diluida 1/10 en PBS, o una composición antigénica
15 de *K. pneumoniae* inactivada con fenol diluida 1/10 con PBS o PBS con fenol al 0.4%. En el día 7 los ratones fueron sacrificados y se analizó el reclutamiento de leucocitos en los pulmones como en el Ejemplo 5B.

20 Se obtuvieron los siguientes resultados en este Ejemplo:

En este ejemplo, se usó el reclutamiento de leucocitos en los pulmones como un sustituto de la eficacia para
25 comparar la eficacia de composiciones antigénicas de *K.*

400

pneumoniae inactivadas por varios métodos. La Figura 21 ilustra que, tanto para las composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* inactivadas por calor e inactivadas con fenol, la adición de fenol (0.4%) como conservante, aumentó la eficacia, según se midió mediante reclutamiento celular. En algunas modalidades, una pequeña cantidad de fenol (es decir, 0.4% como conservante) puede estabilizar un componente de la pared celular bacteriana, por ejemplo un componente que es importante en el reconocimiento del patrón de antígeno y la activación de una respuesta específica óptima. Al comparar las 3 formulaciones que contenían fenol como conservante (es decir, inactivada por calor, inactivada con fenol e inactivada con radiación), la composición antigénica de *K. pneumoniae* irradiada tuvo el mayor reclutamiento de monocitos inflamatorios agudos, DC, células NK y células T en los pulmones, seguida de la composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada con fenol, siendo la composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor la que tuvo el menor reclutamiento celular.

20

Como se ilustra en la Figura 21, los ratones fueron tratados en el día 0, 2, 4 y 6 con composición antigénica de *K. pneumoniae* inactivada por calor (HKWP) o sin conservante de fenol (HKnp), inactivada con fenol con (PKWP) o sin (PKnp) conservante de fenol, o composición antigénica de *K.*

25

401
pneumoniae inactivada con irradiación con conservante de fenol (IRWP). En el día 7, los ratones fueron sacrificados y se determinaron los números totales de (A) monocitos inflamatorios (CD11b+ Gr-1+) y DC (CD11c+ Iab+) o (B) células T CD4, células T CD8 y células citolíticas naturales (NK) por medio de citometría de flujo. Las barras de error representan los valores de desviación estándar a partir de 5 ratones por grupo. *Valor de $p < .05$ comparado con ratones tratados con IRWP usando una prueba t de Student.

EJEMPLO 6: Estudios clínicos que involucran cánceres epiteliales avanzados

Resumen del tratamiento

Los siguientes pacientes con diferentes cánceres avanzados se sometieron a tratamiento con composiciones antigénicas bacterianas específicas inactivadas por calor. Se recibió el consentimiento escrito informado de cada paciente en cada caso. El tratamiento se constaba de inyecciones subcutáneas repetidas (3x/semana) de cantidades exactas de la vacuna en la región abdominal. La dosificación se aumentó gradualmente en cada paciente para lograr una respuesta cutánea suficiente (enrojecimiento de 3-5 cm que durara aproximadamente 24 horas). Se mantuvo un formulario de reporte de casos (CRF) documentando la reacción cutánea y posibles efectos clínicos y/o efectos secundarios

relacionados con el tratamiento. De describen brevemente los tratamientos característicos y concomitantes así como la respuesta de los pacientes a la terapia.

5 Paciente N° 1:

Paciente masculino de 53 años con melanoma avanzado, ICD10: C43, diagnosticado por primera vez en 11/2005, lesión debajo de la uña del dedo gordo derecho, histología un año después 12/2006: melanoma maligno avanzado; paciente rehúsa
10 amputación del dedo gordo; 5/2008 metástasis linfática a la pierna derecha, al momento de la primera presentación para tratamiento con composición antigénica bacteriana específica (9/2008) presentaba pierna hinchada con 100% de aumento en la circunferencia: Karnofsky 80%, sin tratamiento previo.

15

Tratamientos durante 6 meses 09/2008-04/2009:

- 12 x insuflación intraperitoneal de ozono (O3);
- 42 x hipertermia de radiofrecuencia locoregional (13.56 Mhz);
- 20 • 18 x hipertermia moderada de cuerpo completo 38.5°C;
- 6 meses de tratamiento con composición antigénica de *Staph. aureus* por vía subcutánea;
- Medicina ortomolecular: infusiones de alta dosis de vitamina C (0.5g/kg/BW), vitamina D3; 2.000 ui/día, 200
25 mg/día de Artesunato, 100 mg/día de Celebrex, naltrexona de

dosis baja, hongos medicinales (cordyceps, reishi, shitake), 200 uc/día de selenio, 3.000 mg/día de curcumina, enzimas proteolíticas (Wobemugos)

5 Detalles de la epicrisis

- PET 7/2008: SUV en el dedo gordo derecho 4.81, rodilla: 5.01
- PET 12/2008: SUV en el dedo gordo derecho 3.80, rodilla: 4.02
- 10 • Se comenzó el tratamiento al final de 9/2008.
- En aquel momento (9/2008) ya había ganglios linfáticos palpables en la ingle que no se vieron en el PET de 7/2008.
- 05/2010: buena condición clínica, PET confirma
- 15 remisión completa, Karnofsky 100%.

Paciente N° 2:

Paciente femenino de 48 años con cáncer de mama bilateral avanzado, ICD10: C50.9 diagnosticado por primera

20 vez en 4/2008; histología adenocarcinoma ductal infiltrante de mama, ER/PR pos., se desconoce Her2, T1/T2, N1 (ganglio centinela axilar), M0 G3; tratamientos múltiples con inyecciones de bicarbonato de sodio y reiteradas cirugías en ambas mamas; el paciente se rehusó a la mastectomía bilateral

25 propuesta y nunca se sometió a resección "in sano" (por

ejemplo, los márgenes de las lumpectomías nunca estuvieron libres de células tumorales). El paciente también se rehusó a quimioterapia y/o terapia hormonal. Karnofsky 90%, sin tratamiento previo.

5

Tratamientos durante 8 meses 03/2009-11/2009:

- 3 x terapia de células dendríticas autólogas en combinación con:

10

- 3 x hipertermia de cuerpo entero moderada de larga duración 40° durante 8 horas

- 57 x hipertermia de radiofrecuencia locoregional de ambas mamas (13.56 Mhz);

- 6 meses de tratamiento con composición antigénica de *Staph. aureus* por vía subcutánea;

15

- Medicina ortomolecular: infusiones de alta dosis de vitamina C (0.5 g/kg/BW), naltrexona de baja dosis, hongos medicinales (cordyceps, reishi, shitake), cúrcuma 3.000 mg/día, cinc

20

Detalles de la epicrisis

- El tratamiento comenzó al final de 3/2009.
- 05/2010: MRI bilateral de mamas no muestra anomalías detectadas, buena condición clínica, Karnofsky 100%

25

Paciente N° 3:

Paciente femenino de 73 años con cáncer avanzado NSCLC FIGO IIc, ICD10: C34, diagnosticado por primera vez en 6/2009; histología adenocarcinoma de células claras de los pulmones, T4, N1, M0 G3; se sometió a CHT neoadyuvante; el reestadiaje después de 3 ciclos de CHT neoadyuvante mostró un tumor T2; entonces se sometió a neumectomía izquierda resección R0 y linfadenectomía mediastínica; Karnofsky 90%.

Tratamientos durante 7 meses 08/2009-03/2010:

- 10 • 08/2009 Se comenzó quimioterapia con Taxan/Cisplatino hasta 10/2009 en combinación con:
 - 4 x hipertermia de cuerpo entero moderada de larga duración 40° durante 8 horas (1-2/2009)
 - 20 x hipertermia de radiofrecuencia locoregional del tórax (13.56 Mhz) (8-10/2009)
 - 15 • 10/2009 Ie neumectomía resección R0 (oncología decidió no utilizar CHT adyuvante adicional)
 - 6 meses de tratamiento con composición antigénica de *Klebsiella pneumoniae* por vía subcutánea; (08/2009-02/2010)
- 20 • Medicina ortomolecular: péptidos de timo i.m., indometacina, cimetidina, infusiones de dosis alta de vitamina C (0.5 g/kg/PC), protocolo ALA/N (dosis baja de naltrexona y ácido alfa lipoico), hongos medicinales (reishi), cúrcuma 3.000 mg/día, cinc, melatonina, inhalación
- 25 de oxígeno ionizado

Detalles de la epicrisis

- Comenzó el tratamiento al final de 08/2009.
- 05/2010: TC de tórax y los marcadores tumorales CEA, NSE y CYFRA muestran remisión completa, buena condición clínica, Karnofsky 100%.

Paciente N° 4:

Paciente femenino de 50 años con cáncer de mama avanzado, ICD10: C50, con metástasis diseminada hepática y pulmonar, diagnosticado por primera vez en 8/1990; histología adenocarcinoma de mama tipo cirrosis indiferenciado, pT1c, N1, M0 G3; se sometió a varias series de quimioterapia durante 20 años; 11/2004 primer recurrencia de cicatriz, 12/2004 ablación de mama izquierda, 6x CHT Eptax y radiación de la pared torácica; 9/2005 primer diagnóstico de metástasis diseminada de hígado y pulmón: nuevamente 8x CHT con Eptax hasta 3/2006. El reestadiaje mostró enfermedad progresiva, momento en el cual comenzó tratamiento con composición antigénica bacteriana específica. Karnofsky 90%.

Tratamientos durante 4 años 03/2006-03/2010:

- 03/2006 Comenzó tratamiento con vacuna Polyvaccinum forte en combinación con:

- 3 x terapia de células dendríticas autólogas en combinación con (6-8/2006):
- 3 x hipertermia de cuerpo entero moderada de larga duración (LD-WBH) 40° durante 8 horas (1-2/2009)
- 5 • 25 x hipertermia de radiofrecuencia locoregional del tórax e hígado (13.56 Mhz) (3-6/2006)
- 8 meses de tratamiento con composición antigénica de *Klebsiella pneumoniae* (11/2008-7/2009)
- 10/2009 TM CEA y CA15/3 comenzaron nuevamente a
- 10 elevarse
- 02-03/2009 2x terapia de células dendríticas autólogas sin LD-WBH
- 04/2010 ablación térmica de metástasis de hígado (no hay cambio de metástasis de pulmón)
- 15 • Medicina ortomolecular: péptidos de timo i.m., indometacina, cimetidina, infusiones de dosis alta de vitamina C (0.5 g/kg/PC), cúrcuma 3.000 mg/día, cinc, enzimas proteolíticas
- 20 Detalles de la epicrisis
- Se comenzó el tratamiento al final de 03/2006.
- 05/2010: La TC de tórax muestra enfermedad estable durante 4 años, enfermedad progresiva de metástasis de hígado, buena condición clínica, Karnofsky 100%.

25

Paciente N° 5:

Paciente masculino de 66 años con cáncer de próstata avanzado, ICD10: C61, con metástasis diseminada en los huesos y linfática, diagnosticado por primera vez en 01/1997; histología adenocarcinoma indiferenciado de próstata, pT3, N1, M1 G3; sometido a tratamiento con varias hormonas y CHT durante 13 años; el paciente está en buena condición clínica, sobreviviendo a cáncer de próstata metastásico durante 13 años desde el diagnóstico; Karnofsky 90%.

Tratamientos durante 11 años 11/1999-05/2010:

- Anti-andrógeno con Suprefact, Zoladex, Casodex, Trenantone, Estracyt, β -Sitosterol durante 13 años.

- 06/2006-12/2007 Comienza tratamiento con vacuna bacteriana mixta con vacuna Polyvaccinum forte

- Desde 03/2008 quimioterapia regular con 140 mg de Taxotere cada 3-4 semanas

- 50 x hipertermia de cuerpo entero moderada 39° durante 3 horas (1999-2009)

- 18 meses de tratamiento con composición antigénica de *Staph. aureus* (11/2008-05/2010, continuo)

- 05-06/2009 2x terapia de células dendríticas autólogas sin WBH (hipertermia de cuerpo completo) moderada 39°, 3 horas

- Medicina ortomolecular: pasto de trigo, cimetidina, Zometa, infusiones de dosis alta de vitamina C (0.5 g/kg/PC), cúrcuma 3.000 mg/día, boswellia serrata (indio) 400 mg 4x4/día, cinc, enzimas proteolíticas

5

Detalles de la epicrisis

- Se comenzó el tratamiento al final de 1999.
- 05/2010: La gammagrafía ósea muestra enfermedad estable; PSA actualmente a 89 ng/ml, buena condición clínica,

10 Karnofsky 90%.

Paciente N° 6:

Paciente femenino de 52 años con cáncer primario avanzado de peritoneo, ICD10: C48.2, con carcinosis peritoneal diseminada, diagnosticado por primera vez en 06/2003; histología adenocarcinoma indiferenciado de peritoneo, pT3, N1, M1 G3; se sometió a operación de citorreducción e histerectomía y quimioterapia con adyuvante con Taxol/Paraplatino: enfermedad progresiva y cambio a Taxol/Paraplatina con SD hasta 8/2008; enfermedad progresiva con metástasis diseminada en el riñón izquierdo y 3ª línea de CHT con Carboplatino y comienzo de tratamiento con composición antigénica bacteriana específica; el paciente estaba en buena condición clínica; Karnofsky 100%.

25

Tratamientos durante 4 meses 05-09/2009:

- 5x quimioterapia con carboplatino (3ª línea) seguida de:

- 5 x hipertermia de cuerpo entero moderada de larga duración (LD-WBH) 40° durante 8 horas (05-09/2009)

- 20 x hipertermia de radiofrecuencia locoregional del abdomen (13.56 Mhz) (05-09/2009)

- 2 meses de tratamiento con composición antigénica de *E.coli* (colon) (05-07/2009)

- Medicina ortomolecular: infusiones de dosis altas de vitamina C (0.5 g/kg/PC, extractos de alcachofa y sylimarin de dosis alta (hígado)

Detalles de la epicrisis

- Se comenzó el tratamiento al final de 5/2009.

- 04/2010: La TC de abdomen y marcador tumoral demostraron remisión completa; buena condición clínica, Karnofsky 100%.

Paciente N° 7:

Paciente femenino de 50 años con cáncer pancreático no operable, ICD10: C25.9, con cancer infiltrante de vasos grande; la evidencia sonográfica y de TC sugiere una invasión de la vena mesentérica superior. Diagnosticado por primera vez en 02/2009; histología adenocarcinoma indiferenciado de

páncreas, pT3, N1, M1 G3 con carcinosis peritoneal; se sometió a radiación local y Xeloda de dosis baja como sensibilizador de radiación; cuando comenzó el tratamiento en la clínica el cáncer todavía no era extirpable; Karnofsky 5 100%.

Tratamientos durante 2 meses 06-07/2009: (E. coli SSI durante 11 meses)

- 1 x terapia de células dendríticas autólogas cebadas con NDV en combinación con: 10
- 1 x hipertermia de cuerpo entero moderada de larga duración 40° durante 8 horas (7-10/2009)
- 4 x hipertermia moderada de cuerpo completo 38.5°;
- 15 x hipertermia de radiofrecuencia locoregional del abdomen (13.56 Mhz) (06-07/2009) 15
- 11 meses de tratamiento con composición antigénica de *E.coli* (colon) (06/2009 hasta hoy, continuo)
- Medicina ortomolecular: péptidos de timo i.m; hongo medicinal (reishi, cordyceps, shitake); infusiones de dosis alta de vitamina C (0.5 g/kg/PC), terapia de enzima proteolítica de dosis alta (wobenzima flogenzima), cimetidina. 20

Detalles de la epicrisis

- Se comenzó el tratamiento al final de 6/2009. 25

• 05/2010: remisión completa, NED; PET 02/2010 demostró que no había acumulación de glucosa; marcador tumoral normal CA19/9: 4; buena condición clínica, Karnofsky 100%

EJEMPLO 7: Estudios de dosificación (estudio QB28)

En un esfuerzo por examinar la función de la dosificación, se trataron ratones con diferentes dosis de composición antigénica de *K. pneumoniae* o con un control de PBS. Se comenzó tratamiento en todos los ratones (C57BL/6) con composición antigénica de *K. pneumoniae* o PBS en el día -10, -8, -6, -4 y -2 usando los siguientes sitios de inyección (1ª inyección: ventral inguinal derecha; 2ª inyección: ventral axilar derecha, 3ª inyección: ventral axilar izquierda; 4ª inyección: ventral inguinal izquierda, etc.).

Todos los ratones recibieron una dosis de inoculación tumoral de 3×10^5 células de carcinoma de Lewis por medio de inyección intravenosa en la vena lateral de la cola de los ratones. Las dosis de composiciones antigénicas o de PBS fueron como sigue: i) PBS 0.1 ml; ii) *K. pneumoniae* 0.1 mL de OD600=1.67; iii) *K. pneumoniae* 0.1 mL de OD600=0.5. Los ratones recibieron tratamiento con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o PBS en los días 2, 4, 6 u 8. El experimento se finalizó en el día 10; todos los ratones fueron sacrificados, los pulmones se retiraron quirúrgicamente, se enjuagaron con agua, se pesaron y se colocaron en líquido de Bouin para

413

fijación y conteo 24 horas después. Como se muestra en la
Figura 22, cada punto de datos representa el número de
nódulos tumorales de un ratón. Las fotografías de pulmones
representativos de estos experimentos se muestran en la
5 Figura 23. La Figura 23 muestra que los pulmones de los
ratones tratados con el control de PBS muestran un número
significativo de tumores. En comparación, la Figura 23
demuestra que los pulmones de ratones tratados con
composición antigénica de *K.pneumoniae* muestran menos
10 cantidad de nódulos en una relación equivalente a aquellos
que aparecen en la Figura 22.

Estudio QB30. En estudios adicionales acerca del efecto
de las composiciones antigénicas de *K.pneumoniae* se demostró
15 que si la dosificación de una composición antigénica de
K.pneumoniae es muy baja, no es eficaz para el tratamiento
del cáncer de pulmón. En estos estudios, cuyos resultados se
muestran en la Figura 24, se comenzó tratamiento en todos los
ratones (C57BL/6) con composición antigénica de *K. pneumoniae*
20 o PBS en el día -10, -8, -6, -4 y -2 usando los siguientes
sitios de inyección (1ª inyección: ventral inguinal derecha;
2ª inyección: ventral axilar derecha, 3ª inyección: ventral
axilar izquierda; 4ª inyección: ventral inguinal izquierda,
etc.). Todos los ratones recibieron una dosis de inoculación
25 tumoral de 3×10^5 células de carcinoma de Lewis por medio de

inyección intravenosa en la vena lateral de la cola de los ratones. Las dosis de composiciones antigénicas o de PBS fueron como sigue: i) PBS 0.1 ml; ii) *K. pneumoniae* 0.1 mL de OD600= 0.5; iii) *K. pneumoniae* 0.1 mL de OD600=0.05. Los ratones siguieron recibiendo tratamiento con composiciones antigénicas de *K.pneumoniae*, o PBS, en el día 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16. El experimento se finalizó en el día 18; todos los ratones fueron sacrificados, los pulmones se retiraron quirúrgicamente, se enjuagaron con agua, se pesaron y se colocaron en líquido de Bouin para fijación y conteo 24 horas después. Como se muestra en la Figura 24, cada punto de datos representa el número de nódulos tumorales de un ratón.

Los resultados de los estudios QB28 y QB30 sugieren que las dosis extremadamente altas de composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* no son eficaces, quizás debido a la sobreestimulación del sistema inmunitario del hospedador. Los resultados de estos estudios también sugieren que las dosis bajas no son eficaces, quizás debido a la estimulación insuficiente del sistema inmunitario del hospedador.

EJEMPLO 8: Estudios de eficacia de cisplatino

En un esfuerzo para examinar la función entre quimioterapia y cisplatino y las dosis de composiciones antigénicas de *K. pneumoniae*, se completó el estudio QB38. A

grandes rasgos, todos los ratones recibieron una dosis de
inoculación tumoral de 3×10^5 células de carcinoma de Lewis
por medio de inyección intravenosa en la vena lateral de la
cola en el día 0 del estudio. Después de esta inoculación,
5 todos los ratones se agruparon en una única jaula y de
distribuyeron subsiguientemente en sus respectivas jaulas
aleatoriamente para evitar datos sesgados. En la mañana del
día +2 de este estudio, los ratones dentro del grupo de
Cisplatino fueron inyectados con 10 mg/kg de este fármaco vía
10 intraperitoneal. Los ratones de control fueron inyectados con
control (PBS). A continuación, en la tarde del día +2 de este
estudio, los ratones recibieron composiciones antigénicas de
K. pneumoniae, o PBS; estas inyecciones continuaron en los
días 4, 6, 8, 10 y 12. El estudio finalizó en el día 14;
15 después de esto, todos los ratones fueron sacrificados, los
pulmones se retiraron quirúrgicamente, se enjuagaron con
agua, se pesaron y se colocaron en líquido de Bouin para
fijación y conteo 24 horas después. Como se muestra en la
Figura 25, cada punto de datos representa el número de
20 nódulos tumorales de un ratón basándose en si el ratón fue
tratado con PBS, composiciones antigénicas de *K. pneumoniae*,
composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* combinadas con
cisplatino o cisplatino solo. Los resultados resumidos en la
Figura 25 indican que hubo menos nódulos en los ratones
25 tratados con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* y

cisplatino en comparación con los tratados con cisplatino solo, composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* solas o el control de PBS.

5 Se diseñó un estudio adicional para determinar si la
terapia con composición antigénica de *K. pneumoniae* podría
funcionar de manera sinérgica con la quimioterapia basada en
platino para extender la supervivencia de ratones que portan
tumores pulmonares de Lewis. Cuatro grupos de cinco ratones
10 hembra C57BL/6 recibieron 10^5 células de carcinoma de Lewis
por vía i.v. en el día 0. En el día 2, los grupos 3 y 4
recibieron una dosis individual por vía i.p. de 10 mg/kg de
cisplatino. Comenzando en el día 4 los ratones recibieron *K.*
pneumoniae o placebo (PBS) cada 2 días hasta la muerte. La
15 Figura 26 ilustra la supervivencia de todos los ratones y la
tabla muestra los valores de p de las diversas curvas de
supervivencia calculadas usando la prueba Log-rank. El
tratamiento de ratones con cisplatino solo aumentó la
supervivencia de los ratones con tumores pulmonares con un
20 aumento en la media de supervivencia de 16 días en el grupo
con PBS a 23 días en el grupo con PBS+cisplatino. El
tratamiento con *K. pneumoniae* solo también aumentó la
supervivencia de ratones en comparación con el PBS (19 días
de supervivencia para *K. pneumoniae* en comparación con 16
25 días para PBS). Cabe destacar que la quimioterapia con

5 cisplationo junto con la terapia con *K. pneumoniae* tuvo el mayor beneficio terapéutico (supervivencia media de 32 días) demostrando la sinergia entre la quimioterapia basada en platino y la terapia con composición antigénica en un modelo de ratón de cáncer de pulmón. Los valores de p para los datos generados en este estudio QB45 se muestra en la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19. Datos de supervivencia (QB45)

	PBS	<i>K. pneumoniae</i>	PBS + cisplatino	<i>K. pneumoniae</i> + cisplatino
Supervivencia media (días)	16	19	23	32
valor P (para PBS)		0.037	0.002	0.002
valor P (para PBS + cisplatino)				0.008

10

15

Como se muestra en este Ejemplo, las composiciones antigénicas pueden usarse de la misma manera que el cisplatino o en un período después de la administración de cisplatino. Tal como se usa en la presente, el término "composición antigénica" se refiere a una composición que incluye antígenos de una o más especies microbianas. Tal como

se usa en la presente, el término "especie microbiana" puede referirse a un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico, como se detalla en la presente.

5 Se diseñó un estudio adicional para explorar si hay
sinergia entre la quimioterapia basada en platino y la
terapia con composición antigénica de *K. pneumoniae* para el
tratamiento de cáncer de pulmón en ratones. Todos los ratones
recibieron 10^5 células de carcinoma de Lewis por vía i.v. en
10 el día 0. Los ratones recibieron composiciones antigénicas o
PBS por vía subcutánea cada 2 días comenzando el día 0. En el
día 12 algunos de los ratones fueron tratados con cisplatino
(10 mg/kg) por vía intraperitoneal. El día siguiente (día
13), se desangraron 3 ratones de cada grupo y las células
15 sanguíneas se tiñeron con anticuerpo anti-CD11b y se
analizaron mediante FACS. Las gráficas de la Figura 27
representan la frecuencia de célula mieloides de CD11b+ en la
sangre en el día 13. Cada punto representa un ratón
individual. Los resultados de este estudio demuestran que la
20 terapia con composición antigénica puede mejorar la
frecuencia de células mieloides (monocitos, macrófagos,
granulocitos, células dendríticas) en la sangre cuando se da
con cisplatino. Esto puede mejorar la inmunidad en los
animales mediante la provisión de un mayor número de estas
25 células mieloides innatas que son capaces de responder a los

tumores o patógenos. Además, dado que la supresión de médula ósea es un efecto secundario importante del tratamiento de quimioterapia, con una reducción resultante en las células mieloides en la sangre, que puede dar como resultado la postergación/discontinuación de la quimioterapia o la susceptibilidad a infecciones, la mejora de células mieloides con la terapia de composición antigénica durante la quimioterapia puede ser útil para reducir el riesgo de este efecto secundario importante y clínicamente relevante de la quimioterapia.

EJEMPLO 9: Estudios de macrófagos (estudio MOA13)

Se completó un estudio MOA13 para examinar la función de los macrófagos respecto a las modalidades de la invención. A grandes rasgos, los ratones fueron inoculados con 3×10^5 células de carcinoma pulmonar de Lewis o fueron inyectados con HBSS como vehículo de control. Para los ratones inoculados con células de carcinoma pulmonar de Lewis, se agruparon en una única jaula y fueron subsiguientemente transferidos al azar a sus respectivas jaulas. A continuación, los ratones fueron tratados con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS en los días 2, 4, 6 y 8. A continuación, todos los ratones fueron sacrificados en el día 9. Para obtener información respecto a las frecuencias de células mieloides y células NK, se extirparon

quirúrgicamente los pulmones de 20 ratones (5 de cada grupo) y los pulmones se digirieron usando Liberase TL y ADNasa. Después de la digestión y preparación de las células, se generó una suspensión celular individual. A continuación, una parte de las células se transfirió a placas de fondo redondo de 96 pocillos para tinción usando anticuerpos mieloides específicos (CD11b+, NK1.1+) y anticuerpos NK específicos (NK1.1+, CD11b+). Para este último tipo de células, se usaron compuertas para seleccionar únicamente las poblaciones celulares de CD11b+ y NK1.1-. A continuación, la adquisición de datos celulares se realizó usando BD FACSCalibur y el análisis se llevó a cabo usando FlowJo. El análisis estadístico y representación gráfica se llevó a cabo usando Excel y GraphPad Prism. Los resultados se muestran en la Figura 28. A grandes rasgos, el tratamiento con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* conlleva a un incremento tanto de células mieloides (probablemente monocitos y macrófagos) como en las células CD11b+ NK en los pulmones de ratones así tratados.

20

Con un enfoque en la obtención de información con respecto a las citocinas producidas en el tejido pulmonar, se realizaron los siguientes experimentos. Los ratones fueron inoculados con 3×10^5 células de carcinoma pulmonar de Lewis o fueron inyectados con HBSS como vehículo de control. Para los

25

421

ratones inoculados con células de carcinoma pulmonar de Lewis, se agruparon en una única jaula y fueron subsiguientemente transferidos al azar a sus respectivas jaulas. A continuación, los ratones fueron tratados con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS en los días 2, 4, 6 y 8. A continuación, todos los ratones fueron sacrificados en el día 9. Para obtener información respecto a la citocina en el tejido pulmonar, se llevó a cabo un lavado bronquialveolar en los pulmones. A continuación, los pulmones se retiraron quirúrgicamente inmediatamente después del lavado y se colocaron en viales pesados previamente que contenían PBS e inhibidores de proteasa. A continuación, el tejido pulmonar se homogeneizó, se centrifugó y se colocó el sobrenadante en kits de ELISA (eBioscience); el ensayo de ELISA se llevó a cabo de acuerdo a las instrucciones del fabricante. El análisis estadístico y representación gráfica se llevó a cabo usando Excel y GraphPad Prism. Los datos se representan como porcentaje de citocina por mg de tejido pulmonar original. Cada punto de datos de la Figura 29 es el valor de un ratón individual. Como se muestra en la Figura 29, el tratamiento con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* lleva a un aumento en la producción de citocinas antitumorales (IL-12, MCP-1, GM-CSF, IL-6) en el tejido pulmonar.

Con un enfoque en la obtención de información con respecto a la producción de citocina en el lavado bronquialveolar (BAL), se realizaron los siguientes experimentos. Los ratones fueron inoculados con 3×10^5 células de carcinoma pulmonar de Lewis o fueron inyectados con HBSS como vehículo de control. Para los ratones inoculados con células de carcinoma pulmonar de Lewis, se agruparon en una única jaula y fueron subsiguientemente transferidos al azar a sus respectivas jaulas. A continuación, los ratones fueron tratados con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS en los días 2, 4, 6 y 8 del experimento. A continuación, todos los ratones fueron sacrificados en el día 9. Para obtener información respecto a la producción de citocina en los pulmones, se llevó a cabo el lavado bronquioalveolar en los pulmones de ratones. El líquido del lavado se colocó en viales y se almacenó a -80°C hasta el momento en que se llevara a cabo el ensayo de ELISA. A continuación, se llevó a cabo el ensayo de ELISA de acuerdo con las indicaciones del fabricante. El análisis estadístico y representación gráfica se llevó a cabo usando Excel y GraphPad Prism. Los datos son representados como porcentaje/ml de líquido de lavado como se muestra en la Figura 30. Cada punto de datos representa el valor obtenido de un ratón. Como se muestra en la Figura 30, el tratamiento con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae*

no tuvo efecto en la producción de citocina en el líquido de BAL.

Con un enfoque en examinar los fenotipos de los
5 macrófagos M1/M2 en el modelo descrito en la presente, se
monitorearon los niveles de NOS2 y Arg1 en el pulmón. Los
experimentos se llevaron a cabo como sigue: a grandes rasgos,
los ratones fueron inoculados con 3×10^5 células de carcinoma
pulmonar de Lewis o fueron inyectados con HBSS como vehículo
10 de control. Para los ratones inoculados con células de
carcinoma pulmonar de Lewis, se agruparon en una única jaula
y fueron subsiguientemente transferidos al azar a sus
respectivas jaulas. A continuación, los ratones fueron
tratados con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con
15 PBS en los días 2, 4, 6 y 8 del experimento. A continuación,
todos los ratones fueron sacrificados en el día 9. Para
obtener información con respecto a la expresión génica de
NOS2 y Arg1, se retiraron quirúrgicamente los pulmones de 20
ratones (5 de cada grupo). A continuación, se cortó una
20 pequeña parte de estos pulmones usando técnicas estériles y
se colocaron en ARN luego para estabilizar el material de ARN
para análisis genético futuro. El ARN total se extrajo del
tejido pulmonar usando un kit de Qiagen y se usó de acuerdo
al protocolo del fabricante. El kit de ADNc se usó para
25 convertir una cantidad de ARN en ADNc (Qiagen), una vez más

siguiendo las instrucciones suministradas por el fabricante. Se llevó a cabo qPCR usando cebadores diseñados para amplificar específicamente Nos2 y Arg1 (Nos2: directo- CGCTTTGCCACGGACGAGA; inverso-AGGAAGGCAGCGGGCACAT; Arg1: 5 directo- GGTCCACCCTGACCTATGTG; inverso-GCAAGCCAATGTACACGATG). El análisis estadístico se llevó a cabo usando Excel y GraphPad Prism. Como se muestra en la Figura 31, el tratamiento con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* lleva a un aumento en la relación de Nos2/Arg1 en los 10 pulmones, lo cual es coherente con una respuesta antitumoral mejorada.

Con un enfoque en investigar la respuesta de M1/M2 en el modelo *in vivo* descrito en la presente, se monitoreó la 15 expresión de CD206 (receptor de manosa). A grandes rasgos, los ratones fueron inoculados con 3×10^5 células de carcinoma pulmonar de Lewis o fueron inyectados con HBSS como vehículo de control. Para los ratones inoculados con células de carcinoma pulmonar de Lewis, se agruparon en una única jaula 20 y fueron subsiguientemente transferidos al azar a sus respectivas jaulas. A continuación, los ratones fueron tratados con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS en los días 2, 4, 6 y 8 del experimento. A continuación, todos los ratones fueron sacrificados en el día 9. Para 25 obtener información respecto a la expresión de CD206, se

extirparon quirúrgicamente los pulmones de 20 ratones (5 de cada grupo) y se digirieron usando Liberase TL y ADNasa. Después de la digestión y preparación de las células, se generó una suspensión celular individual. A continuación, una
5 parte de las células se transfirió a placas de fondo redondo de 96 pocillos para tinción usando anticuerpos mieloides específicos (clon MR5DR), adquiridos de Cedarlane Labs (Burlington, ON). Ya que CD206 está ubicado tanto intra como extracelularmente, las células primero se fijaron usando
10 paraformaldehído y se tiñeron con el anticuerpo en solución de permeabilización. El análisis se llevó a cabo usando FlowJo. El análisis estadístico y representación gráfica se llevó a cabo usando Excel y GraphPad Prism. Los resultados se muestran en la Figura 32. Como se muestra en la Figura 32, el
15 tratamiento con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* lleva a una reducción en la expresión de CD206 en macrófagos pulmonares tanto en la presencia (PBS + LL2 y *K. pneumoniae* 1/10X + LL2) o en la ausencia de tumores pulmonares (PBS y *K. pneumoniae* 1/10X). En la presencia de cáncer de pulmón, las
20 composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* reducen la frecuencia de la expresión de CD206 desde alrededor de 20% (grupo PBS + LL2) a alrededor de 10% (grupo *K. pneumoniae* 1/10X + LL2). Se observó una reducción similar en la expresión de CD206 en los animales tratados con *K. pneumoniae*
25 sin cáncer de pulmón (PBS y *K. pneumoniae* 1/10X).

Con un enfoque en investigar los fenotipos de M1/M2 en el modelo *in vivo* descrito en la presente, se monitoreó la expresión de los macrófagos F4/80+. A grandes rasgos, los ratones fueron inoculados con 3×10^5 células de carcinoma pulmonar de Lewis o fueron inyectados con HBSS como vehículo de control. Para los ratones inoculados con células de carcinoma pulmonar de Lewis, se agruparon en una única jaula y fueron subsiguientemente transferidos al azar a sus respectivas jaulas. A continuación, los ratones fueron tratados con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* o con PBS en los días 2, 4, 6 y 8 del experimento. A continuación, todos los ratones fueron sacrificados en el día 9. Para obtener información respecto a la expresión de F4/80+ en macrófagos, se extirparon quirúrgicamente los pulmones de 20 ratones (5 de cada grupo) y se digirieron usando Liberase TL y ADNasa. Después de la digestión y preparación de las células, se generó una suspensión celular individual. Se transfirió una parte de las células a placas de fondo redondo de 96 pocillos para tinción usando anticuerpos monoclonales F4/80. Se llevó a cabo la adquisición de datos usando BD FACSCalibur. El análisis se llevó a cabo usando FlowJo. El análisis estadístico y representación gráfica se llevó a cabo usando Excel y GraphPad Prism. Como lo muestra la Figura 33, el tratamiento con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae*

427
lleva a una reducción de los macrófagos F4/80+ en los pulmones. Se piensa que esta reducción es coherente con una reducción de los macrófagos tipo M2.

5 **EJEMPLO 10: Estudios de especificidad de sitio (estudio MOA14)**

Con un enfoque en investigar los fenotipos de M1/M2 en el modelo in vivo descrito en la presente que se usaron en conjunto con las composiciones antigénicas descritas en la presente, se llevaron a cabo los siguientes experimentos. A
10 grandes rasgos, se trataron 5 ratones por grupo en el día 0, 2, 4 y 6 con PBS, composiciones antigénicas de *E.coli* de colon o composiciones antigénicas de *K. pneumoniae*. En el día 7 del experimento, los ratones fueron sacrificados y se llevó
15 a cabo un lavado bronquioalveolar. A continuación se extirparon los pulmones y el colon proximal y se digirieron enzimáticamente. Después de la digestión, las células recogidas se lavaron y se tiñeron con los anticuerpos específicos para I-A/I-E FITC (MHC clase II; M5/114.15.2);
20 anti-Gr-1 PE (RB6-8C5_); anti-CD11b PerCP-Cy5 (M1/70); anti-CD11c APC (N418). Todos los anticuerpos se adquirieron de eBioscience (San Diego, CA). Las células pulmones se contaron para determinar el número total de células (el colon no se contó porque no se extirparon cantidades iguales de colon
25 entre las muestras). Después de tinción durante 20 minutos

las células se lavaron y se analizaron mediante FACS. Cada punto de dato que se muestra en la correspondiente Figura 34 representa la frecuencia de las células CD11b+Gr-1+ en la compuerta de células vivas para un ratón. Como se muestra en la Figura 34, el tratamiento con composiciones antigénicas de *E. coli* lleva a una frecuencia aumentada de monocitos inflamatorios en el colon de los ratones tratados.

Además, como se muestra en la Figura 35, cuando los monocitos en los pulmones se examinan basándose en los métodos experimentales detallados en la presente, se descubrió que mientras que las composiciones antigénicas de *E. coli* y *K. pneumoniae* aumentan la frecuencia de monocitos en los pulmones de ratones, las composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* fueron más eficaces al realizar el conteo de los números totales. Con referencia a la Figura 35, el panel más a la izquierda muestra la frecuencia de células CD11b+Gr-1+ (monocito inflamatorio) en los pulmones; el panel más a la derecha muestra el número total de células CD11b+Gr-1+ en el pulmón.

En un esfuerzo para examinar el fenotipo de los macrófagos presentes en los tumores usando el modelo *in vivo* descrito en la presente que se usa en conjunto con las composiciones antigénicas descritas en la presente, se

examinaron los macrófagos tipo M1 y tipo M2. Como se muestra en la Figura 36, esta Figura representa la frecuencia de TAM (macrófagos asociados a tejido) tipo M1 (véase el panel izquierdo de la Figura 36) o tipo M2 (véase el panel derecho de la Figura 36) en tumores 4T1 subcutáneos en el día 8 después de la implantación tumoral. Como se detalla en la presente, los macrófagos tipo M1 se definen como CD11b+/Gr-1-/MHC Clase II altos; los macrófagos tipo M2 se definen como CD11b+/Gr-1-/MHC Clase II bajos.

10

EJEMPLO 11: Estudios de eficacia de indometacina y antiinflamatorios

En un esfuerzo por examinar la eficacia de combinar el tratamiento de composición antigénica con indometacina. A grandes rasgos, se diseñaron experimentos donde había 10 u 11 ratones en cada uno de los 4 grupos con todos los tratamientos comenzando en el día 4 después de la inoculación tumoral. Todos los ratones recibieron 50,000 células de carcinoma mamario 4T1 por vía subcutánea en el día 0. A continuación, los 4 grupos fueron tratados como sigue: 1) Indometacina diaria (en el agua de beber) + PBS subcutáneo cada 2 días; 2) Indometacina diaria (en el agua de beber) + composición antigénica de S. aureus subcutánea cada 2 días; 3) Vehículo de control diario (en el agua de beber) + PBS subcutáneo cada 2 días; y 4) Vehículo de control diario (en

430

el agua de beber) + composición antigénica de *S. aureus* subcutánea cada 2 días. Con respecto a la Figura 37, el panel más a la izquierda de la Figura muestra el volumen de tumor de varios grupos en el día 15 del experimento. El panel más a la derecha muestra la frecuencia y composición de las células CD11b+ en los tumores en el día 11 del experimento. La frecuencia de las células CD11b+ aumentó significativamente en ambos grupos tratados con indometacina en relación con el control. Estos resultados demuestran la eficacia de combinar composiciones antigénicas de *Staph. aureus* con antiinflamatorios, tal como indometacina. Además, y como se muestra en la Figura 38 de la presente, en el punto temporal del día 22, el tratamiento con indometacina dio como resultado un aumento en las células CD11b+.

Para examinar adicionalmente la eficacia del tratamiento con composición antigénica combinada con indometacina, se diseñó un estudio. A grandes rasgos 4 (cuatro) grupos de 10-11 ratones Balb/c por grupo recibieron 10,000 células de carcinoma 4T1 por vía subcutánea en el día 0. A continuación, los tratamientos fueron como sigue: el primer grupo recibió indometacina (14 µg/ml en agua) comenzando en el día 4 + PBS en los días 4, 6, 8 etc.; el segundo grupo recibió indometacina (14 µg/ml en el agua) y composiciones antigénicas de *S. aureus* [0.1 ml de 0.5 OD 600

nm de solución madre] comenzando en el día 4 + PBS en los días 4, 6, 8 etc.; el tercer grupo recibió PBS comenzando en los días 4, 6, 8 etc.; y el cuarto grupo recibió composiciones antigénicas de *S. aureus* [0.1 ml de 0.5 OD 5 600nm de solución madre] en los días 4, 6, 8 etc. Se realizaron mediciones de los tumores en los días 15, 19 y 22 y estos datos aparecen en la Figura 39 para los 4 (cuatro) grupos de ratones. Los datos representados en la Figura 39 muestra que hay una sinergia entre el tratamiento de 10 composición antigénica y un antiinflamatorio (por ejemplo, indometacina) en un modelo de cáncer subcutáneo.

En el día 11 del Experimento detallado anteriormente, se extirparon y digirieron los tumores. A continuación. Se 15 tiñeron los tumores digeridos con anti-CD11b y se analizaron mediante FACS (n=3 por grupo de ratones). Los resultados se muestran en la Figura 40 de la presente y demuestran que ha una frecuencia aumentada de células CD11b+ en los tumores de ratones tratados con indometacina en el día 11 después de la 20 inoçulación.

En el día 22 del Experimento detallado anteriormente, se extirparon y digirieron los tumores. A continuación. Se tiñeron los tumores digeridos con anti-CD11b y se analizaron 25 mediante FACS (n=7-8 por grupo de ratones). Los resultados se

muestran en la Figura 41 de la presente y demuestran que ha una frecuencia aumentada de células CD11b+ en los tumores de ratones tratados con indometacina en el día 22 después de la inoculación. Además, la Figura 42 demuestra que el tratamiento con indometacina provoca un aumento de las células mieloides CD11b+ CD94+ en los tumores en el día 22 después de la inoculación.

Para examinar adicionalmente si el tratamiento con composición antigénica estaba asociado a una respuesta antiinflamatoria, en el día 22 del Experimento descritos anteriormente, se sometieron muestras de tumor completo a PCR cuantitativa por medio de métodos conocidos. Los objetivos eran los productos génicos Fizz1 y Ym1. Se informó que Fizz1 y Ym1 están asociados a los macrófagos M2 (véase, por ej., Wong et ál. (2010) *Eur. J. Immunol.* 40(8): 2296-307). Los resultados se muestran en la Figura 43 de la presente. Como se muestra en la Figura 43, la expresión relativa de ambos, Fizz1 e Ym1, aumentó en tumores donde hubo tratamiento con indometacina y composiciones antigénicas juntas (en comparación, por ejemplo, con indometacina sola).

Los niveles de expresión relativa de Arg1 y Fizz1 se examinaron tanto en tumores como en bazo de ratones en el día 22 del Experimento. Como se muestra en la Figura 44, la

expresión relativa de ambos, *Arg1* y *Fizz1*, aumentó en los bazos de ratones tratados con indometacina y composiciones antigénicas. Los niveles de expresión relativa de *Nos2* e *Ym1* se examinaron tanto en tumores como en bazos de ratones en el día 22 del Experimento. Los niveles de expresión relativa se muestran en la Figura 45 de la presente para los 4 (cuatro) grupos de ratones.

Para examinar la respuesta antiinflamatoria asociada al tratamiento con composición antigénica, se diseñó el siguiente experimento. A grandes rasgos, se le dieron tumores pulmonares de Lewis a los ratones en el día 0 [PBS y composición antigénica de *K. pneumoniae*] o no se le dieron tumores [PBS (sin tumor) o composición antigénica de *K. pneumoniae* (sin tumor)]. Los ratones recibieron composición antigénica de *K. pneumoniae* [0.1 ml de 0.5 OD500nm de solución madre] o PBS en el día 2, 4, 6, 8. Los ratones fueron sacrificados en el día 9 y los pulmones se extirparon y homogeneizaron. Se midió el IFN γ en el homogeneizado de pulmón usando ELISA. Los resultados se muestran en la Figura 46 de la presente. El tratamiento con composición antigénica de *K. pneumoniae* redujo la producción de IFN γ en los pulmones de ratones con y sin tumores pulmonares.

494

Para examinar adicionalmente la respuesta antiinflamatoria asociada al tratamiento con composición antigénica, se diseñó el siguiente experimento. A grandes rasgos, se cultivaron macrófagos de médula ósea durante la noche en medio o en medio reemplazado con LPS, o en medio reemplazado con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae*. El medio se analizó para verificar la presencia de IL-12 e IL-10. Los resultados se muestran en la Figura 47 de la presente y demuestran que no se identificó IL-12. Como se muestra en la Figura 47, los macrófagos de médula ósea cultivados durante la noche con composiciones antigénicas de *K. pneumoniae* produjeron IL-10. Se sabe que IL-10 está asociada a la respuesta antiinflamatoria (véase, por ejemplo, Bazzoni et ál. (2010) *Eur. J. Immunol.* 40(9): 2360-8).

Para examinar adicionalmente la respuesta antiinflamatoria asociada al tratamiento con composición antigénica, se diseñó el siguiente experimento. A grandes rasgos, se utilizó el modelo de tumor 4T1 para determinar los efectos de la terapia con composición antigénica de *Staph aureus* (SA) para funcionar de manera sinérgica con el fármaco antiinflamatorio indometacina. En este estudio, había 4 (cuatro) grupos de 10 ratones Balb/c hembra, todos los cuales recibieron 50,000 células de carcinoma de mama 4T1 por vía subcutánea en el día 0. El grupo 1 recibió PBS por vía

subcutánea cada 2 días comenzando el día 4. El grupo 2 recibió SA [0.1 ml de 0.5 OD 600nm] por vía subcutánea cada 2 días comenzando en el día 4. Los grupos 3 y 4 recibieron 14 ug/ml de indometacina (indo) en el agua para beber y por vía subcutánea recibieron PBS y SA respectivamente cada 2 días comenzando en el día 4. En el día 22 los ratones fueron sacrificados y los tumores de 7-8 ratones por grupo fueron recolectados y colocados en un agente conservante del ARN. A continuación se analizó la expresión de IL-10 en los tumores mediante PCR de tiempo real. Los resultados de la Figura 48 muestran que los ratones tratados con indometacina y PBS tienen un aumento significativo en la expresión de IL-10 en los tumores. El tratamiento con indometacina y SA conlleva a una cantidad aun mayor de IL-10 lo cual sugiere que SA mejora los efectos antiinflamatorios de la indometacina en este modelo de tumor. Dado que se conoce ampliamente que la IL-10 es una citocina antiinflamatoria, estos resultados demuestran que SA funciona de manera sinérgica con la indometacina de una manera antiinflamatoria. Es importante notar que los tumores en el grupo de PBS fueron los más grandes, seguidos por los del grupo de SA y del grupo de Indo-PBS. Los tumores en el grupo de Indo-SA fueron los menores en el día 22. Las propiedades antiinflamatorias detalladas en la presente pueden emplearse contra una variedad de enfermedades inflamatorias (véase la Tabla 20 en la presente).

Tabla 20. Lista de enfermedades inflamatorias crónicas

Acné común
Encefalomiелitis aguda diseminada
Leucoencefalitis hemorrágica aguda
Enfermedad de Addison
Agammaglobulinemia
Alergias
Alopecia areata
Alzheimer
Esclerosis lateral amiotrófica
Anemia, hemolítica autoinmunitaria
anemia, perniciosa
espondilitis anquilosante
Nefritis anti-GBM/TBM
Síndrome antifosfolípido
Síndrome antisintetasa
Arteritis, temporal (también denominada "arteritis de células gigantes")
Artritis, juvenil
Artritis, psoriásica
Artritis, reactiva (síndrome de Reiter, rea)

Artritis, reumatoide
Asma
Aterosclerosis
Alergia atópica
Dermatitis atópica
Enteropatía autoinmunitaria
Anemia aplásica autoinmunitaria
Enfermedad de Baló/esclerosis concéntrica de Baló
Síndrome de Bartter
Síndrome de Bechet
Enfermedad de Berger
Encefalitis de Bickerstaff
Síndrome de Blau
Bronquitis, crónica
Penfigoide bulloso
Bursitis
Cardiomiopatía, autoinmunitaria
Enfermedad de Castleman
Enfermedad celíaca
Enfermedad celíaca
Síndrome de fatiga crónica
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Osteomielitis multifocal recurrente crónica
Síndrome de Churg-Strauss
Penfigoide cicatricial
Cirrosis, biliar primaria
Síndrome de Cogan
Enfermedad de aglutininas frías
Colitis
Deficiencia de componente del complemento 2
Enfermedad del tejido conectivo, mixta
Enfermedad del tejido conectivo, indiferenciada
COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
Arteritis craneal
Síndrome de CREST
Crioglobulinemia
Síndrome de Cushing
Leucocitoclasticangiitis cutánea
Cistitis, intersticial
Dacriadenitis
Enfermedad de Degos
Enfermedad de Dercum

Dermatitis
Dermatitis herpetiforme
Dermatitis, autoinmunitaria por progesterona
Dermatomiositis
Diabetes
Diabetes insípida, nefrogénica
Diabetes mellitus tipo 1
Esclerosis sistémica cutánea difusa
Lupus eritematoso discoide
Diverticulitis
Síndrome de Dressler
Dismenorrea (dolor/calambres menstrual/es)
Eczema
Eczema
Endometriosis
Artritis relacionada con entesitis
Fascitis eosinofílica
Gastroenteritis eosinofílica
Epidermolisis bullosa adquirida
Eritema nodoso
Crioglobulinemia mixta esencial
Síndrome de Evan
Fibrodisplasia osificante progresiva

Fibromialgia
Fibrosingaveolitis
Gastritis, atrófica
Gastritis, atrófica
Penfigoide gastrointestinal
Arteritis de células gigantes
Glomerulonefritis
Glomerulonefritis
Síndrome de Good Pasture
Gota, aguda
Gota, artrítica
Enfermedad de Graves
Síndrome de Guillain-Barré (GBS)
Anemia hemolítica
Encefalitis de Hashimoto
Tiroiditis de Hashimoto
Anemia hemolítica, autoinmunitaria
Púrpura de Schönlein-Henoch
Hepatitis, autoinmunitaria
Hepatitis, viral
Herpes gestacional
Hipogammaglobulinemia
Enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas

Fibrosis pulmonar idiopática
Nefropatía por Iga
Íleo (obstrucción intestinal)
Miositis por cuerpos de inclusión
Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn
Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria
Enfermedad del oído interno, autoinmunitaria
Cistitis intersticial
Síndrome de intestino irritable (IBS)
Artritis idiopática juvenil
Artritis reumatoide juvenil
Enfermedad de Kawasaki
Cálculos renales
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Vasculitis leucocitoclástica
Liquen plano
Liquen escleroso
Enfermedad de iga lineal (LAD)
Enfermedad de Lou Gehrig (también

denominada, esclerosis lateral amiotrófica)
Hepatitis lupoide
Lupus
Lupus eritematoso
Síndrome linfoproliferativo, autoinmunitario
Síndrome de Majeed
Enfermedad de Ménière
Meningitis
Poliangitis microscópica
Síndrome de Miller-Fisher
Morfea
Enfermedad de Mucha-Habermann
Esclerosis múltiple
Esclerosis múltiple
Miastenia grave
Miositis
Miositis, cuerpos de inclusión
Nefritis
Síndrome nefrótico
Neuromielitis óptica (también denominada enfermedad de Devic)
Neuromiotonía

Penfigoide cicatricial ocular
Inflamación ocular (inflamación no bacteriana aguda y crónica de la parte anterior de los ojos)
Síndrome opsoclono mioclono
Tiroiditis de Ord
Osteoartritis
Enfermedad de Paget de los huesos
Reumatismo palindrómico
Pancreatitis, autoinmunitaria
PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a estreptococos)
Degeneración cerebelar paraneoplásica
Parkinson
Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)
Síndrome de Parry Romberg
Pars planitis
Síndrome de Parsonnage-Turner
Enfermedad inflamatoria pélvica
Pénfigo
Pénfigo común
Pericarditis, no reumática
Neuropatía periférica, autoinmune

Encefalomiелitis perivenosa
Síndrome de POEMS
Poliarteritis nodosa
Policondritis, recidivante
Síndrome poliendócrino, autoinmune
Polimialgia reumática
Polimialgia reumática
Polimiositis
Colangitis esclerosante primaria
Neuropatía inflamatoria progresiva
Prostatitis, crónica
Pseudogota
Psoriasis
Psoriasis
Aplasia pura de glóbulos rojos
Pioderma gangrenoso
Encefalitis de Rasmussen
Fenómeno de Raynaud
Síndrome de Reiter
Síndrome de las piernas inquietas
Retinopatía prematura
Fibrosis retroperitoneal
Fiebre reumatoidea
Rinitis, alérgica

Sarcoidosis
Sarcoidosis
Síndrome de Schmidt
Síndrome de Schnitzler
Escleritis
Esclerodermia
Esclerosis, sistémica
Síndrome de Sjögren
Espondiloartropatía
Enfermedad de Still
Endocarditis bacteriana subaguda (SBE)
Síndrome de Susac
Síndrome de Sweet
Corea de Sydenham
Oftalmia simpática
Arteritis de Takayasu
Trastorno de la articulación temporomandibular (TMJD o TMD), o síndrome de TMJ
Púrpura trombocitopénica, autoinmune
Púrpura trombocitopénica, idiopática
Síndrome de Tolosa-Hunt
Rechazo de transplantes
Mielitis transversa

Espondiloartropatía indiferenciada
Urticaria
Uveítis, autoimmune
Enfermedad valvular, no reumática
Vasculitis
Vitiligo
Granulomatosis de Wegener

EJEMPLO 12: Estudios en enfermedad inflamatoria intestinal

5

Este ejemplo proporciona una explicación del uso clínicamente eficaz de una formulación antigénica que comprende *E. coli* inactivada en el tratamiento de un paciente con enfermedad de Crohn, durante el transcurso de tres meses de tratamiento. Durante el transcurso del tratamiento, desaparecieron los síntomas en el paciente y este cesó el uso de mediaciones antiinflamatorias.

10

15

El paciente presentaba inicialmente dolor en el área del intestino grueso, mientras se encontraba bajo tratamiento con prednisona e Imuran™.

El tratamiento se inició con inoculación subcutánea de una formulación inactivada de *E. coli* entera, derivada de una cepa de *E. coli* extraída de un paciente con infección en el colon con *E. coli*. El cronograma de dosis involucraba una
5 dosis subcutánea cada dos días, comenzando con una dosis de 0.05 ml, aumentando gradualmente en volumen hasta lograr una respuesta cutánea de 2 pulgadas de diámetro dentro de las 24 horas después de la inyección en el sitio de inyección. La dosis requerida finalmente para logra esta respuesta cutánea
10 fue de 0.09-0.11 ml en este paciente y esta dosis se continuó como dosis de mantenimiento cada dos días.

Una semana después del comienzo del tratamiento con la preparación antigénica de *E. coli* entera inactivada, el
15 paciente informó que se había ido el dolor. Luego de alrededor de dos meses, el paciente discontinuó el tratamiento con prednisona mientras que continuó con una dosis diaria de 150 mg de Imuran™. Subsiguientemente, el paciente también discontinuó el uso de Imuran™.

20

A los dos meses después del inicio del tratamiento con la composición de *E. coli*, el paciente se autoadministró 0,09-0,11 ml de preparación de *E. coli* cada día por medio. El
25 paciente se autoajustó esta dosificación para producir una reacción inflamatoria local evidenciada por una mancha rosada

de aproximadamente 2 pulgadas de diámetro que persistía en el sitio de administración por alrededor de dos días.

EJEMPLO 13: Estudios fúngicos

5

10

Se llevaron a cabo experimentos utilizando el sistema de modelo de pulmón de ratón descrito en detalle en la presente, los cuales determinaron que los ratones que habían recibido agua contaminada con especies fúngicas particulares (*Penicillium marneffe*i), que se sabe causa infecciones respiratorias tanto en ratones como en humanos, mostraron una carga tumoral disminuida como se había demostrado y discutido con respecto a los patógenos pulmonares bacterianos.

15

20

Se sabe que numerosas especies fúngicas están asociadas a varios órganos o tejidos como se detalla en la Tabla 21 a continuación que el agua contaminada con especies fúngicas también resultó. Por consiguiente, y basándose en los principios experimentales detallados en la presente, la especificidad demostrada en la presente con respecto a patógenos bacterianos y virales debería también ser extensible a patógenos fúngicos.

25

Tabla 21. Especies fúngicas y relaciones con órganos/tejidos

[illegible]

Especie Epidermophyton	X									
especie Exophiala	X									senos
Fonsecaea pedrosoi	X									
especie Fusarium	X	X								senos
Histoplasma capsulatum		X								
especie Microsporum	X									
especie Nocardia	X									
especie Paecilomyces	X	X								senos
Paracoccidioides brasiliensis	X	X			X					
especies Pityrosporum	X									
Penicillium marneffei	X	X								infección sistémica
Pneumocystis jiroveci		X								
Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum)	X	X								senos
especie Rhizopus (Rhizo) especie Mucor especie Absidia	X	X				X		X	X	senos, órbitas, cerebro,

especie Cunninghamella										
Scedosporium prolificans	X	X								senos
Sporothrix schenckii	X									
Stachybotrys chartarum		X								
Tinea capitis Tinea cruris Tinea pedis	X									
Trichoderma longibrachiatum	X	X								senos
Especie Trichophyton	X									
Especie Trichosporon	X	X								senos

OTRAS MODALIDADES

Aunque varias modalidades de la invención se divulgan en la presente, se pueden hacer muchas adaptaciones y modificaciones dentro del alcance de la invención de conformidad con el conocimiento general común de los expertos en esta técnica. Dichas modificaciones incluyen la sustitución de equivalentes conocidos para cualquier aspecto de la invención para lograr el mismo resultado de una manera

sustancialmente igual. Los rangos de números incluyen los números que se emplean para indicar el rango. En la memoria descriptiva, la palabra "comprender" se usa como un término abierto, sustancialmente equivalente a la frase "incluir, de modo no taxativo", y la palabra "comprende" tiene un significado similar. La cita de referencias en la presente no debe interpretarse como una admisión de que tales referencias sean técnica previa de la presente invención. Todas las publicaciones se incorporan a la presente mediante referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada mediante referencia a la presente y como si estuviera completamente establecida en la presente. La invención incluye todas las modalidades y variaciones de manera sustancial como se describe anteriormente y con referencia a los ejemplos y figuras.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

5

1. Un método para formular una composición antiinflamatoria para tratar una afección caracterizada por inflamación en un órgano o tejido específico, que comprende:

10

a. seleccionar al menos un patógeno que sea patógeno en el órgano o tejido específico;

b. producir una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para el patógeno; y

15

c. formular la composición antigénica para su administración como una composición antiinflamatoria que pueda producir una respuesta antiinflamatoria en el órgano o tejido específico, donde la afección caracterizada por inflamación no es un cáncer.

20

2. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un paso de diagnóstico de identificar el órgano o tejido específico dentro del cual la inflamación es sintomática antes de producir la composición antigénica.

3. El método de la reivindicación 1, donde un tumor se encuentra ubicado en el órgano o tejido específico.

5 4. El método de la reivindicación 1, donde la composición antigénica se formula para inyección subcutánea o intradérmica.

10 5. El método de la reivindicación 1, donde la composición antigénica se formula para inyección para producir una respuesta cutánea inmunitaria localizada en un sitio de administración.

15 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el tejido u órgano específico es X, y el patógeno se selecciona del grupo que consiste en Y, donde:

cuando X es:	Y es uno o más de:
hematológico, piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , peritoneo, meninges, ducto biliar, vesícula, riñón, vejiga, uréter	Achromobacter spp.
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges	Actinomadura spp.

855

intestino delgado, colon, hematológico, peritoneo	Aerobacter spp.
hematológico, corazón, huesos, riñón, vejiga, uréter, meninges	Aerococcus spp.
Pulmón/tráquea/bronquios	Alcaligenes spp.
meninges, hematológico, hígado, bazo, huesos, pulmón/tráquea/bronquios	Anaplasma spp.
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, mediastino, meninges, piel, nasofaringe, amígdala, oral, intestino delgado, colon, hematológico	<i>Bacillus anthracis</i>
colon, ojo, hematológico	<i>Bacillus cereus</i>
hematológico, huesos, meninges, cerebro, corazón, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, piel, tejido blando, colon, estómago, intestino delgado, ojo	otro <i>Bacillus</i> spp.
pulmón/tráquea/bronquios , meninges, hematológico	Balneatrix spp.

piel, hematológico, hígado, músculo, ganglios linfáticos	<i>Bartonella bacilliformis</i>
cerebro, médula espinal, hematológico, piel, hígado, huesos, pleura, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, ganglios linfáticos axilares e inguinales, ojo	<i>Bartonella henselae</i>
Piel, hematológico, hígado, bazo	<i>Bartonella quintana</i>
piel, tejido blando, meninges, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios	<i>Bergeyella zoohelcum</i>
pulmón/tráquea/bronquios , hematológico	<i>Bordetella holmesii</i>
nasofaringe, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios	<i>Bordetella parapertussis</i>
nasofaringe, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios	<i>Bordetella pertussis</i>
meninges, cerebro, médula espinal, piel, ojo, hematológico, ganglios linfáticos inguinales/axilares/cerv icales, músculo, hígado, bazo, nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquios , testículos	<i>Borrelia burgdorferi</i>

cerebro, médula espinal, hematológico, intestino delgado, hígado, bazo, glándulas salivales, pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, ojo, piel	<i>Borrelia recurrentis</i>
peritoneo, hematológico, piel, tejido blando	<i>Brevundimonas</i> spp.
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, ganglios linfáticos, mediastino, huesos, ojo, intestino delgado, colon, hígado, tracto biliar, riñón, uréter, vejiga, hematológico, piel, testículos, bazo, próstata	<i>Brucella</i> spp.
hematológico, meninges, pulmón/tráquea/bronquios	<i>Burkholderia gladioli</i>

pulmón/tráquea/bronquios , piel, tejido blando, hígado, bazo, músculo, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, ganglios linfáticos del mediastino, mediastino, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, hematológico	<i>Burkholderia mallei</i>
pulmón/tráquea/bronquios , piel, riñón, vejiga, uréter, tejido blando, huesos, cerebro, médula espinal, músculo, hematológico, próstata, riñón, uréter, meninges	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
piel, pene, vulva, tejido blando, vagina, cuello del útero, huesos, hematológico, ganglios linfáticos inguinales	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
intestino delgado, colon	<i>Campylobacter coli</i>

pulmón/tráquea/bronquios , intestino delgado, colon, meninges, cerebro, peritoneo, huesos, vesícula, ovarios, hematológico, corazón, riñón, vejiga, uréter	<i>Campylobacter fetus</i>
colon, hematológico, vesícula, páncreas, vejiga, huesos, meninges	<i>Campylobacter jejuni</i>
intestino delgado, colon	<i>Campylobacter sputorum</i>
piel, tejido blando, meninges, hematológico, huesos, pulmón/tráquea/bronquios , ojo	<i>Capnoctyophaga</i> <i>canimorsus</i>
piel, tejido blando, meninges, hematológico, huesos, pulmón/tráquea/bronquios , ojo	<i>Capnoctyophaga cynodegmi</i>
hematológico, ojo, piel, tejido blando	<i>grupos CDC EF-4a y EF-4b</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, hígado, cerebro, meninges, piel, tiroides, páncreas, hematológico	<i>Chlamydia pneumoniae</i>

pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, mediastino, hígado, cerebro, meninges, piel, tiroides, páncreas	<i>Chlamydia psittaci</i>
ganglios linfáticos inguinales, pene, vulva, vagina, cuello del útero, útero, ovarios y anexos, peritoneo , próstata, ojo	<i>Chlamydia trachomatis.</i>
laringe, tráquea/bronquios, hematológico	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
hematológico, hígado, bazo, pulmón/tráquea/bronquios , riñón, vejiga, uréter, ojo/órbita, huesos, cerebro, meninges, médula espinal	<i>Chromobacterium violaceum</i>
Pulmón/tráquea/bronquios	<i>Chlamydophila psittaci</i>
meninges, pulmón/tráquea/bronquios , hematológico	<i>Chryseobacterium spp.</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium bifermentans</i>

colon, intestino delgado, piel	<i>Clostridium botulinum</i>
colon	<i>Clostridium difficile</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium indolis</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium mangenolii</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico, corazón	<i>Clostridium perfringens</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium sordellii</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium sporogenes</i>
intestino delgado, colon, estómago, piel, tejido blando, hematológico	<i>Clostridium subterminale</i>
Piel, tejido blando	<i>Clostridium tetani</i>
hematológico, peritoneo, ojo	<i>Comamonas</i> spp.

ganglios linfáticos del cuello/axilares/inguinal es/del mediastino, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino	<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>
pulmón/tráquea/bronquios , cerebro, médula espinal, hígado, huesos	<i>Coxiella burnetii</i>
piel, tejido blando, hígado, meninges, intestino delgado, colon, huesos, útero, ovarios	<i>Edwarsiella tarda</i>
meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, huesos, hígado, riñón, bazo, ganglios linfáticos	<i>Ehrlichia spp.</i>
piel, hematológico, huesos, cerebro, peritoneo	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>

nasofaringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquios , piel, ganglios linfáticos axilares/de cabeza y cuello/inguinales, hematológico, ojo, intestino delgado	<i>Francisella tularensis</i>
Piel, tejido blando, hematológico	<i>Fusobacterium</i> spp.
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges, ojo	<i>Gordonia</i> spp.
piel, ganglios linfáticos inguinales, pene, vulva, vagina	<i>Haemophilus ducreyi</i>
estómago	<i>Helicobacter pylori</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, hematológico, cerebro, médula espinal, músculo, páncreas	<i>Legionella</i> spp.

pulmón/tráquea/bronquios , páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, piel, ganglios linfáticos, ojo, hematológico, nasofaringe, oral, amígdala, riñón, hígado, bazo	<i>Leptospirosis</i> spp.
hematológico, cerebro, meninges, médula espinal, intestino delgado, colon	<i>Listeria monocytogenes</i>
hematológico, peritoneo, piel, tejido blando, huesos	<i>Methylobacterium</i> spp.
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, páncreas, bazo, piel, ganglios linfáticos del cuello, esófago, huesos, hematológico	<i>Mycobacterium avium</i>
colon, intestino delgado	<i>Mycobacterium bovis</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, huesos	<i>Mycobacterium kansasii</i>

Piel, tejidos blandos, testículos, ojo	<i>Mycobacterium leprae</i>
Piel, tejido blando, huesos	<i>Mycobacterium marinum</i>
ganglios linfáticos de cabeza y cuello	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, próstata, peritoneo, páncreas, bazo, ganglios linfáticos, intestino delgado, meninges, cerebro, médula espinal, riñón, uréter, vejiga, músculo, esófago, colon, testículos, ojo, ovarios, cuello del útero, vagina , útero, mediastino, laringe, piel, hematológico, pleura	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Piel, tejido blando	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, piel, tejidos blandos, huesos, ganglios linfáticos de cabeza y cuello	otro <i>Mycobacterium</i> spp.

riñón, vejiga, uréter, piel, tejido blando, hematológico	Myroides spp.
nasofaringe, oral, amígdala, próstata, pene, vagina, cuello del útero, útero, ovario/anexos, peritoneo, piel, músculo, huesos, hígado, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, inguinales e intra-abdominal, ano	Neisseria gonorrhoeae
hematológico, huesos, ganglios linfáticos, hígado, bazo	Neorickettsia sennetsu
pulmón/tráquea/bronquios , páncreas, meninges, médula espinal, cerebro, piel, tejido blando, ojo, huesos, riñón, corazón, hematológico	Nocardia spp.
meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, piel, ganglios linfáticos inguinales y axilares, bazo, pulmón/tráquea/bronquios	Orientia tsutsugamushi

pulmón/tráquea/bronquios , hematológico	<i>Pandoraea</i> spp.
Piel, tejido blando, hematológico	<i>Pasteurella canis</i>
Piel, tejido blando, hematológico	<i>Pasteurella dagmatis</i>
Piel, tejido blando, hematológico	<i>Pasteurella stomatis</i>
hematológico, hígado, colon	<i>Pediococcus</i> spp.
Piel	<i>Pityrosporum ovale</i>
intestino delgado, colon, hematológico, meninges, huesos, vesícula, piel, tejido blando	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
pulmón/tráquea/bronquios , hematológico, piel, tejido blando, huesos, meninges, cerebro, ojo, riñón, vejiga, uréter, corazón	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, hematológico	otro <i>Pseudomonas</i> spp.
hematológico, meninges, huesos	<i>Ralstonia</i> spp.

hematológico, peritoneo, ojo, riñón, vejiga, uréter	Rhizobium spp.
pulmón/tráquea/bronquios , hematológico, cerebro, piel, ganglios linfáticos, huesos, mediastino, hígado, bazo, tejido blando, médula espinal, meninges	Rhodococcus spp.
Piel	<i>Rickettsia akari</i>
pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, piel, riñón, hígado, bazo, páncreas	<i>Rickettsia conorii</i>
Piel, cerebro, médula espinal	<i>Rickettsia felis</i>
meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios , piel, bazo	<i>Rickettsia prowazekii</i>

pulmón/tráquea/bronquios , ganglios linfáticos, hilio pulmonar, meninges, cerebro, médula espinal, hematológico, músculo, intestino delgado, hígado, piel	<i>Rickettsia rickettsiae</i>
piel, ganglios linfáticos de cabeza y cuello	<i>Rickettsia slovaca</i>
meninges, hematológico, hígado, riñón, cerebro, pulmón/tráquea/bronquios , bazo	<i>Rickettsia typhi</i>
hematológico, peritoneo, piel, tejido blando, vejiga, riñón, uréter	<i>Roseomonas</i> spp.
pulmón/tráquea/bronquios , páncreas, bazo, ganglios linfáticos intraabdominales, estómago, intestino delgado, colon, meninges, piel, músculo, huesos, hematológico, corazón	<i>Salmonella</i> spp.
piel, tejido blando, ojo, huesos, hematológico, peritoneo	<i>Shewanella</i> spp.

colon	<i>Shigella boydii</i>
colon	<i>Shigella dysenteriae</i>
colon	<i>Shigella flexneri</i>
colon	<i>Shigella sonnei</i>
cerebro, meninges, médula espinal, ojo, piel, tejido blando	<i>Sphingobacterium</i> spp.
hematológico, meninges, peritoneo, piel, tejido blando, riñón, vejiga, uréter	<i>Sphingomonas</i> spp.
piel, ganglios linfáticos axilares/inguinales/de cuello, hematológico, hígado, bazo	<i>Spirillum minus</i>
colon	otro <i>Spirillum</i> spp.
meninges, hematológico, peritoneo, pulmón/tráquea/bronquios , ojo, riñón, vejiga, uréter, piel, tejido blando	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
piel, huesos, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios , meninges, cerebro, hígado, bazo	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
Piel, hematológico, tejido blando	<i>Streptococcus iniae</i>

intestino delgado, nasofaringe, huesos, meninges, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello	<i>Streptococcus</i> <i>zooepidemicus</i>
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges	<i>Streptomices</i> spp.
nasofaringe, amígdala, oral, meninges, cerebro, médula espinal, pene, vulva, vagina, ano, cuello del útero, hematológico, ganglios linfáticos inguinales y de cabeza y cuello	<i>Treponema pallidum</i>
cerebro, médula espinal, hematológico, intestino delgado, colon, corazón, pulmón/tráquea/bronquios , ojo	<i>Tropheryma whipplei</i>
piel, tejido blando, pulmón/tráquea/bronquios , mediastino, cerebro, médula espinal, hematológico, meninges	<i>Tsukamurella</i> spp.
colon, intestino delgado	<i>Vibrio cholerae</i>
hematológico, meninges	<i>Vibrio cincinnatiensis</i>

Piel, tejido blando	<i>Vibrio damsela</i>
intestino delgado, colon	<i>Vibrio fluvialis</i>
intestino delgado, colon	<i>Vibrio furnissii</i>
intestino delgado, colon, piel, tejido blando	<i>Vibrio hollisae</i>
hematológico	<i>Vibrio metschnikovii</i>
colon, intestino delgado	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
Tejido blando, sangre, piel	<i>Vibrio vulnificus</i>
nasofaringe, amígdala, intestino delgado, ganglios linfáticos intraabdominales, colon, músculo, pulmón/tráquea/bronquios, hígado, bazo, hematológico	<i>Yersinia enterocolitica</i>
pulmón/tráquea/bronquios, ganglios linfáticos, hilio pulmonar, ganglios linfáticos inguinales/axilares/de cuello, oral, amígdala, hematológico, piel	<i>Yersinia pestis</i>
intestino delgado, colon, ganglios linfáticos abdominales	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el tejido u órgano específico es X, y el patógeno se selecciona del grupo que consiste en Y, donde:

cuando X es:	Y es uno o más de:
piel, hematológico, ganglios linfáticos, cerebro, médula espinal, ojo, corazón	Vaccinia
piel, hematológico, ganglios linfáticos, cerebro	Viruela
piel, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, cerebro, ojo, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, nasofaringe	Viruela del simio
piel, hematológico, ganglios linfáticos	Viruela bovina
Piel	Parapoxvirus
Piel	Molusco contagioso
piel, hematológico, ganglios linfáticos axilares e inguinales	Tanapox

nasofaringe, oral, amígdala, hematológico, pulmón/tráquea/bronquio s, páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, ganglios linfáticos inguinales y de cabeza/cuello, pene, vulva, perineo, esófago, hígado, ojo, piel, recto, amígdala, mediastino, ano, vagina, cuello del útero	virus de Herpes Simple (1 y 2)
nasofaringe, seno, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, hematológico, páncreas, meninges, cerebro, médula espinal, esófago, hígado, ojo, corazón, mediastino	Varicela-zóster

nasofaringe, ganglios linfáticos, amígdala, hematológico, pulmón/tráquea/bronquios, páncreas, ganglios linfáticos abdominales, cerebro, médula espinal, esófago, intestino delgado, colon/recto, ojo, hígado, corazón, piel, mediastino, esófago	Citomegalovirus
nasofaringe, amígdala, oral, ganglios linfáticos, hematológico, pulmón, ganglios linfáticos abdominales, cerebro, médula espinal, músculos, esófago, hígado, corazón, piel, bazo, riñón, músculo, corazón, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino	virus Epstein-Barr

piel, hematológico, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, cerebro, meninges, hígado	Herpesvirus humano 6
Piel, cerebro, hígado	Herpesvirus humano 7
nasofaringe, amígdala, hematológico, piel, bazo, ganglios linfáticos de cabeza y cuello	Herpesvirus humano 8
cerebro, médula espinal, piel, hematológico, ganglios linfáticos	Herpes virus B de simio
nasofaringe, oral, laringe, tráquea, bronquios, pulmón, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, médula espinal, intestino delgado, colon, hígado, ganglios linfáticos intraabdominales, mediastino, vejiga, seno, hematológico, uréter, riñón, vejiga, tiroides, corazón	Adenovirus

riñón	Virus BK
piel, ano, pene, vulva, cuello del útero, vagina, oral	Virus del papiloma humano
Hígado, páncreas, hematológico	Virus de hepatitis B
Hígado	Virus de hepatitis D
piel, hematológico, nasofaringe, huesos, riñón, corazón, hígado cerebro, meninges	Parvovirus B19
nasofaringe, intestino delgado, colon, oral, seno, ganglios linfáticos, piel, pulmón/tráquea/bronquio s, meninges, cerebro, médula espinal, hígado	Orthoreovirus
cerebro, músculo, hematológico	Orbivirus
hematológico, piel, músculo, oral, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro	Coltivirus
intestino delgado, colon, hígado, hematológico, páncreas, nasofaringe, tracto biliar, meninges, cerebro	Rotavirus

cerebro, médula espinal, intestino delgado, colon, hematológico, piel, huesos	Alphavirus
piel, hematológico, ganglios linfáticos de cabeza y cuello, bazo, nasofaringe, huesos, cerebro ,amígdala, bronquios, hígado, corazón	Rubeola
hematológico, hígado, pulmón/tráquea/bronquio s, riñón, glándula adrenal, bazo, ganglios linfáticos, estómago, riñón	Virus de fiebre amarilla
hematológico, ganglios linfáticos, piel, bazo, músculo, hígado, cerebro, nasofaringe	Virus de fiebre del dengue
cerebro, hematológico, médula espinal	Virus de encefalitis japonesa
cerebro, hematológico, médula espinal, músculo, ganglios linfáticos, hígado, bazo, páncreas, meninges	Virus de encefalitis del Nilo Occidental

cerebro, hematológico, médula espinal, meninges, músculo, nasofaringe	Virus de encefalitis de San Luis
cerebro, hematológico, médula espinal, músculo, meninges	Virus de encefalitis transmitida por garrapatas
hematológico, cerebro, meninges, huesos, músculo, piel, ganglios linfáticos	otros Flavivirus
hematológico, hígado	Virus de hepatitis C
Hígado	Virus de hepatitis G
nasofaringe, seno, oral, amígdala, laringe, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, intestino delgado, colon, amígdala, hematológico	Coronavirus
intestino delgado, colon, hematológico	Torovirus

nasofaringe, seno, amígdala, oral, laringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, hematológico, mediastino	Virus de parainfluenza
glándulas salivales, páncreas, cerebro, médula espinal, hígado, testículos, hematológico, meninges, ovarios, huesos, corazón, riñón, tiroides, próstata, mama	Virus de parotiditis
nasofaringe, amígdala, seno, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, hematológico, oral, pleura	Virus sincitial respiratorio

nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, amígdala, seno, mediastino, hematológico, oral, pleura, laringe, ojo, piel, intestino delgado, colon	Metapneumovirus humano
nasofaringe, seno, hematológico, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, ganglios linfáticos intraabdominales, meninges, cerebro, médula espinal, hígado, bazo, ganglios linfáticos, piel, timo, ojo, oral, corazón	Sarampión
cerebro, meninges, pulmón/tráquea/bronquio s, riñón, hematológico, músculo	Virus de Hendra

cerebro, meninges, bazo, ganglios linfáticos, timo, pulmón/tráquea/bronquio s, riñones, cerebro, médula espinal, meninges, hematológico	Virus Nipah
hematológico, músculo, oral, amígdala, nasofaríngeo, ganglios linfáticos, intestino delgado, colon	Virus de estomatitis vesicular
piel, meninges, cerebro, médula espinal, oral, nasofaringe, glándulas salivales, hematológico	Virus de la rabia
cerebro, médula espinal	Lyssavirus
nasofaringe, laringe, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, músculo, hematológico, mediastino, músculo, seno, amígdala, oral, ojo, pleura, cerebro, médula espinal, glándulas salivales, tiroides, corazón	Virus de la influenza

hematológico, cerebro, meninges	Virus de encefalitis de California
hematológico, riñón, ojo, piel, músculo, pulmón/tráquea/bronquios	Hantavirus
cerebro, hematológico, músculo, meninges, médula espinal	otros Bunyavirus
hematológico, músculo, ganglios linfáticos, piel, cerebro, meninges, testículos, huesos	Virus de coriomeningitis linfocítica
nasofaringe, cerebro, médula espinal, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, músculo, testículos, ojo, corazón	Virus de Lassa
cerebro, meninges, hematológico, músculo, ojo, piel, ganglios linfáticos, nasofaringe, intestino delgado, colon	Virus Machupo

cerebro, meninges, hematológico, músculo, ojo, piel, ganglios linfáticos, nasofaringe, intestino delgado, colon	Virus Junín
hematológico, piel, ganglios linfáticos, músculo, ojo, huesos, pulmón, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, médula espinal, cerebro	Virus linfotrópico de células T humanas
nasofaringe, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, hígado, bazo, piel, cerebro, médula espinal, meninges, corazón	Poliovirus

nasofaringe, laringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, mediastino, páncreas, músculo, cerebro, meninges, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, bazo, piel, ojo, seno, hígado, testículos, huesos, pleura, glándulas salivales, corazón	Virus de Cocksackie
---	---------------------

nasofaringe, oral, amígdala, pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, músculo, cerebro, meninges, intestino delgado, ganglios linfáticos de cuello e intraabdominales, colon, hematológico, mediastino, bazo, piel, ojo, seno, hígado, páncreas, testículos, huesos, glándulas salivales, corazón	Echovirus
pulmón/tráquea/bronquio s, hilio pulmonar, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, piel, corazón	otros Enterovirus
intestino delgado, colon, hematológico, hígado, bazo, cerebro, médula espinal, vesícula, páncreas, riñón	Virus de hepatitis A

nasofaringe, seno, oral, amígdala, laringe, pulmón/tráquea/bronquios, hilio pulmonar, ganglios linfáticos	Rhinovirus
intestino delgado, colon	Norovirus y otros Calicivirus
intestino delgado, colon	Astrovirus
intestino delgado, colon	Picobirnavirus
hígado, intestino delgado, colon, hematológico	Virus de hepatitis E

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición antigénica se formula para administración subcutánea o intradérmica.

5

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición antigénica se formula para administración por una vía que no sea entérica.

10

10. El método de la reivindicación 1, donde el patógeno es una bacteria, un virus, un protozoario, un hongo o un helminto.

5

11. El método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente inactivar el patógeno para formular la composición antigénica como una composición de patógenos enteros inactivados.

12. El método de la reivindicación 10 u 11, donde el patógeno es un miembro de una especie que es flora endógena del órgano o tejido específico.

10

13. El método de la reivindicación 1, donde el patógeno es una especie exógena.

15

14. Un método para tratar a un individuo por una afección caracterizada por inflamación en un órgano o tejido específico, que comprende administrar al individuo una composición antiinflamatoria que comprende determinantes antigénicos, los determinantes antigénicos seleccionados o formulados de modo que sean específicos para al menos un patógeno que es patógeno en el órgano o tejido específico.

20

25

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde la composición antiinflamatoria se administra en un sitio de administración en dosis sucesivas administradas con un intervalo de dosificación de entre una hora y un mes, durante una duración de dosificación de al menos dos semanas.

16. Uso de una composición antiinflamatoria para tratar a un individuo por una afección caracterizada por inflamación en un órgano o tejido específico, donde la composición antiinflamatoria comprende determinantes antigénicos seleccionados o formulados de modo que en conjunto sean específicos para al menos un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido específico.

17. Uso de una composición antiinflamatoria para formular un medicamento para tratar a un individuo por una afección caracterizada por inflamación en un órgano o tejido específico, donde la composición antiinflamatoria comprende determinantes antigénicos seleccionados o formulados de modo que en conjunto sean específicos para al menos un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido específico.

18. El uso de la reivindicación 16 o 17, donde el individuo presenta un cáncer ubicado en el órgano o tejido.

19. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 17, donde la composición antiinflamatoria se administra en un sitio de administración en dosis sucesivas administradas con un intervalo de dosificación de entre una hora y un mes, durante una duración de dosificación de al menos dos semanas.

20. Un método para formular una composición inmunogénica para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que es sintomática en una región de un tracto gastrointestinal (GIT) de un paciente humano, que comprende:

- a. seleccionar al menos un patógeno que sea patógeno en la región del tracto intestinal;
- b. producir una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para el patógeno; y
- c. formular la composición antigénica para su administración como una composición inmunogénica que pueda producir una reacción inmunitaria para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente.

21. El método de la reivindicación 20, donde la composición antigénica se formula para inyección subcutánea o intradérmica.

22. El método de la reivindicación 20, que comprende adicionalmente un paso de diagnóstico de identificar la región del tracto gastrointestinal dentro de la cual la IBD es sintomática antes de producir la composición antigénica.

23. El método de la reivindicación 20, donde la composición antigénica se formula para inyección para producir una respuesta cutánea inmunitaria localizada en un sitio de administración.

5

24. El método de la reivindicación 23, donde la respuesta inmunitaria de la piel es una respuesta inmunitaria inflamatoria.

10

25. El método de la reivindicación 20, donde la región del tracto gastrointestinal es una región oral, del estómago, intestino delgado, colon, recto o ano.

15

26. El método de la reivindicación 20, donde la IBD es enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de desviación, síndrome de Behcet o colitis indeterminada.

20

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, donde la composición antigénica se formula para administración subcutánea o intradérmica reiterada.

25

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, donde la composición antigénica se formula para administración por una vía que no sea entérica.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, donde el patógeno es una bacteria, un virus, un hongo, un protozoario o un helminto.

5

30. El método de la reivindicación 29, que comprende adicionalmente inactivar el patógeno para formular la composición antigénica como una composición de patógenos enteros inactivados.

10

31. El método de la reivindicación 29 o 30, donde el patógeno es un miembro de una especie que es flora endógena de la región del tracto gastrointestinal.

15

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 31, donde la composición antigénica puede producir en el paciente una respuesta inmunitaria específica para el patógeno.

20

33. El método de la reivindicación 11, donde el patógeno es una especie exógena.

34. El método de la reivindicación 20, que comprende adicionalmente formular la composición antigénica para su

administración con un medicamento supresor antiinflamatorio o inmunitario.

35. El método de la reivindicación 34, donde el
5 medicamento es sulfasalazina, mesalamina, un corticosteroide, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, metotrexato, ciclosporina o natalizumab.

36. El método de la reivindicación 20, donde la
10 composición antigénica se produce de forma que la composición antigénica consista esencialmente en determinantes antigénicos de uno o más patógenos que son ambos patógenos en la región del tracto gastrointestinal.

37. Un método para tratar a un paciente humano por una
15 enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que es sintomática en una región de un tracto gastrointestinal (GIT), que comprende administrar al paciente un medicamento que comprende una cantidad eficaz de una composición antigénica
20 que comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para al menos un patógeno, donde el patógeno se selecciona en el entendido de que el patógeno es patógeno en la región del tracto gastrointestinal.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, donde el medicamento se administra en un sitio de administración en dosis sucesivas administradas con un intervalo de dosificación de entre una hora y un mes, durante una duración de dosificación de al menos dos semanas.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 37, donde el medicamento se administra en una dosis de forma tal que cada dosis sea eficaz para producir una respuesta inmunitaria inflamatoria localizada visible en el sitio de administración.

40. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, donde el medicamento se administra por vía intradérmica o subcutánea.

41. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, donde el medicamento se administra por una vía que no es entérica.

42. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, donde el medicamento se administra de modo que la inflamación localizada visible en el sitio de administración ocurra dentro de las primeras 48 horas.

43. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, que comprende adicionalmente administrar al paciente una cantidad eficaz de un medicamento antiinflamatorio o un supresor inmunitario.

5

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, donde el medicamento es sulfasalazina, mesalamina, un corticosteroide, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, metotrexato, ciclosporina o natalizumab.

10

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44, donde la región es X, y el patógeno se selecciona del grupo que consiste en Y, donde:

cuando X es:	Y es uno o más de:
Oral	Prevotella melaninogenicus, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans, Actinomyces spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp. y otros anaerobios orales
	herpes simple, virus de coxsackie, Epstein-Barr;
Estómago	Streptococcus pyogenes, Helicobacter pylori
	citomegalovirus, herpes simple, Epstein-Barr, rotavirus, norovirus, adenovirus;

Intestino delgado	Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri.
	adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus, citomegalovirus;
Colon/Recto	Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri
	adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus, citomegalovirus;
Ano	Streptococcus pyogenes, Bacteroides spp., Fusobacterium spp., estreptococos anaerobios, Clostridium spp., E. coli, Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Treponema pallidum
	herpes simple;

5 46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44, donde la composición antigénica consiste esencialmente en determinantes antigénicos de uno o más patógenos que son patógenos en la región del tracto gastrointestinal.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, que comprende adicionalmente el paso de diagnosticar que el paciente ha experimentado una exposición patógena anterior al patógeno.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37 a 47, donde el patógeno es una bacteria, y la composición antigénica es una composición de células bacterianas enteras inactivadas.

49. Un método para seleccionar una composición antigénica para tratar a un paciente por una enfermedad inflamatoria intestinal que es sintomática en una región de un tracto gastrointestinal (GIT), que comprende:

identificar la región del tracto gastrointestinal;

seleccionar la composición antigénica en el entendido de que la composición comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para al menos un patógeno que es patógeno en la región del tracto gastrointestinal.

50. Un método para tratar un cáncer ubicado en un pulmón en un sujeto, el método comprende:

a. administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antígeno de una o más especies microbianas que son patógenas en el pulmón; y

b. administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico que contiene platino.

51. El método de la reivindicación 50, donde la especie microbiana es un patógeno viral, un patógeno bacteriano o un patógeno fúngico.

52. El método de la reivindicación 51, donde el patógeno viral es influenza, adenovirus, virus respiratorio sincitial o parainfluenza.

53. El método de la reivindicación 51, donde el patógeno bacteriano es *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o *Legionella pneumophila*.

54. El método de la reivindicación 51, donde el patógeno fúngico es *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces sp.*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Fusarium sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Paecilomyces sp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*,

499
Penicillium marneffe, *Pneumocystis jiroveci*,
Pseudallescheria boydii, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizopus*
sp., *Mucor sp.*, *Absidia sp.*, *Cunninghamella sp.*, *Scedosporium*
prolificans, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma*
5 *longibrachiatum* o *Trichosporon sp.*

55. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 50-54, donde el agente quimioterapéutico que
contiene platino es cisplatino, carboplatino u oxaliplatino.

10

56. El método de la reivindicación 55, donde el
agente quimioterapéutico es cisplatino.

57. Un método para comparar las respuestas
15 inmunitarias, que comprende:

administrar a un animal que tiene un órgano o tejido un
medicamento que comprende una composición antigénica que
comprende determinantes antigénicos seleccionados o
formulados de forma que conjuntamente los determinantes
20 antigénicos sean específicos para al menos un patógeno
microbiano que es patógeno en el órgano o tejido;

extraer una muestra inmunitaria cuantificable del
órgano o tejido;

medir una característica de la respuesta inmunitaria en el órgano o tejido en la muestra inmunitaria cuantificable luego de la administración del medicamento; y,

5 comparar la característica de la respuesta inmunitaria en la muestra inmunitaria cuantificable con una característica correspondiente de la respuesta inmunitaria en una muestra inmunitaria de referencia obtenida de un órgano o tejido correspondiente.

10 58. El método de la reivindicación 57, donde la muestra inmunitaria de referencia se obtiene del órgano o tejido correspondiente del animal antes del paso de administrar el medicamento.

15 59. El método de la reivindicación 57, donde la muestra inmunitaria de referencia se obtiene del órgano o tejido correspondiente de un segundo animal.

20 60. El método de la reivindicación 57, donde el animal presenta un cáncer ubicado en el órgano o tejido.

25 61. El método de la reivindicación 57, donde comparar la característica de la respuesta inmunitaria comprende comparar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, un indicio de las cantidades de una o más de las

siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK.

5 62. El método de la reivindicación 61, donde los macrófagos incluyen uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

10 63. El método de la reivindicación 62, donde comparar la característica de la respuesta inmunitaria comprende comparar un cambio en un estado de activación de los macrófagos.

15 64. El método de la reivindicación 63, donde los macrófagos pasan de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1.

 65. El método de la reivindicación 63, donde los macrófagos pasan de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

20 66. El método de la reivindicación 57, donde comparar la característica de la respuesta inmunitaria comprende identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, los marcadores celulares en una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos,

células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células T CD4+, células T CD8+ o células NK.

67. El método de la reivindicación 66, donde los
5 macrófagos incluyen uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

68. El método de la reivindicación 57, donde comparar la característica de la respuesta inmunitaria comprende
10 identificar, en las muestras inmunitarias cuantificables y de referencia, citocinas producidas por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK.

15

69. El método de la reivindicación 68, donde los macrófagos incluyen uno o más de los siguientes: macrófagos tipo M1 o macrófagos tipo M2.

20

70. El método de la reivindicación 69, donde las citocinas se producen como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos.

25

71. El método de la reivindicación 70, donde los macrófagos pasan de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1.

72. El método de la reivindicación 70, donde los macrófagos pasan de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

5 73. Un método para dirigir selectivamente una respuesta inmunitaria hacia un tejido u órgano canceroso en un individuo, que comprende:

 administrar al sujeto un medicamento que comprende una cantidad eficaz de una composición antigénica de patógeno,
10 donde la composición antigénica puede ser patógena en el órgano o tejido canceroso específico del individuo y la composición antigénica comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para el patógeno.

15 74. Un método para controlar la eficacia de un régimen de tratamiento en un individuo que está siendo tratado por un cáncer en un órgano o tejido específico, que comprende:

 medir una característica de una respuesta inmunitaria en una muestra inmunitaria después del tratamiento, obtenida
20 del órgano o tejido específico luego de que el individuo se ha sometido al régimen de tratamiento durante un período de tiempo, donde: la presencia de una característica de la respuesta inmunitaria - que es mayor en magnitud a lo esperado si el individuo no se hubiese sometido al régimen de
25 tratamiento - indica la eficacia del régimen de tratamiento,

y el régimen de tratamiento comprende administrar una preparación que comprende uno o más determinantes antigénicos de un patógeno microbiano que es patógeno en el órgano o tejido específico correspondiente en un sujeto sano.

5

75. El método de la reivindicación 74 que comprende adicionalmente los pasos de:

10

medir la característica de la respuesta inmunitaria en una muestra de referencia antes del tratamiento, donde la muestra de referencia antes del tratamiento se obtuvo del órgano o tejido específico antes, al mismo tiempo o después del inicio del régimen de tratamiento, pero antes de obtener la muestra inmunitaria después del tratamiento; y

15

comparar la característica de la respuesta inmunitaria en las muestras antes y después del tratamiento;

20

donde un aumento de la magnitud de la respuesta inmunitaria en la muestra inmunitaria después del tratamiento en comparación con la muestra de referencia antes del tratamiento indica la eficacia del régimen de tratamiento.

76. El método de la reivindicación 75, donde medir la característica de la respuesta inmunitaria comprende determinar la cantidad de una o más de los siguientes tipos celulares: monocitos, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+,

células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK.

77. El método de la reivindicación 75, donde comparar
5 la característica de la respuesta inmunitaria comprende identificar, en las muestras inmunitarias y de referencia, marcadores celulares en una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células
10 CD4+ T, células CD8+ T o células NK.

78. El método de la reivindicación 75, donde comparar la característica de la respuesta inmunitaria comprende identificar, en las muestras inmunitarias y de referencia,
15 citocinas producidas por una o más de las siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK.

20 79. El método de la reivindicación 78, donde las citocinas se producen como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos.

80. El método de la reivindicación 79, donde los
25 macrófagos pasan de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1.

81. El método de la reivindicación 79, donde los macrófagos pasan de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

5 82. El método de la reivindicación 75, donde comparar la característica de la respuesta inmunitaria comprende identificar, en las muestras inmunitarias y de referencia, expresión génica diferencial producida por una o más de las
10 siguientes células: monocitos inflamatorios, macrófagos, células CD11b+ Gr-1+, células dendríticas, células CD11c+ MHC clase II+, células CD4+ T, células CD8+ T o células NK.

83. El método de la reivindicación 82, donde los macrófagos incluyen uno o más de los siguientes: macrófagos
15 tipo M1 o macrófagos tipo M2.

84. El método de la reivindicación 82, donde la expresión génica diferencial se produce como resultado de un cambio en un estado de activación de los macrófagos.
20

85. El método de la reivindicación 84, donde los macrófagos pasan de macrófagos tipo M2 a macrófagos tipo M1.

86. El método de la reivindicación 84, donde los
25 macrófagos pasan de macrófagos tipo M1 a macrófagos tipo M2.

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el tejido u órgano específico es X, y el patógeno se selecciona del grupo que consiste en Y:

cuando X es:	Y es uno o más de:
Piel	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptococos hemolíticos beta grupo A, B, C y G, <i>Corynebacterium diptheriae</i> , <i>Corynebacterium ulcerans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	rubeola, sarampión, varicela-zóster, echovirus, virus de coxsackie, adenovirus, vaccinia, herpes simple, parvo B19
Tejido blando (es decir, grasa y músculo) (por ej., sarcoma)	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , otro <i>Clostridium</i> spp.
	Influenza, virus de coxsackie
Mama	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
Ganglios linfáticos: cabeza y cuello	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
	Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, sarampión, rubeola, herpes simple, virus de coxsackie, varicela-zóster
Ganglios linfáticos:	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>

axilas/brazo	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, varicela-zóster
Ganglios linfáticos: mediastino	estreptococos viridans, Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Mycobacterium tuberculosis
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster, adenovirus
Ganglios linfáticos: hilio pulmonar	Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenza, Chlamydophila pneumoniae, Bordetella pertussis, Mycobacterium tuberculosis
	influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, virus de coxsackie
Ganglios linfáticos: intra-abdominal	Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis, Salmonella spp., Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Mycobacterium tuberculosis
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster, adenovirus, influenza, virus de coxsackie
Ganglios linfáticos: inguinal/pierna	Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple

Hematológico (por ej., leucemias, mieloma múltiple)	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, estafilococos coagulasa negativos, Enterococcus spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus pneumoniae, streptococos de grupo B</i>
	<i>rubeola, sarampión, varicela-zóster, echovirus, virus de coxsackie, adenovirus, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple</i>
Huesos	<i>Staphylococcus aureus, estafilococos coagulasa negativos, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, otros estreptococos spp., Escherichia coli, Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Proteus spp. o Serratia spp.</i>
	<i>parvovirus B19, rubeola, hepatitis B</i>
Meninges	<i>Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes</i>
	<i>echovirus, virus de coxsackie, otros enterovirus, paperas</i>
Cerebro	<i>Streptococcus spp. (incluyendo S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius), Staphylococcus aureus, Bacteroides spp., Prevotella spp., Proteus spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Borrelia burgdorferi</i>

	virus de coxsackie, echovirus, poliovirus, otros enterovirus, paperas, herpes simple, varicela-zóster, flavivirus, bunyavirus
Médula espinal	<i>Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes, Borrelia burgdorferi</i>
	virus de coxsackie, echovirus, poliovirus, otros enterovirus, paperas, herpes simple, varicela-zóster, flavivirus, bunyavirus
Ojo/Órbita	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus milleri, Escherichia coli, Bacillus cereus, Chlamydia trachomatis, Haemophilus influenza, Pseudomonas spp., Klebsiella spp., Treponema pallidum</i>
	adenovirus, herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus
Glándulas salivales	<i>Staphylococcus aureus, estreptococos viridans (por ej., Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans), Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp., y otros anaerobios orales</i>
	paperas, influenza, enterovirus, rabia
Oral	<i>Prevotella melaninogenicus, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans, Actinomyces spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp. y otros anaerobios orales</i>
	herpes simple, virus de coxsackie, Epstein-Barr

Amígdala	<i>Streptococcus pyogenes</i> , estreptococos B hemolíticos grupo C y G
	rinovirus, influenza, coronavirus, adenovirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, herpes simple
Seno	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , estreptococos α , bacterias anaerobias (por ej., <i>Prevotella</i> spp.), <i>Staphylococcus aureus</i>
	rinovirus, influenza, adenovirus, parainfluenza
Nasofaringe	<i>Streptococcus pyogenes</i> , estreptococos B hemolíticos grupo C y G
	rinovirus, influenza, coronavirus, adenovirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, herpes simple
Tiroides	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	papera, influenza
Laringe	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
	rinovirus, influenza, parainfluenza, adenovirus, coronavirus, metapneumovirus humano
Tráquea	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	parainfluenza, influenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus

Bronquios	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
	influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, virus de coxsackie
Pulmonar	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i>
	Influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza
Pleura	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>peptostreptococcus</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Influenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza
Mediastino	estreptococos viridans, <i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.
	sarampión, rubeola, Epstein-Barr, citomegalovirus

Corazón	Streptococcus spp. (incluyendo <i>S. mitior</i> , <i>S. bovis</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. anginosus</i>), Enterococcus spp., Staphylococcus spp., <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Salmonella</i> spp.
	enterovirus, virus de coxsackie, echovirus, poliovirus, adenovirus, paperas, rubeola, influenza
Esófago	<i>Actinomyces</i> spp., <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Streptococcus</i> spp.
	citomegalovirus, herpes simple, varicela-zóster
Estómago	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
	citomegalovirus, herpes simple, Epstein-Barr, rotavirus, norovirus, adenovirus
Intestino delgado	<i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i> .
	adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus, citomegalovirus
Colon/Recto	<i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i> .

	adenovirus, astrovirus, calicivirus, norovirus, rotavirus, citomegalovirus
Ano	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., estreptococos anaerobios, <i>Clostridium</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Treponema pallidum</i>
	herpes simple
Perineo	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , estreptococos anaerobios, <i>Clostridium</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
	herpes simple
Hígado	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Streptococcus</i> (grupo anginoso), <i>Enterococcus</i> spp., otros estreptococos viridans, <i>Bacteroides</i> spp.
	hepatitis A, Epstein-Barr, herpes simple, paperas, rubeola, sarampión, varicela- zóster, virus de coxsackie, adenovirus
Vesícula	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., enterococci, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Salmonella enteriditis</i> , <i>Yersinia</i> <i>enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i>

Tracto biliar	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Enterococci</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Salmonella enteriditis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella flexneri</i>
	hepatitis A, Epstein-Barr, herpes simple, paperas, rubeola, sarampión, varicela- zóster, virus de coxsackie, adenovirus
Páncreas	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Staphylococcal</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Salmonella typhi</i> , <i>Leptospirosis</i> spp., <i>Legionella</i> spp.
	paperas, virus de coxsackie, hepatitis B, citomegalovirus, herpes simple 2, varicela- zóster
Bazo	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp.
	Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, paperas, rubeola, virus de coxsackie, varicela-zóster
Glándula adrenal	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp.
	varicela-zóster
Riñón	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgatus</i> , <i>Providentia</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

	virus BK, paperas
Uréter	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgatus</i> , <i>Providentia</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
Vejiga	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgatus</i> , <i>Providentia</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Corynebacterium jekeum</i>
	adenovirus, citomegalovirus
Peritoneo	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterococci</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp.
Área retroperitoneal	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Próstata	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterococci</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	herpes simple
Testículo	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Salmonella enteriditis</i>

	paperas, virus de coxsackie, virus coriomeningitis linfocítico
Pene	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema pallidum</i>
	herpes simple, papilomavirus humano
Ovario/Anexos	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Gardenerella vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i>
Útero	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Gardenerella vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i>
Cuello del útero	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Treponema pallidum</i>
	herpes simple
Vagina	<i>Gardenerella vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>peptococci</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia Trachomatis</i> , <i>Treponema pallidum</i> ,
	herpes simple
Vulva	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Treponema pallidum</i>
	herpes simple

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona métodos para formular una
5 composición antiinflamatoria para tratar afecciones
inflamatorias en un órgano o tejido específico. El método
implica seleccionar al menos un patógeno que es patógeno en
el órgano o tejido específico, producir una composición
antigénica que comprende determinantes antigénicos que en
10 conjunto son específicos para el patógeno, y formular la
composición antigénica para su administración como una
composición antiinflamatoria que puede producir una respuesta
antiinflamatoria en el órgano o tejido específico, donde la
afección caracterizada por inflamación no es un cáncer. En
15 modalidades de la invención, un cáncer se encuentra ubicado
en el órgano o tejido específico.

FIGURA 1

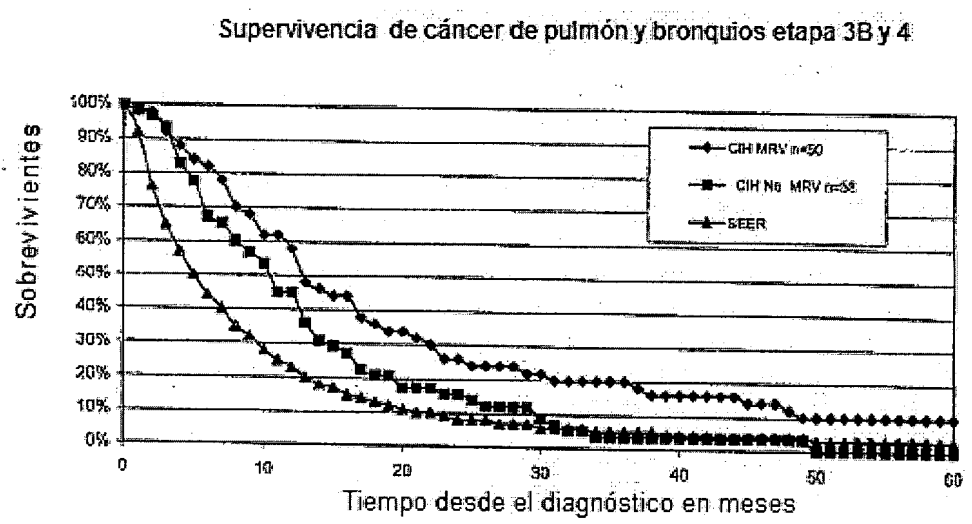


FIGURA 2

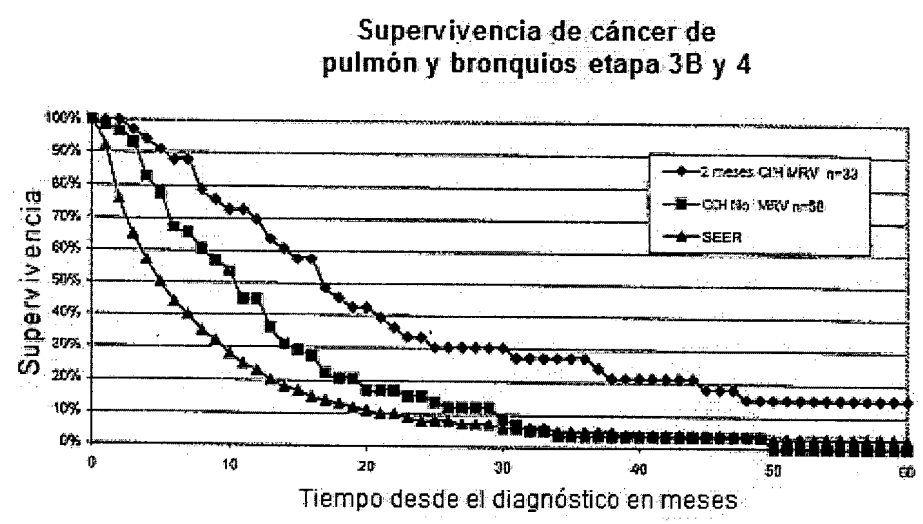


Figura 3: Análisis Combinado
MRV vs. Sin MRV pulmón 2

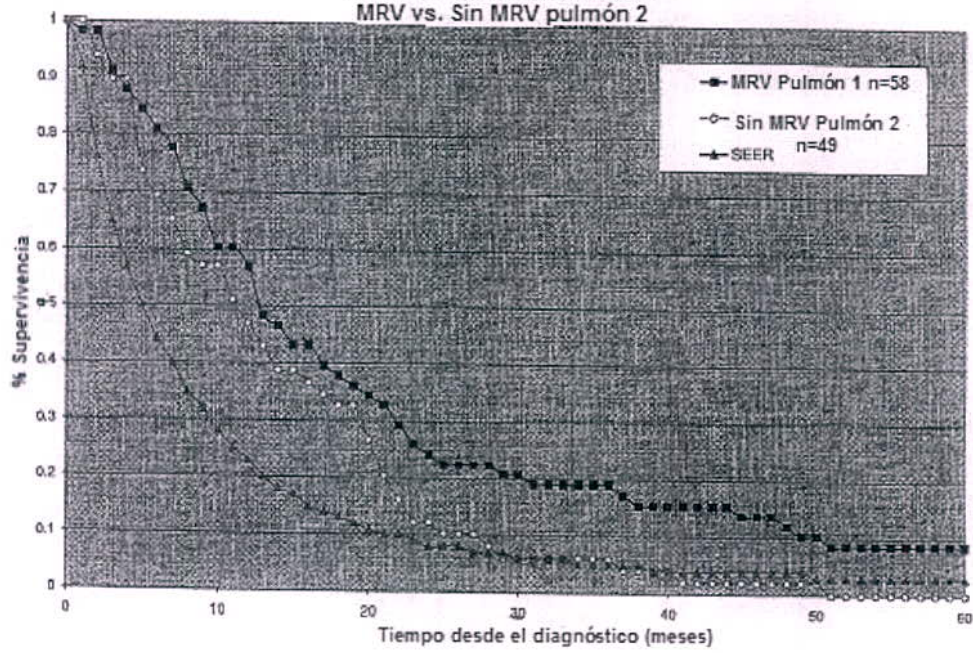


Figura 4: Análisis Combinado
> 2 meses MRV vs. Sin MRV Pulmón 2

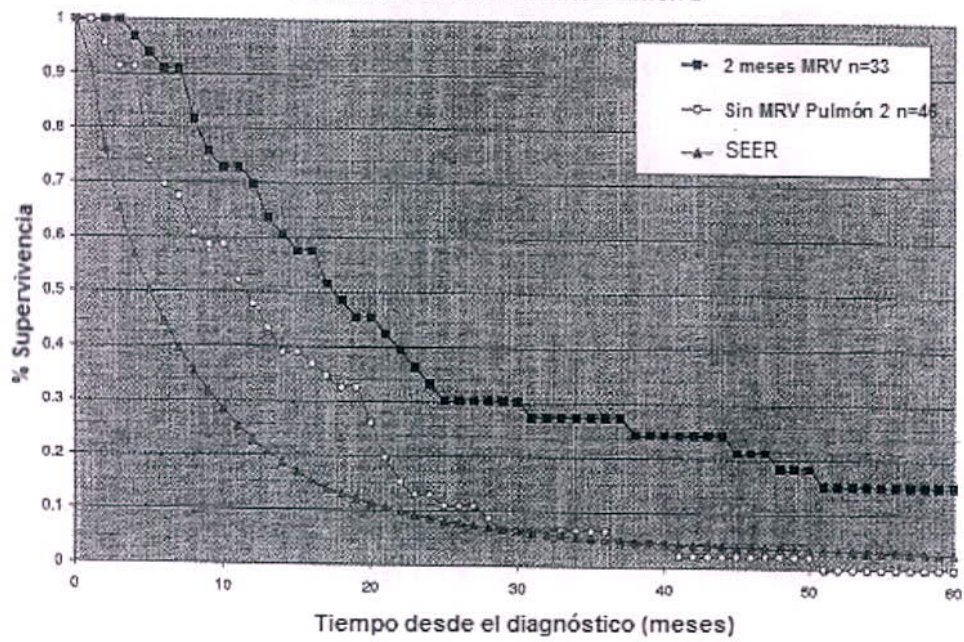


Figura 5: Análisis Combinado
> 6 meses MRV vs. Sin MRV Pulmón 2

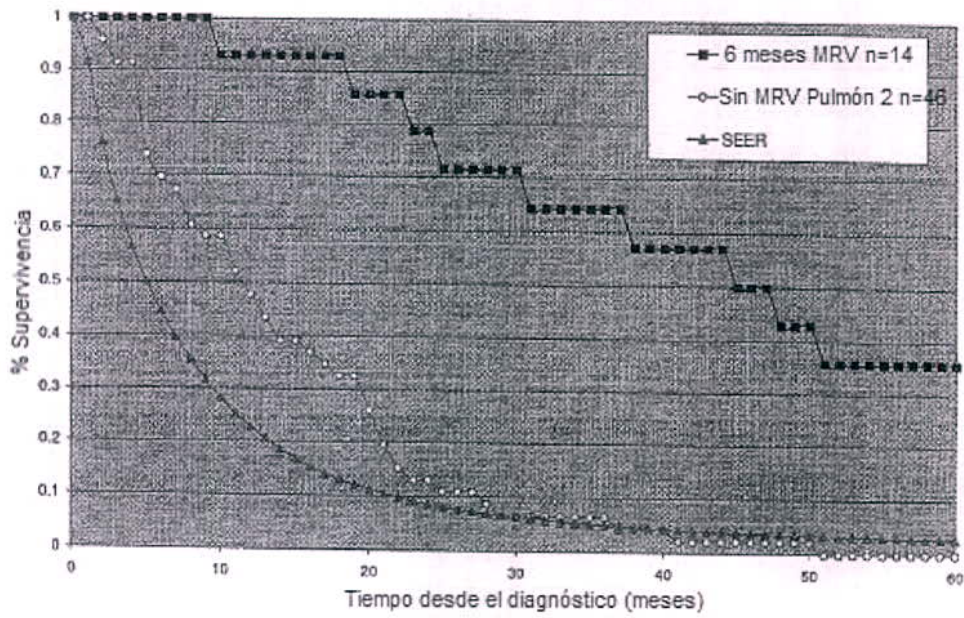


Figura 6
Cáncer de mama etapa 4

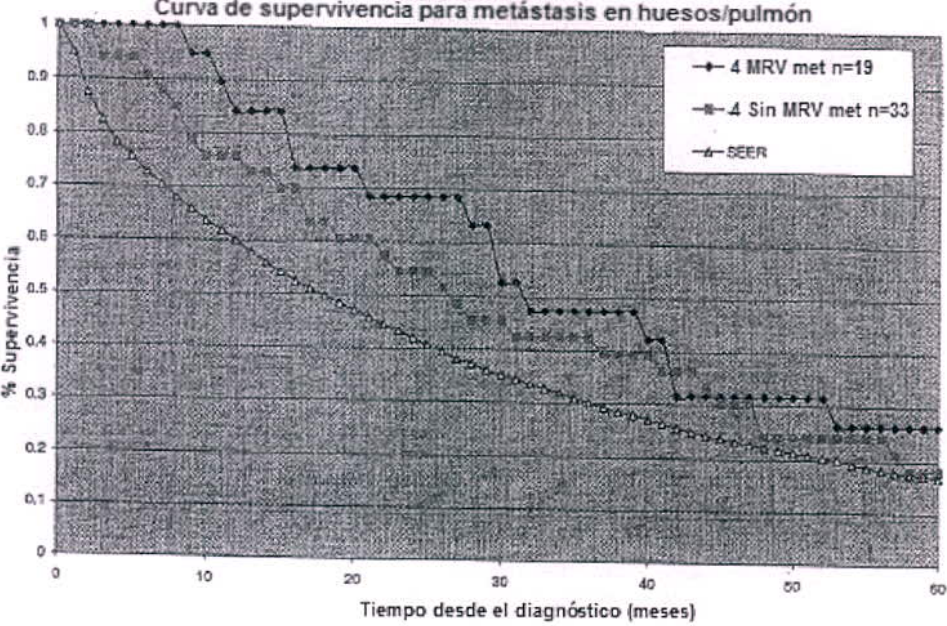


Figura 7
Supervivencia de pacientes con cáncer de próstata etapa 4
con metástasis en los huesos
Cirugía o radiación para destruir la próstata

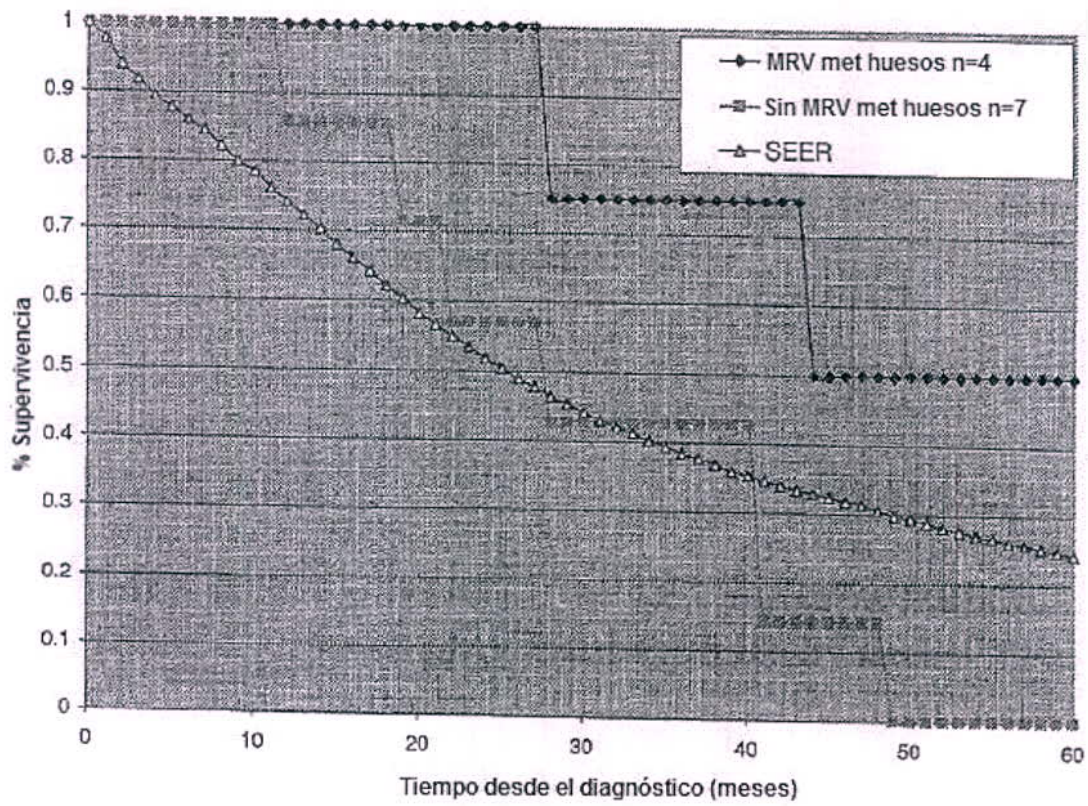


Figura 8: Cáncer colorrectal etapa 4
Comparación de tratamiento

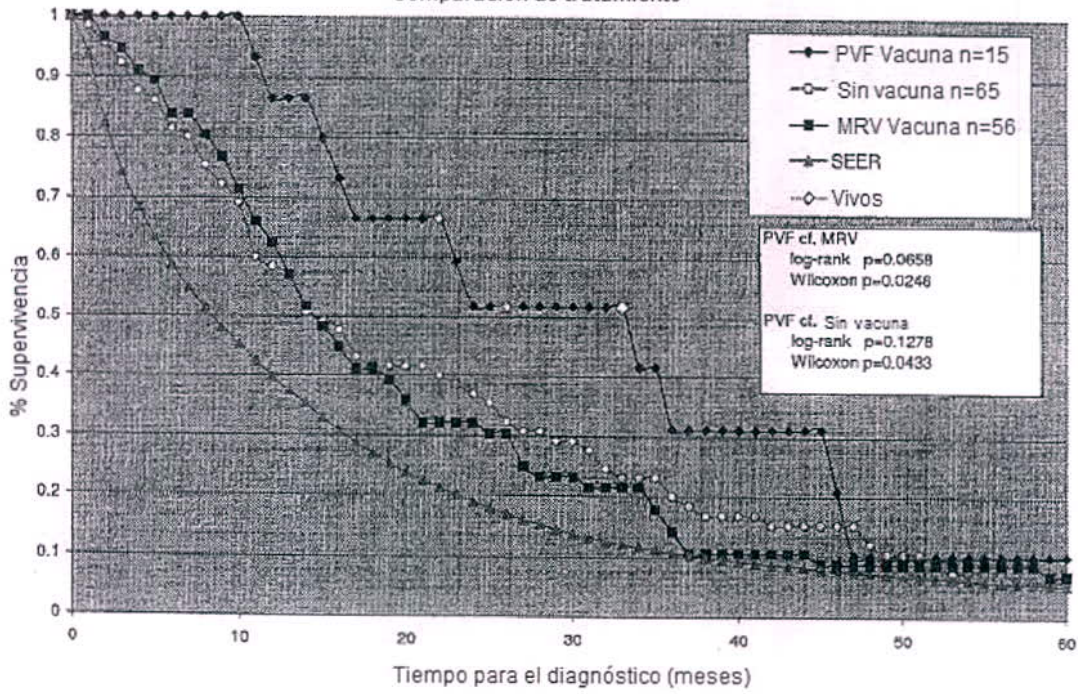


Figura 9: Cáncer colorrectal etapa 4
Primera visita antes de transcurridos 3 meses luego de la fecha de metástasis

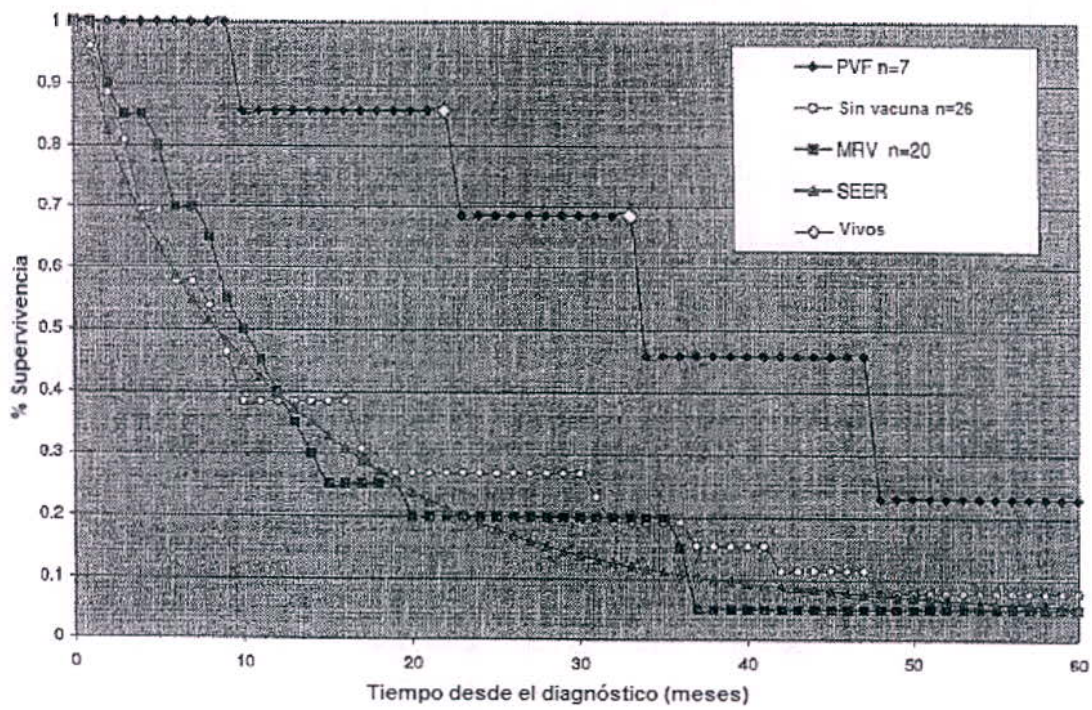


Figura 10

Comparación de supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón
etapa 3B pulmón 2
Sin vacuna vs. Respivax

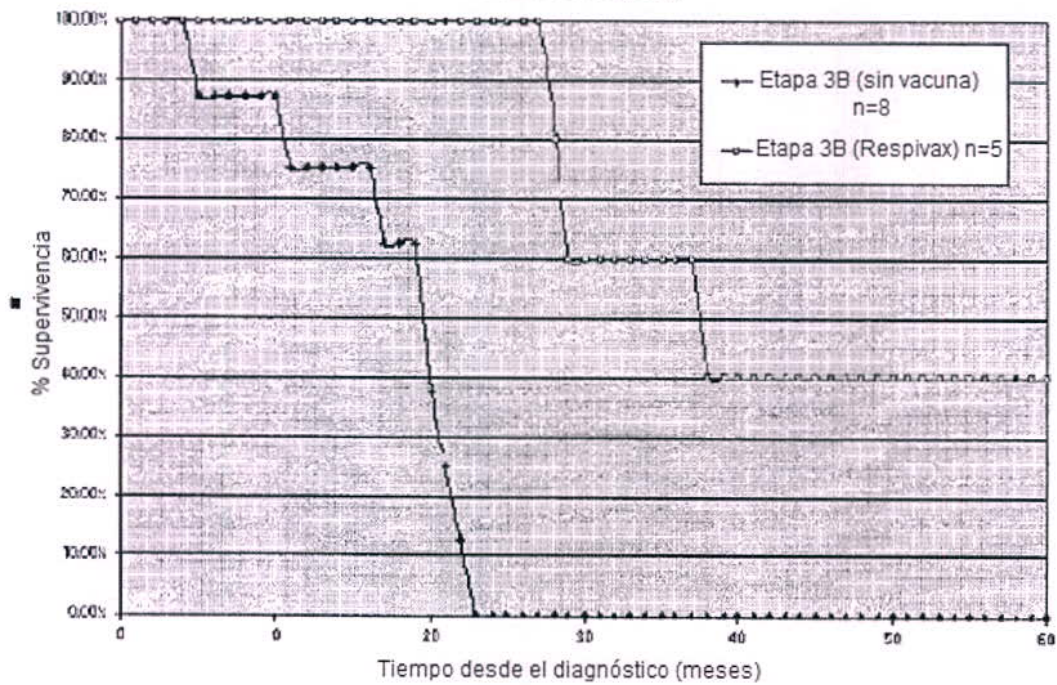
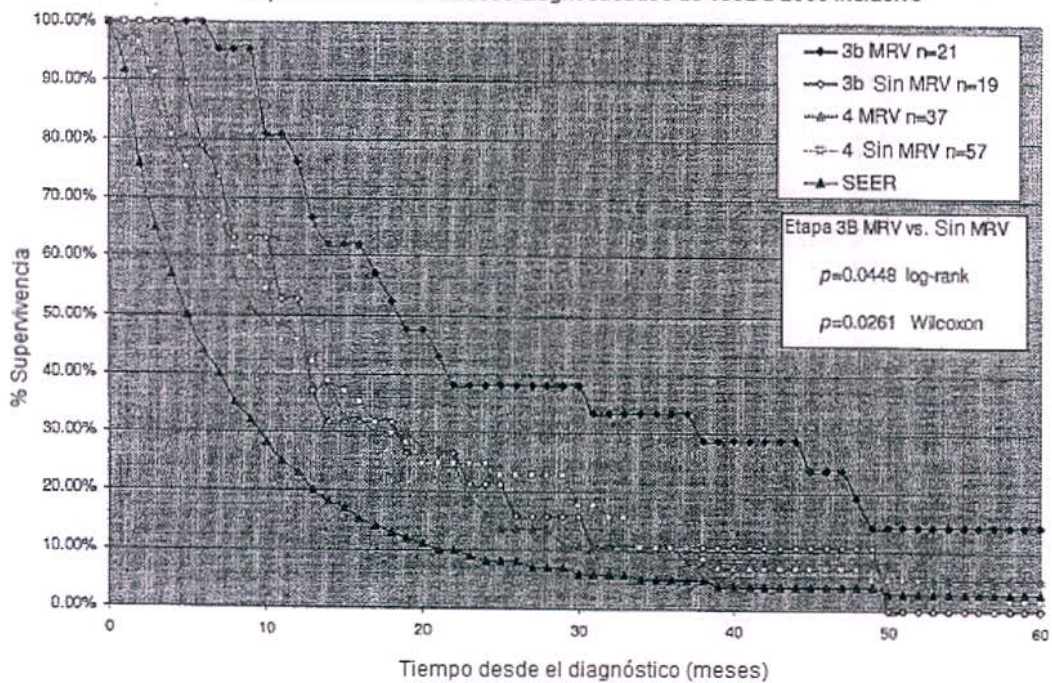


Figura 11: Cáncer de pulmón etapa 3B y 4
Supervivencia de los casos diagnosticados de 1992 a 2000 inclusive



525

Figura 12: Cáncer de pulmón Etapas 3B y 4
Supervivencia desde primera visita CIH

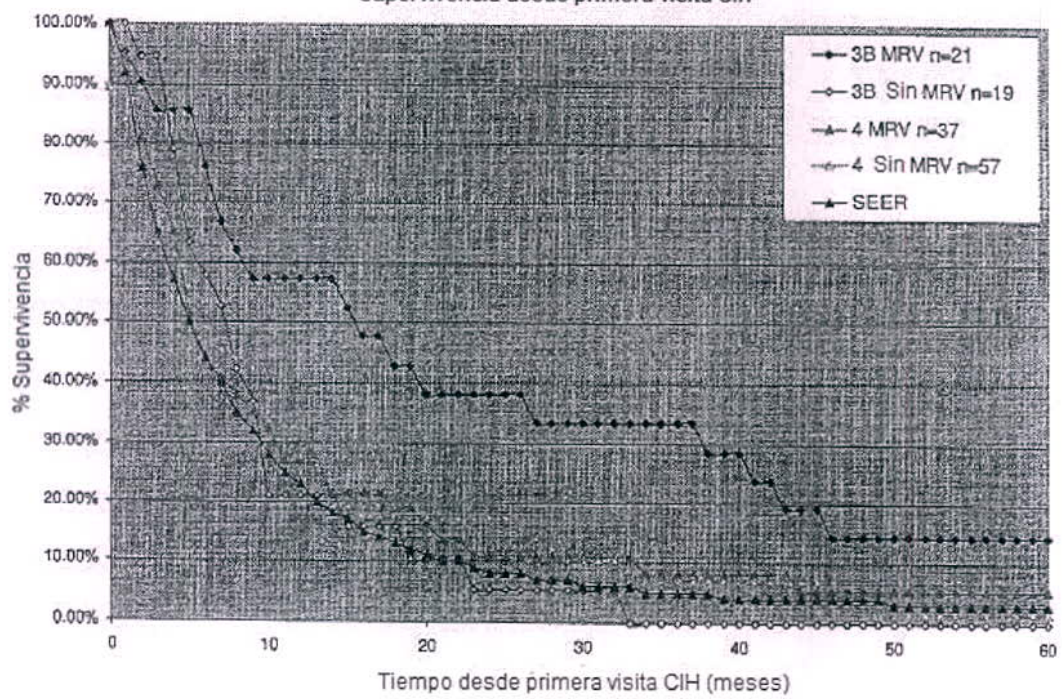
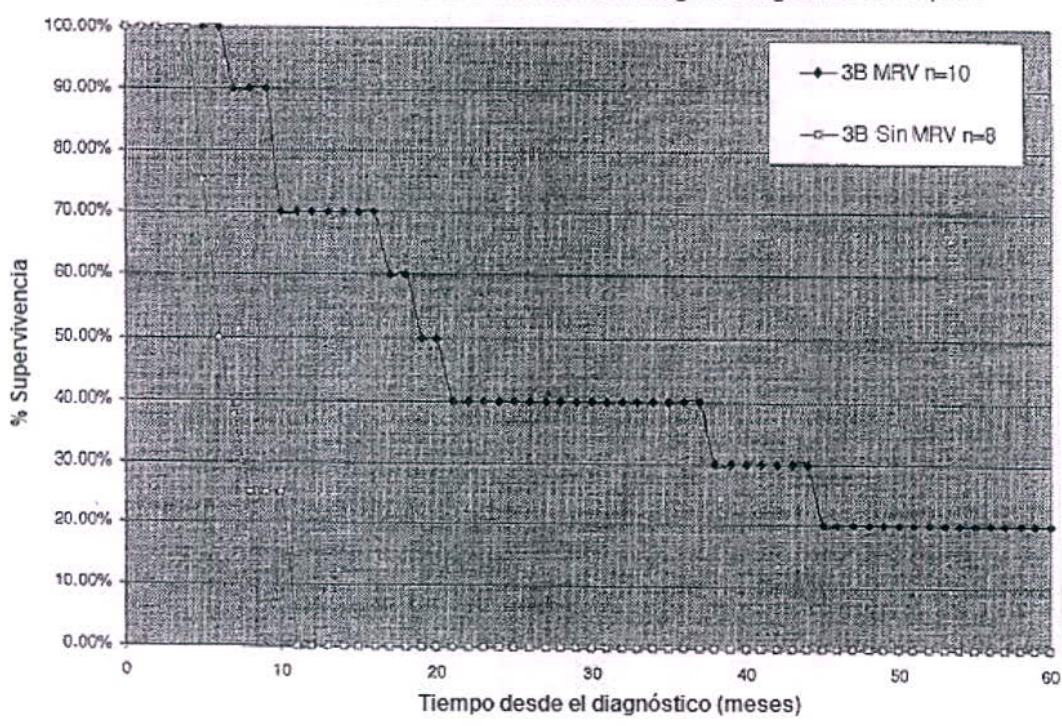


Figura 13: Cáncer de pulmón etapa 3B
Visita CIH antes de transcurridos 3 meses luego del diagnóstico de etapa 3B



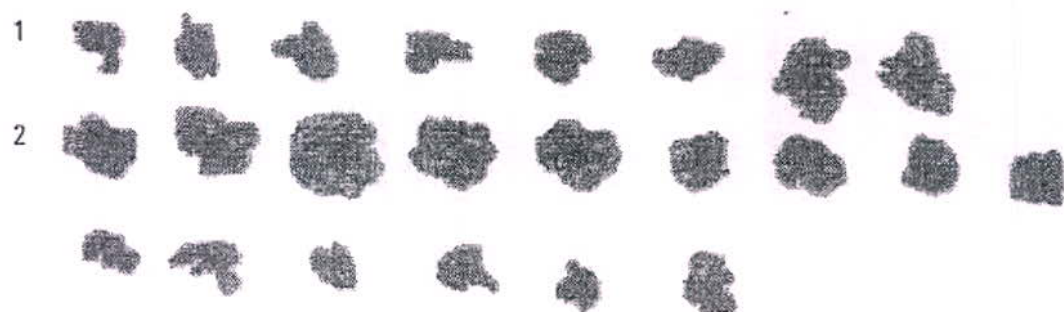


FIG. 14

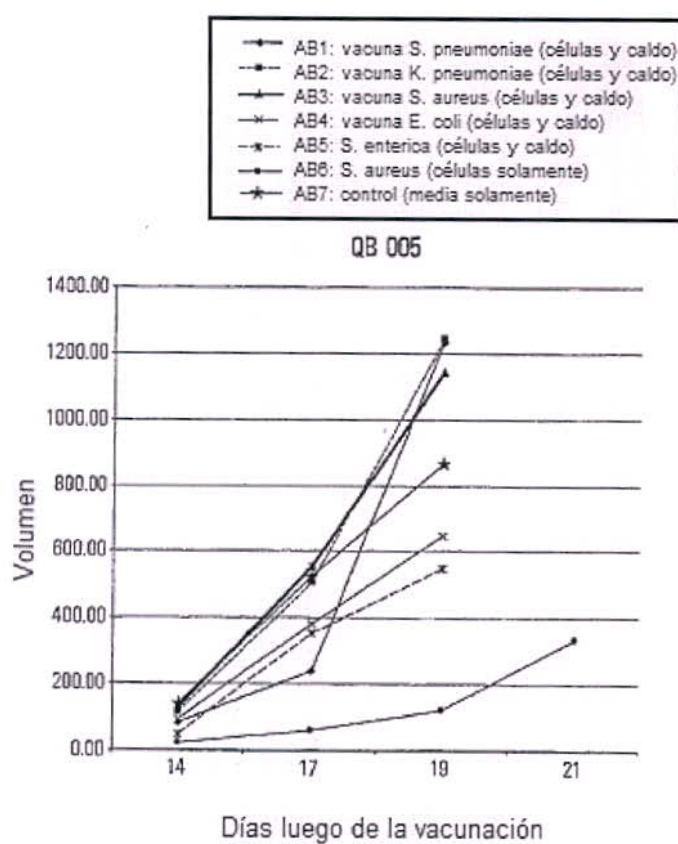


FIG. 15

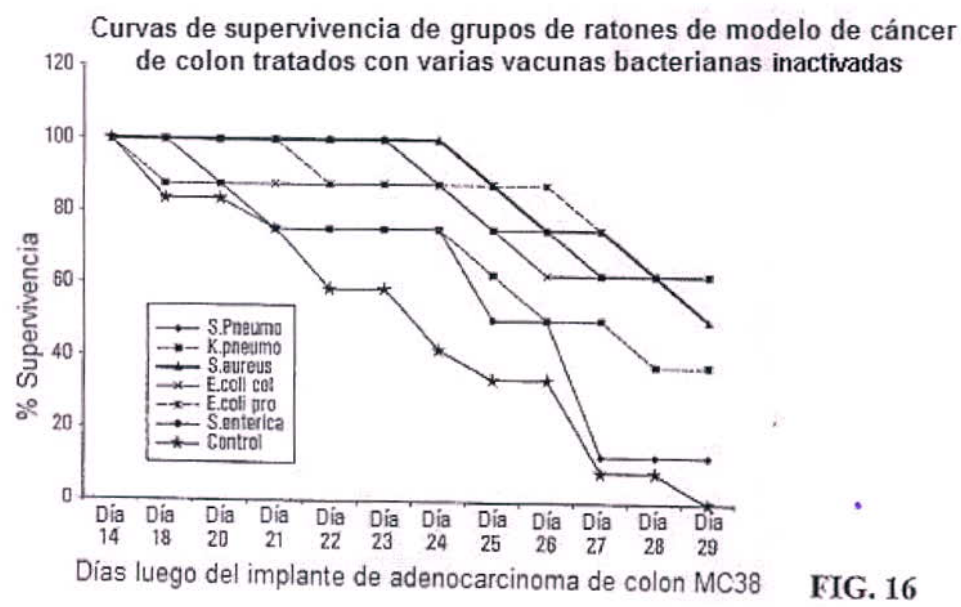


FIG. 16

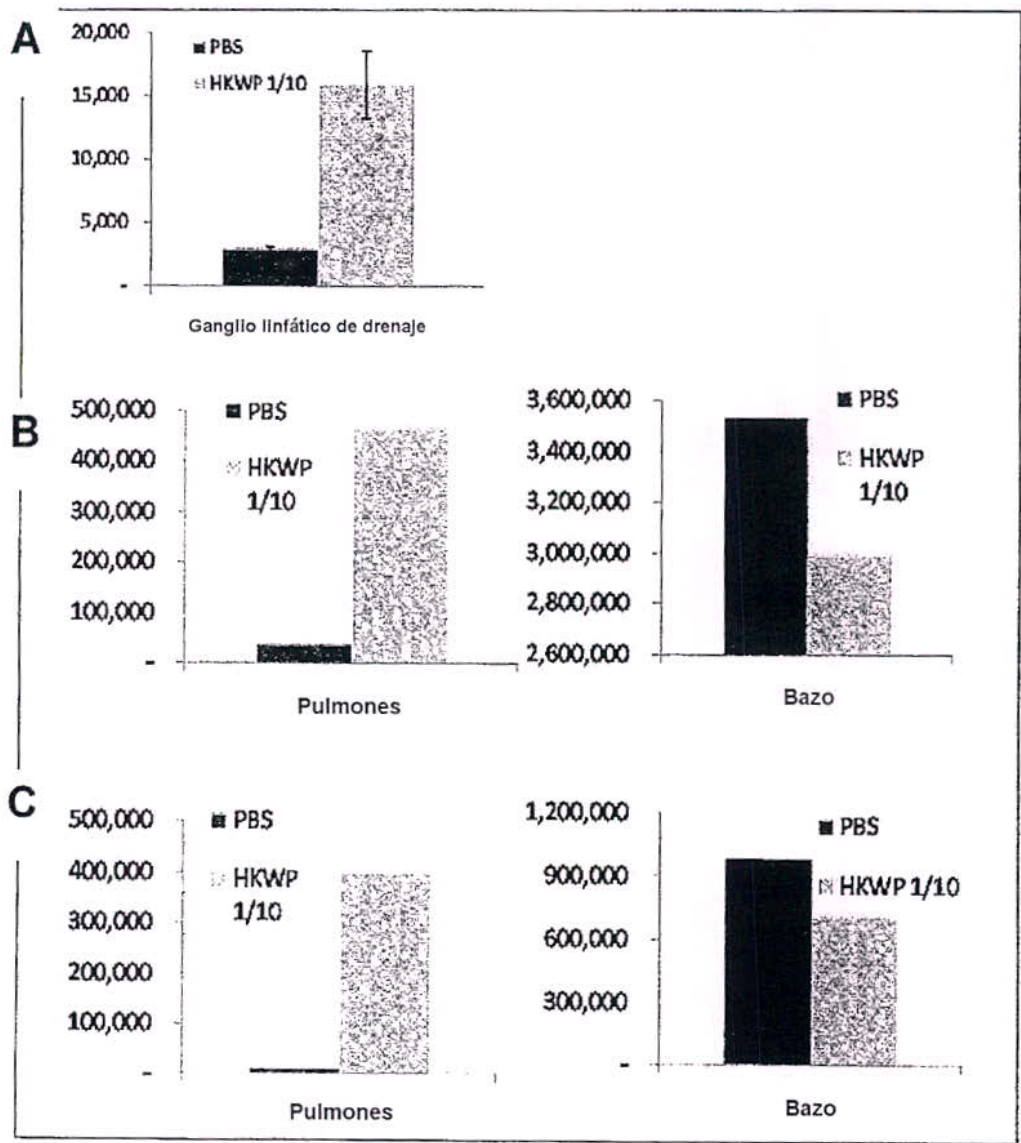


FIGURA 17

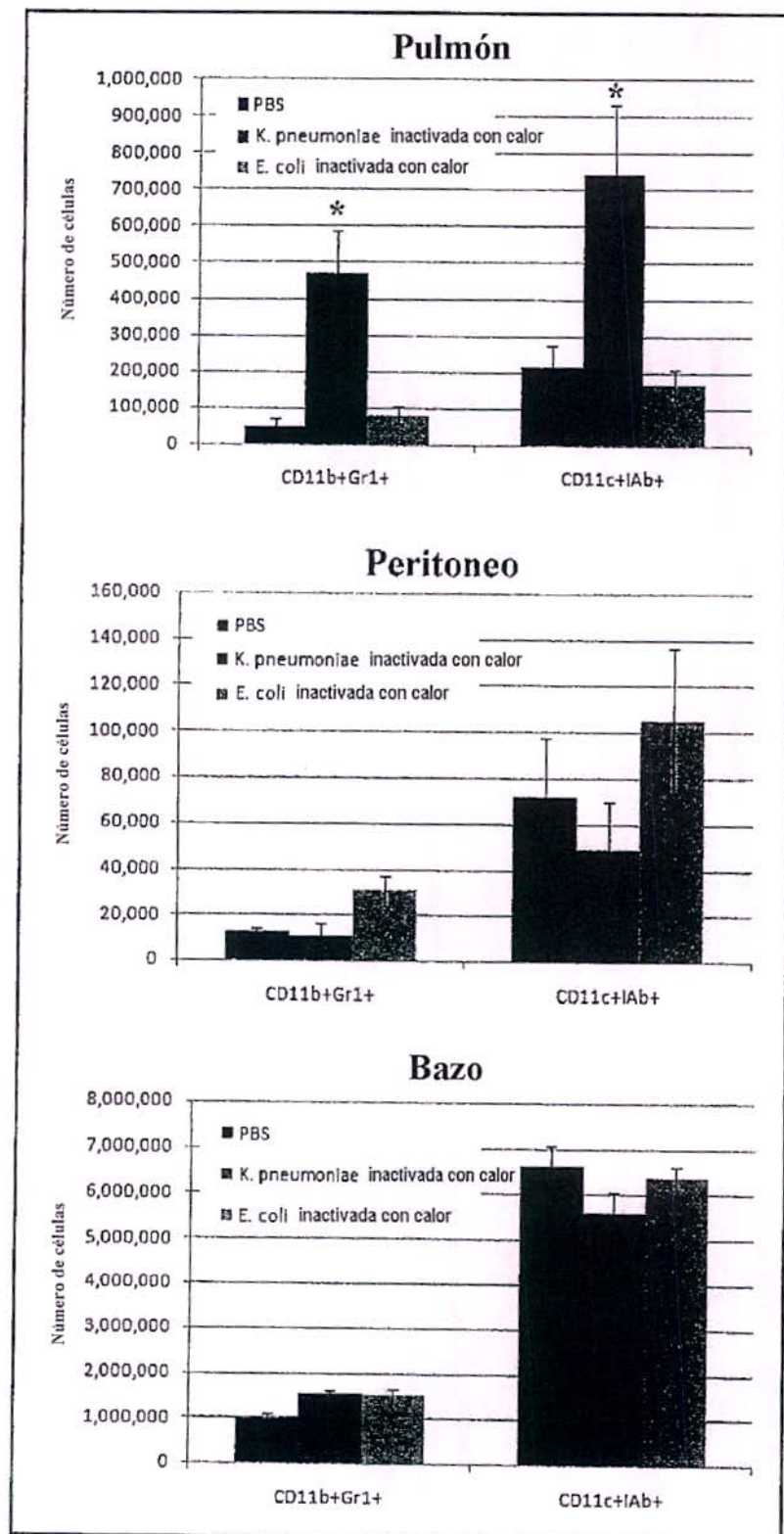


FIGURA 18

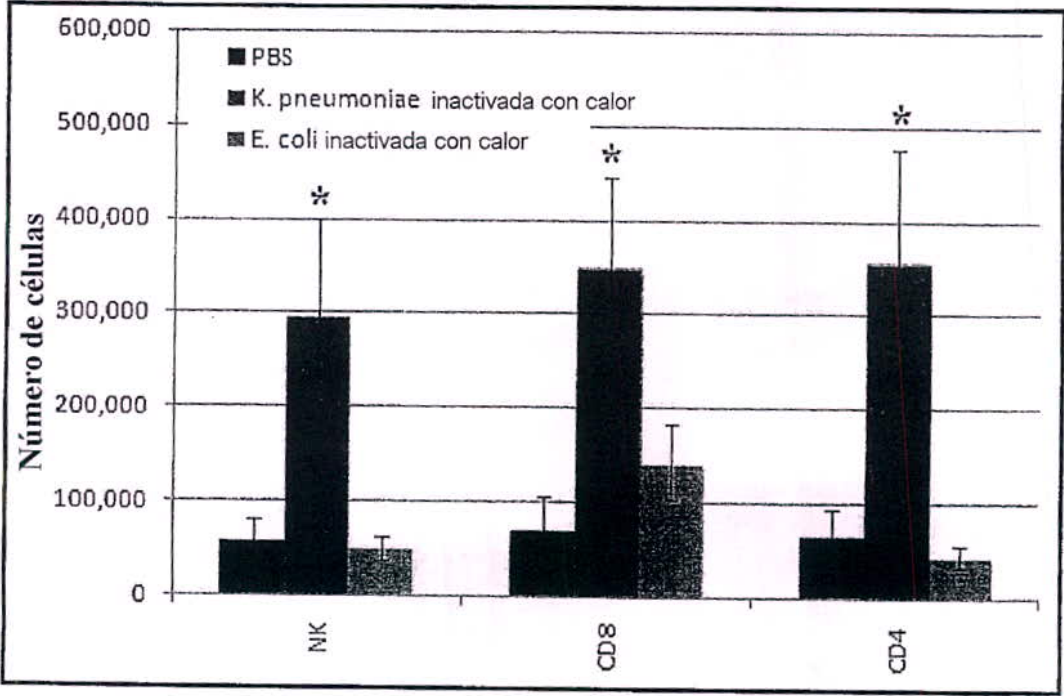


FIGURA 19

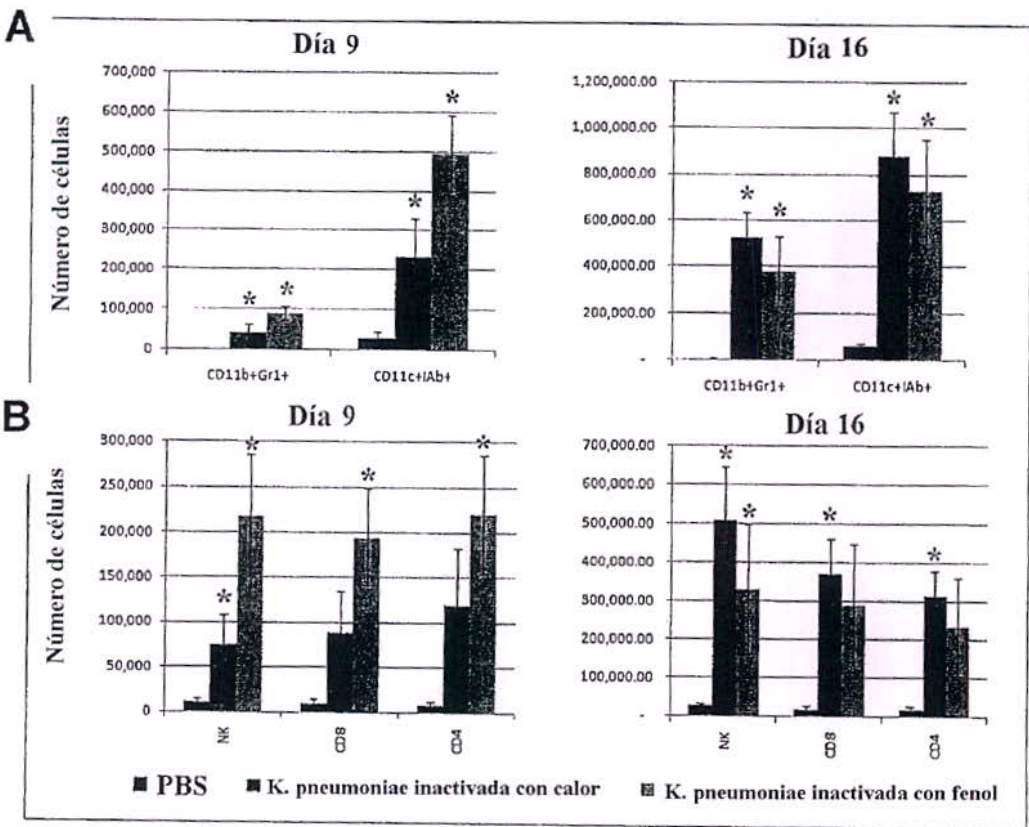


FIGURA 20

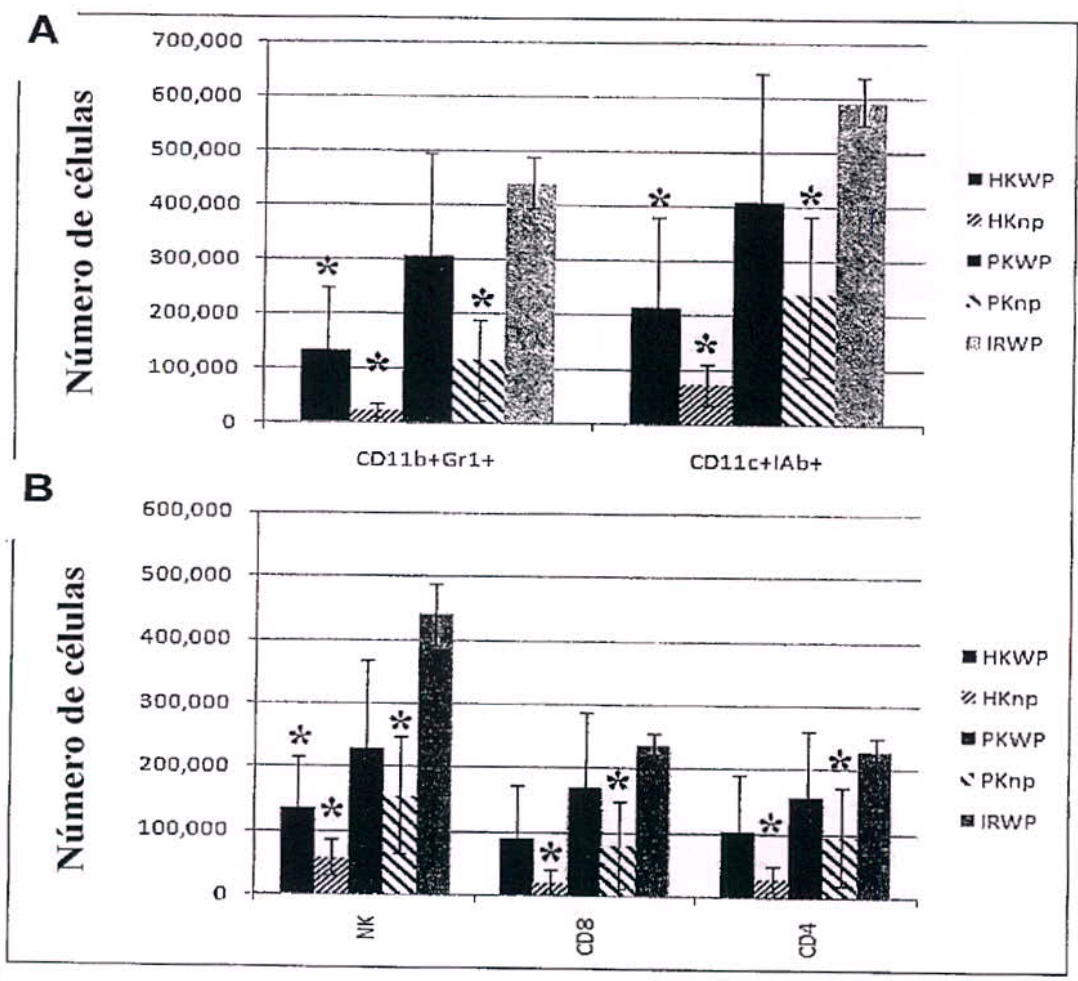


FIGURA 21

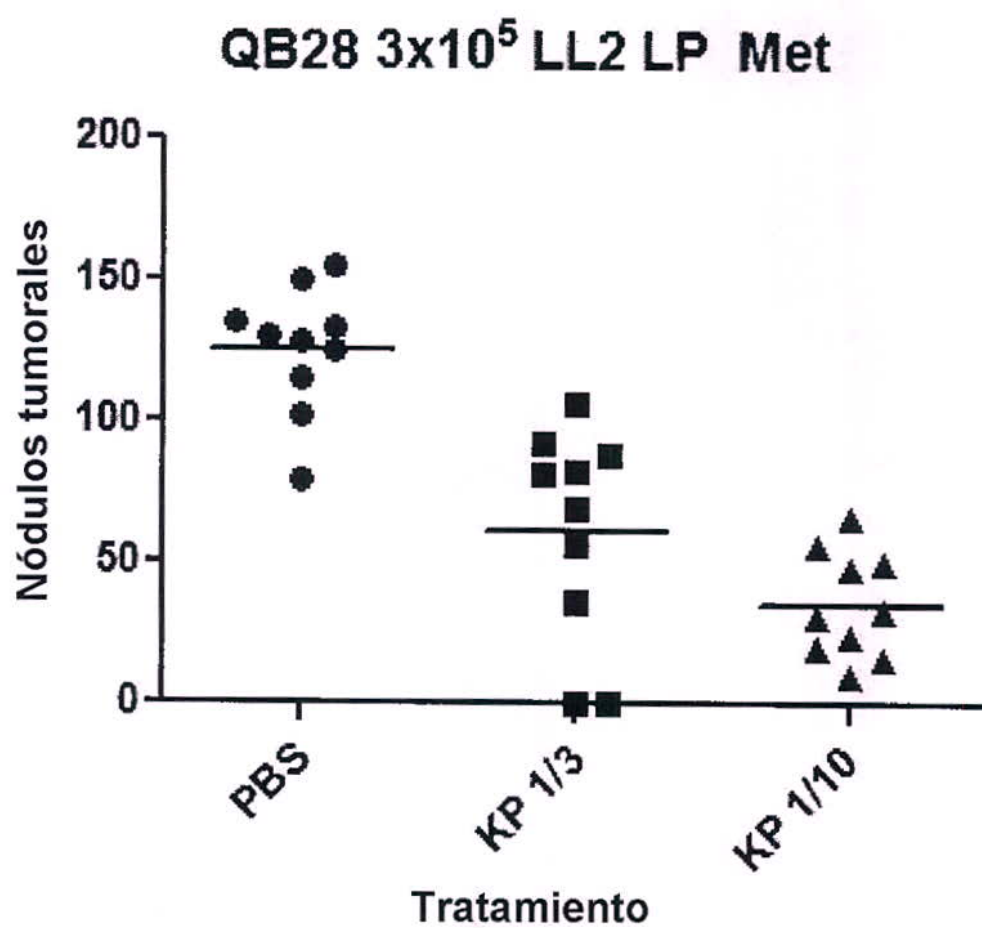


Figura 22

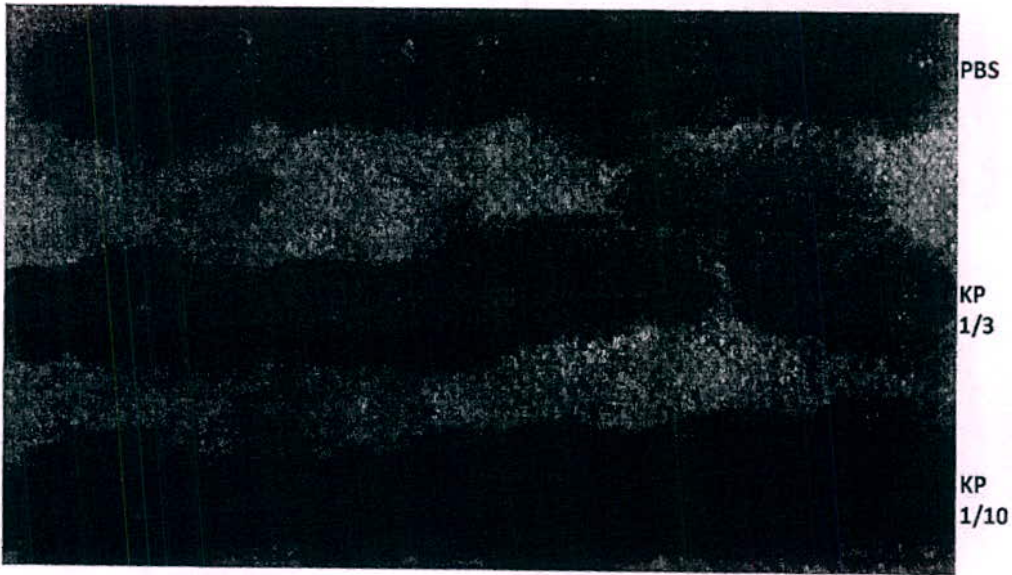


Figura 23

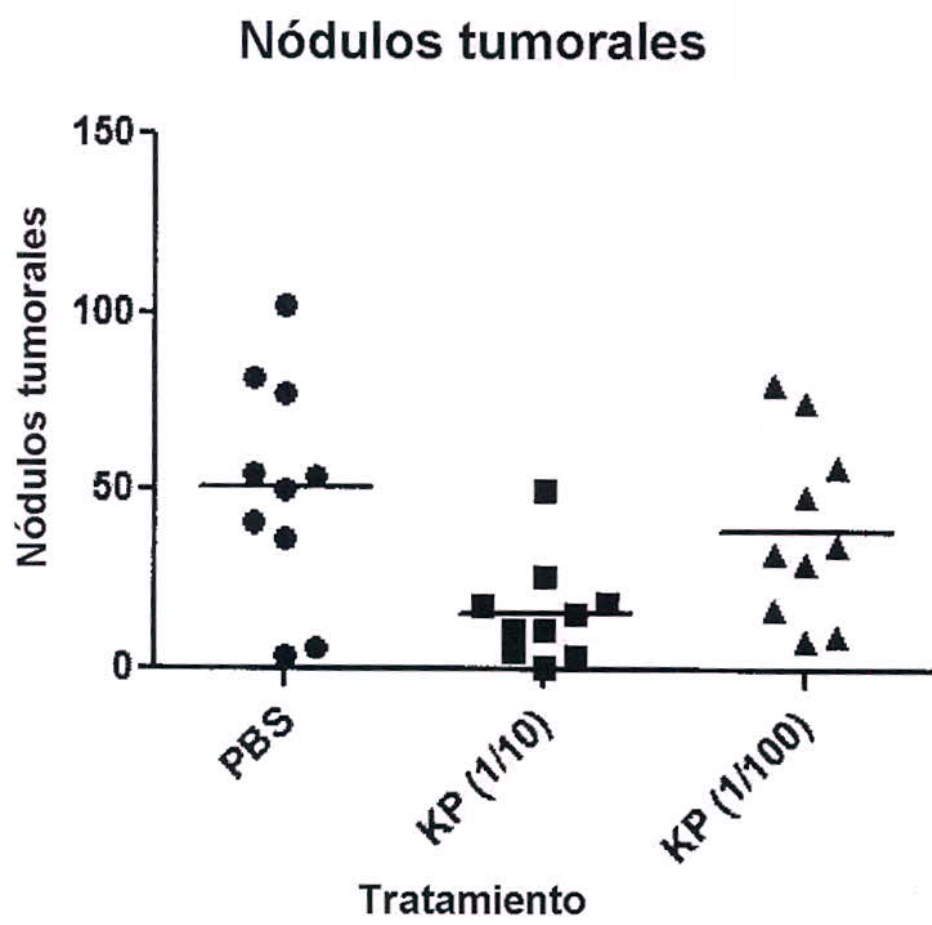


Figura 24

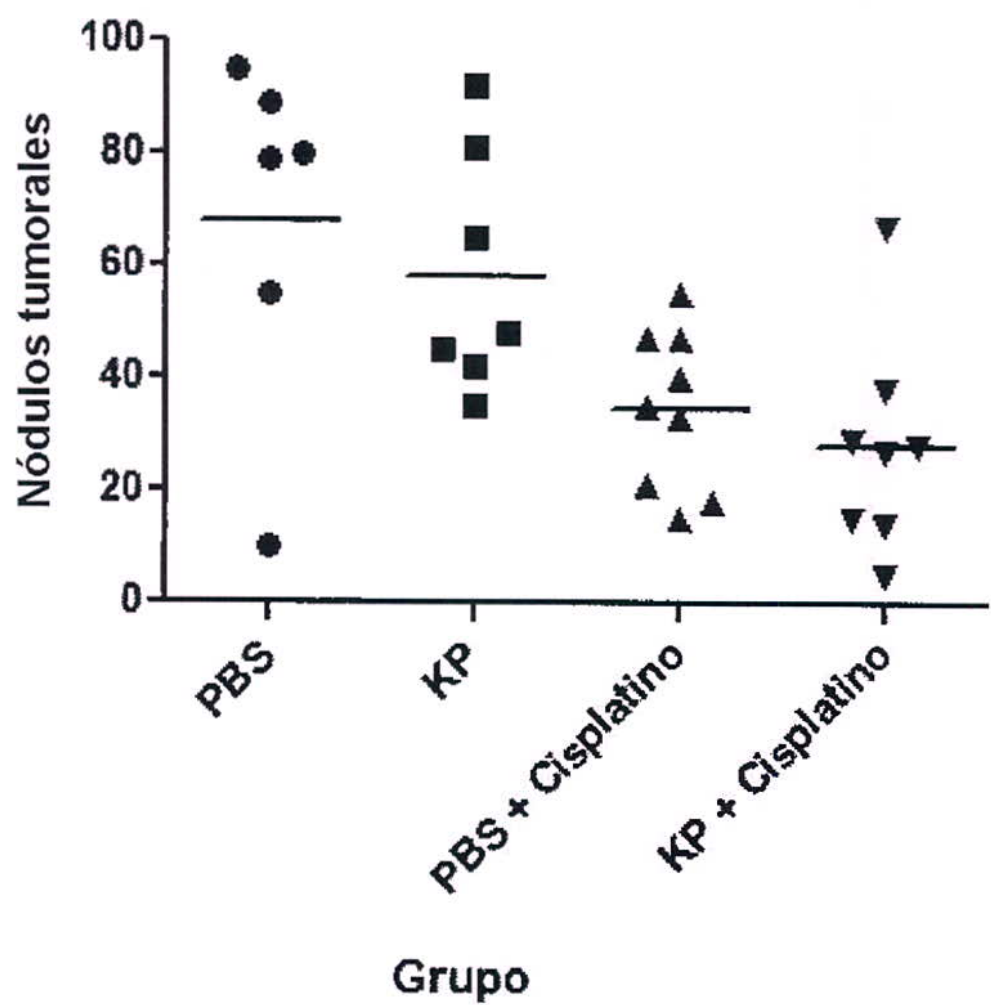


Figura 25

57

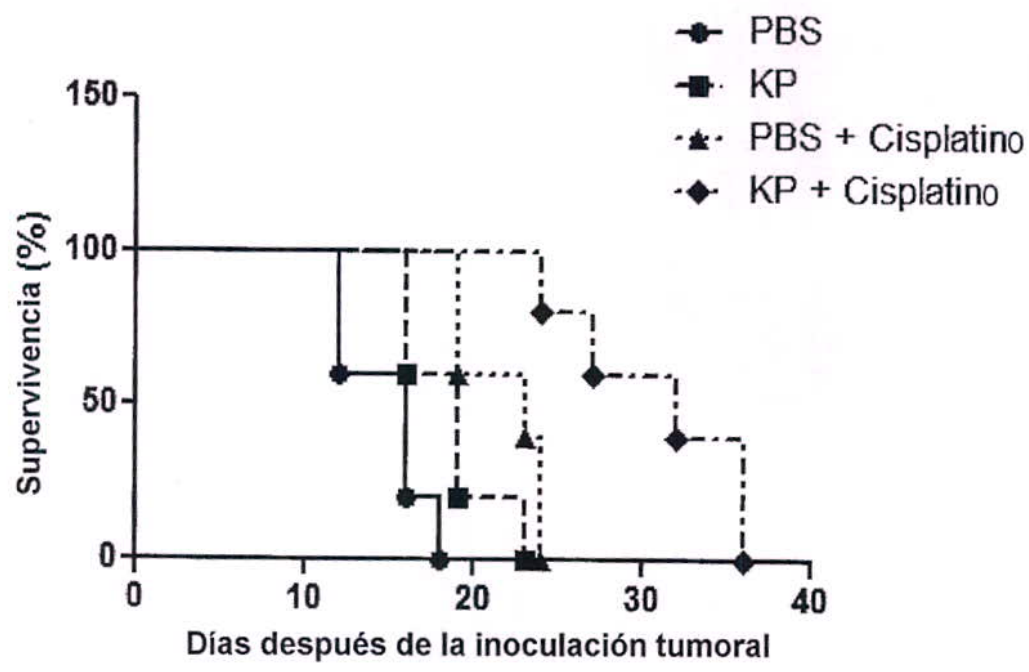


Figura 26

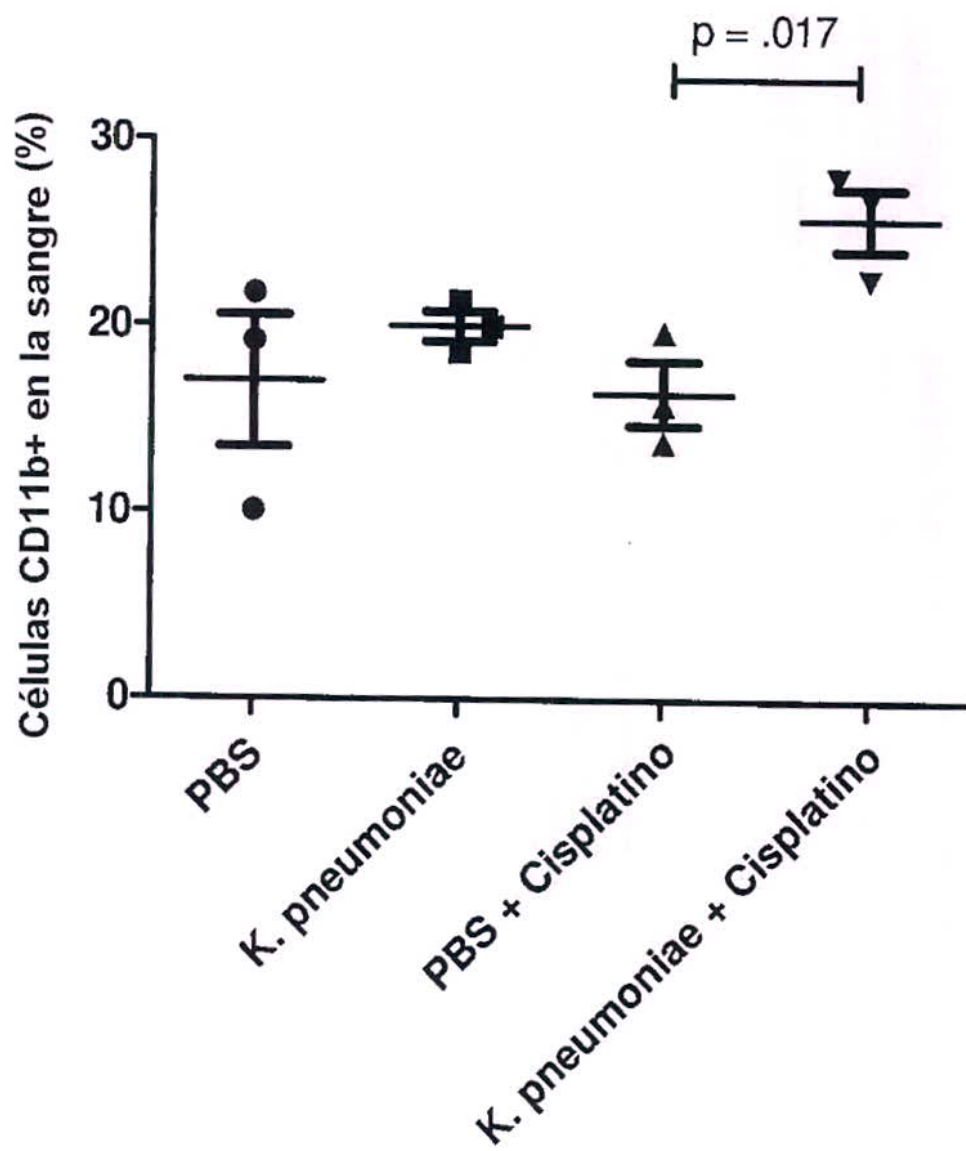


Figura 27

539

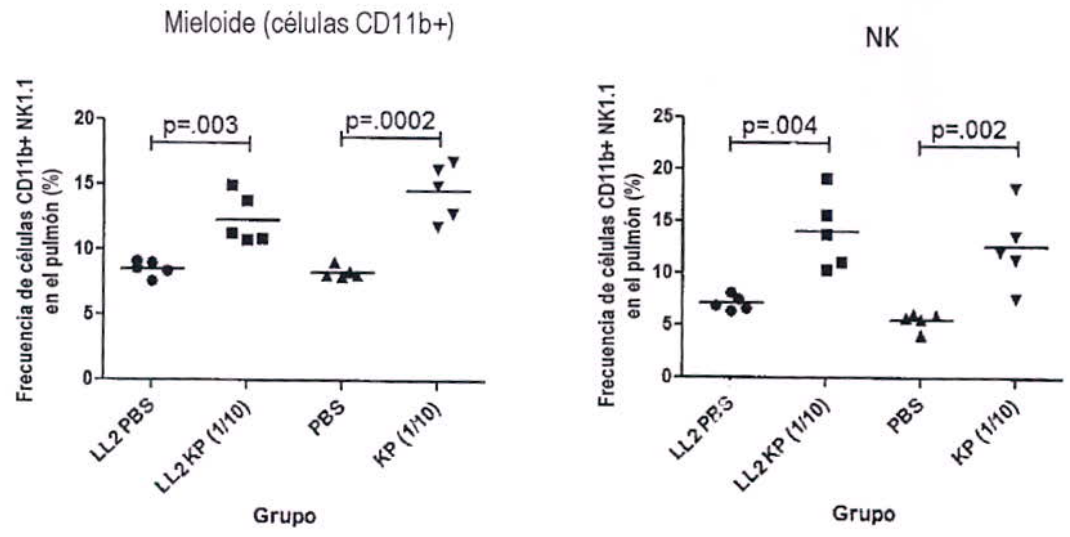


Figura 28

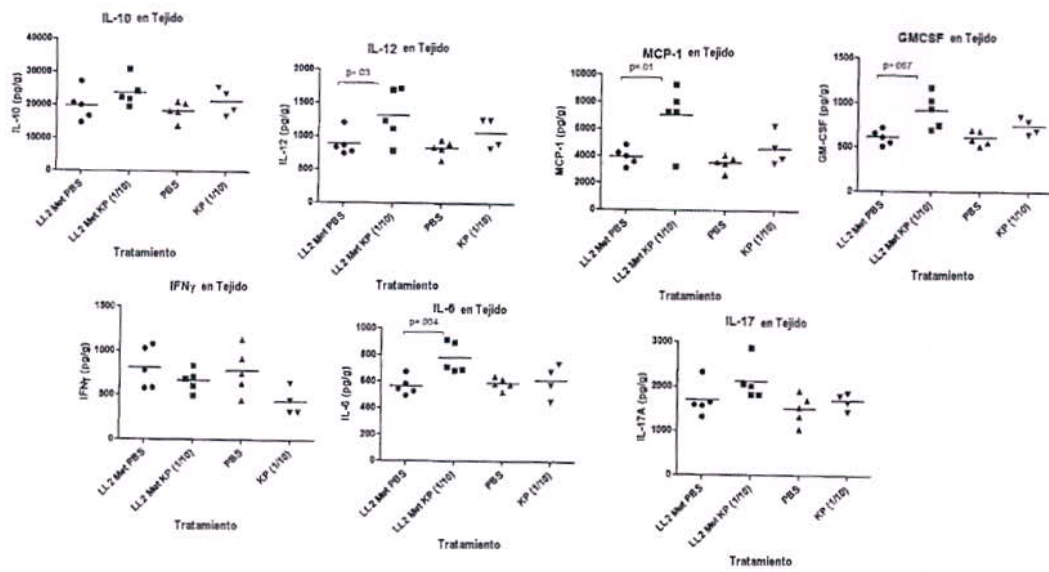


Figure 29

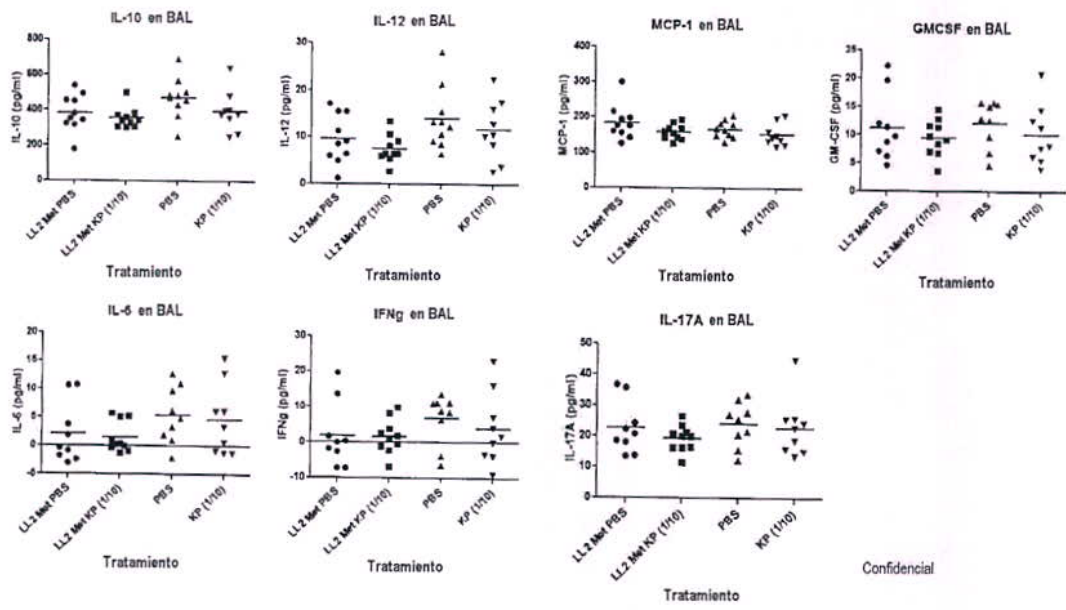


Figura 30

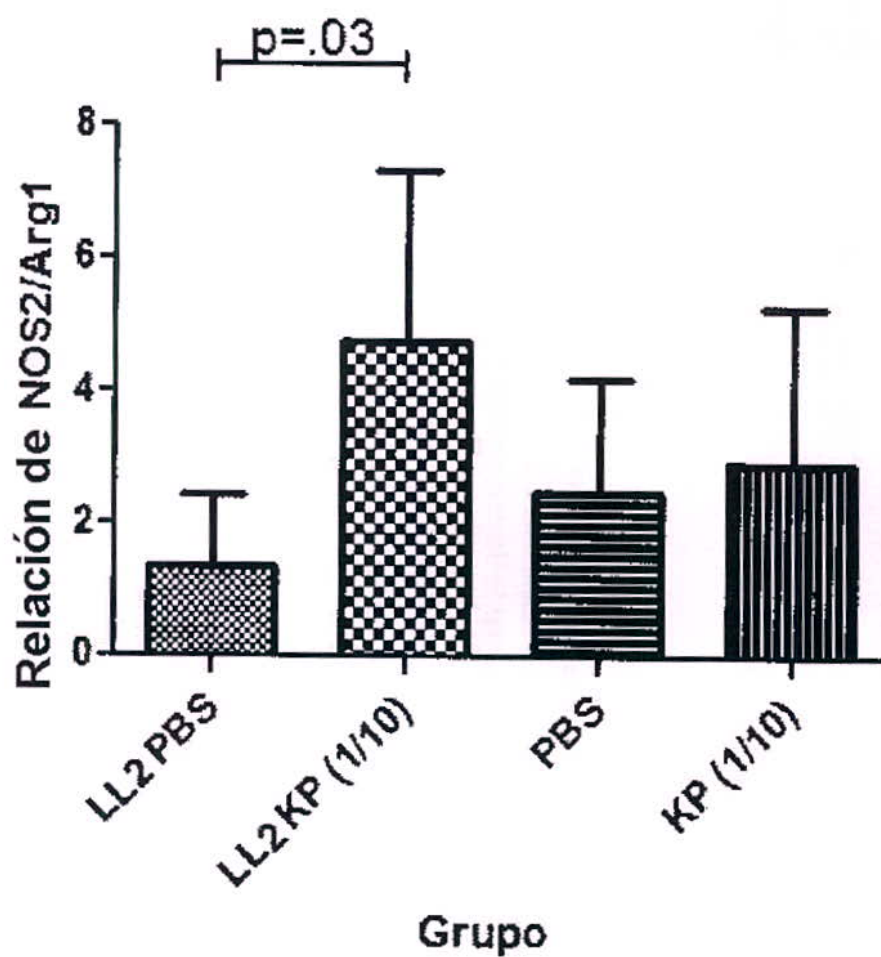


Figura 31

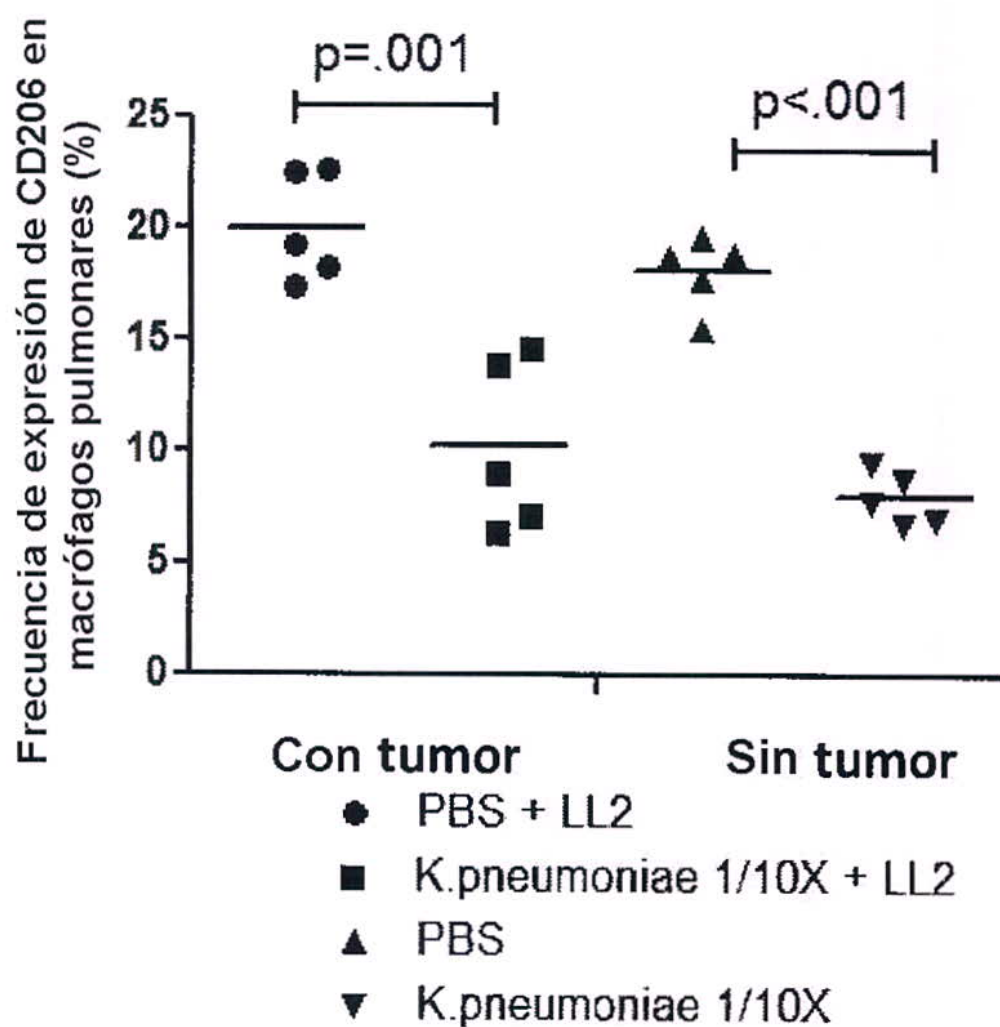


Figura 32

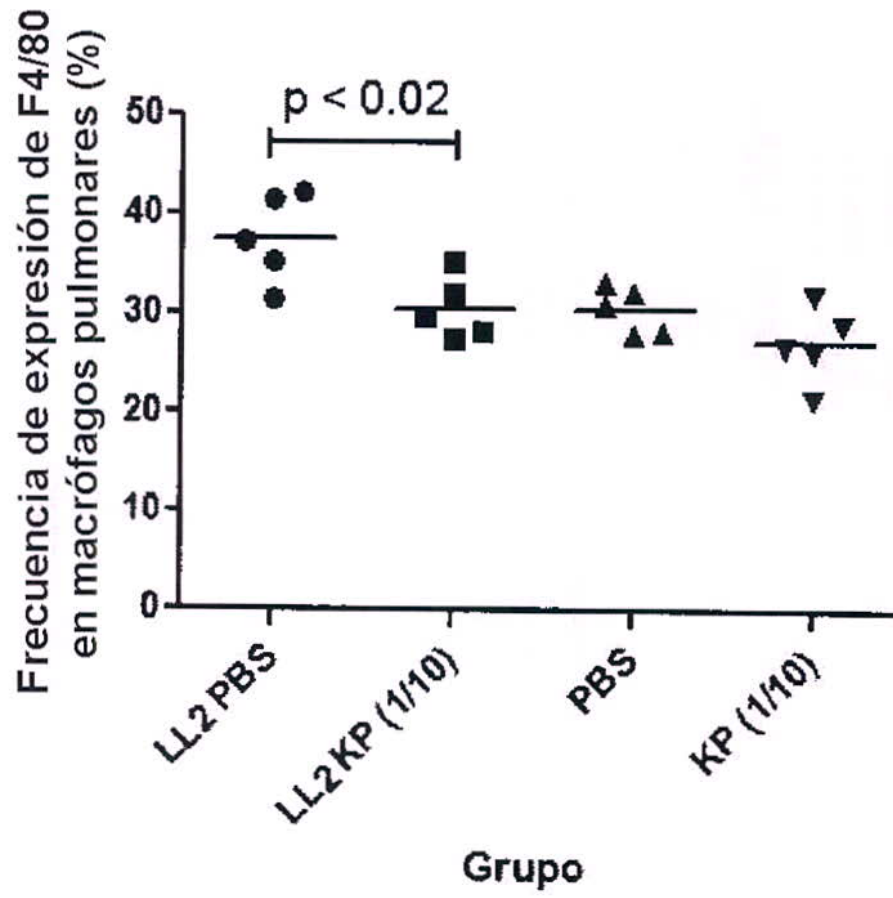


Figura 33

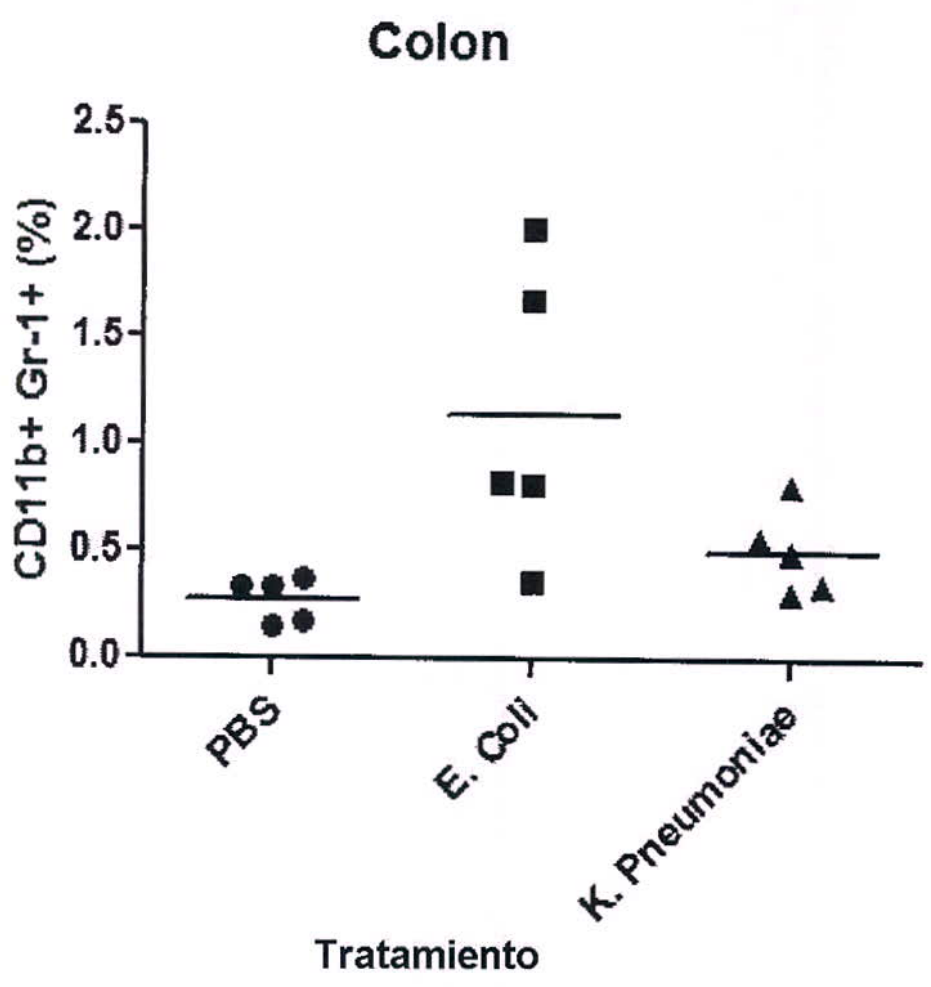


Figura 34

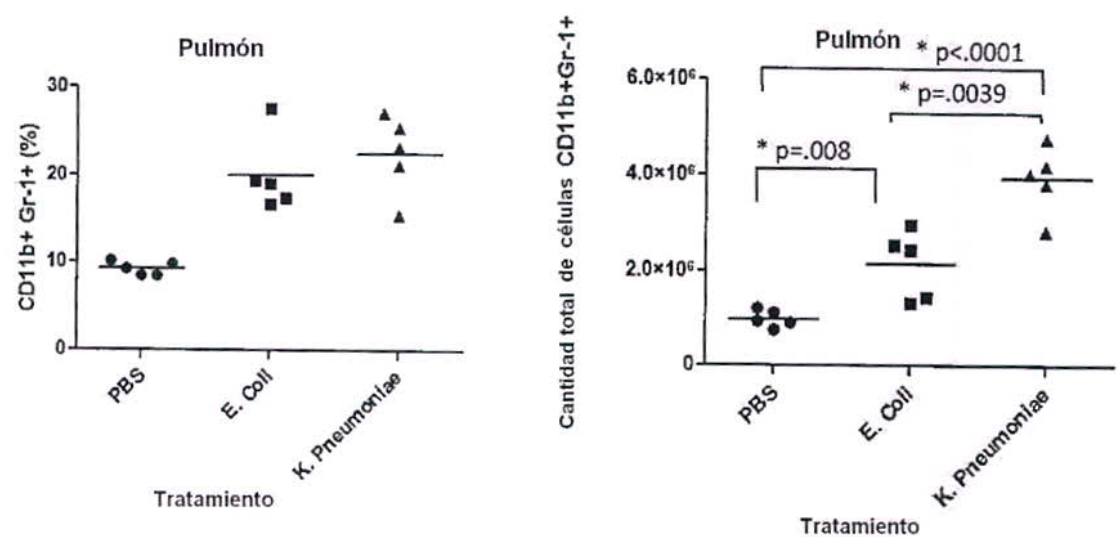


Figura 35

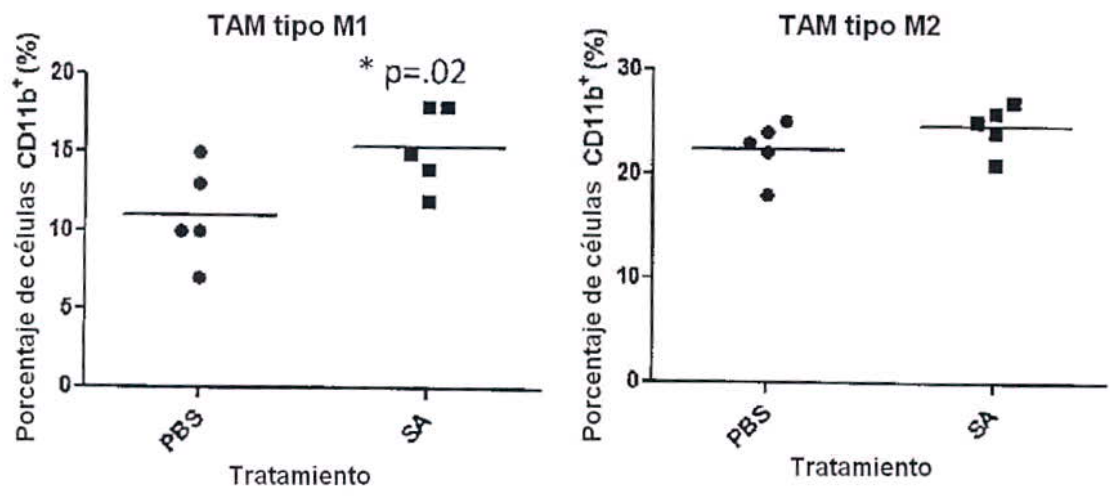


Figura 36

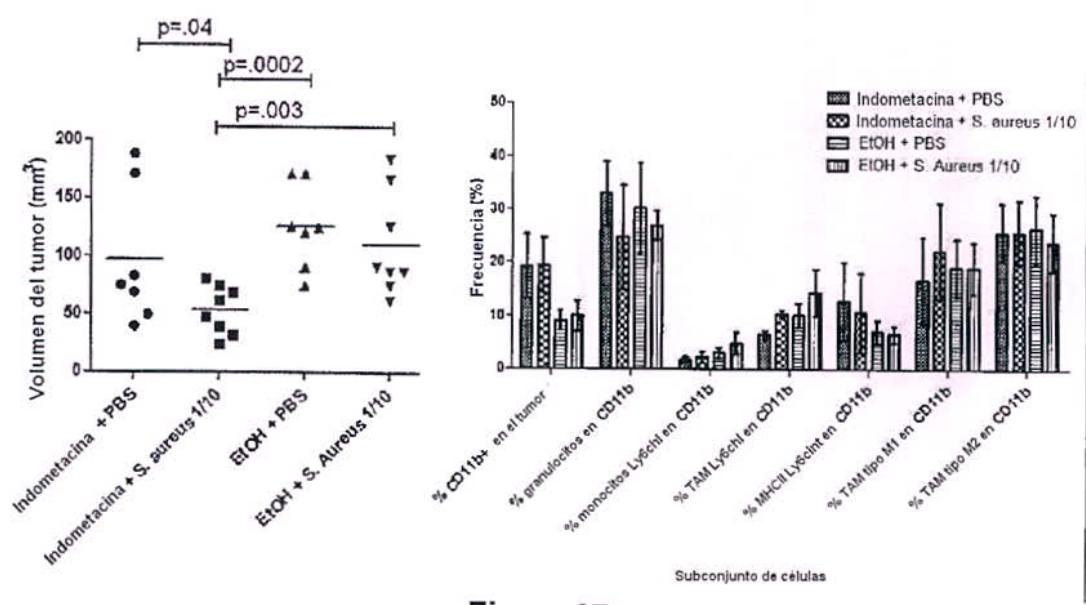
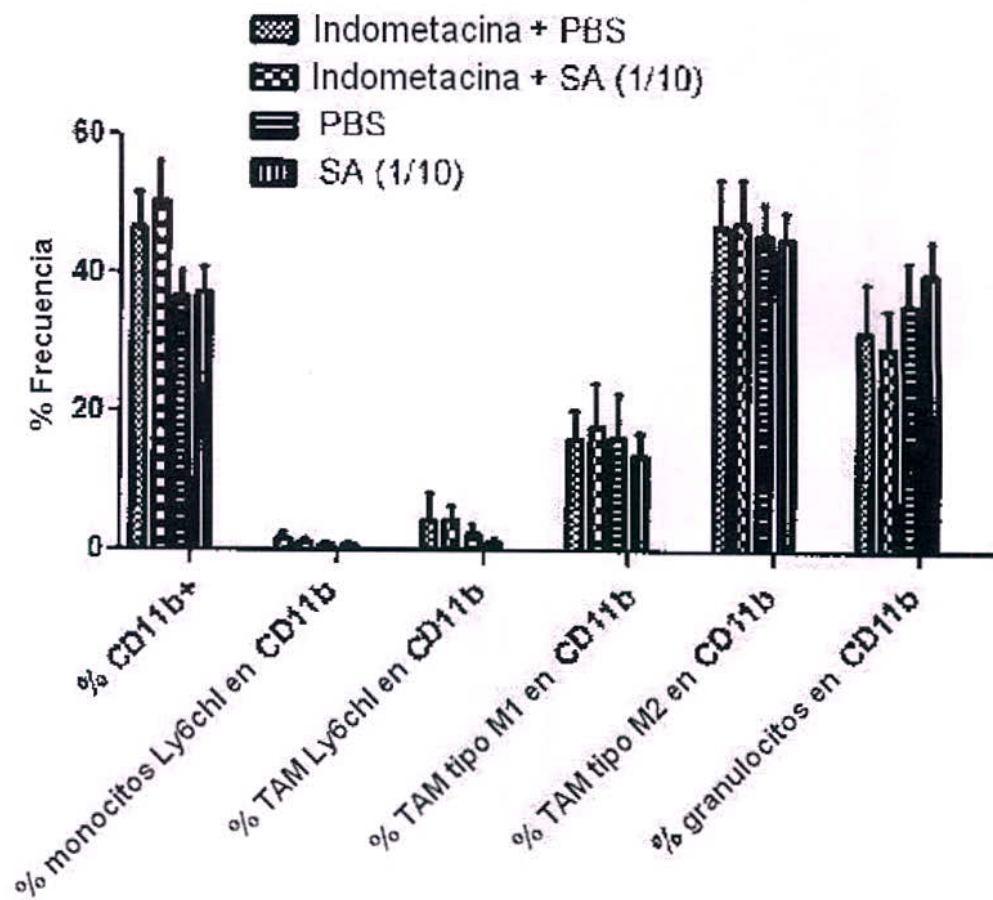


Figura 37



Tipo de célula

Figura 38

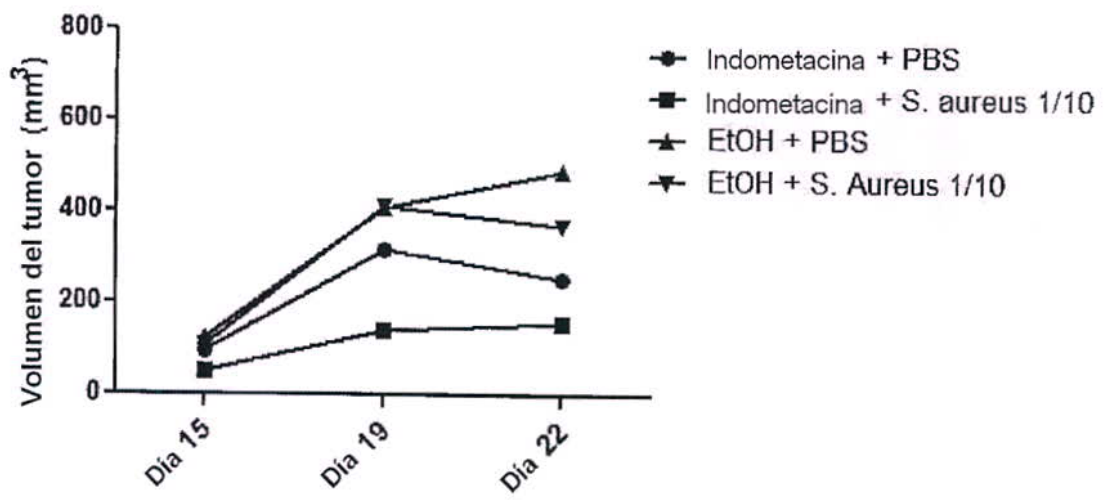


Figura 39

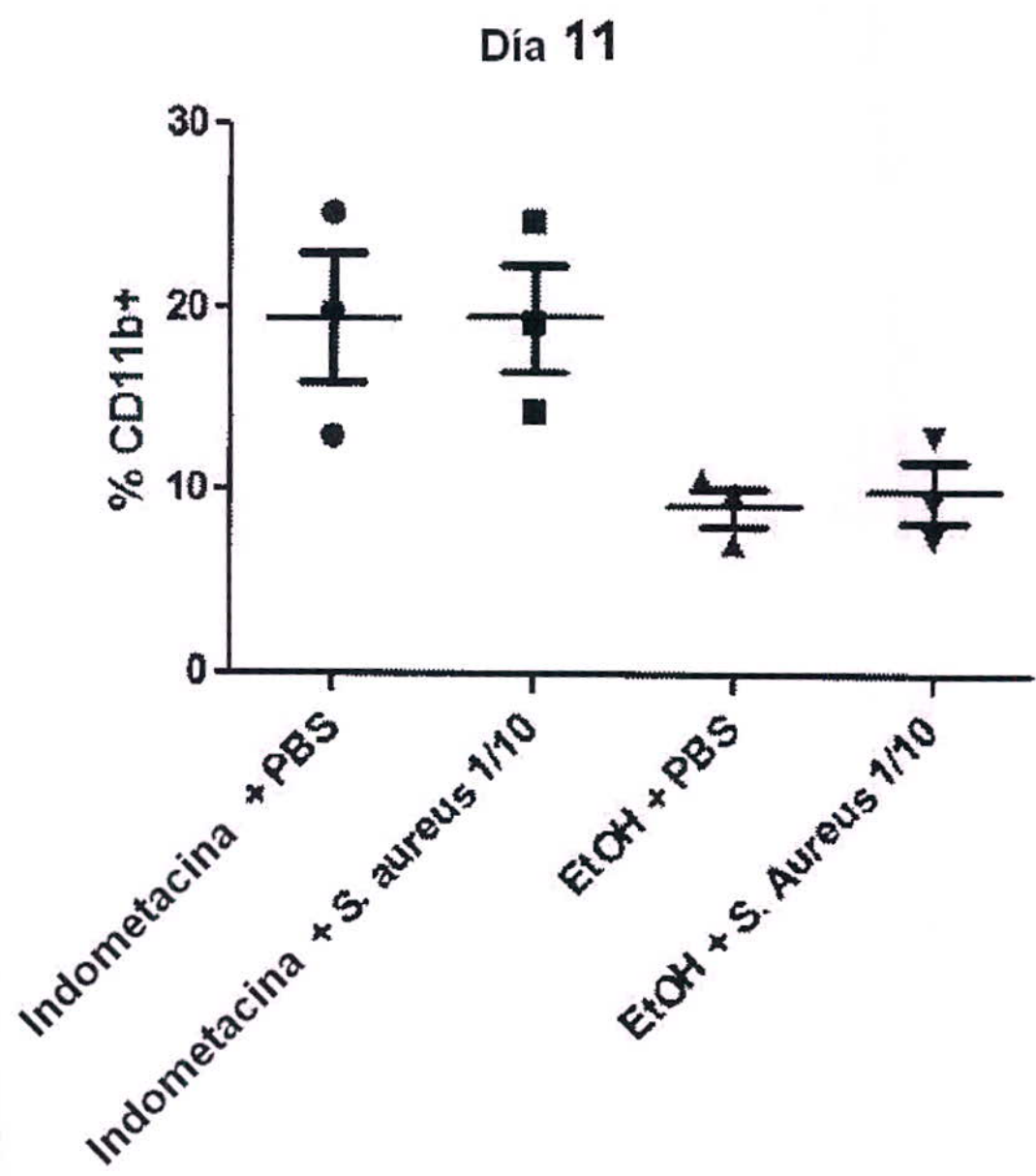


Figura 40

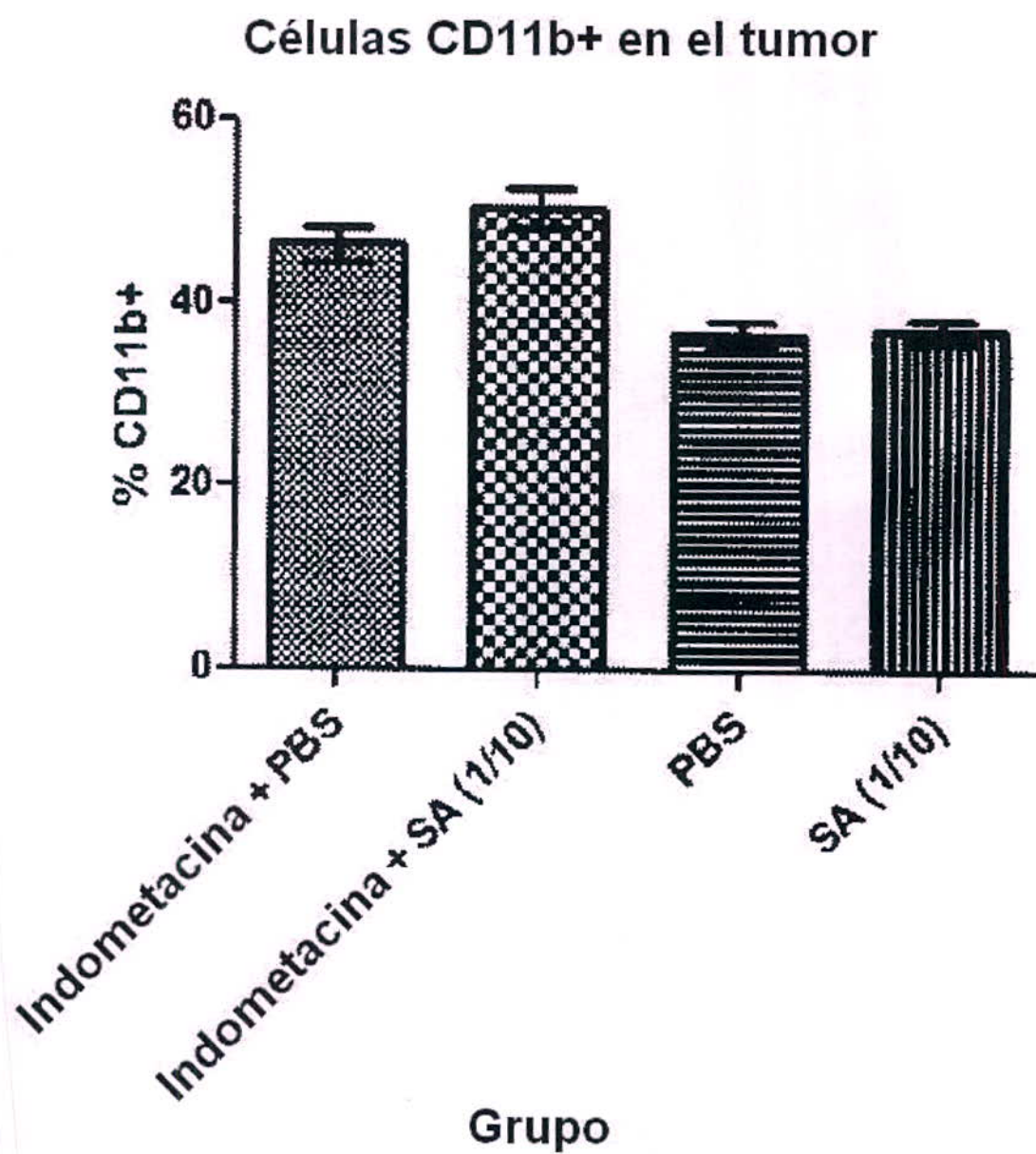


Figure 41

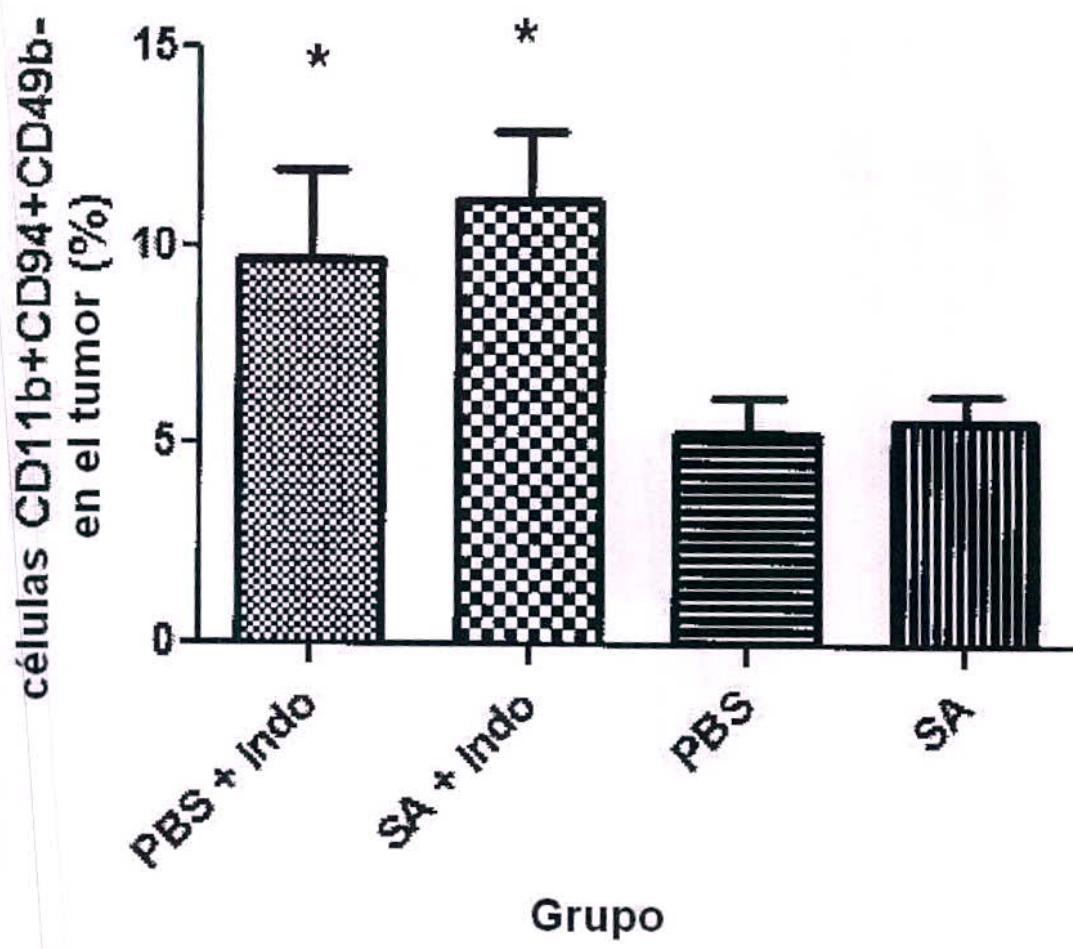


Figure 42

555

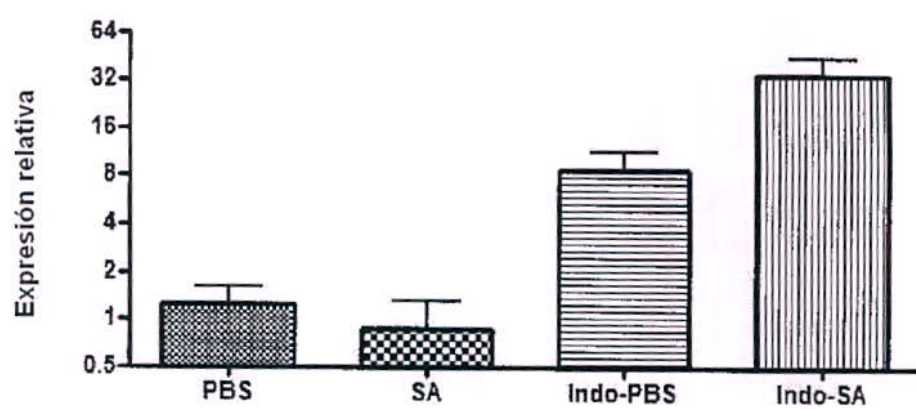
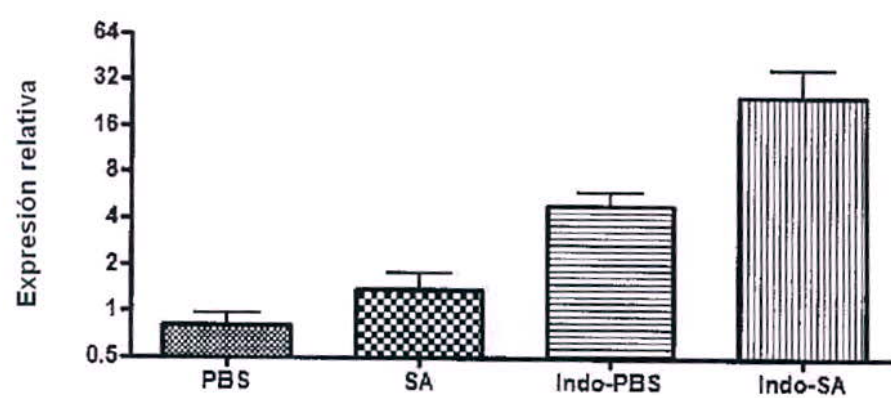
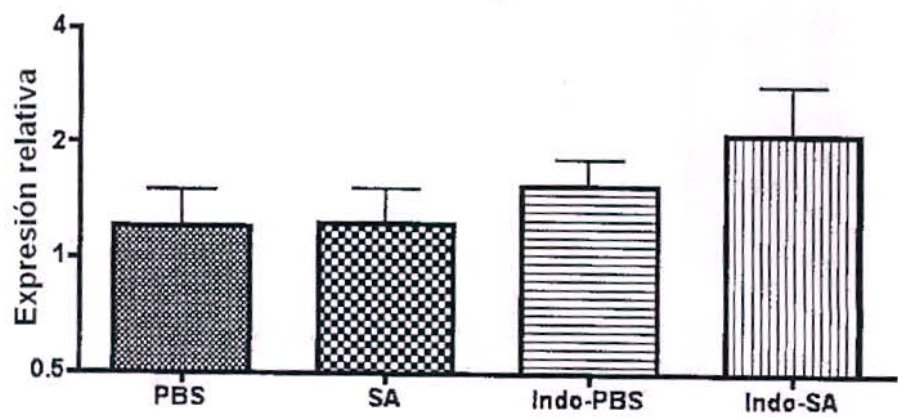
A**Fizz1****B****Ym1**

Figura 43

556

A

Arg1



B

Fizz1

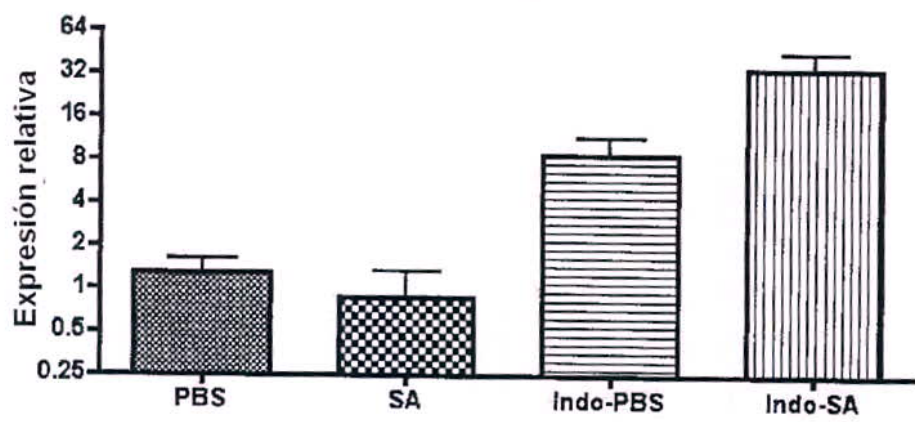
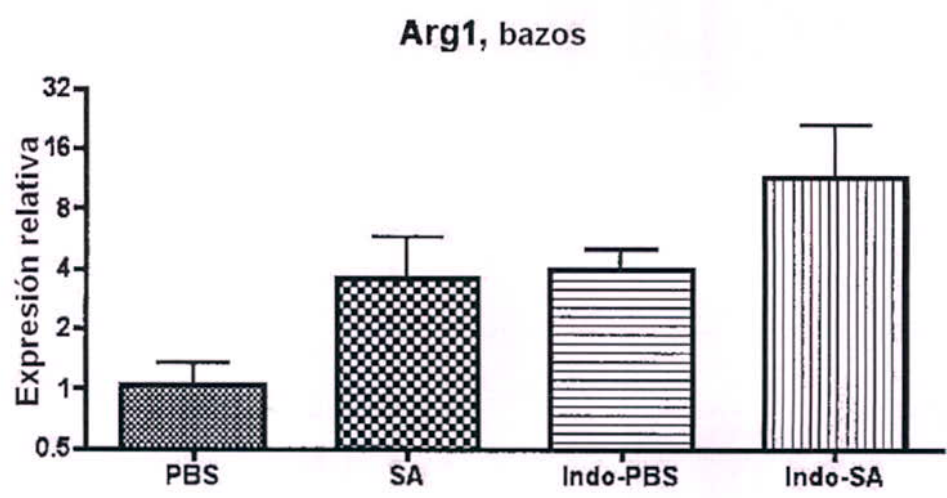


Figura 44

C



D

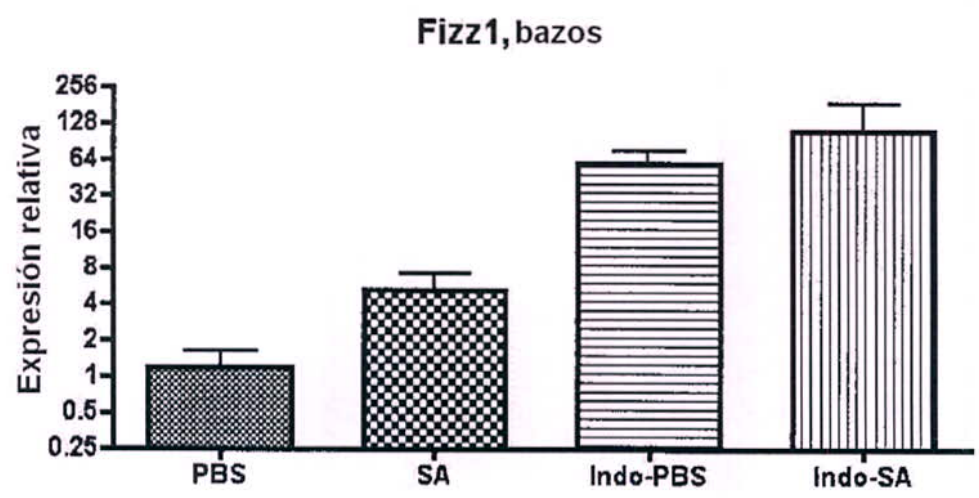
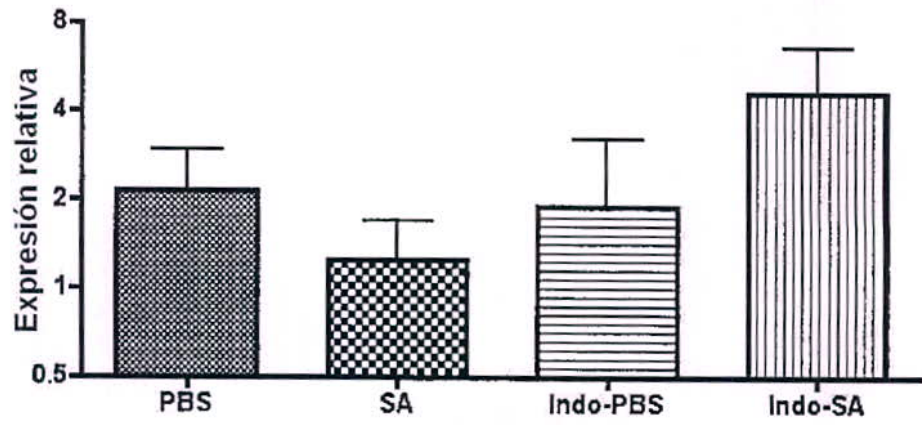
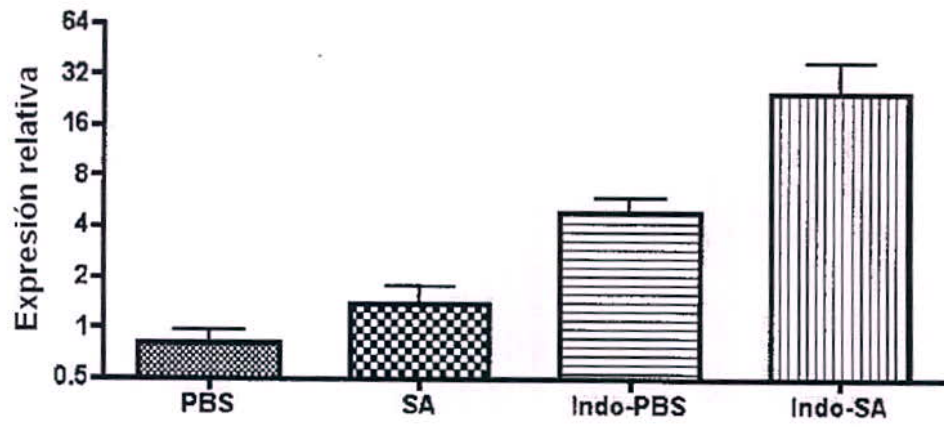
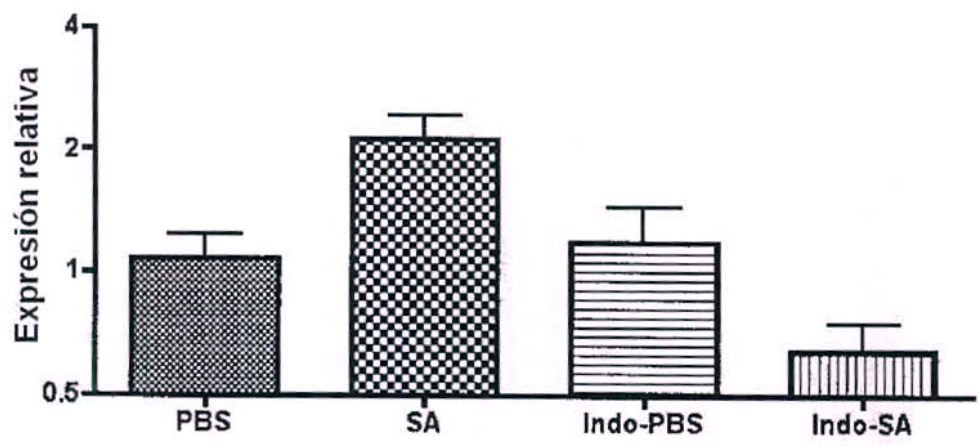


Figura 44 continuación

A**Nos2****B****Ym1****Figura 45**

C

Nos2, bazos



D

Ym1, bazos

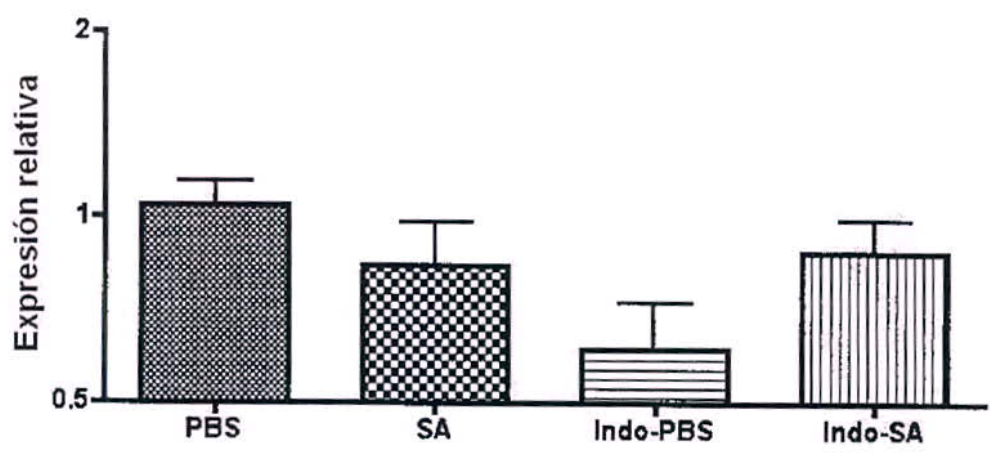


Figure 45 Continuación

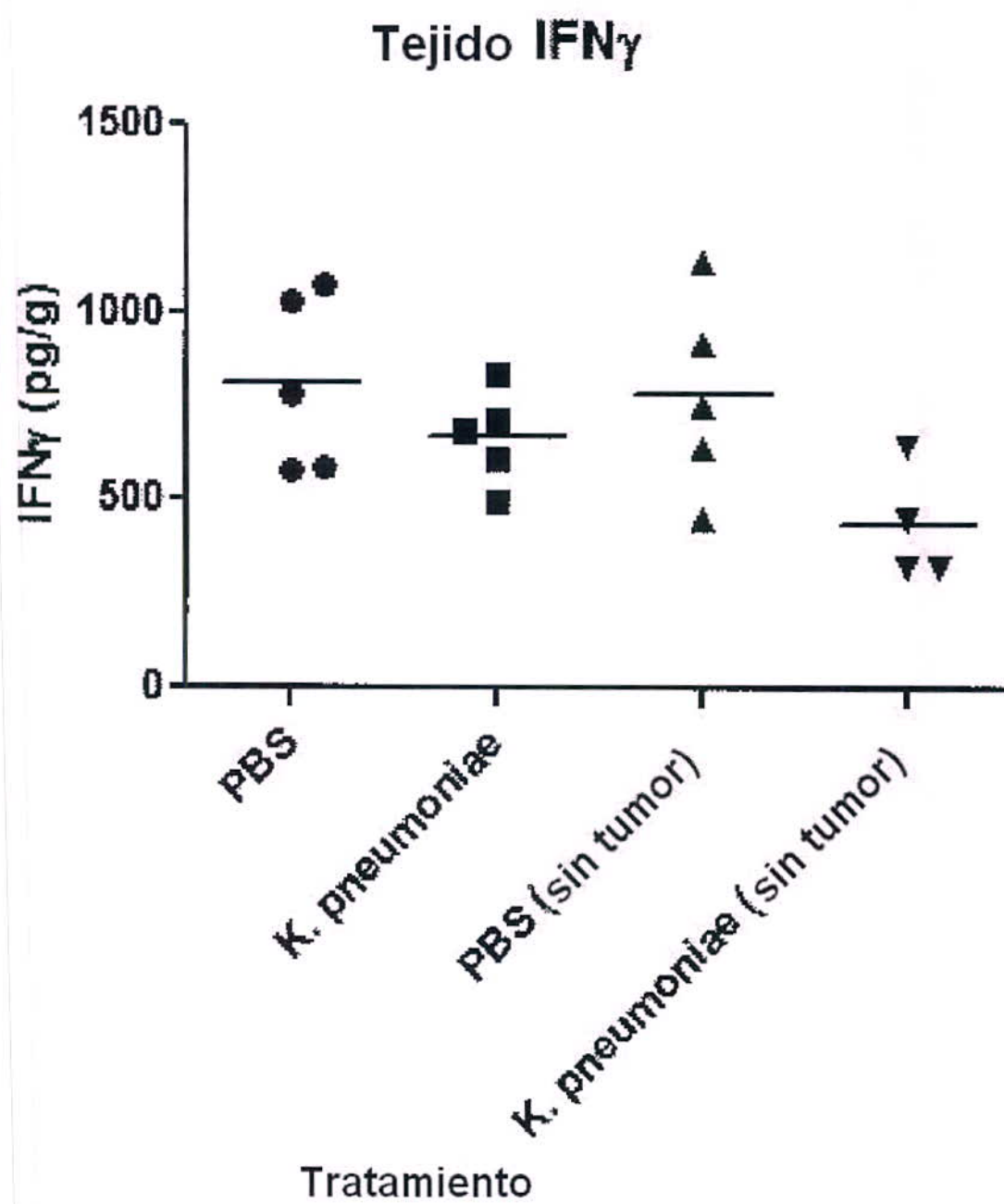


Figura 46

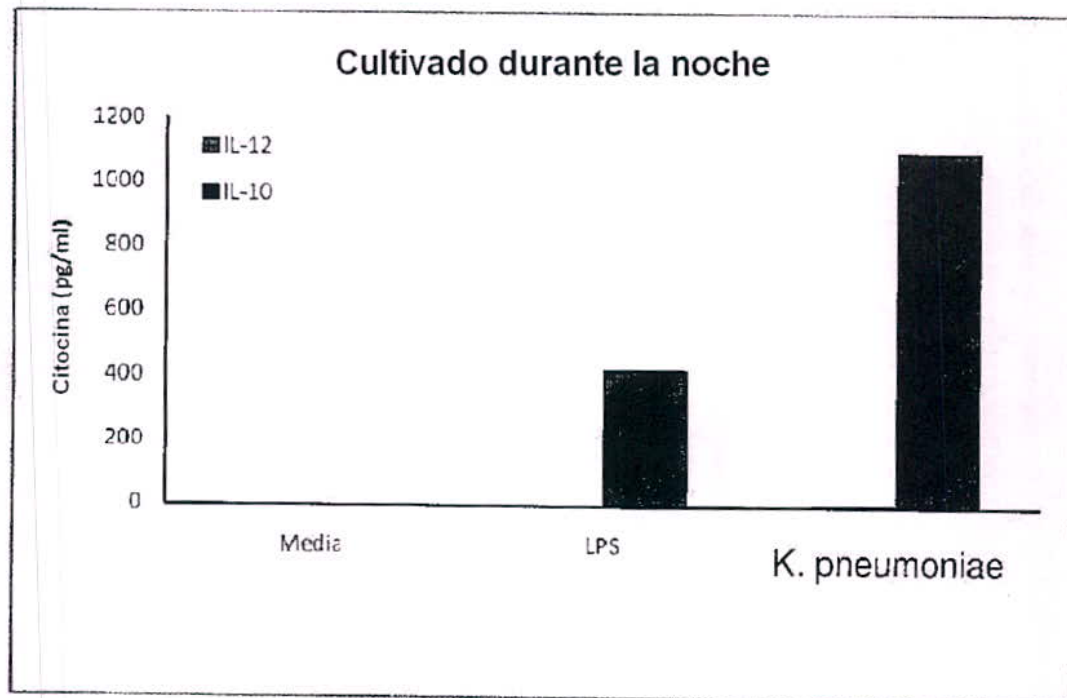


Figura 47

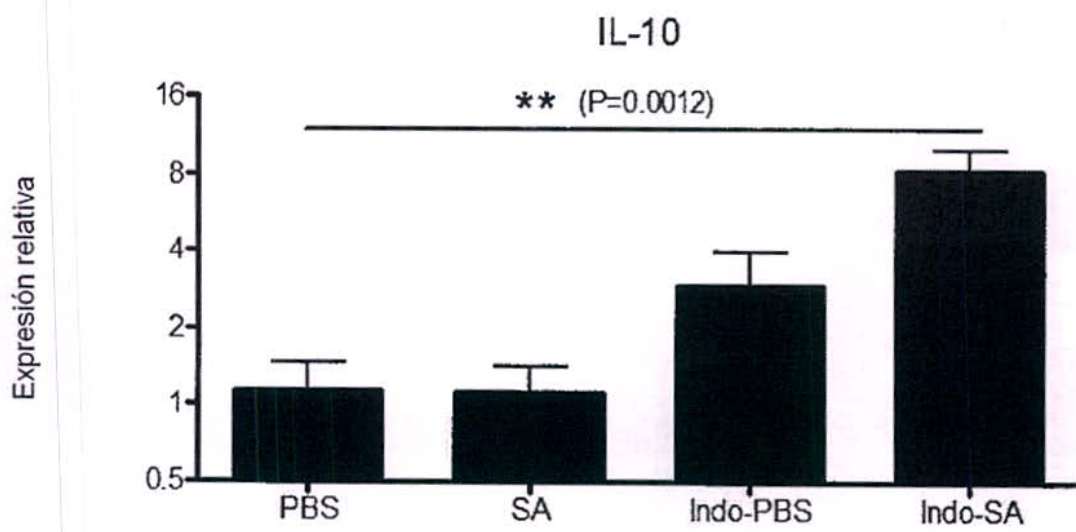


Figura 48

LISTA DE SECUENCIAS

<110> QU Biologics Inc.

<120> Composiciones Antiinflamatorias Inmunogénicas

<130> 84478-19

<150> PCT/CA2011/000851

<151> 26/07/2011

<160> 4

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador

<400> 1

cgctttgccca cggacgaga 19

<210> 2

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador

<400> 2

aggaaggcag cgggcacat 19

<210> 3

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador

<400> 3

ggtccaccct gacctatgtg 20

<210> 4
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> cebador

<400> 4
gcaagccaat gtacacgatg 20

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO
EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1.

Datos del otorgante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

QU BIOLOGICS INC.

Nombre o denominación/Razón Social completa(En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta)

Nombre del Representante Harold David Gunn

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del otorgante	
Canada	887 Great Northern Way, Suite 138, Vancouver, B.C. V5T 4T5, Canada	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
<u>clientes@cavelier.com</u>	2118650	3473611

2.

Datos del Apoderado

Principal

35.456.344

23.555

Luz Clemencia Suárez de Páez

Primer Suplente

39.787.682

73.366

Nidia Osorio López

Segundo Suplente

79.524.634

71.027

Oscar Correa Barbosa

Apellidos y Nombre

Documento de Identificación

T.P.(sólo abogados Profesionales)

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Apoderado	
Colombiana	Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
<u>cavelier@cavelier.com</u>	2118650	3473611

☐Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a las personas que se identifican en el punto 2 como sus apoderados en los términos del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, para las actuaciones que se relacionan a continuación.

3. Actuaciones en cuestión:

NOMBRE	NÚMERO DE SOLICITUD O REGISTRO

Nota: Si el espacio anterior no es suficiente, por favor relacione las actuaciones en hoja anexa.

4. Alcance del poder:

☒ Confiero expresamente al (los) apoderado(s) todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:

- ☒ Desistir de la(s) solicitud(es) y de la demás actuaciones
- ☒ Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones
- ☒ Transigir
- ☒ Recibir
- ☒ Conciliar
- ☒ Ratificar los actos de agentes oficiosos

5. Firma

TMPOLO DAVID GUIN

Nombre del Firmante
(Signer's name)

MD
Firma (signature)

24 January, 2012
Fecha (Date)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Firma del Apoderado

TP No. 23.555

Tarjeta Profesional

TP/23555 @55

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

I (we), the undersigned

(1) Harold David GUNN

(1) Harold David GUNN

(2) Salim DHANJI

(2) Salim DHANJI

domiciliado(s) en

(1) of (3) 887 Great Northern Way, Suite 138,
Vancouver, B.C. V5T 4T5, Canada

of

(1) of (3) 887 Great Northern Way, Suite 138,
Vancouver, B.C. V5T 4T5, Canada

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

IMMUNOGENIC ANTI-INFLAMMATORY

COMPOSITIONS

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

QU BIOLOGICS INC.

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

QU BIOLOGICS INC.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Canada

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Canada

domiciliada en

887 Great Northern Way, Suite 138,
Vancouver, B.C. V5T 4T5, Canada

domiciled in

887 Great Northern Way, Suite 138,
Vancouver, B.C. V5T 4T5, Canada

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

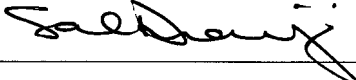
Dado y firmado hoy/Given and signed this 24 January, 2013

en/in Vancouver, CANADA

por/by Harold David GUNN

Dado y firmado hoy/Given and signed this 24 January, 2013
en/in Vancouver, CANADA

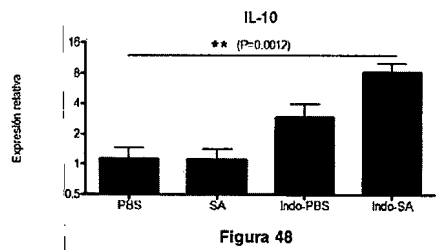
por/by Salim DHANJI

Firma/Signature 

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 039/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) QU BIOLOGICS INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
12/843,296	US	2010/07/26	US
61/411,371	US	2010/11/08	US
13/019,208	US	2011/02/01	US
61/500,836	US	2011/06/24	US
		(72) Inventor(es) HAROLD DAVID GUNN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	2013/02/26		(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 2012/02/02
Fecha de presentación de la solicitud:	2011/07/26		N° publicación: WO 2012/012874 A1
No. de solicitud PCT/CA2011/000851			
(54) Título: COMPOSICIONES INMUNOGÉNICAS ANTI-INFLAMATORIAS			

Resumen:

La invención proporciona métodos para formular una composición antiinflamatoria para tratar afecciones inflamatorias en un órgano o tejido específico. El método implica seleccionar al menos un patógeno que es patógeno en el órgano o tejido específico, producir una composición antigénica que comprende determinantes antigénicos que en conjunto son específicos para el patógeno, y formular la composición antigénica para su administración como una composición antiinflamatoria que puede producir una respuesta antiinflamatoria en el órgano o tejido específico, donde la afección caracterizada por inflamación no es un cáncer. En modalidades de la invención, un cáncer se encuentra ubicado en el órgano o tejido específico.



571

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 004207

Bogotá D.C., Enero 16 de 2013 - 07:52:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400006	15/01/2013	25.579.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-05	SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-019529- -00000-0000

Fecha: 2013-02-01 16:48:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 570

COLO: 19974-841-001-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 16 de 2013 - 07:52:26

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

P102-F0A (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-019529- -00000-0000

Fecha: 2013-02-01 16:48:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 570