

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir la carga tumoral en un sujeto con cáncer primario o metastásico que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de dihidrocloruro de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) a dicho sujeto, lo que reduce de esta manera la carga tumoral en dicho sujeto.
2. Un método para reducir el riesgo de diseminación tumoral metastásica en un sujeto con cáncer activo que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de dihidrocloruro de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) a dicho sujeto, lo que reduce de esta manera el riesgo de diseminación tumoral metastásica en dicho sujeto.
3. Un método para evitar o retrasar la reaparición, recurrencia o diseminación metastásica del cáncer en un sujeto que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de dihidrocloruro de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) a dicho sujeto, lo que evita o retrasa de esta manera la reaparición, recurrencia o diseminación metastásica de dicho cáncer en dicho sujeto.
4. Un método para evitar la recaída de un cáncer en un sujeto que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de dihidrocloruro de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte

celular programada (PD-L1) a dicho sujeto, lo que evita de esta manera la recaída de dicho cáncer en dicho sujeto.

5. Un método para retrasar la recaída de un cáncer en un sujeto en remisión de dicho cáncer que comprende el paso de: administrar una cantidad terapéutica de un agonista del receptor de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) a dicho sujeto, lo que retrasa de esta manera la recaída de dicho cáncer en dicho sujeto en remisión de dicho cáncer.
6. Un método para prolongar la remisión de un cáncer en un sujeto que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de un agonista del receptor de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD- L1) a dicho sujeto, lo que prolonga de esta manera la remisión de dicho cáncer en dicho sujeto.
7. Un método para aumentar la supervivencia de un sujeto en remisión de un cáncer que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de un agonista del receptor de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) a dicho sujeto, lo que aumenta de esta manera la supervivencia de dicho sujeto.
8. Un método para prolongar el tiempo de supervivencia de un sujeto en remisión de un cáncer que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de un agonista del receptor de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) a

dicho sujeto, lo que prolonga así el tiempo de supervivencia de dicho sujeto.

9. Un método para reducir el crecimiento tumoral maligno en un sujeto que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de un agonista del receptor de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) a dicho sujeto, lo que reduce de esta manera el crecimiento tumoral maligno en dicho sujeto.
10. Un método para disminuir o aliviar los síntomas del cáncer en un sujeto en remisión de un cáncer que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de un agonista del receptor de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) a dicho sujeto, lo que disminuye o alivia de esta manera dichos síntomas de cáncer en dicho sujeto.
11. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicho inhibidor de PD-1 o PD-L1 es un anticuerpo.
12. El método de conformidad con la reivindicación 11, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, BMS 936559, y MPDL3280A.
13. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 5-12, en donde dicho agonista del receptor de histamina es dihidrocloruro de histamina.

14. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 5-12, en donde dicho agonista del receptor de histamina es N-metil-histamina o 4-metil-histamina.
15. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende además la etapa de administrar una cantidad terapéutica de un inmunoestimulante adicional.
16. El método de conformidad con la reivindicación 15, en donde dicho inmunoestimulante adicional es interleucina-2 (IL-2).
17. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que comprende además la etapa de administrar una vacuna contra el cáncer.
18. Un kit para prolongar la remisión de un cáncer en un sujeto que comprende a) una cantidad terapéutica de un agonista del receptor de histamina e inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1) e instrucciones para el uso de dicho kit.
19. El kit de conformidad con la reivindicación 18, en donde dicho inhibidor de PD-1 o PD-L1 es un anticuerpo.
20. El kit de conformidad con la reivindicación 19, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, BMS 936559, y MPDL3280A.
21. El kit de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en donde dicho agonista del receptor de histamina es dihidrocloruro de histamina.

22. El kit de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en donde dicho agonista del receptor de histamina es N-metil-histamina o 4-metil-histamina.
23. El kit de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 18-22, que comprende además un inmunoestimulante.
24. El kit de conformidad con la reivindicación 23, en donde dicho inmunoestimulante es interleucina-2 (IL-2).
25. Un método para predecir la eficacia de un tratamiento contra el cáncer en un sujeto que comprende las etapas de:
 - a. obtener una primera muestra de sangre de dicho sujeto;
 - b. administrar un ciclo de un tratamiento o un tratamiento propuesto para dicho cáncer a dicho sujeto;
 - c. obtener una segunda muestra de sangre de dicho sujeto una vez completado dicho ciclo de tratamiento; y
 - d. medir la frecuencia de fenotipos de células T citotóxicas CD8⁺ en dicha primera muestra de sangre y dicha segunda muestra de sangre,en donde si hay una redistribución de las células T citotóxicas de manera que hay una reducción en la frecuencia de células de memoria T efectoras (T_{EM}) y un aumento en la frecuencia de células efectoras T (T_{eff}) en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre, entonces se predice que dicho tratamiento contra el cáncer será eficaz en dicho sujeto y
en donde si no hay redistribución de las células T citotóxicas en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre, entonces se predice que dicho tratamiento contra el cáncer no será eficaz en dicho sujeto,

lo que predice de esta manera la eficacia de dicho tratamiento contra el cáncer en dicho sujeto.

26. Un método para evitar la recaída de un cáncer en un sujeto en remisión de dicho cáncer que comprende las etapas de:

- a. obtener una primera muestra de sangre de dicho sujeto;
- b. administrar un ciclo de un tratamiento o un tratamiento propuesto para dicho cáncer a dicho sujeto;
- c. obtener una segunda muestra de sangre de dicho sujeto una vez completado dicho ciclo de tratamiento;
- d. medir la frecuencia de fenotipos de células T citotóxicas CD8+ en dicha primera muestra de sangre y dicha segunda muestra de sangre, y
- e. administrar ciclos adicionales de dicho tratamiento a dicho sujeto si hay una redistribución de las células T citotóxicas de manera que haya una reducción en la frecuencia de células de memoria T efectoras (T_{EM}) y un aumento en la frecuencia de células efectoras T (T_{eff}) en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre,

lo que evita de esta manera la recaída de dicho cáncer en dicho sujeto.

27. Un método para prolongar la remisión de un cáncer en un sujeto que comprende las etapas de:

- a. obtener una primera muestra de sangre de dicho sujeto;
- b. administrar un ciclo de un tratamiento o un tratamiento propuesto para dicho cáncer a dicho sujeto;
- c. obtener una segunda muestra de sangre de dicho sujeto una vez completado dicho ciclo de tratamiento;

- d. medir la frecuencia de fenotipos de células T citotóxicas CD8+ en dicha primera muestra de sangre y dicha segunda muestra de sangre, y
- e. administrar ciclos adicionales de dicho tratamiento a dicho sujeto si hay una redistribución de las células T citotóxicas de manera que haya una reducción en la frecuencia de células de memoria T efectoras (T_{EM}) y un aumento en la frecuencia de células efectoras T (T_{eff}) en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre,

lo que prolonga de esta manera la remisión de dicho cáncer en dicho sujeto.

- 28. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 10-17 y 25-27, en donde dicho cáncer es una leucemia.
- 29. El método de conformidad con la reivindicación 28, en donde dicha leucemia es leucemia mieloide aguda (AML).
- 30. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 10-17 y 25-27, en donde dicho cáncer es un timoma.
- 31. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, 10-17 y 25-30, en donde dicho sujeto está en remisión completa (CR) de dicho cáncer.
- 32. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-31, en donde dicho tratamiento contra el cáncer comprende la administración de una citocina a dicho sujeto.

33. El método de conformidad con la reivindicación 32, en donde dicha citocina es una interleucina.
34. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde dicha interleucina comprende IL-2.
35. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde dicha interleucina comprende IL-12 o IL-15.
36. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 33-35, en donde dicha interleucina se administra a dosis baja.
37. El método de conformidad con la reivindicación 34, en donde dicha IL-2 se administra a una dosificación de 16,400 U/kg dos veces al día.
38. El método de conformidad con la reivindicación 32, en donde dicha citocina comprende un interferón.
39. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde dicho interferón comprende interferón-alfa.
40. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde dicho interferón comprende interferón-beta.
41. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde dicho interferón comprende interferón-gamma.
42. El método de conformidad con la reivindicación 32, en donde dicha citocina comprende un factor de crecimiento hematopoyético.

43. El método de conformidad con la reivindicación 42, en donde dicho factor de crecimiento hematopoyético se selecciona del grupo que consiste en: Eritropoyetina, IL-11, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), o sus combinaciones.
44. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-43, en donde dicho tratamiento contra el cáncer comprende la administración de un agonista del receptor de histamina a dicho sujeto.
45. El método de conformidad con la reivindicación 44, en donde dicho agonista del receptor de histamina es dihidrocloruro de histamina.
46. El método de conformidad con la reivindicación 44, en donde dicho agonista del receptor de histamina es N-metil-histamina o 4-metil-histamina.
47. El método de conformidad con la reivindicación 45, en donde el dihidrocloruro de histamina se administra a 0.5 mg dos veces al día.
48. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-47, en donde dicho tratamiento contra el cáncer comprende la administración de dihidrocloruro de histamina e interleucina-2 (IL-2).

49. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-48, en donde dicho sujeto en remisión se somete a inmunoterapia para evitar recaídas.
50. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-49, en donde dicho tratamiento contra el cáncer comprende la administración de inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1).
51. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-50, en donde dicho ciclo de tratamiento es el primer ciclo de dicho tratamiento.
52. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-50, en donde dicho ciclo de tratamiento es el tercer ciclo de dicho tratamiento.
53. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-52, en donde dicho ciclo es un ciclo de tratamiento de 3 semanas.
54. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 25-53, en donde dicha muestra de sangre es una muestra de sangre periférica.
55. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 26-54, en donde dicho tratamiento o tratamiento propuesto se administra por vía subcutánea.
56. Un método para evitar la recaída a la leucemia mieloide aguda (ALM) en un sujeto con ALM en remisión completa (CR) que comprende las etapas de:

- a. obtener una primera muestra de sangre de dicho sujeto;
- b. administrar un primer ciclo de dihidrocloruro de histamina e interleucina-2 (IL-2) a dicho sujeto;
- c. obtener una segunda muestra de sangre de dicho sujeto una vez completado dicho primer ciclo de tratamiento;
- d. medir la frecuencia de fenotipos de células T citotóxicas CD8+ en dicha muestra de sangre; y
- e. administrar ciclos adicionales de dihidrocloruro de histamina e IL-2 a dicho sujeto si hay una redistribución de células T citotóxicas en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre de manera que haya una reducción en la frecuencia de células de memoria T efectoras (T_{EM}) y un aumento en la frecuencia de las células efectoras T (T_{eff}),

lo que evita de esta manera la recaída a la AML en dicho sujeto.

- 57. Un kit para predecir la eficacia de un tratamiento contra el cáncer en un sujeto que comprende una cantidad terapéutica de un agonista del receptor de histamina, un inmunoestimulante, un medio para medir fenotipos citotóxicos CD8+, e instrucciones para el uso de dicho kit.
- 58. El kit de conformidad con la reivindicación 57, en donde dicho agonista del receptor de histamina es dihidrocloruro de histamina.
- 59. El kit de conformidad con la reivindicación 57, en donde dicho agonista del receptor de histamina es N-metil-histamina o 4-metil-histamina.
- 60. El kit de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 57-59, en donde dicho inmunoestimulante es una citocina.

61. El kit de conformidad con la reivindicación 60, en donde dicha citocina es una interleucina.
62. El kit de conformidad con la reivindicación 61, en donde dicha interleucina comprende IL-2.
63. El kit de conformidad con la reivindicación 61, en donde dicha interleucina comprende IL-12 o IL-15.
64. El kit de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 57-63, en donde dichos medios para medir fenotipos citotóxicos CD8+ comprenden anticuerpos para CD25, CD69 e IFN- γ .
65. El kit de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 57-63, en donde dichos medios para medir fenotipos citotóxicos CD8+ comprenden CD3-FITC (HIT3a), CD4-APC-H7 (RPA-T4), CD4-Horizon V450 (RPA-T4), CD8-APC (RPA-T8), CD8-PerCP-Cy5.5 (RPA-T8/SK1), CD8-Qdot705 (3B5), CD16-Horizon V450 (3G8), CD25-Violeta Brillante 421 (M-A251), CD45RA-APC (HI100), CD45RO-PE (UCHL1), CD56-PerCP-eFluor710 (CMSSB), CD56-PE-Cy7 (NCAM16.2), CD69-PE-Cy7 (FN50), HLA-DR-FITC (L243), CCR7-PE-Cy7 (G043H7), CD3-Azul Pacífico (S4.1), CD14-Qdot655 (TüK4) y estreptavidina-Qdot605, IFN- γ -PE-Cy7 o sus combinaciones.
66. El kit de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 57-65, que comprende además uno o más recipientes para coleccionar muestras de sangre.
67. El kit de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 57-66, que comprende además una cantidad terapéutica de inhibidores de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) o del ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1).

68. El kit de conformidad con la reivindicación 67, en donde dicho inhibidor de PD-1 o PD-L1 es un anticuerpo.
69. El kit de conformidad con la reivindicación 68, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, BMS 936559, y MPDL3280A.
70. Un método para predecir la eficacia de un tratamiento contra el cáncer en un sujeto que comprende las etapas de:
- a. obtener una primera muestra de sangre de dicho sujeto;
 - b. administrar un ciclo de un tratamiento o un tratamiento propuesto para dicho cáncer a dicho sujeto;
 - c. obtener una segunda muestra de sangre de dicho sujeto una vez completado dicho ciclo de tratamiento; y
 - d. medir la frecuencia de células NK en dicha primera muestra de sangre y dicha segunda muestra de sangre,
- en donde si hay un aumento en la frecuencia de células NK en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre, entonces se predice que dicho tratamiento contra el cáncer será eficaz en dicho sujeto y
- en donde si no hay aumento en la frecuencia de células NK en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre, entonces se predice que dicho tratamiento contra el cáncer no será eficaz en dicho sujeto,
- lo que predice de esta manera la eficacia de dicho tratamiento contra el cáncer en dicho sujeto.
71. El método de conformidad con la reivindicación 70, en donde dicho cáncer es leucemia mieloide aguda.

72. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 70 o 71, en donde dichas células NK son células NK CD56^{brillante}, células NK CD16⁺ o ambas.
73. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 70-72, en donde dicho nivel de células NK se mide a través de la detección de un biomarcador asociado a las células NK.
74. El método de conformidad con la reivindicación 73, en donde dicho biomarcador asociado a las células NK es NKp30.
75. El método de conformidad con la reivindicación 73, en donde dicho biomarcador asociado a las células NK es NKp46.
76. Un método para predecir la eficacia de un tratamiento contra el cáncer en un sujeto que comprende las etapas de:
- a. obtener una primera muestra de sangre de dicho sujeto;
 - b. administrar un ciclo de un tratamiento o un tratamiento propuesto para dicho cáncer a dicho sujeto;
 - c. obtener una segunda muestra de sangre de dicho sujeto una vez completado dicho ciclo de tratamiento; y
 - d. medir los niveles de expresión de un biomarcador en dicha primera muestra de sangre y dicha segunda muestra de sangre,
- en donde si hay un aumento en el nivel de expresión de biomarcadores en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre, entonces se predice que dicho tratamiento contra el cáncer será eficaz en dicho sujeto y
- en donde si no hay aumento en el nivel de expresión de biomarcadores en dicha segunda muestra de sangre en

comparación con dicha primera muestra de sangre, entonces se predice que dicho tratamiento contra el cáncer será ineficaz en dicho sujeto,

lo que predice de esta manera la eficacia de dicho tratamiento contra el cáncer en dicho sujeto.

77. El método de conformidad con la reivindicación 76, en donde dicho biomarcador es un receptor de superficie celular de leucocitos.

78. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76-77, en donde dicho biomarcador es un receptor de superficie celular de monocitos.

79. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76-78, en donde dicho biomarcador es un receptor de tipo 2 de histamina (H₂R).

80. Un método para predecir la eficacia de un tratamiento contra el cáncer en un sujeto que comprende las etapas de:

- a. obtener una primera muestra de sangre de dicho sujeto;
- b. administrar un ciclo de un tratamiento o un tratamiento propuesto para dicho cáncer a dicho sujeto;
- c. obtener una segunda muestra de sangre de dicho sujeto una vez completado dicho ciclo de tratamiento; y
- d. medir los niveles de expresión de un biomarcador en dicha primera muestra de sangre y dicha segunda muestra de sangre,

en donde si hay una disminución en el nivel de expresión del biomarcador en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre, entonces se

predice que dicho tratamiento contra el cáncer será eficaz en dicho sujeto y

en donde si no hay disminución en el nivel de expresión del biomarcador en dicha segunda muestra de sangre en comparación con dicha primera muestra de sangre, entonces se predice que dicho tratamiento de cáncer no será eficaz en dicho sujeto,

lo que predice de esta manera la eficacia de dicho tratamiento contra el cáncer en dicho sujeto.

81. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde dicho biomarcador es un receptor de superficie celular de leucocitos.
82. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 80-81, en donde dicho biomarcador es antígeno leucocitario humano (HLA) A.
83. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 80-81, en donde dicho biomarcador es antígeno leucocitario humano (HLA) B.
84. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 80-81, en donde dicho biomarcador es antígeno leucocitario humano (HLA) C.
85. Un método para el tratamiento de un cáncer en un sujeto que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéutica de un agente que disminuye las especies reactivas de oxígeno (ROS) a dicho sujeto.
86. El método de conformidad con la reivindicación 85, en donde dicho agente disminuye las ROS extracelulares.

87. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 85-86, en donde dicho agente es un inhibidor de la formación de ROS.
88. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 85-86, en donde dicho agente es un depurador de ROS extracelulares.
89. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 85-88, que comprende además la etapa de administrar un agonista del receptor de histamina.
90. El método de conformidad con la reivindicación 89, en donde dicho agonista del receptor de histamina es dihidrocloruro de histamina.
91. El método de conformidad con la reivindicación 89, en donde dicho agonista del receptor de histamina es N-metil-histamina o 4-metil-histamina.
92. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 70-91, en donde dicho tratamiento contra el cáncer comprende la administración de dihidrocloruro de histamina e interleucina-2 (IL-2).
93. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 70-92, en donde dicho cáncer es leucemia.
94. El método de conformidad con la reivindicación 93, en donde dicha leucemia es leucemia mielomonocítica crónica (CMML).