

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 977**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61K 39/39** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

**C07K 16/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 11794953 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2582390**

54 Título: **Método inmunoterapéutico que implica a unos anticuerpos contra el CD123 (IL-3R) y a un complejo inmunoestimulante**

30 Prioridad:

**15.06.2010 US 354986 P**

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

**09.03.2015**

73 Titular/es:

**CSL LIMITED (100.0%)  
45 Poplar Road  
Parkville VIC 3052, AU**

72 Inventor/es:

**DRANE , DEBORAH PAULINE;  
MARASKOVSKY, EUGENE y  
BOYLE, JEFFEREY STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 530 977 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

Método inmunoterapéutico que implica a unos anticuerpos contra el CD123 (IL-3R) y a un complejo inmunoestimulante

## CAMPO DEL INVENTO

5 Este invento se refiere a un método inmunoterapéutico y en particular se relaciona con un método inmunoterapéutico de unas condiciones que están caracterizadas por unas células que expresan el CD123, particularmente de unas condiciones de cánceres pre-malignos o malignos que expresan el CD123. El invento se extiende también a unos productos, incluyendo a unos estuches, destinados a su uso en dichos tratamientos inmunoterapéuticos, así como al uso de tales productos en una inmunoterapia.

## 10 ANTECEDENTES DEL INVENTO

Unas condiciones de cánceres hematológicos son los tipos de cánceres tales como unas condiciones linfoproliferativas de leucemias y malignas que afectan a la sangre, a la médula ósea y al sistema linfático.

Una leucemia puede ser clasificada como una leucemia aguda y una leucemia crónica. Una leucemia aguda puede ser clasificada, además de ello, como una leucemia mielógena aguda (AML) y una leucemia linfoide aguda (ALL).  
15 Una leucemia crónica incluye una leucemia mielógena crónica (CML) y una leucemia linfoide crónica (CLL). Otras condiciones relacionadas incluyen unas condiciones pre-malignas tales como unos síndromes mielodisplásicos (MDS, que anteriormente se conocían como una "preleucemia") que son una colección diversa de condiciones hematológicas unidas por una producción ineficaz (o displasia) de células sanguíneas mieloides y un riesgo de transformación en la AML.

20 Las células madre leucémicas (LSCs) son unas células de cáncer que poseen unas características que están asociadas con las células madre normales, es decir con la propiedad de auto-renovación y con la capacidad de desarrollar múltiples linajes. Se propone la idea de que dichas células persisten como unas poblaciones distintas en unos cánceres hematológicos, tales como la AML<sup>1</sup>.

25 La leucemia mielógena aguda (AML) es un trastorno clonal que se presenta clínicamente como una proliferación acrecentada de blastos mieloides heterogéneos y no diferenciados. La jerarquía leucémica es mantenida por una pequeña población de células madre LSCs, que tienen la capacidad distinta de auto-renovarse y que son capaces de diferenciarse para dar unos progenitores leucémicos<sup>1</sup>. Estos progenitores generan los grandes números de blastos leucémicos que son fácilmente detectables en unos pacientes al realizar un diagnóstico y al experimentar una recaída, conduciendo a fin de cuentas a la muerte<sup>2,4</sup>. Se ha informado corrientemente de que las LSCs de la  
30 AML, que se designarán seguidamente como AML-LSCs, son unas células quiescentes, en contraste con unos progenitores clonogénicos que se dividen rápidamente<sup>3,5,6</sup>. Esta propiedad de las LSCs hace que sean menos eficaces los agentes quimioterapéuticos convencionales que tienen como objetivo a las células que están proliferando, con lo que se explica potencialmente la experiencia actual, según la cual una alta proporción de pacientes de AML entran en una completa remisión, pero casi invariablemente experimentan una recaída, sobreviviendo menos del < 30 % de los adultos durante más de 4 años<sup>7</sup>. Por lo demás, el acaecimiento de unas enfermedades mínimas residuales y de una mala supervivencia ha sido atribuido a una alta frecuencia de las LSC al realizar un diagnóstico en pacientes de AML<sup>8</sup>. Consiguientemente, es imperativo que para la gestión a largo plazo de la AML (y similarmente de otras condiciones de cánceres hematológicos que más arriba se han mencionado) se desarrollen unos nuevos tratamientos para eliminar específicamente a las LSCs<sup>9-14</sup>.

40 Las AML-LSCs y las células madre hematopoyéticas normales (HSCs) comparten las propiedades corrientes de una división lenta, una capacidad de auto-renovación y unos marcadores de superficie, tales como el fenotipo CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>. No obstante, se ha informado de que las LSCs poseen una actividad de auto-renovación intensificada, además de una expresión alterada de otros marcadores de superficie de las células, ambas de las cuales presentan  
45 unos objetivos (= dianas) para una explotación terapéutica. La interleucina-3 (IL-3) media en su acción a través de una interacción con unos receptores de superficie de las células que se componen de 2 subunidades, a saber la subunidad  $\alpha$  (CD123) y la cadena  $\beta$  común ( $\beta_c$ ) (CD131). La interacción de una cadena  $\alpha$  con una cadena  $\beta$  forma un receptor para la IL-3 que tiene una alta afinidad, y la cadena  $\beta_c$  media en la subsiguiente transducción de señales<sup>15,16</sup>. Se ha informado ampliamente acerca de una sobreexpresión del CD123 en unos blastos de AML, unos  
50 progenitores leucémicos CD34<sup>+</sup> y unas LSCs relativas a células hematopoyéticas normales<sup>17-23</sup>, y ha sido propuesta como un marcador de las LSCs en algunos estudios<sup>24,25</sup>. Se informó también de que el CD131 es expresado en células de AML<sup>21,25</sup>, pero hay informes en conflicto acerca de su expresión en las AML-LSCs<sup>23,25</sup>.

55 La sobreexpresión del CD123 en células de AML confiere una gama de ventajas de crecimiento con respecto a las células hematopoyéticas normales, habiéndose informado de que una gran proporción de los blastos de AML prolifera en un cultivo como respuesta a la IL-3<sup>26-31</sup>. Más aún, un alto nivel de expresión del CD123 en células de AML ha sido correlacionado con: el nivel de activación de unas proteínas STAT-5 estimuladas por la IL-3; la proporción de células que se encuentran desarrollando el ciclo; unos fenotipos de superficie de las células que son más primitivos; y una resistencia a la apoptosis. Clínicamente, una alta expresión del CD123 en la AML está

asociada con una más baja duración de la supervivencia, una más baja tasa de remisión completa y unos más altos cálculos de blastos al realizar un diagnóstico<sup>19,21,32</sup>.

5 La expresión acrecentada del CD123 en las LSCs, comparada con la que se efectúa en las HSCs, presenta una oportunidad para dirigir hacia un objetivo terapéutico a las AML-LSCs. Se ha mostrado con anterioridad que el anticuerpo monoclonal (MAb) 7G3, incitado contra el CD123, inhibe a la proliferación que es mediada por la IL-3 y a la activación tanto de linajes de células leucémicas como de células primarias<sup>33</sup>. Sin embargo, ha seguido sin estar claro si el recurso de dirigir hacia un objetivo al CD123 puede perjudicar funcionalmente a las AML-LSCs, y si ella puede inhibir más aún al hospedamiento, al alojamiento y a la proliferación de las AML-LSCs en su nicho de médula ósea. Más aún, siguen sin resolver las contribuciones relativas de una inhibición directa de una señalización mediada por la IL-3 frente a una citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) en la capacidad del 7G3 para dirigir hacia un objetivo a las AML-LSCs.

15 La patente de los EE.UU. nº 6.177.078 (de López) describe el anticuerpo monoclonal 7G3 contra la cadena alfa de un receptor de la IL-3 (IL-3R $\alpha$ ) y la capacidad de este 7G3 para fijar al dominio terminal de N, específicamente a los residuos de aminoácidos 19-49, del IL-3R $\alpha$ . Correspondientemente, esta patente describe el uso de un anticuerpo monoclonal tal como el 7G3 o un fragmento de anticuerpo del mismo que tiene una especificidad de fijación para los residuos de aminoácidos 19-49 del IL-3R $\alpha$  en el tratamiento de unas condiciones que resultan de una sobreproducción de la IL-3 en un paciente (incluyendo las leucemias mieloides, los linfomas y las alergias) mediando una oposición a las funciones de la IL-3.

20 La patente de los EE.UU. nº 6.733.743 (de Jordan) describe un método para perjudicar a una célula progenitora de cáncer hematológico que expresa el CD123 pero no expresa significativamente el CD131, mediante el recurso de poner en contacto a la célula con una composición de un anticuerpo y de un agente citotóxico (seleccionado entre un agente quimioterapéutico, una toxina o un radioisótopo que emite partículas alfa) con lo que la composición se fija de una manera selectiva al CD123 en una cuantía que es eficaz para causar una muerte de las células. El cáncer hematológico puede ser una leucemia o un trastorno linfoproliferativo maligno tal como un linfoma.

25 La publicación de patente internacional nº WO 03/055514 (de Antigenics Inc.) describe unas composiciones que comprenden un reaccionante que es inmunorreactivo y una saponina, y a unos métodos de usarlas. El reaccionante que es inmunorreactivo puede ser un anticuerpo que se fija específicamente a un antígeno seleccionado entre el conjunto que se compone de un antígeno asociado con un tumor, un antígeno de un agente de una enfermedad infecciosa, un antígeno que está asociado con una enfermedad neurodegenerativa y un antígeno que está asociado con una enfermedad amiloide, y la saponina puede ser una saponina del Quillaja, tal como la QS-7, QS-17, QS-18, QS-21, QS-21-V1 o QS-21-V2.

35 La cita de Sanders y colaboradores, Immunology and Cell Biology [inmunología y biología celular], 83, 119-128 (2005) es un artículo recopilativo que evalúa a unas vacunas basadas en un ISCOM en animales durante los pasados 10 años así como que examina el progreso que se ha conseguido en el desarrollo de unas vacunas humanas basadas en una tecnología de un adyuvante ISCOM.

Stewart y colaboradores, en Vaccine [vacuna], 22, 3738-3743 (2004) describe un estudio de diferentes formulaciones de vacunas para el cáncer cervical, que comprenden un adyuvante ISCOMATRIX acerca de una inmunogenicidad en ratones.

40 Los detalles bibliográficos de las publicaciones a las que se hace referencia en esta memoria descriptiva, son referenciados al final de esta descripción.

45 La referencia que se hace en esta memoria descriptiva a cualquier publicación anterior (o la información que se deriva de ella), o cualquier cuestión que sea conocida, no es, ni deberá ser, considerada como un reconocimiento o una admisión o cualquier forma de sugerencia de que una publicación anterior (o una información que se deriva de ella) o una materia conocida forme parte del conocimiento general corriente en el campo de estudio al que esta memoria descriptiva se refiere.

50 A lo largo de toda esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa distinta, se deberá entender que la palabra "comprende", y sus variaciones tales como "ella comprende" y "que comprende" implica la inclusión de un elemento o una etapa integral señalada o de un grupo de elementos o etapas integrales, pero no la exclusión de cualquier otro/a elemento o etapa integral u otro grupo de elementos o etapas integrales.

**SUMARIO DEL INVENTO**

5 El invento proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al receptor IL-3R $\alpha$  (CD123), y un complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso en el tratamiento de una condición de cáncer hematológico, que es caracterizada por unas células que expresan el CD123, en donde el tratamiento comprende administrar al paciente (i) el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente a un IL-3R $\alpha$  (CD123), y (ii) el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido.

Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

10 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La **Figura 1** muestra las tasas de supervivencia en el modelo del melanoma B16-huCD123<sup>+</sup> de ratón (con 1 x 10<sup>5</sup> células) usando 300  $\mu$ g del  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  de ratón  $\pm$  el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup>.

La **Figura 2** muestra las tasas de supervivencia en el modelo del melanoma B16-huCD123<sup>+</sup> de ratón (con 1 x 10<sup>4</sup> células) usando 300  $\mu$ g del  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  de ratón  $\pm$  el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup>.

15 La **Figura 3** muestra las tasas de supervivencia en el modelo del melanoma B16-huCD123<sup>+</sup> de ratón (con 5 x 10<sup>5</sup> células) usando 50  $\mu$ g del  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  de ratón  $\pm$  el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup>.

La **Figura 4** muestra las tasas de supervivencia en el modelo del melanoma B16-huCD123<sup>+</sup> de ratón (con 3 x 10<sup>4</sup> células) usando 100  $\mu$ g del  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  de ratón  $\pm$  el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup>.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO**

20 En el trabajo que condujo al presente invento se ha demostrado que el efecto biológico de un anticuerpo o de un fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al CD123 puede ser acrecentado sorprendentemente por medio de una administración del anticuerpo o del fragmento de anticuerpo en combinación con un complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido.

25 El presente invento proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente a un IL-3R $\alpha$  (CD123), y un complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido para su uso en el tratamiento de una condición de cáncer hematológico, que está caracterizada por unas células que expresan el CD123 en un paciente, en donde el tratamiento comprende administrar al paciente (i) el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente a un IL-3R $\alpha$  (CD123) y (ii) el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido.

30 La condición que es tratada puede ser una condición de cáncer pre-maligno o maligno, que está caracterizada por unas células que expresan el CD123, más particularmente una condición que está caracterizada por una superabundancia de células que expresan el CD123. Como se usa en el presente contexto, "una superabundancia de células que expresan el CD123" incluye un nivel de células que expresan el CD123 que está asociado o es característico de unas leucemias y de otro cáncer hematológico, o que está asociado con, o es característico de, un elevado riesgo de unas leucemias y de otro cáncer hematológico.

35 Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

En una forma de realización, la condición de cáncer hematológico es una leucemia.

40 La referencia que aquí se hace a "un tratamiento" ha de ser considerada en su contexto más amplio, y el término no implica necesariamente que un paciente que padece de la condición relevante tenga que ser tratado hasta conseguir la recuperación desde la condición. De un modo correspondiente, el tratamiento incluye una reducción o una mejoría de los síntomas de la condición relevante en el paciente, así como una detención o al menos un retardo del progreso de, reducir la gravedad de, o eliminar la condición.

45 De acuerdo con el invento, el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo se administra al paciente en combinación con el complejo inmunoestimulante. Tal como se usa en el presente contexto, la expresión "en combinación" ha de entenderse como que indica que el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo y el complejo inmunoestimulante se pueden administrar al paciente de un modo simultáneo o secuencial, en el mismo sitio o en diferentes sitios en el paciente, y con la misma ruta o diferentes rutas de administración. Cuando se administran de un modo simultáneo, el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo y el complejo inmunoestimulante se administran preferiblemente en sitios separados.

De esta manera, el complejo inmunoestimulante puede ser administrado concurrentemente con el anticuerpo o fragmento de anticuerpo, o en el espacio de un breve período de tiempo antes o después de la administración del anticuerpo o fragmento de anticuerpo, realizándose que el concepto de “un período de tiempo” incluye, pero no está limitado a, 1, 15 ó 30 minutos, o bien a 1, 6 ó 12 horas, o incluso a 1, 2 o 5 días.

5 Como se usa en el presente contexto, el término “anticuerpo o fragmento de anticuerpo” se refiere a una inmunoglobulina intacta, incluyendo a unos anticuerpos monoclonales, tales como unos anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados o humanos, o a unos fragmentos que se fijan a unos antígenos (incluyendo, por ejemplo, a unos fragmentos Fv, Fab, Fab' y F(ab')<sub>2</sub>) y/o a unos fragmentos que comprenden un dominio variable de una inmunoglobulina que compite con la inmunoglobulina intacta para fijarse de una manera específica al partícipe en la fijación de la inmunoglobulina, por ejemplo una proteína celular anfitriona. Independientemente de su estructura, los fragmentos que se fijan a antígenos se fijan al mismo antígeno que es reconocido por la inmunoglobulina intacta. Unos fragmentos que se fijan a antígenos pueden ser producidos por una vía sintética o por una disociación enzimática o química de unas inmunoglobulinas intactas, o pueden ser tratados por ingeniería genética mediante unas técnicas de ADN recombinante. Los métodos de producción de unas moléculas que se fijan a antígenos y de unos fragmentos de las mismas son bien conocidos en la especialidad y se describen, por ejemplo, en la referencia *Antibodies, A Laboratory Manual [Anticuerpos, un Manual de Laboratorio]*, coordinado en edición por E. Harlow y D. Lane (1988), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York.

Preferiblemente, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

En esta forma de realización del invento, el anticuerpo puede comprender una región Fc modificada, más particularmente una región Fc que ha sido modificada para proporcionar unas funciones efectoras intensificadas tales como una intensificada afinidad de fijación a unos receptores Fc, una citotoxicidad mediada por unas células dependientes de anticuerpos (ADCC), una fagocitosis mediada por unas células dependientes de anticuerpos (ADCP) y una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Para la clase IgG de anticuerpos, estas funciones efectoras son gobernadas por un ajuste o compromiso de la región Fc con una familia de receptores a los que se hace referencia como los receptores Fcγ (FcγRs) que son expresados en una diversidad de células inmunes. La formación del complejo de una Fc y un FcγR recluta a estas células en unos sitios de un antígeno fijado, dando como resultado típicamente una señalización y unas respuestas inmunitarias subsiguientes. Los métodos para optimizar la afinidad de fijación de los FcγRs a la región Fc de un anticuerpo, con el fin de intensificar las funciones efectoras, en particular de alterar la actividad de ADCC y/o CDC en relación con la región Fc “progenitora”, son bien conocidos para unas personas que son expertas en la especialidad, y se describen, por ejemplo, en la publicación de patente internacional nº WO 2009/070844. Estos métodos pueden incluir una modificación de la región Fc del anticuerpo para intensificar su interacción con unos relevantes receptores Fc e incrementan su potencial para facilitar las ADCC y ADCP. Unas intensificaciones en la actividad de ADCC han sido descritas también a continuación de la modificación del oligosacárido que está unido covalentemente a unos anticuerpos IgG1 en el Asn<sup>297</sup> conservado en la región Fc.

El término “se fija selectivamente”, como se usa en el presente contexto, en referencia a la interacción de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo y de su partícipe en la fijación, p.ej. un antígeno, significa que la interacción es dependiente de la presencia de una estructura particular, p.ej. de un determinante antigénico o epítipo, en el partícipe en la fijación. En otras palabras, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se fija o reconoce preferentemente al partícipe en la fijación, incluso aunque el partícipe en la fijación esté presente en una mezcla de otras moléculas u otros organismos.

El anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede ser dirigido hacia un epítipo situado en el CD123 que está implicado en la fijación a la IL-3. Aunque no se desea estar vinculado a ninguna teoría, se cree que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo podría inhibir la interacción entre un ligando y un receptor e interferir de esta manera con una activación de una señal de IL-3 y con la viabilidad de las células. Alternativamente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede estar dirigido hacia un epítipo en el CD123 que no está implicado en la fijación a la IL-3. Aunque no se desea estar vinculado a ninguna teoría, se cree que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo podría causar la muerte de las células por medio de unos mecanismos mediados por el Fc tales como una ADCC. En todavía otra alternativa, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede combinar a ambas de las anteriores funciones.

En una forma de realización, el anticuerpo puede ser el anticuerpo monoclonal (MAb) 7G3, incitado contra el CD123, del que se ha mostrado con anterioridad que inhibe una proliferación mediada por la IL-3 y una activación tanto de linajes de células leucémicas como de células primarias (véase la patente de los EE.UU. nº 6.177.678 concedida a López). Alternativamente, el anticuerpo puede ser el anticuerpo monoclonal CSL360, que es un anticuerpo quimérico obtenido por injerto de las regiones variable ligera y variable pesada del anticuerpo monoclonal de ratón 7G3 en una región constante de la IgG1 humana (véase la publicación de patente internacional nº WO 2009/070844). Igual que el 7G3, el CSL360 se fija al CD123 (IL-3Rα humano) con una alta afinidad, compite con la IL-3 para fijarse a ese receptor y bloquea sus actividades biológicas. El CSL360 tiene también la ventaja de presentar una utilidad potencial como un agente terapéutico humano en virtud de su región Fc de la IgG1 humana que podría ser capaz de iniciar una actividad efectora en un marco humano. Más aún, es probable que en seres humanos él muestre una capacidad

de dilución reducida en relación con el equivalente al 7G3 de ratón y que tenga menos probabilidad de ser inmunogénico. Otros ejemplos de un anticuerpo apropiado incluyen unas variantes de anticuerpos humanizados del 7G3 o CSL360, unos anticuerpos anti-CD123 plenamente humanos y unos anticuerpos anti-CD123 con una función efectora intensificada (tal como una actividad de ADCC) tal como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 4 de dicha publicación de patente internacional nº WO 2009/070844.

Unos complejos inmunoestimulantes que comprenden una saponina, un esteroles tal como el colesterol y un fosfolípido tal como la fosfatidiletanolamina o la fosfatidilcolina, que está formada como unas partículas similares a jaulas, esféricas, huecas, que típicamente son rígidas, las cuales miden, en lo referente al diámetro, aproximadamente 40 nm, son bien conocidos en la especialidad como "ISCOMs vacíos", "una matriz de ISCOM" o más recientemente como el adyuvante ISCOMATRIX™ y se describen, por ejemplo, en la cita de Pearse M y Drane D, "ISCOMATRIX" adjuvant for antibody delivery" [el adyuvante ISCOMATRIX para el suministro de anticuerpos], Adv. Drug Deliv. Rev., 57 (2005) 465-474, en la cita de Drane D y Pearse M, "The ISCOMATRIX™ adjuvant", en Immunopotentiators in Modern Vaccines [Inmunopotenciadores en las modernas vacunas], Schijns VE, O'Hagen DT (coordinadores de edición), Elsevier Academic Press, MA, EE.UU., 191-216 (2006), y en la cita de Drane D y colaboradores, "ISCOMATRIX™ adjuvant for prophylactic and therapeutic vaccines" [el adyuvante ISCOMATRIX™ para vacunas profilácticas y terapéuticas], Expert Rev. Vaccines, 6(5), 761-772 (2007). Aunque la mayor parte de los usos que se han hecho hasta la fecha del adyuvante ISCOMATRIX™ han sido como un coadyuvante en formulaciones de vacunas, se ha mostrado que el adyuvante ISCOMATRIX™ a solas, que está en ausencia de un antígeno, tiene unos potentes efectos inmunomoduladores.

En un aspecto, el complejo inmunoestimulante, que se usa de acuerdo con el presente invento, es el adyuvante ISCOMATRIX™.

Los agentes activos, esto es el anticuerpo o fragmento de anticuerpo y el complejo inmunoestimulante, se administran cada uno en una cantidad eficaz. El concepto de una "cantidad eficaz" significa una cantidad que es necesaria para conseguir por lo menos parcialmente la deseada respuesta terapéutica. Esta cantidad puede variar dependiendo de la edad, la salud y la condición física del individuo que haya de ser tratado, de los antecedentes raciales del individuo que haya de ser tratado, del grado de protección que se desea, de la formulación de la composición, de la evaluación de la situación médica y de otros factores relevantes. Se espera que la cantidad entrará dentro de un intervalo relativamente amplio, que se puede determinar mediante unas pruebas rutinarias. Si fuese necesario, la administración de una cantidad eficaz se puede repetir una o varias veces. La cantidad real que se administre será determinada tanto por la naturaleza de la deseada respuesta terapéutica como por la tasa con la que los agentes activos estén siendo administrados.

De acuerdo con el presente invento, los agentes activos pueden ser administrados al paciente por una ruta de administración parenteral. Una administración parenteral incluye cualquier ruta de administración que no se realice a través del canal alimentario (es decir, que no sea enteral), incluyendo una administración por inyección, por infusión o por medios similares. Una administración por inyección incluye, por vía de ejemplo, la efectuada dentro de una vena (intravenosa), de una arteria (intraarterial), de un músculo (intramuscular), del peritoneo (intraperitoneal) y bajo la piel (subcutánea). En unas realizaciones específicas del presente invento, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se puede administrar por vía subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular, mientras que el complejo inmunoestimulante puede ser administrado por vía subcutánea o intramuscular.

Unas preparaciones que son apropiadas para una administración por vía parenteral, comprenden convenientemente una preparación acuosa estéril del componente activo, que preferiblemente es isotónica con la sangre del individuo recipiente (es decir que la recibe). Esta preparación acuosa puede ser formulada de acuerdo con unos métodos conocidos usando unos apropiados agentes dispersantes o humectantes y unos agentes suspendedores. La preparación inyectable estéril puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico que sea aceptable, por vía parenteral, o por ejemplo puede estar en forma de una solución en un poli(etilenglicol) y el ácido láctico. Entre los vehículos o disolventes aceptables que se pueden emplear, se encuentran el agua, la solución de Ringer, unos apropiados hidratos de carbono (p.ej. sacarosa, maltosa, trehalosa, glucosa) y una solución isotónica de cloruro de sodio. Por añadidura, unos aceites fijados estériles se emplean convenientemente como un medio disolvente o suspendedor. Para esta finalidad, se puede emplear cualquier aceite fijado blando y suave, incluyendo unos mono- o di-glicéridos sintéticos. La formulación de dichas preparaciones es bien conocida en la especialidad y se describe por vía de ejemplo en la obra de Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Pennsylvania, EE.UU.

En otro aspecto, se proporciona un producto que comprende (i) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y (ii) un complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, que está destinado a usarse, en combinación, en un método para el tratamiento de una condición de cáncer hematológico, que está caracterizada por unas células que expresan el CD123 en un paciente.

En este aspecto, el producto puede ser un estuche que comprende, dentro de uno o más recipiente(s), (i) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), (ii) un complejo

inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, y opcionalmente (iii) unas instrucciones para el uso de dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo en combinación con dicho complejo inmunoestimulante en un método para el tratamiento de una condición de cáncer hematológico, que está caracterizada por unas células que expresan el CD123 en un paciente.

- 5 Cada uno de los componentes de este estuche puede ser suministrado en un recipiente separado, y las instrucciones, si están presentes, pueden dirigir la administración de los componentes del estuche, en el mismo o diferentes sitio(s), y por la misma o diferentes ruta(s) de administración.

10 Todavía en otro aspecto más, se proporciona un agente para el tratamiento de una condición de cáncer hematológico, que está caracterizada por unas células que expresan el CD123 en un paciente, que comprende (i) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), en combinación con (ii) un complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido.

15 El presente invento es ilustrado aún más por medio de los siguientes ejemplos no limitativos, que muestran la sorprendente intensificación del efecto biológico de el anticuerpo anti-CD123 (IL-3R $\alpha$ ) cuando éste se administra en combinación con un complejo inmunoestimulante. Los estudios realizados en los Ejemplos 1 hasta 4 se llevaron a cabo en un modelo de melanoma B16-huCD123<sup>+</sup> en un ratón, usando el anticuerpo de ratón,  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  (muCSL360), y el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup>.

#### EJEMPLO 1

##### Métodos

20 A unas ratonas hembras C57Bl/6 (con una edad de 8 semanas y un peso de 18-20 g) se les inyectaron  $1 \times 10^5$  células de tumores B16-IL3R $\alpha$  en el flanco derecho, por vía subcutánea, en 100  $\mu$ l de una PBS (solución salina tamponada con fosfato) estéril en el Día 0. En los Días 2, 9 y 16 los ratones fueron tratados como:

- 25 1- ninguno (n = 10)  
 2- un testigo de isotipo de BM4 (n = 10)  
 3- el  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  de ratón (n = 10)  
 4- el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup> + un testigo de isotipo de BM4 (n = 10)  
 5- el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup> + el  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  de ratón (n = 10)  
 6- el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup> (n = 10)

30 El adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup> se administró a razón de 3,8 unidades de ISCO/ratón en 100  $\mu$ l de una PBS estéril por vía subcutánea. El anticuerpo contra el  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  se administró a razón de 300  $\mu$ g/ratón en 100  $\mu$ l de una PBS estéril, por vía intraperitoneal.

El tamaño del tumor se midió una vez cada dos días y los ratones fueron escogidos cuando el tamaño de su tumor llegó a ser de 10 x 10 mm.

##### Resultados

35 Los resultados se muestran en la Figura 1. Tal como se muestra, todos los ratones que habían recibido solamente el anticuerpo anti-IL-3R $\alpha$  murieron en el Día 22. Sin embargo, aproximadamente un 10 % de los ratones que habían recibido tanto el anticuerpo anti-IL-3R $\alpha$  como el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup> estaban todavía vivos a los 32 días.

#### EJEMPLO 2

##### Métodos

40 A treinta ratonas hembras C57Bl/6 (con una edad de 8 semanas y un peso de 18-20 g) se les inyectaron  $1 \times 10^4$  células de tumores B16-IL3R $\alpha$  en el flanco derecho, por vía subcutánea, en 100  $\mu$ l de una PBS estéril en el Día 0. En los Días 2, 9 y 16 los ratones fueron tratados como:

- 45 A- el  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  de ratón (n = 10)  
 B- el adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup> + el  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  de ratón (n = 10)  
 C- no fueron tratados (n = 10)

El adyuvante ISCOMATRIX<sup>TM</sup> se administró a razón de 3,8 unidades de ISCO/ratón en 100  $\mu$ l de una PBS estéril por vía subcutánea. El anticuerpo contra el  $\alpha$ IL-3R $\alpha$  se administró a razón de 300  $\mu$ g/ratón en 100  $\mu$ l de una PBS estéril, por vía intraperitoneal.

El tamaño del tumor se midió una vez cada dos días y los ratones fueron escogidos cuando el tamaño de su tumor llegó a ser de 10 x 10 mm.

50

## Resultados

Los resultados se muestran en la Figura 2. Como se muestra, cuando se habían administrado los 300 µg/ratón del αIL-3Rα de ratón concomitantemente con el adyuvante ISCOMATRIX™, el número de ratones que habían sobrevivido (es decir que nunca habían alcanzado un tamaño del tumor de 10 x 10 mm) era significativamente más alto. Adicionalmente, esos ratones sobrevivieron durante unos períodos de tiempo más largos. La Figura 2 muestra que un 80 % de los ratones que habían recibido la combinación del anticuerpo anti-IL-3Rα y del adyuvante ISCOMATRIX™ sobrevivieron, en comparación con una tasa de supervivencia de 60 % para los ratones que solamente recibieron el anticuerpo anti-IL-3Rα.

## EJEMPLO 3

## 10 Métodos

A unas ratonas hembras C57Bl/6 (con una edad de 8 semanas y un peso de 18-20 g) se les inyectaron  $5 \times 10^5$  células de tumores B16-IL3Rα en el flanco derecho, por vía subcutánea, en 100 µl de una PBS estéril en el Día 0. En los Días 2, 9 y 16 los ratones fueron tratados como:

- 15 1- ninguno (n = 10)  
2- el αIL-3Rα de ratón (n = 10)  
3- el adyuvante ISCOMATRIX™ + el αIL-3Rα de ratón (n = 8)

El adyuvante ISCOMATRIX™ se administró a razón de 3,8 unidades de ISCO/ratón en 100 µl de una PBS estéril por vía subcutánea. El anticuerpo αIL-3Rα de ratón se administró a razón de 50 µg/ratón en 100 µl de una PBS estéril, por vía intraperitoneal.

20 El tamaño de los tumores se midió una vez cada dos días y los ratones fueron escogidos cuando el tamaño de su tumor llegó a ser de 10 x 10 mm.

## Resultados

Los resultados se muestran en la Figura 3. Tal como se ha mostrado, los ratones que solamente habían recibido el anticuerpo anti-IL-3Rα estaban todos muertos en el Día 28. Sin embargo, aproximadamente un 10 % de los ratones que recibieron la combinación del anticuerpo anti-IL-3Rα y del adyuvante ISCOMATRIX™ estaban todos vivos aproximadamente en el Día 50.

## EJEMPLO 4

## Métodos

30 A unas ratonas hembras C57Bl/6 (con una edad de 8 semanas y un peso de 18-20 g) se les inyectaron  $3 \times 10^4$  células de tumores B16-IL3Rα en el flanco derecho, por vía subcutánea en 100 µl de una PBS estéril en el Día 0. En los Días 2, 9 y 16 los ratones fueron tratados como:

- 1- ninguno (n = 10)  
2- el αIL-3Rα de ratón (n = 10)  
3- el adyuvante ISCOMATRIX™ + el αIL-3Rα de ratón (n = 10)

35 El adyuvante ISCOMATRIX™ se administró a razón de 3,8 unidades de ISCO/ratón en 100 µl de una PBS estéril por vía subcutánea. El anticuerpo αIL-3Rα de ratón se administró a razón de 100 µg/ratón en 100 µl de una PBS, estéril, por vía intraperitoneal.

El tamaño de los tumores se midió una vez cada dos días y los ratones fueron escogidos cuando el tamaño de su tumor llegó a ser de 10 x 10 mm.

## 40 Resultados

Los resultados se muestran en la Figura 4. Tal como se muestra, aproximadamente un 40 % de los ratones que solamente recibieron el anticuerpo anti-IL-3Rα habían sobrevivido aproximadamente en el Día 42. Sin embargo, aproximadamente un 55 % de los ratones que recibieron la combinación del anticuerpo anti-IL-3Rα y del adyuvante ISCOMATRIX™ estaban todavía vivos aproximadamente en el Día 42.

## 45 EJEMPLO 5

Unos ratones son inoculados o bien con AML-5c (los ratones son sometidos a irradiación antes de la inoculación) o con ALL-19. Luego los ratones son tratados en uno de los siguientes grupos:

- 50 1. el anticuerpo anti-CD123 en combinación con el adyuvante ISCOMATRIX™ (en el cuello por vía subcutánea);  
2. un testigo de isotipo de IgG1 y el adyuvante ISCOMATRIX™;  
3. el anticuerpo anti-CD123 (el mismo anticuerpo que en 1); y  
4. el testigo de isotipo de IgG1.



Los tratamientos son administrados una vez por semana durante 6 semanas. A continuación de la terminación del tratamiento, se vigila semanalmente la carga leucémica en la sangre periférica (PB = acrónimo de peripheral blood).

Las mediciones de la carga leucémica incluyen:

- 5 1. la medición de los niveles de células CD45<sup>+</sup> en una PB, en donde cuanto más bajo es el número de las células CD45<sup>+</sup> tanto más baja es la carga leucémica;
2. una supervivencia exenta de sucesos; y
3. un injerto humano en PB.

#### EJEMPLO 6

10 Un estudio con un marcador biológico en una única dosis de un anticuerpo monoclonal quimérico contra el CD123 (por ejemplo, el CSL360) en combinación con un adyuvante ISCOMATRIX™ se lleva a cabo en unos Macacos Cinomolgos adultos (n = 18), que están agrupados en seis grupos (grupos 1 a 6) de tres animales por grupo.

Régimen de dosificación – grupos 1, 2 y 3:

a. el anticuerpo anti-CD123 en 3 niveles de dosis (de 0,1, 1 y 10 mg/kg, respectivamente) se administra mediante una infusión por vía intravenosa durante 15 min en el Día 2.

15 Régimen de dosificación – grupos 4, 5 y 6:

a. el adyuvante ISCOMATRIX™ (0,5 ml a razón 150 unidades ISCO por ml) se administra por inyección intramuscular en el Día 1.

b. el anticuerpo anti-CD123 en 3 niveles de dosis (de 0,1, 1 y 10 mg/kg, respectivamente) se administra mediante una infusión por vía intravenosa durante 15 min en el Día 2.

20 Se recogen unas muestras de sangre a partir de cada animal para su análisis hematológico y por FACS (= selección de células activada por fluorescencia) en el Día 14 y en el Día 7 (antes de la dosis), en el Día 1 (a las 6 horas después de una inyección del adyuvante ISCOMATRIX™), en el Día 2 (a las 6 horas y a las 12 horas después del anticuerpo anti-CD123) y en los Días 3, 4, 9, 12, 16 y 23.

25 El análisis hematológico de estas muestras de sangre se lleva a cabo usando un dispositivo Analizador Hematológico Advia 120 (de Bayer). Las muestras se analizan también mediante una medición por citometría de flujo de basófilos, monocitos, pDCs y células NK.

30 Se recogen también unas muestras de suero a partir de cada animal para su análisis químico clínico en el Día 14, en el Día 7, en el Día 1 (6 horas después de una inyección del adyuvante ISCOMATRIX™), en el Día 2 (6 horas después de el anticuerpo anti-CD123) en el Día 9. El análisis químico clínico de estas muestras de suero se lleva a cabo usando un Analizador Químico Clínico CobasIntegra 400 plus (de Roche).

Unas adicionales muestras de suero que han sido recogidas a partir de cada animal al mismo tiempo que las muestras de sangre, se tratan (procesan) y luego se congelan (a -70°C), antes de realizar un adicional análisis de las PK y citocinas.

35 Se toman también a partir de cada animal unas biopsias por punción de la piel en el Día 14, el Día 4, el Día 16 y el Día 23 y se fijan en formalina para ulterior análisis.

Ha de entenderse que la descripción detallada y los Ejemplos del presente texto se incluyen solamente con las finalidades de ilustrar (ejemplificar) el presente invento, y no deberán entenderse de ninguna manera como una restricción en la amplia descripción del invento tal como se ha expuesto anteriormente.

REFERENCIAS

1. Wang, J.C. & Dick, J.E. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends Cell Biol* (2005).
- 5 2. Bonnet, D. & Dick, J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, **3**, 730-737 (1997).
3. Hope, KJ., Jin, L. & Dick, J.E. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat Immunol.* **5**, 738-743 (2004).
- 10 4. Lapidot, T., y colaboradores. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* **367**, 645-648 (1994).
- 15 5. Guan, Y. & Hogge, D.E. Proliferative status of primitive hematopoietic progenitors from patients with acute myelogenous leukemia (AML). *Leukemia* **14**, 2135-2141 (2000).
6. Guzmán, M.L., y colaboradores. Nuclear factor-kappaB is constitutively activated in primitive human acute myelogenous leukemia cells. *Blood* **98**, 2301-2307 (2001).
- 20 7. Lowenberg, B., Griffin, J.D. & Tallman, M.S. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 82-101 (2003).
8. van Rhenen, A., y colaboradores. High stem cell frequency in acute myeloid leukemia at diagnosis predicts high minimal residual disease and poor survival. *Clin Cancer Res* **11**, 6520-6527 (2005).
- 25 9. Morgan, M.A. & Reuter, C.W. Molecularly targeted therapies in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Ann Hematol* **85**, 139-163 (2006).
- 30 10. Tallman, M.S. New agents for the treatment of acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* **19**, 311-320 (2006).
- 11 Aribi, A., Ravandi, F. & Giles, F. Novel agents in acute myeloid leukemia. *Cancer J.* **12**, 77-91 (2006).
- 35 12. Abutalib, S.A. & Tallman, M.S. Monoclonal antibodies for the treatment of acute myeloid leukemia. *Curr Pharm Biotechnol.* **7**, 343-369 (2006).
13. Stone, R.M. Novel therapeutic agents in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol.* **35**, 163-166 (2007).
- 40 14. Krug, U., y colaboradores. New molecular therapy targets in acute myeloid leukemia. *Recent Results Cancer Res.* **176**, 243-262 (2007).
15. Miyajima, A., Mui, A.L., Ogorochi, T. & Sakamaki, K. Receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3, and interleukin-5. *Blood* **82**, 1960-1974 (1993).
- 45 16. Bagley, C.J., Woodcock, J.M., Stomski, F.C. & Lopez, A.F. The structural and functional basis of cytokine receptor activation: lessons from the common beta subunit of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3 (IL-3), and IL-5 receptors. *Blood* **89**, 1471-1482 (1997).
- 50 17. Muñoz, L., y colaboradores. Interleukin-3 receptor alpha chain (CD123) is widely expressed in hematologic malignancies. *Haematologica* **86**, 1261-1269 (2001).
18. Sperr, W.R., y colaboradores. Human leukaemic stem cells: a novel target of therapy. *Eur J Clin Invest.* **34** Suplemento 2, 31-40 (2004).
- 55 19. Graf, M., y colaboradores. Expression and prognostic value of hemopoietic cytokine receptors in acute myeloid leukemia (AML): implications for future therapeutical strategies. *Eur J Haematol.* **72**, 89-106 (2004).
20. Florian, S., y colaboradores. Detection of molecular targets on the surface of CD34+/CD38-stem cells in various myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma* **47**, 207-222 (2006).
- 60 21. Testa, U., y colaboradores. Elevated expression of IL-3Ralpha in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity, and poor prognosis. *Blood* **100**, 2980-2988 (2002).
- 65 22. Riccioni, R., y colaboradores. Immunophenotypic features of acute myeloid leukemias overexpressing the interleukin 3 receptor alpha chain. *Leuk Lymphoma* **45**, 1511-1517 (2004).

23. Yalcintepe, L., Frankel, A.E. & Hogge, D.E. Expression of interleukin-3 receptor subunits on defined subpopulations of acute myeloid leukemia blasts predicts the cytotoxicity of diphtheria toxin interleukin-3 fusion protein against malignant progenitors that engraft in immunodeficient mice. *Blood* **108**, 3530-3537 (2006).
- 5 24. Hauswirth, A.W., y colaboradores. Expression of the target receptor CD33 in CD34+/CD38-/CD 123+ AML stem cells. *Eur J Clin Invest.* **37**, 73-82 (2007).
- 10 25. Jordan, C.T., y colaboradores. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia* **14**, 1777-1784 (2000).
- 15 26. Budel, L.M., Touw, I.P., Delwel, R., Clark, S.C. & Lowenberg, B. Interleukin-3 and granulocyte-monocyte colony-stimulating factor receptors on human acute myelocytic leukemia cells and relationship to the proliferative response. *Blood* **74**, 565-571 (1989).
- 20 27. Salem, M., y colaboradores. Maturation of human acute myeloid leukaemia in vitro: the response to five recombinant haematopoietic factors in a serum-free system. *Br J Haematol.* **71**, 363-370 (1989).
- 25 28. Delwel, R., y colaboradores. Growth regulation of human acute myeloid leukemia: effects of five recombinant hematopoietic factors in a serum-free culture system. *Blood* **72**, 1944-1949 (1988).
- 30 29. Miyachi, J., y colaboradores. The effects of three recombinant growth factors, IL-3, GM-CSF, and G-CSF, on the blast cells of acute myeloblastic leukemia maintained in short-term suspension culture. *Blood* **70**, 657-663 (1987).
- 35 30. Pebusque, M.J., y colaboradores. Recombinant human IL-3 and G-CSF act synergistically in stimulating the growth of acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* **3**, 200-205 (1989).
31. Vellenga, E., Ostapovicz, D., O'Rourke, B. & Griffin, J.D. Effects of recombinant IL-3, GM-CSF, and G-CSF on proliferation of leukemic clonogenic cells in short-term and long-term cultures. *Leukemia* **1**, 584-589 (1987).
32. Testa, U., y colaboradores. Interleukin-3 receptor in acute leukemia. *Leukemia* **18**, 219-226 (2004).
33. Sun, Q., y colaboradores. Monoclonal antibody 7G3 recognizes the N-terminal domain of the human interleukin-3 (IL-3) receptor alpha-chain and functions as a specific IL-3 receptor antagonist. *Blood* **87**, 83-92 (1996).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y un complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso en el tratamiento de una condición de cáncer hematológico que está caracterizado por unas células que expresan el CD123 en un paciente, en donde el tratamiento comprende administrar al paciente (i) el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y (ii) el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido.
- 10 2. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente es un ser humano.
- 15 3. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la condición es una condición de cáncer pre-maligno o maligno que está caracterizada por unas células que expresan el CD123.
- 20 4. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, en donde la condición es una condición que está caracterizada por una superabundancia de células que expresan el CD123.
- 25 5. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en donde la condición de cáncer hematológico es una leucemia.
- 30 6. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la leucemia es una leucemia mielógena aguda (AML).
- 35 7. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, en donde el complejo inmunoestimulante comprende una saponina, colesterol y un fosfolípido que está seleccionado entre el grupo que consiste en fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina.
- 40 8. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo y el complejo inmunoestimulante se administran de manera simultánea o secuencial al paciente, ya sea en el mismo sitio o en diferentes sitios en el paciente.
- 45 9. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 8, en donde el complejo inmunoestimulante se administra al paciente dentro de un breve período de tiempo antes o después de la administración del anticuerpo o del fragmento de anticuerpo.
- 50 10. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, destinados a su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es:  
un anticuerpo monoclonal, o un fragmento del mismo que se fija a un antígeno y/o que comprende un dominio variable;  
un anticuerpo monoclonal quimérico, humanizado o humano o un fragmento del mismo;  
un anticuerpo monoclonal que comprende una región Fc modificada, o un fragmento del mismo,  
un anticuerpo monoclonal incitado contra el CD123 o una variante quimérica o humanizada del mismo;  
el anticuerpo anti-CD123 plenamente humano; y/o  
el anticuerpo anti-CD123 con una función efectora intensificada, o un fragmento del mismo.
- 50 11. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, destinados a su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se administra por vía subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

12. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se fija selectivamente al IL-3R $\alpha$  (CD123), y el complejo inmunoestimulante que comprende una saponina, un esteroles y un fosfolípido, destinados a su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 11, en donde el complejo inmunoestimulante se administra por vía subcutánea o intramuscular.

5

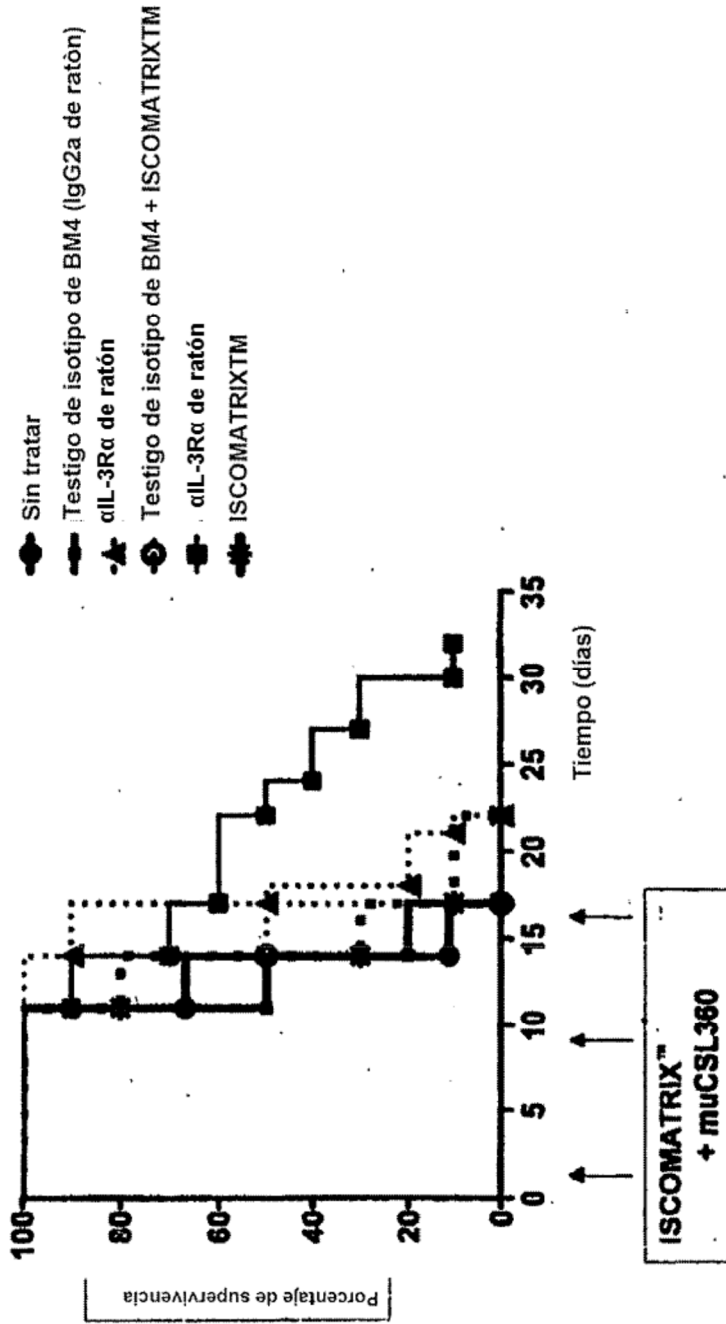


FIGURA 1

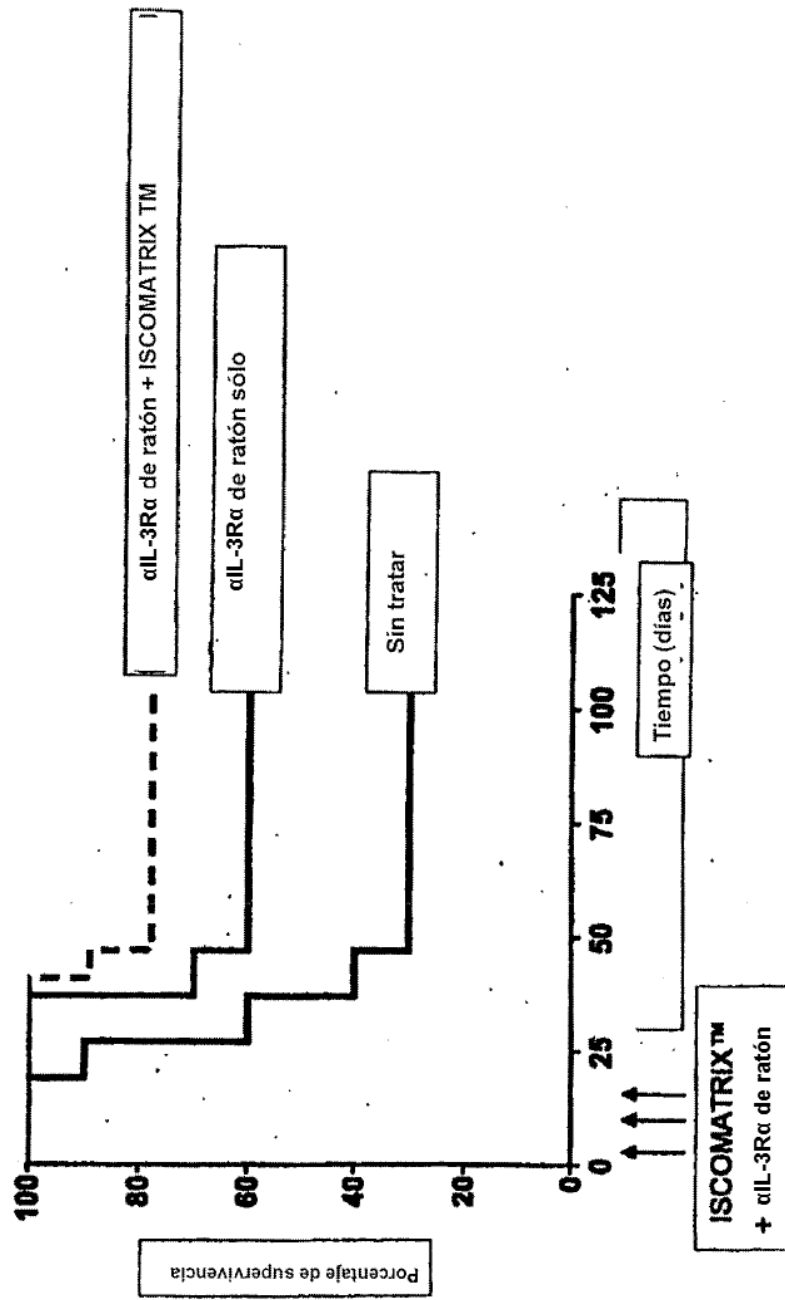


FIGURA 2

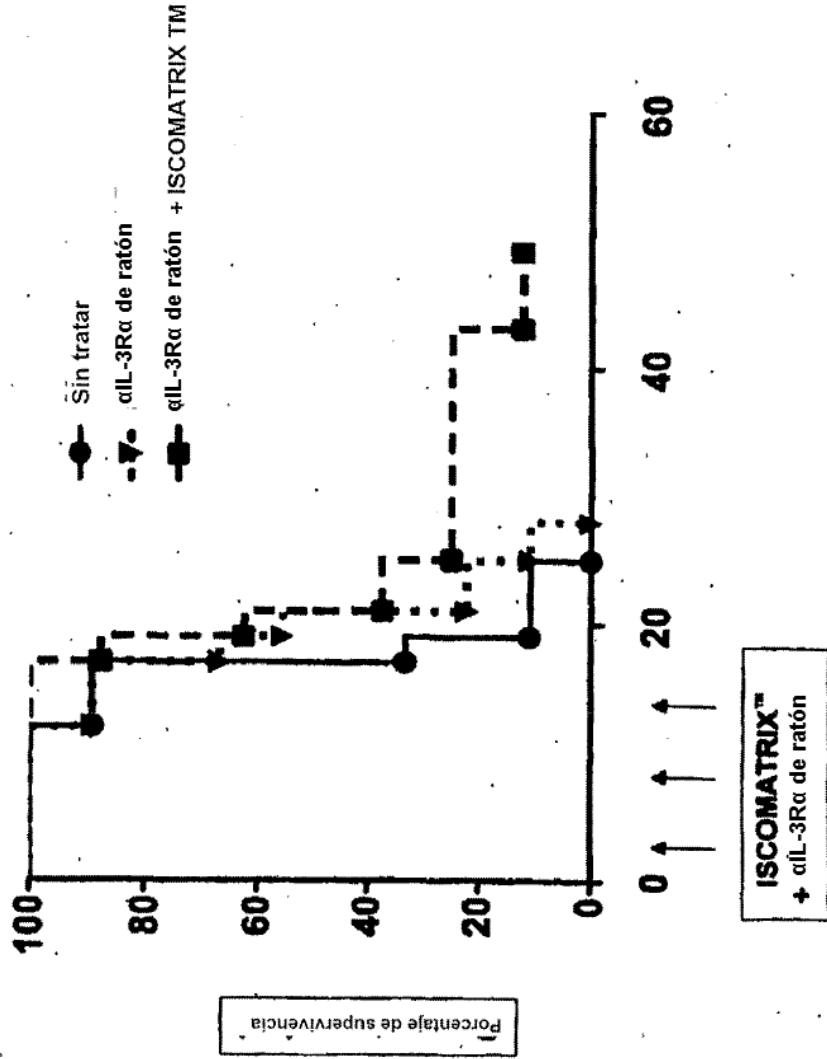


FIGURA 3



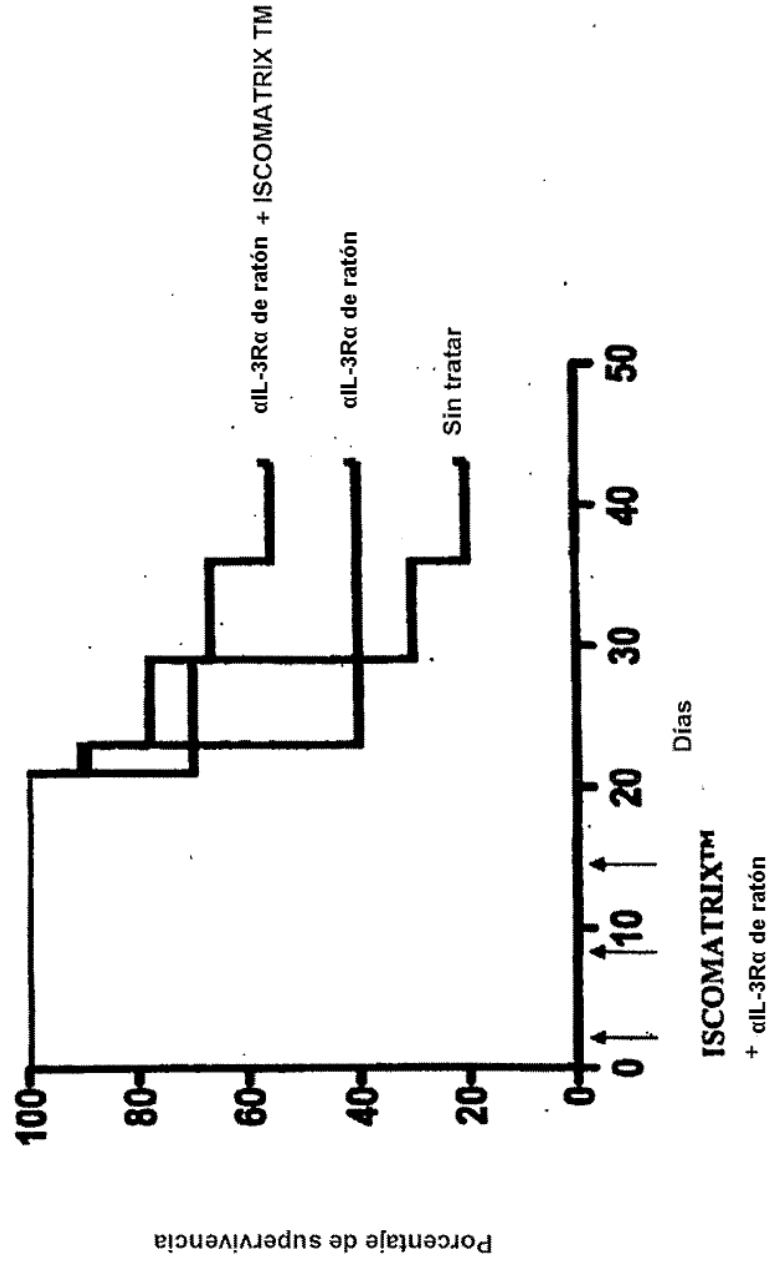


FIGURA 4