

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 695**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 35/74** (2006.01)

**A61P 37/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2005 E 05748702 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1765391**

54 Título: **Composiciones bacterianas para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**07.06.2004 US 577206 P**

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

**28.05.2013**

73 Titular/es:

**QU BIOLOGICS INC (100.0%)  
887 Great Northern Way  
Vancouver, BC V5T 4T5 , CA**

72 Inventor/es:

**GUNN HAROLD D.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 404 695 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones bacterianas para el tratamiento del cáncer

**Campo de la invención**

5 La invención proporciona, en general, procedimientos de tratamiento de cánceres. Más específicamente, la invención proporciona procedimientos de tratamiento de cánceres usando composiciones bacterianas.

**Antecedentes de la invención**

10 En los países desarrollados a más de un tercio de la población se le ha diagnosticado cáncer. Más de una cuarta parte muere por esta causa. Las terapias para el cáncer se han basado principalmente en tratamientos tales como cirugía, quimioterapia y radiación. Sin embargo, aunque estas estrategias son beneficiosas en algunos tipos y fases de cáncer, han demostrado tener una eficacia limitada en muchos tipos y fases de cánceres comunes. Por ejemplo, el tratamiento quirúrgico de un tumor requiere la extirpación completa del tejido canceroso para prevenir la reaparición. De manera similar, la radioterapia requiere la destrucción completa de las células cancerosas. Esto es difícil ya que, en teoría, una sola célula cancerosa puede proliferar lo suficiente como para producir la reaparición del cáncer. Además, tanto el tratamiento quirúrgico como la radioterapia se dirigen a áreas de cáncer localizadas y son relativamente ineficaces cuando el cáncer se metastatiza. A menudo la cirugía o la radiación o ambas se usan en combinación con estrategias sistémicas tales como quimioterapia. Sin embargo, el inconveniente de la quimioterapia es que no es selectiva y, de manera simultánea, da lugar a efectos secundarios nocivos, así como a la posibilidad de que las células cancerosas desarrollen resistencia a los fármacos.

20 Las estrategias alternativas para el tratamiento de cánceres han incluido terapias tales como terapia con citocinas (por ejemplo, interleucina 2 e interferón gamma recombinantes para cánceres renales), terapia con células dendríticas, terapia con vacunas tumorales autólogas, terapia con vacunas modificadas genéticamente, terapia con linfocitos y terapia con vacunas bacterianas, que implican la estimulación del sistema inmunitario. Las terapias anteriores han demostrado ser de uso limitado: la terapia con citocinas solo ha sido efectiva en una minoría de casos, así como la terapia con células dendríticas y la última también requiere mucho tiempo y es costosa. Las diversas terapias con vacunas han mostrado una eficacia muy variable y, en el caso de vacunas bacterianas, han demostrado ser ineficaces en una diversidad de cánceres.

25 El documento WO 03/063593 A1 (Vion Pharmaceuticals Inc) desvela el tratamiento del cáncer en un sujeto administrando bacterias atenuadas o no patógenas dirigidas a tumores. El documento EP 1 415 655 A1 (Hayashi, Azumo y Toyoshima) desvela el uso de bacterias muertas de diversas familias, esqueletos de paredes de células bacterianas (CWS) o LPS para el tratamiento de diversos cánceres.

30 El documento US3928565 instruye sobre el suministro de preparaciones de vacunas y antitumorales que comprenden, como principio activo, componentes proteicos de la pared celular de *Pseudomonas aeruginosa* y un transportador farmacéuticamente aceptable, e ilustra esto mediante el uso de la composición para tratar células tumorales trasplantadas en ratones por vía intraperitoneal.

35 El documento US 4329452 instruye sobre el suministro de un agente inmunoterapéutico para tumores, que comprende, como componente activo, un lipopolisacárido derivado del bacilo de la tuberculosis humana o un lipopolisacárido formado modificando químicamente dicho lipopolisacárido, e ilustra esto mediante el uso de la composición para tratar células tumorales trasplantadas en ratones por vía subcutánea.

40 CANN S A HOPTION Y COL: "Dr William Coley and tumour regression: A place in history or in the future.", POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL, vol. 79, N° 938, diciembre 2003 (2003-12), páginas 672-680, y CANN S A HOPTION Y COL: "Spontaneous regression: A hidden treasure buried in time", MEDICAL HYPOTHESES, vol. 58, N° 2, febrero 2002 (2002-02), páginas 115-119, hacen referencia a cómo se aplicó la toxina de Coley (una vacuna que contiene dos bacterias muertas, *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens*) a pacientes con sarcoma, así como para tratar carcinomas, linfomas, melanomas, mielomas y cánceres de mama, ovarios y riñón.

**Sumario de la invención**

45 La divulgación proporciona en parte procedimientos de tratamiento de cánceres en un órgano o tejido específicos de un sujeto, administrando un antígeno de una o más especies bacterianas patógenas que son patógenas en el órgano o tejido específico.

50 En un primer aspecto, la invención proporciona una preparación de bacterias muertas de una o más especies bacterianas patógenas; o un extracto de pared celular, un extracto de membrana celular, un extracto de célula completa, o un antígeno aislado de las mismas, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un órgano o tejido específico en un sujeto, en el que la preparación, extracto de pared celular, extracto de membrana celular, extracto de célula completa o antígeno aislado suscita una respuesta inmunitaria en el sujeto y en el que la especie bacteriana patógena es un patógeno en el órgano o tejido específico correspondiente en un sujeto sano en el que:

- el cáncer se localiza en el riñón y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, especies de *Providentia*, de *Morganella* y *Enterococcus faecalis*; o el cáncer se localiza en el pulmón y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*; o
- 5 el cáncer se localiza en el hueso y la especie bacteriana patógena es *Staphylococcus aureus*; o el cáncer se localiza en el colon y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgaris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* y *Shigella flexneri*; o
- 10 el cáncer se localiza en la próstata y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, especies de *Corynebacterium*, *Enterococcus faecalis* y *Neisseria gonorrhoeae*; o el cáncer se localiza en la piel y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* y *Pseudomonas aeruginosa*; o
- 15 el cáncer se localiza en la boca y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Prevotella melaninogenica*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans y especies de *Actinomyces*; o el cáncer se localiza en los testículos y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* y *Staphylococcus aureus*; o
- 20 el cáncer se localiza en el útero y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*; o el cáncer se localiza en el ovario y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*; o
- 25 el cáncer se localiza en la vagina y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli*; o el cáncer se localiza en la mama y la especie bacteriana patógena es *Staphylococcus aureus*; o el cáncer se localiza en la vesícula biliar y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgaris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* y *Shigella flexneri*; o
- 30 el cáncer se localiza en la vejiga y la especie bacteriana patógena es *Escherichia coli*; o el cáncer es linfoma asociado con la cabeza o cuello y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Prevotella melaninogenica*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridians y especies de *Actinomyces*; o
- 35 el cáncer es linfoma asociado con el tórax y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*; o el cáncer es linfoma asociado con la cavidad abdominal y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgaris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, especies de *Providentia*, especies de *Morganella* y *Enterococcus faecalis*; o
- 40 el cáncer es linfoma asociado con el área axilar o inguinal y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- 45 En un segundo aspecto, la invención proporciona un uso de una preparación de bacterias muertas de una o más especies bacterianas patógenas; o un extracto de pared celular, un extracto de membrana celular, un extracto de célula completa o un antígeno aislado de las mismas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un órgano o tejido específico en un sujeto, en el que la una o más especies bacterianas patógenas y el cáncer son como se definen en relación con el primer aspecto de la invención.
- 50 Si el cáncer es cáncer de pulmón, las especies bacterianas patógenas pueden ser *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o *Legionella pneumophila*.
- Si el cáncer es cáncer de colon, la especie bacteriana patógena puede ser *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgaris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* o *Shigella flexneri*.
- 55 Si el cáncer es cáncer renal, la especie bacteriana patógena puede ser *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, especies de *Providentia*, especies de *Morganella* o *Enterococcus faecalis*.
- Si el cáncer es cáncer de próstata, la especie bacteriana patógena puede ser *Escherichia coli*, especies de *Corynebacterium*, *Enterococcus faecalis* o *Neisseria gonorrhoeae*.
- 60 Si el cáncer es cáncer de piel, la especie bacteriana patógena puede ser *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* o *Pseudomonas aeruginosa*.

Si el cáncer es cáncer de hueso, la especie bacteriana patógena puede ser *Staphylococcus aureus*.

Si el cáncer es cáncer de boca, la especie bacteriana patógena puede ser *Prevotella melaninogenicus*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans (por ejemplo, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis* o *Streptococcus mutans*) o especies de *Actinomyces*.

- 5 Si el cáncer es cáncer de testículo, la especie bacteriana patógena puede ser *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* o *Staphylococcus aureus*.

Si el cáncer es cáncer uterino, la especie bacteriana patógena puede ser *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*.

- 10 Si el cáncer es cáncer de ovario, la especie bacteriana patógena puede ser *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*.

Si el cáncer es cáncer vaginal, la especie bacteriana patógena puede ser *Bacteroides fragilis* o *Escherichia coli*.

Si el cáncer es cáncer de mama, la especie bacteriana patógena puede ser *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*.

- 15 Si el cáncer es cáncer de vesícula biliar, la especie bacteriana patógena puede ser *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* o *Shigella flexneri*.

Si el cáncer es cáncer de vejiga, la especie bacteriana patógena puede ser *Escherichia coli*.

- 20 Si el cáncer es un linfoma asociado con la cabeza y cuello, la especie bacteriana patógena puede ser *Streptococcus Pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Prevotella melaninogenicus*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans o especies de *Actinomyces*.

Si el cáncer es un linfoma asociado con el tórax, la especie bacteriana patógena puede ser *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o *Legionella pneumophila*.

- 25 Si el cáncer es un linfoma asociado con la cavidad abdominal, la especie bacteriana patógena puede ser *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgatus*, especies de *Providentia*, especies de *Morganella* o *Enterococcus faecalis*.

- 30 Si el cáncer es un linfoma asociado con el área axilar e inguinal, la especie bacteriana patógena puede ser *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* o *Pseudomonas aeruginosa*.

- 35 En realizaciones alternativas, la especie bacteriana patógena puede producir infección cuando se presenta en el órgano, tejido o célula específico en un sujeto sano o puede producir una infección en el órgano, tejido o célula específico en un sujeto sano. En realizaciones alternativas, el antígeno es para administración administrando una especie bacteriana completa. En realizaciones alternativas, al sujeto se le puede administrar al menos dos o más especies bacterianas o al menos tres o más especies bacterianas. En realizaciones alternativas, al sujeto se le puede administrar adicionalmente un complemento o un adyuvante.

- 40 Un "cáncer" o "neoplasma", como se usa en el presente documento, es cualquier crecimiento de células no deseado que no desempeña ninguna función fisiológica. En general, una célula cancerosa se ha desvinculado 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 entorno celular. Por tanto, "cáncer" es un término general para enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular no controlado anómalo. En la mayoría de los casos, una célula cancerosa prolifera para formar células clonales que son benignas o malignas. El bulto o masa celular, "neoplasma" o "tumor" resultante, es generalmente capaz de invadir y destruir tejidos normales circundantes. Por "malignidad" se entiende un crecimiento anómalo de cualquier tipo de célula o tejido, que tiene un efecto nocivo en el organismo que tiene el crecimiento anómalo. El término "malignidad" o "cáncer" incluye crecimientos celulares que técnicamente son benignos pero que corren el riesgo de volverse malignos. Las células cancerosas pueden propagarse desde su sitio original a otras partes del organismo a través del sistema linfático o la corriente sanguínea en un proceso conocido como "metástasis". Muchos cánceres son resistentes al tratamiento y se confirma que son letales. Los ejemplos de
- 45 cánceres o neoplasmas incluyen, sin limitación, células transformadas e inmortalizadas, tumores, carcinomas, en diversos órganos y tejidos como se describe en el presente documento o conocidos por los expertos en la técnica.
- 50

Una "célula" es la unidad básica estructural y funcional de un organismo vivo. En organismos superiores, por ejemplo, animales, las células tienen estructura y función similares generalmente agregadas en "tejidos" que realizan funciones particulares. Por tanto, un tejido incluye un grupo de células similares y sustancias intercelulares

circundantes, por ejemplo, tejido epitelial, tejido conectivo, músculo, nervio. Un “órgano” es una unidad estructural y funcional completamente diferenciada en un organismo superior que puede estar compuesto de diferentes tipos de tejidos y se especializa para alguna función particular, por ejemplo, riñón, corazón, cerebro, hígado, etc. Por consiguiente, en el presente documento, por “órgano, tejido o célula específicos” se entiende que incluye cualquier órgano particular, y que incluye a células y tejidos encontrados en ese órgano.

Una “infección” es el estado o afección en la que el organismo, o una parte del mismo, está invadido por un agente patógeno (por ejemplo un microbio, tal como una bacteria) que, en condiciones favorables, se multiplica y produce efectos que son perjudiciales (Taber’s Cyclopedic Medical Dictionary, 14<sup>a</sup> Ed., C.L. Thomas, Ed., F.A. Davis Company, PA, Estados Unidos). Puede ocurrir que una infección no siempre se manifieste clínicamente, o puede producir una lesión celular localizada. Las infecciones pueden seguir siendo localizadas, subclínicas y temporales si los mecanismos de defensa del organismo son eficaces. Una infección local puede persistir y propagarse para convertirse en una infección aguda, subaguda o una infección o patología clínica crónica. Una infección local también puede convertirse en sistémica cuando el agente patógeno accede al sistema linfático o vascular (Diccionario Médico on-line, <http://cancerweb.ncl.ac.uk/omd/>). La infección localizada viene normalmente acompañada por inflamación, pero puede producirse inflamación sin infección.

La “inflamación” es la reacción característica de los tejidos frente al daño (caracterizada por hinchazón, enrojecimiento, fiebre y dolor) e incluye los cambios sucesivos que se producen en el tejido vivo cuando éste se lesiona. La infección y la inflamación son afecciones diferentes, aunque una puede surgir de la otra (Taber’s Cyclopedic Medical Dictionary, citado anteriormente). Por consiguiente, puede producirse inflamación sin infección y puede producirse infección sin inflamación (aunque normalmente la inflamación se debe a una infección bacteriana patógena).

Un “sujeto” es un animal, por ejemplo, un mamífero, al cual se le puede administrar las bacterias patógenas específicas, antígenos bacterianos o composiciones de los mismos de la invención. Por consiguiente, un sujeto puede ser un paciente, por ejemplo, un ser humano, que padece cáncer o que se sospecha que tiene un cáncer o que está en riesgo de desarrollar un cáncer. Un sujeto también puede ser un animal de experimentación, por ejemplo, un modelo animal de un cáncer. En algunas realizaciones, los términos “sujeto” y “paciente” pueden usarse de manera indistinta y puede incluir un ser humano, un mamífero no humano, un primate no humano, una rata, ratón, perro, etc. Un sujeto sano puede ser un ser humano que no padece un cáncer o que se sospecha que tiene un cáncer o que no padece una afección o trastorno crónico. Un “sujeto sano” también puede ser un sujeto que no esté inmunocomprometido. Por inmunocomprometido se entiende cualquier afección en la que el sistema inmunológico funciona de manera anómala o incompleta, por ejemplo, una afección que impide o reduce una respuesta inmunitaria completa y normal o hace que el sujeto inmunocomprometido sea más susceptible a infección microbiana (por ejemplo, bacteriana). La inmunocomprometencia puede deberse a una enfermedad, a determinadas medicaciones o afecciones presentes al nacer. Los sujetos inmunocomprometidos pueden encontrarse más frecuentemente entre los recién nacidos, niños, ancianos, individuos que se someten a radioterapia o a terapia prolongada con fármacos.

Una “respuesta inmunitaria” incluye, pero sin limitación, una o más de las siguientes respuestas en un mamífero: inducción de anticuerpos, linfocitos B, linfocitos T (incluyendo linfocitos T auxiliares, linfocitos T supresores, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T  $\gamma$   $\delta$ ) dirigidos específicamente contra el antígeno (o antígenos) en una composición o vacuna, después de la administración de la composición o vacuna. Por tanto, una respuesta inmunitaria contra una composición o una vacuna generalmente incluye el desarrollo en el animal huésped de una respuesta mediada por células y/o anticuerpos contra la composición o vacuna de interés. En general, la respuesta inmunitaria dará como resultado la disminución o detención del avance del cáncer en el animal.

### **Breve descripción de las figuras**

La **Figura 1** muestra una curva de supervivencia de pacientes a los que inicialmente se les diagnostica un cáncer de pulmón no operable de fase 3B o 4 (todos los pacientes).

La **Figura 2** muestra una curva de supervivencia de pacientes a los que inicialmente se les diagnostica un cáncer de pulmón no operable de fase 3B o 4 (pacientes tratados durante más de 2 meses con VRM).

### **Descripción detallada de la invención**

La invención proporciona en parte composiciones que incluyen especies bacterianas completas, así como componentes de las mismas, para el tratamiento del cáncer y procedimientos de uso de los mismas. De manera sorprendente el inventor ha descubierto que la administración de especies bacterianas patógenas que son patógenas en una célula, tejido u órgano particular es eficaz en el tratamiento del cáncer de dicha célula, tejido u órgano específico.

Basándose en observaciones de pacientes en tratamiento, se descubrió que la administración de las composiciones que incluían muchas de las bacterias patógenas más comunes que producen infecciones en el tracto respiratorio superior y pulmones y/o que incluyen *Staphylococcus aureus*, una de las causas más comunes de infección en la piel, fue sorprendente e inesperadamente eficaz mejorando la evolución clínica del cáncer de pulmón, linfoma

(cáncer de las glándulas linfáticas) y melanoma maligno (un tipo de cáncer de piel). De manera similar, sorprendente e inesperadamente, se descubrió que la administración de una composición que incluía *Escherichia coli patógena*, que es una causa común de infección de colon, riñón, vejiga, próstata, uterina y ovario, fue eficaz mejorando la evolución clínica del cáncer de colon, ovario, riñón y próstata.

5 Estos resultados indican que una composición bacteriana que incluye antígenos de especies bacterianas patógenas que producen más normalmente infección en una célula, tejido u órgano particular, será la formulación más eficaz para el tratamiento de un cáncer particular. Por ejemplo, el cáncer de pulmón se trata más eficazmente con una composición bacteriana que incluye especies bacterianas patógenas que normalmente producen infección en el tracto respiratorio inferior, mientras que el cáncer renal se trata más eficazmente con una composición bacteriana que incluye especies bacterianas patógenas que normalmente producen infecciones renales.

10 En algunas realizaciones, las composiciones bacterianas patógenas pueden usarse para tratar sitios primarios de cáncer y/o sitios de metástasis. Por tanto, las composiciones bacterianas patógenas pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento del sitio primario de cáncer y sitio metastásico. La composición puede dirigirse para el tratamiento de cada uno de estos sitios o puede ser una composición combinada para el sitio (o sitios) de cáncer primario y metastásico. Por ejemplo, para tratar un cáncer renal que se ha metastatizado a los pulmones y huesos, pueden usarse tres composiciones diferentes que incluyan especies bacterianas patógenas que sean patógenas en riñón, pulmón y hueso o una composición combinada de las mismas. En realizaciones, las composiciones pueden administrarse en lugares diferentes al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

15 Por ejemplo, en realizaciones alternativas, para el cáncer de pulmón con metástasis en los huesos, puede usarse una composición bacteriana patógena que incluya bacterias que normalmente produzcan infección pulmonar y una composición bacteriana patógena que incluya bacterias que normalmente produzcan infección ósea. De manera similar, para el cáncer de colon con metástasis en los pulmones, puede usarse una composición bacteriana patógena que incluya bacterias que normalmente produzcan infección en el colon y una composición bacteriana patógena que incluya bacterias que normalmente produzcan infección pulmonar; para el cáncer de próstata con metástasis en los huesos, puede usarse una composición bacteriana patógena que incluya bacterias que normalmente produzcan infección en la próstata y una composición bacteriana patógena que incluya bacterias que normalmente produzcan infección ósea.

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

Cáncer primario	Sitios comunes de metástasis
próstata	hueso
mama	hueso, pulmones, piel
pulmón	hueso,
colon	hígado, pulmones, hueso
riñón	pulmones, hueso
páncreas	hígado, pulmones, hueso
melanoma	pulmones
útero	pulmones, huesos, ovarios
ovario	hígado, pulmón
vejiga	hueso, pulmón

30 En algunas realizaciones, las composiciones bacterianas patógenas pueden usarse para el tratamiento o la prevención de cánceres en sitios primarios o para la prevención de metástasis. Por ejemplo, en fumadores crónicos, puede usarse una vacuna contra el cáncer pulmonar (que incluya bacterias que normalmente producen infección pulmonar) para estimular apropiadamente el sistema inmunitario para defenderse contra el desarrollo del cáncer dentro del tejido pulmonar. Como otro ejemplo, podría usarse una vacuna contra el cáncer de mama (que incluyese bacterias que normalmente producen infección mamaria) para prevenir el cáncer de mama en mujeres con un marcado historial familiar de cáncer de mama o una predisposición genética. En realizaciones alternativas, para prevenir la metástasis ósea en un paciente con cáncer de próstata puede usarse una vacuna que incluya bacterias que normalmente producen infección ósea. En realizaciones alternativas adicionales, para prevenir la metástasis pulmonar en un paciente con melanoma maligno, puede usarse una vacuna que incluya bacterias que normalmente produzca infección pulmonar.

35 En el presente documento se describen diversas realizaciones alternativas y ejemplos de la invención. Estas realizaciones y ejemplos son ilustrativos y no deben considerarse como limitativas del ámbito de la invención.

## Cánceres

La mayoría de los cánceres se incluyen en tres clasificaciones histológicas generales: carcinomas, que son los cánceres predominantes y son cánceres de células epiteliales o de células que cubren la superficies externa o interna de órganos, glándulas u otras estructuras corporales (por ejemplo, piel, útero, pulmón, mama, próstata, estómago, intestino) y que tienden a metastatizarse; sarcomas, que proceden de tejido conectivo o de soporte (por ejemplo, hueso, cartílago, tendones, ligamentos, grasa, músculo); y tumores hematológicos que proceden de médula ósea y tejido linfático. Los carcinomas pueden ser adenocarcinomas (que generalmente se desarrollan en órganos o glándulas que pueden secretar, tales como mama, pulmón, colon, próstata o vejiga) o pueden ser carcinomas de células escamosas (que se originan en el epitelio escamoso y generalmente se desarrollan en la mayoría de las áreas del organismo). Los sarcomas pueden ser osteosarcomas o sarcomas osteogénicos (hueso), condrosarcomas (cartílago), leiomiomas (músculo liso), rhabdomyosarcomas (músculo esquelético), sarcomas mesoteliales o mesoteliomas (revestimiento membranoso de cavidades corporales), fibrosarcomas (tejido fibroso), angiosarcomas o hemangioendoteliomas (vasos sanguíneos), liposarcomas (tejido adiposo), gliomas o astrocitomas (tejido conectivo neurogénico encontrado en el cerebro), mixosarcomas (tejido conectivo embrionario primitivo) o tumores mesenquimatosos o mesodérmicos mixtos (tipos de tejido conectivo mixto). 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 (leucocitos mieloides y granulocíticos), leucemias linfática, linfocítica o linfoblástica (eritrocitos linfoides y linfocíticos) o policitemia vera o eritremia (diversos productos de células sanguíneas, con predominio de eritrocitos); 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 y no Hodgkin. Además, también existen cánceres de tipo mixto, tales como carcinomas adenoescamosos, tumores mesodérmicos mixtos, carcinosarcomas o teratocarcinomas.

Los cánceres también pueden denominarse basándose en el órgano en el que se originan, es decir, el "sitio primario", por ejemplo, cáncer de mama, de cerebro, de pulmón, de hígado, de piel, de próstata, de testículo, de vejiga, de colon y recto, de cuello uterino, de útero, etc. Esta designación persiste incluso si el cáncer se metastatiza a otra parte del organismo, que es distinta del sitio primario.

Los cánceres denominados basándose en el sitio primario pueden correlacionarse con clasificaciones histológicas. Por ejemplo, los cánceres pulmonares son generalmente cánceres pulmonares microcíticos o cánceres pulmonares no microcíticos, que pueden ser carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma de células grandes; los cánceres de piel son generalmente cánceres de células basales, cánceres de células escamosas, o melanomas. Los linfomas pueden generarse en los nódulos linfáticos asociados con la cabeza, cuello y pecho así como en los nódulos linfáticos abdominales o en los nódulos linfáticos axilares o inguinales. La identificación y clasificación de tipos y fases de cánceres puede realizarse usando, por ejemplo, la información proporcionada por el programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) of the National Cancer Institute (<http://seer.cancer.gov/publicdata/access.html>), que es una fuente de información autorizada sobre la frecuencia y supervivencia del cáncer en los Estados Unidos y es reconocida en todo el mundo. Actualmente el Programa SEER recopila y publica datos de frecuencia y supervivencia del cáncer procedente de 14 registros de cánceres basados en poblaciones y tres registros complementarios que cubren aproximadamente el 26 por ciento de la población de los Estados Unidos. El programa recopila rutinariamente datos demográficos de pacientes, sitios de tumores primarios, morfología, fase en el momento del diagnóstico, primera medida de tratamiento y seguimiento del estado vital y es la única fuente de información global basada en población en los Estados Unidos que incluye las fases del cáncer en el momento del diagnóstico y las tasas de supervivencia dentro de cada fase. En la base de datos SEER se incluye información *in situ* sobre más de 3 millones y casos de cánceres invasivos y cada año se añaden aproximadamente 170.000 nuevos casos dentro de las áreas de cobertura del SEER. Los datos de frecuencia y supervivencia del Programa SEER pueden usarse para acceder a la supervivencia patrón para un sitio y fase de cáncer particular. Por ejemplo, para garantizar un grupo óptimo de comparación, a partir de la base de datos pueden seleccionarse criterios específicos, incluyendo datos de diagnóstico y fases exactas (en el caso del ejemplo del cáncer pulmonar del presente documento, los años se seleccionaron para que coincidiesen con el mismo periodo de tiempo de análisis retrospectivo y se seleccionó cáncer pulmonar de fase 3B y 4).

## Bacterias y colonizaciones e infecciones bacterianas

Hasta cierto punto, la mayoría de los animales están colonizados por organismos extrínsecos tales como bacterias, que generalmente están en relación simbiótica o comensal con el animal huésped. Por tanto, normalmente muchas especies de bacterias generalmente nocivas se encuentran en animales sanos y normalmente se localizan en órganos y tejidos específicos. Frecuentemente, estas bacterias ayudan al funcionamiento normal del organismo. Por ejemplo, en seres humanos, la bacteria simbiótica *Lactobacilli acidophilus* puede encontrarse en el intestino, donde ayuda en la digestión del alimento.

Las bacterias infecciosas (bacterias patógenas) tienen en general una relación parasitaria con el animal huésped y producen enfermedades en sujetos sanos, con resultados que varían desde una infección leve a grave hasta producir la muerte. Sin embargo, si una bacteria es o no patógena (es decir, produce infección) depende hasta cierto punto de factores tales como la vía de entrada y acceso a células, tejidos u órganos específicos del huésped; la virulencia intrínseca de la bacteria; la cantidad de bacterias presentes en el sitio de posible infección; o del estado

inmunitario del animal huésped (por ejemplo, sano o inmunocomprometido). Por tanto, las bacterias que normalmente son inocuas pueden volverse patógenas si se dan las condiciones favorables para la infección e incluso las bacterias más virulentas requieren circunstancias específicas para producir infección. Por ejemplo, las especies bacterianas presentes en la piel siguen siendo inocuas en la piel, pero cuando se presentan en un espacio normalmente estéril, tal como en la cápsula de una articulación, o en el peritoneo, probablemente producirán infección. Un experto en la técnica médica entenderá que una bacteria normalmente inocua (por ejemplo, una bacteria simbiótica o comensal) puede ser capaz de producir infección si se presenta en una célula, tejido u órgano en el que no se encuentra normalmente; en algunas realizaciones, dichas bacterias no se consideran bacterias que “produzcan infección” o sean “patógenas” y como tal se excluyen específicamente de los procedimientos y composiciones de la invención incluso si en circunstancias limitadas, anómalas, son capaces de producir infección. En algunas realizaciones, las bacterias que normalmente no producen infección en un sujeto sano se excluyen específicamente de los procedimientos y composiciones de la invención.

Algunas bacterias que normalmente están presentes en, o sobre, un animal huésped no producen infección, pero son capaces de producir inflamación. Por ejemplo, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*; anteriormente conocida como *Corynebacterium parvum* o *C. parvum*), que normalmente vive en la piel, puede crecer en folículos pilosos obstruidos y producir acné. El acné no se considera una enfermedad infecciosa y se cree que las enzimas y mediadores inflamatorios producidos por *P. acnes* se difunden al interior de la piel circundante, produciendo inflamación.

Las bacterias patógenas generalmente producen infecciones en células, tejidos u órganos específicos (por ejemplo, infecciones localizadas) en sujetos de otro modo sanos. Más adelante se indican ejemplos de bacterias patógenas que normalmente producen infecciones en diversas partes del organismo. Se entenderá que estos ejemplos no pretenden ser limitativos y que un experto en la materia podrá reconocer e identificar fácilmente bacterias infecciosas o patógenas que producen infecciones en distintos órganos y tejidos en adultos sanos (y reconocerá la frecuencia de infección relativa con cada especie bacteriana) basándose en el conocimiento en el campo como se representa, por ejemplo, mediante las siguientes publicaciones: Manual of Clinical Microbiology 8ª Edición, Patrick Murray, Ed., 2003, ASM Press American Society for Microbiology, Washington DC, Estados Unidos: capítulo 42, *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*, C.A. Bopp, F.R. Brenner, P.J. Fields, J.G. Wells, N.A. Strockbine, páginas: 654-670; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 5ª edición, G. L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, Eds., 2000, Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, Estados Unidos: capítulo 71, Acute Meningitis, A.R. Turkel, páginas: 959-995; capítulo 62, Urinary Tract Infections J.D. Sobel, D. Kaye páginas: 773-805; capítulo 57, Acute Pneumonia G.R. Donowitz, G.L. Mandell páginas: 717-742; capítulo 81 Principles and Syndromes of Enteric Infection R.L. Guerrant, T.S. Steiner páginas:1076-1093, todas ellas incorporadas por referencia en el presente documento.

Las infecciones pulmonares (por ejemplo, neumonía) están generalmente producidas por *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (anteriormente denominada *Neisseria catarrhalis*) o *Mycoplasma pneumoniae*, que generalmente representa más del 90 % de los casos de neumonía. Las bacterias *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* o *Legionella pneumophila* también pueden producir infecciones pulmonares.

Las infecciones intestinales son generalmente consecuencia de anomalías de mecanismos protectores normales y dan como resultado infecciones mixtas que normalmente incluyen bacilos gram negativos anaerobios mixtos, por ejemplo, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus* o *Bacteroides thetaiotaomicron*. Otros anaerobios implicados en infecciones intestinales incluyen *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile*, ninguno de los cuales reside normalmente en la flora intestinal. Las especies más comunes de *Clostridium* encontradas en la flora intestinal humana son generalmente *Clostridium innocuum* y *Clostridium ramosum*. Normalmente, pero no siempre, las infecciones intestinales, también incluyen bacterias entéricas que pueden sobrevivir en el aire, por ejemplo, *Escherichia coli*. Otras bacterias que pueden estar implicadas en infecciones intestinales incluyen *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Enterococcus faecalis* (una bacteria gram positiva de baja patogenicidad a menudo encontrada en infecciones mixtas) o *Campylobacter jejuni* (una bacteria de la flora normal en pollos y en algunos perros, pero capaz de producir infecciones intestinales en seres humanos).

Generalmente, las infecciones bacterianas de la vejiga, riñón, testículo o próstata están producidas por *Escherichia coli*. Otras bacterias implicadas en infecciones renales incluyen *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgatus*, especies de *Providentia*, especies de *Morganella* o *Enterococcus faecalis*. Las infecciones testiculares también pueden producirse por *Salmonella enteritidis* o *Staphylococcus aureus*. Las infecciones en la próstata también pueden producirse por bacterias asociadas con la flora uretral normal que incluye especies de *Corynebacterium* o *Enterococcus faecalis*. Las infecciones en la próstata también puede producirse por invasión directa por *Neisseria gonorrhoeae*.

Generalmente, las bacterias *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* están implicadas en infecciones en la piel. También pueden producir infecciones en la piel *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* o *Pseudomonas aeruginosa* (por ejemplo, en quemaduras). *Staphylococcus aureus* produce generalmente infecciones en los huesos.

La boca y el colon son las dos partes del organismo más intensamente colonizadas. Las infecciones bucales generalmente implican “flora normal” endógena. Las bacterias anaerobias principales en la boca son *Prevotella melaninogenica* y *estreptococos anaerobios*. Las infecciones bucales también pueden estar asociadas con especies de *Actinomyces*, o con los Estreptococos viridans, *Streptococcus sanguis* (frecuentemente asociado con endocarditis), *Streptococcus salivarius* o *Streptococcus mutans* (una causa principal de caries dental).

Las infecciones bacterianas del útero, ovario y vagina se deben generalmente a *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli*. Las infecciones de útero y ovario también pueden deberse a *Neisseria gonorrhoeae* o a *Chlamydia trachomatis*.

Las infecciones mamarias están generalmente producidas por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*.

Las infecciones de la vesícula biliar generalmente se deben a *Escherichia coli* o estreptococos bucales (como en infecciones bucales).

Un experto en la materia entenderá que las especies bacterianas se clasifican desde un punto de vista operativo como colecciones de cepas similares (que generalmente se refieren a grupos de ancestros supuestos comunes con diferencias fisiológicas identificables pero normalmente no morfológicas, y que pueden identificarse usando técnicas serológicas contra antígenos de la superficie bacteriana). Por tanto, cada especie bacteriana (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*) tiene numerosas cepas (o serotipos), que se diferencian por su capacidad para producir infecciones o se diferencian por su capacidad para producir infecciones en un órgano/sitio particular. Por ejemplo, aunque existen al menos 90 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, los serotipos 1, 3, 4, 7, 8 y 12 son con más frecuencia los responsables de enfermedades neumocócicas en seres humanos. Como un segundo ejemplo para ilustrar este principio, existen muchos serotipos de *Escherichia coli*, la causa más común de infección en el colon y tracto urinario (riñón y vejiga). Los serotipos de *E. coli* que normalmente producen infección en el colon incluyen 06:H16, 08:H9, 015:H22, 025:H-, 028ac:H-, 0136:H-, 0157:H7, 051:H11 y 077:H18. Por otro lado, los serotipos de *E. coli* más comunes que producen infección en el tracto urinario son los grupos O 1, 2, 4, 6, 7, 18, 25, 50 y 75 (Infectious Diseases: A Treatise of Infectious Diseases; Editors: P. Hoepflich, M.C. Jordan, A. Ronald (1994) J.B. Lippincott Company: Filadelfia pág. 602).

#### Composiciones bacterianas, dosificaciones y administración

Las composiciones de la invención incluyen antígenos de especies bacterianas patógenas que son patógenas en una célula, tejido u órgano específico. Las composiciones pueden incluir especies de bacterias enteras o pueden incluir extractos o preparaciones de las especies bacterianas patógenas de la invención, tales como extractos de pared celular o membrana celular o extractos de células enteras. Las composiciones también pueden incluir uno o más antígenos aislados de una o más de las especies bacterianas patógenas de la invención; en algunas realizaciones, dichas composiciones pueden ser útiles en situaciones en las que puede ser necesario administrar con exactitud una dosis específica de un antígeno particular, o pueden ser útiles si se administra una especie bacteriana entera o sus componentes (por ejemplo, toxinas) que pueden ser nocivos. Las especies bacterianas patógenas pueden encontrarse en el mercado (por ejemplo, en la ATCC (Manassas, VA, Estados Unidos), o pueden ser aislados clínicos de sujetos que tienen una infección bacteriana de una célula, tejido u órgano (por ejemplo, neumonía).

Las composiciones bacterianas de la invención pueden proporcionarse en solitario o en combinación con otros compuestos (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico, moléculas pequeñas, péptidos o análogos peptídicos) en presencia de un liposoma, un adyuvante o cualquier transportador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Como se usa en el presente documento, “transportador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente” incluye cualquier y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares que sean fisiológicamente compatibles. El transportador puede ser adecuado para cualquier forma de administración apropiada, incluyendo administración subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, por inhalación u oral. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo (es decir, la bacteria específica, los antígenos bacterianos o las composiciones de los mismos de la invención), se contempla el uso de los mismos en las composiciones farmacéuticas de la invención. En las composiciones también pueden incorporarse compuestos complementarios activos.

Si se desea, el tratamiento con antígenos bacterianos de acuerdo con la invención puede combinarse con más terapias tradicionales y existentes para el cáncer, tales como quimioterapia, radioterapia, cirugía, etc., o con cualquiera de otra terapia destinada para estimular el sistema inmunitario o, de otra manera, beneficiar al sujeto, tales como nutrientes, vitaminas y complementos. Por ejemplo, al sujeto también se le puede administrar antioxidantes, vitaminas A, D, E, C y complejo B; selenio, cinc, coenzima Q<sub>10</sub>, semilla de lino o molida; ajo; licopeno; cardo lechero; melatonina; cimetidina; indometacina; o inhibidores de COX-2 (por ejemplo, Celebrex (celecoxib) o Vioxx (rofecoxib)).

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

Procedimientos bien conocidos en la técnica para preparar formulaciones se encuentran, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (20ª edición), ed. A. Gennaro, 2000, Mack Publishing Company, Easton, PA. Para la administración parenteral las formulaciones pueden contener, por ejemplo, excipientes, agua estéril o solución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidroxigenados. Para controlar la liberación de los compuestos pueden usarse polímeros de lactida, copolímeros de lactida/glicolida o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, biocompatibles, biodegradables. Otros sistemas de administración parenteral posiblemente útiles, incluyen, partículas de copolímero de etilen vinil acetato, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. La formulación por inhalación puede contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contengan, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato o pueden ser soluciones oleaginosas para la administración en forma de gotas nasales, o en forma de gel. Para las composiciones terapéuticas o profilácticas, las especies bacterianas patógenas se administran a un individuo en una cantidad eficaz para detener o disminuir el avance o metástasis del cáncer o para aumentar la supervivencia del sujeto (con respecto, por ejemplo, a pronósticos derivados de la base de datos SEER) dependiendo del trastorno.

Una "cantidad eficaz" de una especie bacteriana patógena o antígeno de la misma 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 periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado, tal como la reducción o eliminación de las células, tejidos, órganos o tumores cancerosos o un aumento en el tiempo de supervivencia más allá del esperado usando, por ejemplo, la base de datos SEER. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una especie bacteriana patógena o antígeno de la misma puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, edad, sexo y peso del individuo y la capacidad del compuesto para suscitar una respuesta deseada en el individuo. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una en la que cualquiera de los efectos tóxicos o perjudiciales de la especie bacteriana patógena o antígeno de la misma estén sobredimensionados por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado, tal como reducción o eliminación de las células, tejidos, órganos o tumores cancerosos, o un aumento en el tiempo de supervivencia más allá de esperado usando, por ejemplo, la base de datos SEER. Normalmente, en los sujetos se usa una dosis profiláctica antes de o en una fase precoz del cáncer, de tal manera que una cantidad profilácticamente eficaz puede ser menor que una cantidad terapéuticamente eficaz. Un intervalo ejemplar para cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces de una o más especies bacterianas patógenas puede ser de aproximadamente 1 millón a 8000 millones de organismos por ml, o puede ser de 100 millones a 7000 millones de organismo por ml, o puede ser 500 millones a 6000 millones de organismos por ml, o puede ser de 1000 millones a 5000 millones de organismo por ml, o puede ser de 2000 millones a 4000 millones de organismos por ml, o cualquier número entero dentro de estos intervalos. La concentración total de bacterias por ml puede variar de 20 millones a 8000 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 organismo por ml, o cualquier número entero dentro de estos intervalos. El intervalo para cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces de antígenos de una especie bacteriana patógena puede ser cualquier número entero de 0,1 nM-0,1M, 0,1 nM-0,05M, 0,05 nM-15  $\mu$ M o 0,01 nM-10  $\mu$ M.

Debe observarse que las concentraciones de dosificación e intervalos pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar, o pueden variar con la respuesta inmunitaria del sujeto. En general, el objetivo es conseguir una respuesta inmunitaria adecuada (por ejemplo, una reacción local en la piel, por ejemplo de 2,54 cm a 7,62 cm (de 1 pulgada a 3 pulgadas); o una respuesta inmunitaria a la fiebre sistémica (por ejemplo síntomas sistémicos de fiebre y sudor). La dosis necesaria para conseguir una respuesta inmunitaria apropiada varía dependiendo del individuo (y de su sistema inmunitario) y de la respuesta deseada. Por ejemplo, si el objetivo es conseguir una reacción local en la piel de 5,08 cm (2 pulgadas), la composición bacteriana total puede variar de 20 millones de bacterias (es decir, 0,01 ml de una vacuna con una concentración de 2.000 millones de organismos por ml) a más de 800 millones de bacterias (es decir, 0,40 ml de una vacuna con una concentración de 2.000 millones de organismos por ml). Las concentraciones de especies bacterianas individuales o antígenos de las mismas dentro de una composición pueden también considerarse, ya que los individuos pueden variar en cuanto a su respuesta frente a diversas especies bacterianas. Por ejemplo, si la concentración de una especie bacteriana patógena particular o antígeno de la misma es mucho más elevada con respecto a las concentraciones de otras especies bacterianas patógenas en la vacuna, entonces la reacción local en la piel de un individuo puede deberse posiblemente a su respuesta contra esa especie bacteriana específica. En algunas realizaciones, el sistema inmunitario de un individuo puede responder más

fuertemente a una especie bacteriana dentro una composición que a otra, por tanto, de acuerdo con esto, la dosificación o la composición puede ajustarse para ese individuo.

Para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos pueden ajustarse a lo largo del tiempo (por ejemplo, diariamente, semanalmente, mensualmente) de acuerdo con la necesidad individual y con el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse cada dos días o tres veces a la semana. En otro ejemplo, puede administrarse una dosis profiláctica inicial de 0,05 ml por vía subcutánea, seguido por aumentos de 0,05-0,1 ml a intervalos de 4 a 7 días, hasta una dosis máxima de 0,5-1,0 ml. En afecciones agudas, por ejemplo, puede proporcionarse una dosis inicial de 0,02 ml seguido por aumentos de 0,02-0,05 ml a intervalos de 3 a 5 días. Debido a la variación en cuanto a sensibilidades individuales, las dosis pueden aumentarse a diferentes tasas para diferentes individuos. Pueden proporcionarse dosis de mantenimiento de 0,5 ml a intervalos apropiados (por ejemplo, semanalmente).

Los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son únicamente ejemplares y no limitan los intervalos de dosificación que puedan seleccionar los médicos tratantes. La cantidad de compuesto activo (por ejemplo, especie bacteriana patógena o sus antígenos) en la composición puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, edad, sexo y peso del individuo. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse un solo bolo, diversas dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular las composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y dar uniformidad a la dosificación.

En el caso de formulaciones de vacunas, una cantidad inmunogénicamente eficaz de un compuesto de la invención puede proporcionarse, en solitario o en combinación con otros compuestos, con un adyuvante inmunológico. El compuesto también puede unirse con una molécula transportadora, tal como albúmina de suero bovino o hemocianina de lapa americana para potenciar la inmunogenicidad. Una "vacuna" es una composición que incluye materiales que suscitan una respuesta inmunitaria deseada. Una vacuna puede seleccionar, activar o expandir linfocitos B y T de memoria del sistema inmunitario para, por ejemplo, reducir o eliminar el crecimiento o proliferación de células o tejido canceroso. En algunas realizaciones, las bacterias patógenas específicas, los antígenos bacterianos o composiciones de los mismos de la invención son capaces de suscitar la respuesta inmunitaria deseada en ausencia de cualquier otro agente y, por lo tanto, pueden considerarse como una "vacuna". En algunas realizaciones, una vacuna incluye un transportador adecuado, tal como un adyuvante, que es un agente que actúa de una manera no específica para aumentar la respuesta inmunitaria contra un antígeno o contra un grupo de antígenos específico, permitiendo la reducción de la cantidad de antígeno en cualquier dosis de vacuna proporcionada o la reducción de la frecuencia de dosificación necesaria para generar la respuesta inmunitaria deseada. Una "vacuna bacteriana", como se usa en el presente documento, es una vacuna que generalmente incluye bacterias debilitadas (atenuadas) o muertas capaces de inducir una respuesta inmunitaria contra la enfermedad o infección normalmente producida por las bacterias en la vacuna. En algunas realizaciones, una vacuna bacteriana puede incluir bacterias vivas que son de cepas menos virulentas y por tanto producir una infección menos grave.

Una composición de vacuna bacteriana destruida puede realizarse de la siguiente manera. Las bacterias pueden crecer en un medio adecuado y lavarse con solución salina fisiológica. Después las bacterias pueden centrifugarse, resuspenderse en solución salina y destruirse con fenol. Las suspensiones pueden normalizarse mediante recuento microscópico directo, mezclarse en cantidades necesarias y conservarse en envases apropiados, que pueden someterse a ensayo con respecto a su seguridad, vida media y esterilidad de una manera apropiada. Además de las especies bacterianas patógenas y/o sus antígenos, una vacuna bacteriana destruida adecuada para la administración a seres humanos puede incluir un conservante fenólico al 0,4 %, cloruro sódico al 0,9 %. Opcionalmente, las vacunas bacterianas también pueden incluir trazas de infusión de cerebro corazón (de ternero), peptonas, extracto de levadura, agar, sangre de oveja, dextrosa y/o fosfato sódico. Las vacunas bacterianas pueden usarse para inyección subcutánea.

Por ejemplo, en las vacunas bacterianas (por ejemplo vacunas bacterianas muertas), las concentraciones de especies bacterianas específicas puede ser de aproximadamente 1 millón a 8000 millones de organismos por ml, o pueden ser de 100 millones a 7000 millones de organismos por ml, o pueden ser de 500 millones a 6000 millones de organismos por ml, o pueden ser de 1000 millones a 5000 millones de organismos por ml, o pueden ser de 2000 millones a 4000 millones de organismos por ml o cualquier número entero dentro de estos intervalos. La concentración total de las bacterias por ml puede variar de 20 millones a 8000 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 número entero dentro de estos intervalos.

En algunas realizaciones, una vacuna bacteriana destruida óptima para el cáncer de pulmón puede ser:

	bacterias por ml
Streptococcus pneumoniae	600 millones
Moraxella catarrhalis	400 millones
Mycoplasma pneumoniae	400 millones
Klebsiella pneumoniae	200 millones
Haemophilus influenzae	200 millones
Staphylococcus aureus	200 millones
	total:2.000 millones

En algunas realizaciones, para el tratamiento de un cáncer particular (por ejemplo, cáncer de pulmón) una vacuna bacteriana puede incluir cepas o serotipos específicos que más normalmente producen infección (por ejemplo, neumonía) en ese tejido, célula u órgano.

- 5 En general, las especies bacterianas patógenas y antígenos de las mismas de la invención deben usarse sin ocasionar toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención puede determinarse usando técnicas convencionales, por ejemplo, ensayando en cultivos celulares o con animales experimentales y determinando el índice terapéutico, es decir, la proporción entre la DL50 (la dosis letal al 50 % de la población) y la DL100 (la dosis letal al 100 % de la población). Sin embargo, en algunas circunstancias, tales como en afecciones de enfermedades graves, puede ser necesario administrar un exceso sustancial de las composiciones.

### Ejemplo 1

#### Composiciones bacterianas

15 Aproximadamente 750 pacientes con cáncer, de todos los tipos y fases de cáncer, se trataron con vacunas bacterianas mixtas en estudios con ocultación en los que los pacientes no conocían las composiciones de las vacunas. Se usaron tres vacunas bacterianas mixtas de la siguiente manera:

1. La Corporación Bayer. "VRM de Bayer" VRM™ (Hollister-Steir Laboratories, Spokane, WA, Estados Unidos), que contiene las siguientes especies bacterianas:

	Organismos por ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1200 millones
Estreptococos viridans y 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 siguientes indicaciones: rinitis, asma infecciosa, sinusitis crónica, poliposis nasal y otitis media serosa crónica. El tratamiento del cáncer no se indicó como un uso destinado para esta vacuna.

20 2. VRM de Stallergenes "Stallergenes MRV" (Laboratorios Stallergenes, S.A., Fresnes, Francia), que contiene lo siguiente

	Organismos por ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	600 millones
<i>Staphylococcus albus</i>	600 millones
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 las de la vacuna VRM, es decir, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, y el cáncer se indica como una contraindicación.

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

25

	Organismos por ml
<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
<i>Streptococcus salivarius</i> (estreptococos viridans)	100 millones
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100 millones
<i>Moraxella (Neisseria) catarrhalis</i>	100 millones
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100 millones
<i>Haemophilus influenzae</i>	100 millones

5 Esta vacuna se produjo para afecciones inflamatorias crónicas y recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo rinoфарингитis, laringitis recurrente, traqueitis, bronquitis, otitis media, neuralgia crónica y recurrente del nervio trigémino y occipital, isquialgia, plexitis braquial y neuralgia intercostal así como cistoureteritis crónica, vaginitis, adnexitis e inflamación del endometrio. El tratamiento para el cáncer no se indicó como un uso destinado para esta vacuna.

#### Administración

10 Las composiciones bacterianas (vacunas) eran una suspensión de células bacterianas muertas y, por lo tanto, las suspensiones se agitaron suavemente antes de su uso para garantizar la distribución uniforme antes de extraer la dosis del vial y administrarse por vía subcutánea tres veces a la semana los lunes, miércoles y viernes durante al menos 6 meses. La dosis de vacuna necesaria se determinó adecuando la reacción inmunitaria a la vacuna. Comenzando con una dosis muy pequeña (0,05 cc), la dosis aumentó gradualmente (en 0,01-0,02 cc cada vez) hasta que se consiguió una reacción inmunitaria adecuada. El objetivo era conseguir una mancha redonda rosácea/rojiza de 2,54 cm a 5,08 cm (de 1 a 2 pulgadas) de diámetro en el sitio de inyección, lo que indicaba una estimulación inmunitaria adecuada. Una vez conseguida esta reacción, la dosis se mantuvo al nivel necesario para conseguir esta reacción. Si la reacción era significativamente menor de 5,08 cm (2 pulgadas) (por ejemplo, la mitad de 2,54 cm (1 pulgada)) la dosis aumentó, si era significativamente mayor de 5,08 cm (2 pulgadas) (por ejemplo, 7,62 cm (tres pulgadas)) la dosis disminuyó. Esta reacción local generalmente se produce a las primeras 24 horas después de la inyección. A los pacientes se les pidió comprobar esta reacción y, si estaba presente, medirla o marcarla. La dosis de mantenimiento necesaria para conseguir una reacción inmunitaria adecuada varió considerablemente, dependiendo de la respuesta inmunitaria del individuo - tan pequeña como 0,01 cc en algunas personas, tan grande como 0,40 cc en otras. La dosis máxima proporcionada era de 0,40 cc. La vacuna debe conservarse en un frigorífico (de 2 °C a 8 °C). El sitio normal de la inyección es la parte superior del brazo, muslos o abdomen. El sitio exacto de cada inyección varió de tal manera que no se administró en sitios en los que aún había un color rosácea/rojizo. No existen contraindicaciones conocidas contra las vacunas.

#### Cáncer de pulmón

30 Los pacientes se consideraron idóneos para el estudio del cáncer de pulmón si inicialmente se les había diagnosticado cáncer de pulmón de fase 3B o 4 (no operable). La estadificación del cáncer de pulmón se realizó usando procedimientos convencionales tales como, por ejemplo, los descritos en AJCC: Cancer Staging Handbook (sexta edición) 2002; Springer-Verlag Nueva York: Editores: Fredrick Greene, David Page e Irvin Fleming, o en el 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 pulmonares pueden clasificarse de la siguiente manera.

#### CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA TNM DE PULMÓN

##### 35 **T TUMOR PRIMARIO**

- TX tumor primario que no puede evaluarse, o tumor certificado por la presencia de células malignas en esputo y lavado bronquial pero no visualizado por imágenes o broncoscopia.
- Tis carcinoma *in situ*
- T0 no existe evidencia de tumor primario
- 40 T1 el tumor no mide más de 3 cm de ancho, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir, no en bronquio principal).
- T2 tumor con cualquiera de las siguientes características de tamaño o grado: más de 3 cm de ancho compromete al bronquio principal, 2 cm o más distal de la carina invade pleura visceral asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva extendida al hilio pero que no compromete el pulmón entero.
- 45 T3 tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de: pared torácica (incluyendo tumores del

sulcus superior), diafragma, pleura mediaestinal, pericardio parietal; o tumor en bronquio principal menor de 2 cm distal de la carina pero sin compromiso de esta; o atelectasia asociada o neumonitis obstructiva del pulmón entero.

T4 tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina; o tumor con derrame pleural o pericárdico maligno o con ganglio(s) tumoral satélite dentro del lóbulo tumoral primario ipsilateral del pulmón.

**N GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES**

NX los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0 sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1 metástasis en ganglios linfáticos peribronquial ipsilateral y/o hiliar ipsilateral y ganglios intrapulmonares, incluyendo compromiso por extensión directa

N2 metástasis en ganglio(s) linfáticos ipsilateral mediastinal y/o subcarinales

N3 metástasis de ganglio(s) linfáticos mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsilaterales o contralaterales, o supraclaviculares

**M METÁSTASIS A DISTANCIA**

MX no puede evaluarse la metástasis a distancia

M0 sin metástasis a distancia

M1 metástasis a distancia; incluye un ganglio(s) tumoral satélite en el lóbulo tumoral no primario (ipsilateral o contralateral)

AGRUPACIÓN POR FASES DE SUBCONJUNTOS TNM

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

Se recogieron gráficos con códigos de diagnósticos 162.9 (cáncer de pulmón) y 197 (cáncer metastásico) manual y electrónicamente. Esta información se envió al BC Cancer Registry para recoger información tal como datos de diagnóstico, datos de fallecimiento y fases de cáncer. Después, los gráficos de estos pacientes tratados en el BC Cancer Agency (BCCA) se solicitaron y se revisaron para confirmar la fecha del diagnóstico y fase del cáncer. La información se introdujo en una hoja de cálculo Excel creada para esta finalidad. Se excluyeron pacientes del estudio debido a las siguientes razones: 1) fase errónea; 2) falta de datos; 3) sin gráfico BCCA, o; 4) el gráfico BCCA no alcanzó a tiempo los análisis de datos. Se excluyó a 20 pacientes del estudio porque sus gráficos aún no habían llegado o no tenían información suficiente, de los cuales 6 eran usuarios de VRM. El grupo de estudio incluyó un total de 108 pacientes: 50 que tomaban la vacuna VRM y 58 que no tomaban la vacuna VRM. Los investigadores aplicaron y recibieron la aprobación ética para este estudio de la Universidad de British Columbia Ethics Review Board, en la que el Dr. Gunn es una Autoridad en medicina.

La comparativa de supervivencia de pacientes inicialmente diagnosticados con cáncer de pulmón de fase 3B y 4 que tomaban VRM con pacientes que no tomaban VRM y con datos de supervivencia convencionales SEER para pacientes inicialmente diagnosticados con cáncer de pulmón\* de fase 3B y 4 (Figura 1) fue la siguiente:

	SEER	Sin VRM	Con VRM
supervivencia media	5 meses	10,5 meses	12,5 meses
supervivencia al cabo de 1 año:	25 %	45 %	58 %
supervivencia al cabo de 3 años:	5 %	3 %	20 %
supervivencia al cabo de 5 años:	3 %	0 %	10 %

Una comparativa de supervivencia (como se ha indicado anteriormente), incluyendo solo aquellos pacientes que tomaban VRM durante al menos 2 meses (Figura 2) es como se indica a continuación.

supervivencia media	16,5 meses
supervivencia al cabo de 1 año:	70 %
supervivencia al cabo de 3 años:	27 %
supervivencia al cabo de 5 años:	15 %

La supervivencia media y la supervivencia al cabo de 1 año, 3 años y 5 años, fue sustancialmente mejor en el grupo que se trató con VRM (que contenía bacterias que normalmente producen infección pulmonar), prueba de la eficacia de esta vacuna para el tratamiento del cáncer de pulmón. Los pacientes que se trataron con la vacuna VRM durante más de 2 meses tuvieron las tasas de supervivencia más elevadas, otra prueba de la eficacia de esta vacuna para el tratamiento del cáncer de pulmón.

#### Melanoma maligno

Al paciente I.N. (fecha de nacimiento 1924) se le diagnosticó propagación metastásica de melanoma maligno previamente diagnosticado, con dos metástasis muy grandes en el hígado. El pronóstico de este tipo y fase de cáncer (melanoma maligno de fase 4, propagación a distancia) es muy malo, basándose en la curva de supervivencia SEER. I.N. rechazó la quimioterapia ya que los beneficios del tratamiento convencional para este tipo de cáncer son muy limitados. La laparoscopia demostró metástasis peritoneal ampliamente propagada además de la gran metástasis hepática; la biopsia fue positiva para melanoma maligno y, por tanto, se determinó que este estado era inoperable. I.N. comenzó con la VRM seis semanas después del diagnóstico de la enfermedad metastásica.

A I.N. le va bien 6,5 años después de diagnosticarle melanoma maligno metastásico con gran metástasis hepática múltiple. Continuó tomando la VRM regularmente (1-3 veces a la semana) durante ese tiempo (es decir 6,5 años), y también continuó con regímenes vitamínicos/complementarios múltiples, dieta sana y otros tratamientos mejoradores del sistema inmunitario. A pesar del mal pronóstico inicial, ahora, 6,5 años después de diagnosticarle melanoma maligno metastásico, I.N. se siente extraordinariamente bien. Su energía y apetito son excelentes, su peso es estable, no tiene náuseas ni dolores. Siguió bicicletas a diario y mantuvo una vida muy activa. Cada tres meses se le realizaba una ecografía abdominal, y aunque la gran metástasis hepática aumentó de tamaño durante algunos intervalos de 3 meses, su estado era, en general, extraordinariamente estable considerando la cantidad de tiempo que había transcurrido desde su diagnóstico de enfermedad metastásica y el pronóstico normal de esta enfermedad. Aunque, su última ecografía abdominal mostró una ligera progresión de algunas metástasis hepáticas, en general, hubo pocos cambios en la mayoría de las metástasis. Sus análisis de función hepática permanecieron normales o casi normales y continuó con una salud excelente a pesar de la gran metástasis hepática. Este paciente de 81 años mantuvo una vida muy activa y su salud era excelente considerando la cantidad de tiempo que había transcurrido desde su diagnóstico con cáncer terminal y el pronóstico normal para este tipo y fase de cáncer.

*Staphylococcus aureus*, una de las causas más comunes de infección en la piel, es un componente principal de las tres vacunas que I.N. utilizó (véase anteriormente). Además, la Polyvaccinum Forte, contiene otra bacteria que normalmente produce infección en la piel, *Streptococcus pyogenes*. Por tanto, las vacunas que incluyen bacterias patógenas que producen infección en la piel son eficaces en el tratamiento de melanoma maligno avanzado, un cáncer de piel que normalmente conduce rápidamente a la muerte.

#### Linfoma No Hodgkin folicular

Al paciente D.W. (fecha de nacimiento 1945) se le diagnosticó un linfoma No Hodgkin folicular de fase 4A, con amplia linfadenopatía marcada (es decir, ganglios linfáticos aumentados). Rechazó cualquier tratamiento convencional. D. W. comenzó un tratamiento con la vacuna VRM de Bayer, y también comenzó los regímenes vitamínicos/complementarios múltiples, una dieta saludable y otros tratamientos mejoradores del sistema inmunitario. Continuó usando regularmente esta vacuna durante más de 3 años, momento en el cual sus ganglios linfáticos habían comenzado a reducirse enormemente de tamaño y se sentía bien. Esta resolución de linfadenopatía continuó, y la formación de imágenes mostró una resolución casi completa de linfadenopatía previa extensiva. D. W. se sentía bien y no se detectaba linfadenopatía palpable: una recuperación claramente destacable. Cinco años después del diagnóstico inicial de linfoma no Hodgkin folicular de fase 4A, D.W. no mostró evidencia de recurrencia y llevó una vida activa y sana. El tratamiento con la vacuna VRM dio como resultado una remisión completa de su linfoma no Hodgkin folicular de fase 4A.

#### Cáncer de colon

Al paciente S.C. (fecha de nacimiento 1942) se le diagnosticó propagación metastásica de cáncer de colon previamente tratado, con una metástasis en el hígado y otras metástasis probables en ambos riñones. La metástasis hepática se extirpó. El pronóstico para esta fase (es decir, fase 4) de cáncer de colon es malo y el beneficio de otro tratamiento convencional (es decir, quimioterapia) es limitado. Inicialmente S.C. rechazó la quimioterapia. Tres meses después del diagnóstico de cáncer de colon metastásico, S.C. comenzó el tratamiento con Polyvaccinum Forte, así como un régimen vitamínico/complementario múltiple y una dieta sana. Continuó usando regularmente esta vacuna y el régimen vitamínico y complementario, y comenzó la quimioterapia. Aunque la evolución global de su enfermedad había disminuyó progresivamente, con desarrollo de metástasis pulmonar y recurrencia de

metástasis hepática, 28 meses después de su diagnóstico inicial de enfermedad metastásica, su peso era estable y sus niveles energéticos eran buenos. Tres años (36 meses) después del diagnóstico de cáncer de colon de fase 4, S.C. se sentía bien salvo por las náuseas y la pérdida de peso leve relacionado con la quimioterapia. A pesar de un aumento en los marcadores tumorales, continuó sintiéndose bien y continuó trabajando a tiempo completo.

- 5 Los datos de supervivencia SEER convencionales para el cáncer de colon metastásico Colon y Recto Fase 4, Supervivencia, propagación a distancia, indican que 28 meses después del diagnóstico del cáncer de colon de fase 4, solo vive el 16 % de los pacientes. Basándose en experiencias clínicas, una composición que contiene *E. coli* había mejorado la evolución clínica y, por tanto, disminuyó el avance de la enfermedad.

#### Cáncer de hígado

- 10 El paciente R.N. (fecha de nacimiento 1940), al que previamente se le había diagnosticado un cáncer renal con metástasis a los huesos y pulmones, se encontró que tenía metástasis cerebral. Su pronóstico era muy poco prometedor, a pesar del hecho de que la metástasis cerebral era una lesión sencilla que podía operarse. Se le realizó neurocirugía para extirpar la metástasis cerebral y comenzó con la vacuna Polyvaccinum Forte. En su última cita de seguimiento, seis meses después del diagnóstico de enfermedad metastásica recurrente, se sentía muy bien, con energía y no tenía síntomas. No había datos de supervivencia convencionales para el cáncer renal metastásico recurrente con metástasis en el cerebro pero, como se ha indicado anteriormente, el pronóstico era muy poco prometedor. Basándose en nuestra experiencia clínica, parece como si en este caso la Polyvaccinum Forte hubiese mejorado la evolución clínica. La supervivencia de R.N. y su buena salud actual es inesperada e indica el valor del uso de una vacuna bacteriana que contiene *E. coli* para el tratamiento del cáncer renal. A pesar de un pronóstico muy poco prometedor, R.N. aún vive 18 meses después de haber sido diagnosticado de una metástasis cerebral que se extirpó quirúrgicamente y dice sentirse muy bien y estar sano. Después de haber tomado la vacuna bacteriana que contenía *E. coli* durante más de un año, R.N. dejó el tratamiento. Posteriormente (aproximadamente 4 meses después), desarrolló náuseas leves y cefaleas y se le diagnosticó otra metástasis cerebral, posiblemente una recurrencia, en el sitio de la metástasis original. Comenzó de nuevo el tratamiento con la vacuna que contenía *E. coli* y de nuevo se sometió a cirugía.

- Por consiguiente, basándose en la experiencia clínica, las vacunas de Bayer y Stallergenes eran eficaces mejorando la evolución del cáncer pulmonar, linfoma y melanoma maligno ya que incluían bacterias que eran patógenas en pulmón, piel y ganglios linfáticos, pero no eran tan eficaces en el tratamiento, por ejemplo, de cáncer de colon ya que ninguna de las bacterias presentes en estas vacunas eran patógenas en el colon. Por otro lado, Polyvaccinum Forte incluía *E. coli*, que es patógena en colon, riñón, vejiga, próstata, útero y ovarios y fue eficaz en el tratamiento del cáncer de colon, ovario, riñón y próstata.

#### Cáncer de colon

- A T.B. (fecha de nacimiento 1935) se le diagnosticó cáncer de colon metastásico con metástasis en el hígado, ganglios linfáticos porta hepáticos y pulmones. El pronóstico de esta fase (es decir, fase 4) de cáncer de colon es muy malo (es decir cáncer 'terminal') y el beneficio del tratamiento convencional (es decir, quimioterapia) es limitado. T.B. comenzó con quimioterapia, pero dejó el tratamiento aproximadamente 5 meses después de su diagnóstico debido a los efectos secundarios, momento en el cual comenzó el tratamiento con la Polyvaccinum Forte (que contenía *E. coli*) cada dos días y también un régimen vitamínico/complementario múltiple y una dieta sana.

- 40 Polyvaccinum Forte contiene *E. coli*, que es la causa más común de infección en el colon y sistema linfático abdominal (por ejemplo, ganglios linfáticos porta hepáticos), así como *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, que son las causas más comunes de infección en los pulmones. La mayoría de los últimos escáneres CT de T.B. demostraban ganglios linfáticos porta hepáticos necróticos sin cambios de tamaño desde el momento de su diagnóstico y sin cambios de tamaño de las metástasis pulmonares, aunque las dos metástasis hepáticas crecieron moderadamente de tamaño (3,4 cm a 4,5 cm y de 1,2 cm a 3,0 cm). A pesar del pronóstico tan malo, T.B. continuó sintiéndose bastante bien casi un año después de un diagnóstico de cáncer terminal.

#### Cáncer pancreático

- A A.M. (fecha de nacimiento 1933) se le diagnosticó cáncer pancreático, momento en el cual se sometió a cirugía para extirpar su páncreas (es decir procedimiento de Whipple). Sin embargo, desarrolló metástasis bilateral a los pulmones aproximadamente un año después de su diagnóstico de cáncer pancreático. El diagnóstico de metástasis pulmonar es un diagnóstico terminal con un pronóstico muy malo. A.M. recibió quimioterapia paliativa de un modo intermitente durante los últimos tres años y comenzó con la Polyvaccinum Forte poco menos de tres años después de su diagnóstico de cáncer pancreático. Polyvaccinum Forte contiene *E. coli*, que es la causa más común de infección en la región del páncreas, así como *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, que son las causas más comunes de infección en los pulmones. A pesar de un pronóstico muy malo, A.M. continúa sintiéndose extraordinariamente bien considerando que hace casi tres años que se le ha diagnosticado cáncer pancreático metastásico recurrente, el cual tenía un pronóstico extremadamente malo.

5 Aunque en el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención, pueden realizarse muchas adaptaciones y modificaciones de acuerdo con el conocimiento general común de los expertos en esta técnica. Dichas modificaciones incluyen la sustitución de equivalentes conocidos por cualquier aspecto de la invención para conseguir sustancialmente el mismo resultado de la misma manera. Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. En la memoria descriptiva, la expresión “que comprende” se usa como un término abierto-cerrado, sustancialmente equivalente a la frase “incluyendo, pero sin limitación”, y la palabra “comprende” tiene un significado correspondiente. Las referencias bibliográficas del presente documento no deben considerarse como una admisión de que dichas referencias son de la técnica anterior a la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación de bacterias muertas de una o más especies bacterianas patógenas; o un extracto de pared celular, un extracto de membrana celular, un extracto de célula completa, o un antígeno aislado de las mismas, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un órgano o tejido específicos en un sujeto, en el que la preparación, el extracto de pared celular, el extracto de membrana celular, el extracto de célula completa o el antígeno aislado suscita una respuesta inmunitaria en el sujeto y en el que la especie bacteriana patógena es patógena en el órgano o tejido específicos correspondientes de un sujeto sano, y en el que:
- 5 el cáncer se localiza en el riñón y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, especies de *Providentia*, especies de *Morganella* y *Enterococcus faecalis*; o
- 10 el cáncer se localiza en el pulmón y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*; o
- 15 el cáncer se localiza en el hueso y la especie bacteriana patógena es *Staphylococcus aureus*; o
- el cáncer se localiza en el colon y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* y *Shigella flexneri*; o
- 20 el cáncer se localiza en la próstata y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, especies de *Corynebacterium*, *Enterococcus faecalis* y *Neisseria gonorrhoeae*; o
- el cáncer se localiza en la piel y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* y *Pseudomonas aeruginosa*; o
- 25 el cáncer se localiza en la boca y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Prevotella melaninogenicus*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans y especies de *Actinomyces*; o
- el cáncer se localiza en los testículos y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* y *Staphylococcus aureus*; o
- 30 el cáncer se localiza en el útero y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*; o
- el cáncer se localiza en el ovario y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*; o
- 35 el cáncer se localiza en la vagina y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli*; o
- el cáncer se localiza en la mama y la especie bacteriana patógena es *Staphylococcus aureus*; o
- el cáncer se localiza en la vesícula biliar y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* y *Shigella flexneri*; o
- 40 el cáncer se localiza en la vejiga y la especie bacteriana patógena es *Escherichia coli*; o
- el cáncer es linfoma asociado con la cabeza o el cuello y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Prevotella melaninogenicus*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans y especies de *Actinomyces*; o
- 45 el cáncer es linfoma asociado con el tórax y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*; o
- 50 el cáncer es linfoma asociado con la cavidad abdominal y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, especies de *Providentia*, especies de *Morganella* y *Enterococcus faecalis*; o
- 55 el cáncer es linfoma asociado con el área axilar o inguinal y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* y *Pseudomonas aeruginosa*.
2. El uso de una preparación de bacterias muertas de una o más especies bacterianas patógenas, o un extracto de pared celular, un extracto de membrana celular, un extracto de célula entera o un antígeno aislado de las mismas en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer en un órgano o tejido específicos de un sujeto, en el que la preparación, el extracto de pared celular, el extracto de membrana celular, el extracto de célula entera o el antígeno aislado suscita una respuesta inmunitaria en el sujeto y en el que la especie bacteriana patógena es patógena en el órgano o tejido específicos correspondientes de un sujeto sano y en el que
- 60 el cáncer se localiza en el riñón y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, especies de *Providentia*, especies de *Morganella* y *Enterococcus faecalis*; o
- el cáncer se localiza en el pulmón y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*,

- 5 *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*; o el cáncer se localiza en el hueso y la especie bacteriana patógena es *Staphylococcus aureus*; o el cáncer se localiza en el colon y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* y *Shigella flexneri*; o
- 10 el cáncer se localiza en la próstata y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, especies de *Corynebacterium*, *Enterococcus faecalis* y *Neisseria gonorrhoeae*; o el cáncer se localiza en la piel y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* y *Pseudomonas aeruginosa*; o
- 15 el cáncer se localiza en la boca y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Prevotella melaninogenicus*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans y especies de *Actinomyces*; o el cáncer se localiza en los testículos y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* y *Staphylococcus aureus*; o
- 20 el cáncer se localiza en el útero y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*; o el cáncer se localiza en los ovarios y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*; o el cáncer se localiza en la vagina y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli*; o
- 25 el cáncer se localiza en la mama y la especie bacteriana patógena es *Staphylococcus aureus*; o el cáncer se localiza en la vesícula biliar y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* y *Shigella flexneri*; o el cáncer se localiza en la vejiga y la especie bacteriana patógena es *Escherichia coli*; o el cáncer es linfoma asociado con la cabeza o el cuello y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Prevotella melaninogenicus*, estreptococos anaerobios, estreptococos viridans y especies de *Actinomyces*; o
- 30 el cáncer es linfoma asociado con el tórax y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*; o el cáncer es linfoma asociado con la cavidad abdominal y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgatus*, especies de *Providentia*, especies de *Morganella* y *Enterococcus faecalis*; o
- 35 el cáncer es linfoma asociado el área axilar o inguinal y la una o más especies bacterianas patógenas se seleccionan de *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- 40
3. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho cáncer es cáncer pulmonar y dichas especies bacterianas patógenas son *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* o *Mycoplasma pneumoniae*.
- 45 4. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho cáncer es cáncer pulmonar y dichas especies bacterianas patógenas son *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*.
5. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho cáncer es cáncer de boca y en el que el estreptococo viridans es *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis* o *Streptococcus mutans*.
- 50 6. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho cáncer es cáncer de vesícula biliar y en el que la especie bacteriana patógena es *Escherichia coli*.
7. Una preparación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 6, o el uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 6, en el que la preparación comprende una preparación de bacterias muertas de una especie bacteriana patógena.
- 55 8. Una preparación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 7, o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que al sujeto se le administran al menos dos o más especies bacterianas, opcionalmente al menos tres o más especies bacterianas.
9. Una preparación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 8, o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que al sujeto se le administra un complemento.

10. Una preparación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 9, o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en el que al sujeto se le administra un adyuvante.
11. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la preparación es para administración subcutánea.
- 5 12. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, o el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la preparación es para administración a una dosis suficiente para producir una reacción local en la piel, tal como una mancha redonda rosácea o rojiza de una a tres pulgadas (de 2,54 cm a 7,62 cm) de diámetro en el sitio de inyección.
- 10 13. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la preparación es para administración a diversas dosis divididas a lo largo del tiempo, tal como una administración cada dos días o tres veces a la semana.
14. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, o el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la preparación es para administración tres veces a la semana y las dosis se administran durante un periodo de al menos seis meses.
- 15 15. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, o el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la preparación es para una administración subcutánea a una dosis suficiente para producir una reacción local en la piel, tal como una mancha redonda rosácea o rojiza de una a tres pulgadas (de 2,54 cm a 7,62 cm) de diámetro en el sitio de inyección, preferentemente una mancha redonda rosácea o rojiza de una a dos pulgadas (2,54 cm a 5,08 cm) de diámetro en el sitio de inyección.

20

FIGURA 1

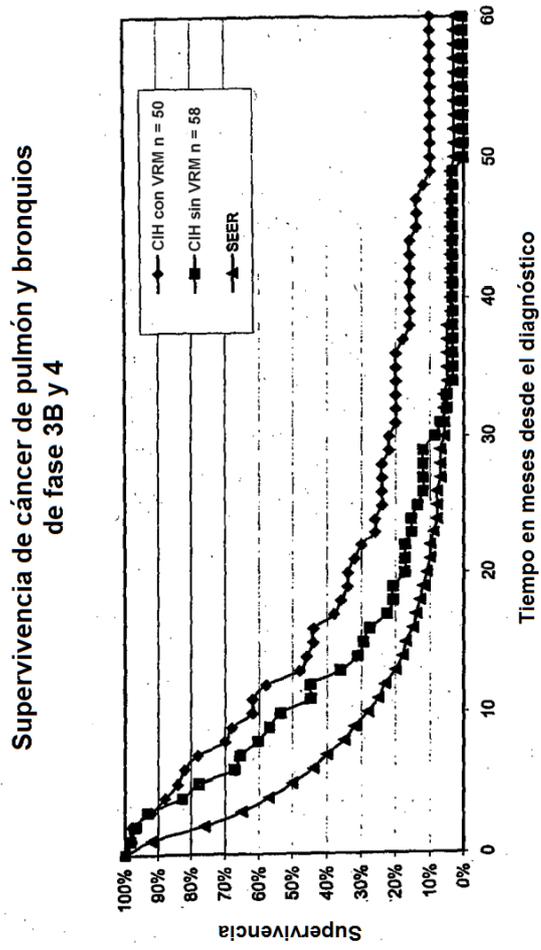


FIGURA 2

Supervivencia de cáncer de pulmón y bronquios de fase 3B y 4

