

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 342**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)		
<b>A61K 38/20</b>	(2006.01)		
<b>A61K 38/30</b>	(2006.01)		
<b>A61K 39/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 37/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 38/17</b>	(2006.01)		
<b>A61K 38/21</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2013** **E 21162077 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023** **EP 3912634**

54 Título: **Vacunas contra el cáncer dirigidas a células madre cancerosas**

30 Prioridad:

**16.05.2012 US 201261647615 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.04.2024**

73 Titular/es:

**STEMLINE THERAPEUTICS INC. (100.0%)**  
**750 Lexington Avenue, 11th Floor**  
**New York, NY 10022, US**

72 Inventor/es:

**CIRRITO, THOMAS, P.;**  
**BERGSTEIN, IVAN y**  
**BROOKS, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 967 342 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

Vacunas contra el cáncer dirigidas a células madre cancerosas

## 5 1. Introducción

La invención describe composiciones farmacéuticas para su uso en un método para tratar, prevenir o controlar el cáncer de cerebro en un sujeto, según las reivindicaciones. En el presente documento se proporcionan vacunas dirigidas a células madre cancerosas basadas en péptidos y métodos para tratar y vacunar contra el cáncer que comprende administrar a  
10 pacientes que lo necesiten las vacunas dirigidas a células madre cancerosas. En una realización preferida, la vacuna se administra al paciente con cáncer de cerebro. En el presente documento también se proporcionan regímenes de vacuna que incluyen dosis y programas de administración de la vacuna. En el presente documento también se proporcionan componentes de la vacuna dirigida a células madre cancerosas que se combinan o administran como un componente del régimen, tales como péptidos derivados de antígenos de cáncer, péptidos auxiliares, adyuvantes, emulsionantes y/o  
15 inmunostimulantes. También se proporcionan poblaciones de pacientes a las que se puede administrar la vacuna contra el cáncer. Las vacunas dirigidas a las células madre cancerosas en las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se dirigen a las células madre tumorales (las células madre no cancerosas del tumor).

## 20 2. Antecedentes

El cáncer es una de las enfermedades más importantes. El informe Cancer Facts and Figures, 2003, de la Sociedad Americana del Cáncer, predice que más de 1,3 millones de estadounidenses recibirán un diagnóstico de cáncer este año. En Estados Unidos, el cáncer ocupa el segundo lugar en mortalidad, después de las cardiopatías, y es responsable de una de cada cuatro muertes. En 2002, los Institutos Nacionales de Salud calcularon que los costes totales del cáncer ascendían a 171.600 millones de dólares, de los cuales 61.000 millones de dólares correspondían a gastos directos. Se prevé que la incidencia del cáncer aumente a medida que envejezca la población estadounidense, lo que incrementará aún más el impacto de esta enfermedad. Los regímenes actuales de tratamiento del cáncer, establecidos en las décadas de 1970 y 1980, no han cambiado drásticamente. Estos tratamientos, que incluyen quimioterapia, radioterapia y otras realizaciones, como las nuevas terapias dirigidas, han demostrado una supervivencia global limitada cuando se utilizan en la mayoría de los cánceres comunes en estadio avanzado, ya que, entre otras cosas, estas terapias se dirigen principalmente a la masa tumoral en lugar de a las células madre cancerosas.

Más específicamente, hasta la fecha el diagnóstico y las terapias convencionales contra el cáncer han intentado detectar y erradicar selectivamente las células neoplásicas que en su mayoría son de crecimiento rápido (es decir, las células que forman el grueso del tumor). A menudo, los regímenes oncológicos estándar se han diseñado en gran medida para administrar la dosis más alta de irradiación o de un agente quimioterapéutico sin toxicidad indebida, es decir, a menudo denominada "dosis máxima tolerada" (DMT) o "nivel sin efecto adverso observado" (NOAEL). Muchas quimioterapias convencionales contra el cáncer (por ejemplo, agentes alquilantes como la ciclofosfamida, antimetabolitos como el 5-fluorouracilo, alcaloides vegetales como la vincristina) y terapias convencionales de irradiación ejercen sus efectos tóxicos sobre las células cancerosas en gran medida interfiriendo con los mecanismos celulares implicados en el crecimiento celular y la replicación del ADN. Los protocolos de quimioterapia también implican a menudo la administración de una combinación de agentes quimioterapéuticos en un intento de aumentar la eficacia del tratamiento. A pesar de la disponibilidad de una gran variedad de agentes quimioterapéuticos, estas terapias tienen muchos inconvenientes (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, "Principles Of Cancer Patients Management" en Scientific American Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., cap. 12, sect. X). Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos son notoriamente tóxicos debido a efectos secundarios no específicos en células de crecimiento rápido ya sean normales o malignas; por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos provocan efectos secundarios importantes, y a menudo peligrosos, como depresión de la médula ósea, inmunosupresión, molestias gastrointestinales, etc.

Las células madre cancerosas constituyen una subpoblación única (a menudo entre el 0,1 y el 10 % aproximadamente) de un tumor que, en relación con el 90 % restante del tumor (es decir, el grueso del tumor), son más tumorigénicas, de crecimiento relativamente más lento o quiescentes y, a menudo, relativamente más quimiorresistentes que el grueso del tumor. Dado que las terapias y los regímenes convencionales se han diseñado, en gran medida, para atacar a las células de proliferación rápida (es decir, las células cancerosas que componen la masa tumoral), las células madre cancerosas, que suelen ser de crecimiento lento, pueden ser relativamente más resistentes a las terapias y los regímenes convencionales que la masa tumoral de crecimiento más rápido. Las células madre cancerosas pueden expresar otras características que las hacen relativamente quimiorresistentes, tales como resistencia a múltiples fármacos y vías antiapoptóticas. Los mencionados anteriormente constituirían una razón clave para el fracaso de los regímenes de tratamiento oncológico estándar para asegurar un beneficio a largo plazo en la mayoría de los pacientes con cánceres de estadio avanzado-es decir, la incapacidad de dirigir y erradicar adecuadamente las células madre cancerosas. En algunos casos, una célula o células madre cancerosas son la célula fundadora de un tumor (es decir, es el progenitor de las células cancerosas que comprenden la masa tumoral).

Las células madre cancerosas se han identificado en una gran variedad de tipos de cáncer. Por ejemplo, Bonnet y col., usando citometría de flujo fueron capaces de aislar las células de leucemia que portan el fenotipo específico CD34+ CD

38-, y posteriormente demuestran que es estas células (que comprende <1 % de una leucemia dada), a diferencia del 99 % restante del volumen de la leucemia, que son capaces de recapitular la leucemia a partir de la cual se derivó cuando se transfirieron a ratones inmunodeficientes. Véase, por ejemplo, "Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell", *Nat Med* 3:730-737 (1997). Es decir, estas células madre cancerosas se encontraron en <1 de cada 10.000 células leucémicas y, sin embargo, esta población de baja frecuencia fue capaz de iniciar y transferir en serie una leucemia humana a ratones con inmunodeficiencia combinada grave/diabéticos no obesos (NOD/SCID) con el mismo fenotipo histológico que en el tumor original.

El cáncer cerebral es un tipo de tumor atractivo para atacar las células madre cancerosas con inmunoterapia. Kondo y col. aislaron una pequeña población de células de una línea celular de glioma C6, que se identificó como la población de células madre del cáncer en virtud de su capacidad de autorrenovación y recapitulación de gliomas en ratones inmunodeficientes. Véase Kondo y col., "Persistence of a small population of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:781-786 (2004). En este estudio, Kondo y col. determinaron que las líneas celulares cancerosas contienen una población de células madre cancerosas que confieren a la línea la capacidad de injertar a ratones inmunodeficientes. Singh y col. identificaron células madre tumorales cerebrales. Cuando se aíslan y se trasplantan a ratones desnudos, las células madre cancerosas CD133+, a diferencia de las células madre tumorales CD133-, forman tumores que pueden trasplantarse en serie. Véase Singh y col., "Identification of human brain tumor initiating cells", *Nature* 432:396-401 (2004); Singh y col., "Cancer stem cells in nervous system tumors", *Oncogene* 23:7267-7273 (2004); Singh y col., "Identification of a cancer stem cell in human brain tumors," *Cancer Res.* 63:5821-5828 (2003).

La inmunoterapia es un nuevo enfoque prometedor en el tratamiento del cáncer, que servirá para activar el sistema inmunitario con el fin de atacar y destruir las células tumorales con menos toxicidad que los tratamientos oncológicos estándar, y proporcionar respuestas duraderas y una supervivencia prolongada mediante la inmunovigilancia de los tumores a través de células T de memoria. Se ha demostrado la eficacia de las inmunizaciones periféricas con células autólogas o células dendríticas (CD) pulsadas con péptidos sintéticos para epítomos de células T específicos de antígenos tumorales. Estos enfoques específicos de antígenos pueden ser eficaces porque la presentación de epítomos inmunogénicos de células T y la estimulación de precursores de células T específicos de antígenos pueden tener lugar de manera eficiente con el uso de antígenos-péptidos específicos. El sistema inmunitario tiene el potencial único de movilizar respuestas altamente específicas frente a antígenos proteicos. Para este fin, las vacunas contra el cáncer están diseñadas para estimular el sistema inmunitario para reconocer y atacar específicamente los antígenos expresados por las células cancerosas. Las células del sistema inmunitario que proporcionan esta protección dirigida se denominan linfocitos. En particular, las células T citotóxicas (también llamadas células T CD4+) tienen la capacidad de destruir específicamente las células cancerosas que expresan el antígeno de cáncer reconocido por estas células inmunitarias.

Las vacunas contra el cáncer están diseñadas para activar las células T citotóxicas y dirigir las para reconocer y atacar las células cancerosas. Las vacunas contra el cáncer, que pueden estar compuestas por lisado tumoral, un solo epítipo o múltiples epítomos, pueden administrarse a un paciente de varias formas, incluyendo a través de 1) Dacas autólogas recolectadas que se exponen a péptidos antigénicos ex vivo vivo y luego se reintrodujo en el paciente (por ejemplo, mediante inyección intranasal), o 2) la inyección directa de los péptidos antigénicos en un paciente (por ejemplo, por vía subcutánea).

GM-CSF mejora la respuesta inmunitaria a los antígenos tumorales a través de una variedad de mecanismos. El GM-CSF aumenta la actividad citotóxica de las células T CD8+ (véase, por ejemplo, Tarr, *Med Oncol*, 1996). El GM-CSF también induce la migración y maduración de células presentadoras de antígeno, incluyendo células dendríticas (DC), que son críticas para la activación de células T citotóxicas. El GM-CSF también polariza la respuesta inmunitaria hacia el fenotipo Th1, que es óptimo para una respuesta antitumoral robusta.

Se sabe que IL-13R $\alpha$ 2 se expresa en un amplio espectro de tipos de cáncer, pero no en tejidos normales (Debinski y col., 2000). La IL-13R $\alpha$ 2 se expresa en el cáncer de cerebro, mesotelioma, esófago, enfermedad de Hodgkin, próstata, mama y colon (Debinski y Gibo, *Mol Med*, 2000; Wykosky y col. *Mol puede Res* 2005; Wykosky y col. *Clin Can Res* 2003; Wykosky y col. *Mol Can Res* 2007). Recientemente se identificó un epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos por HLA (antígeno leucocitario humano) derivado del receptor (R)  $\alpha$ 2 de interleucina (IL)-13 (Okano y col., 2002), haciendo así el epítipo identificado (IL-13R $\alpha$ 2<sub>345-353</sub>) un componente atractivo de vacunas basadas en péptidos para gliomas. Mediante la generación de líneas de CTL únicas mediante la estimulación de células CD8+ con el péptido IL-13R $\alpha$ 2<sub>345-353</sub>, se demostró que las células de glioma positivas para IL-13R $\alpha$ 2, positivas para HLA-A2 se lisaron eficientemente de una manera específica de antígeno.

Eguchi y col. (2006) identificaron un péptido mutante de IL-13R $\alpha$ 2<sub>345-353</sub>, con dos sustituciones de aminoácidos que aumentaron la afinidad por HLA-A2 y produjo una respuesta de células T más robusta (es decir, fue más inmunogénica) que el péptido de tipo natural. Para crear este péptido, Okano y col. Sustituyeron el aminoácido en la posición 1 con alanina, y el aminoácido en la posición 9 con valina. El péptido mutante resultante se denomina IL-13R $\alpha$ 2<sub>345-353:1 A9V</sub>. Las células T estimuladas con el péptido mutante fueron más efectivas para matar células de glioma que las células T estimuladas con el tipo natural. Como tal, el péptido mutante es un componente atractivo de una vacuna contra el cáncer cerebral.

EphA2 es un miembro de la familia Eph de tirosina cinasas receptoras, que comprende dos clases principales (EphA2 y EphB), que se distinguen por sus especificidades para ligandos (efrina-A y efrina-B, respectivamente). EphA2 se sobreexpresa con frecuencia y a menudo se desregula funcionalmente en cánceres avanzados, así como

lesiones metastásicas (Kpulgada y col., 2003). Debido a la naturaleza agresiva e invasiva de los gliomas malignos, EphA2 podría expresarse en esta entidad tumoral y podría ser una diana potencial para las vacunas de glioma. EphA2 también se expresa en cánceres de cerebro, mama, próstata, pulmón y colon (Debinski y Gibo, Mol Med, 2000; Wykosky y col. Mol puede Res 2005; Wykosky y col. Clin Can Res 2003; Wykosky y col. Mol Can Res 2007). Se han identificado inmunopéptidos de células T en EphA2 y se caracterizan como dianas potenciales y marcadores sustitutos para otras formas de inmunoterapia contra el cáncer (Alsta y col., 2003, y Tatsumi y col., 2003).

La survivina es una proteína inhibidora de la apoptosis que se sobreexpresa en la mayoría de los cánceres humanos, y la inhibición de su función da como resultado una mayor apoptosis (véase, por ejemplo, Blanc-Brude y col., Nat. Med., 8: 987-994, 2002). La expresión de survivina se ha demostrado en cánceres de pulmón, esófago, mama, páncreas, ovario, melanoma, colorrectal, hepatocelular, gástrico y de vejiga, así como en una variedad de neoplasias hematológicas que incluyen leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda (LLA). (Li y col. Can Res 1999; Grabowski y col. Br J Can 2003; Tanaka y col. Clin Can Res 2000; Nasu y col. Anticancer Res 2002; Satoh y col. Cancer 2001; Sarella y col. Br J Can 2002; Cohen y col. Mod path 2003; Naor y col. Am J Dermatopath 2008; Sarella y col. Gut 2000; Ikeguchi y col. Diagn Mol Pathol 2002; Ito y col. Hepatopathology 2000; Yu y col. Br J Can 2002; Lu y col. Cancer Res 1998; Lehner y col. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2002; Mori y col. Int J Hematol 2002). Este patrón de expresión hace que la survivina sea una diana atractiva de vacuna contra el cáncer. También se ha demostrado que la survivina se expresa en células madre cancerosas en una variedad de cánceres, que incluyen glioblastoma, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de colon (Liu y col. Molecular Cancer 5(67):2006; Nishizawa y col. Cancer Res 2012; Liao y col. Cancer Res 70(18): 2010. En un estudio separado, Andersen y col. (Cancer Research 61:20 01) identificaron una serie de epítomos de células T de survivina que fueron reconocidas por las células T periféricas de pacientes con cáncer. Además, Andersen y col. identificaron análogos de estos péptidos haciendo sustituciones en los aminoácidos de los péptidos, que eran más inmunogénicos que los péptidos de tipo salvaje y las células T activadas que eran citotóxicas para las células cancerosas. Además, Bernatchez y col. (Vaccine 29(16): 2011) identificaron péptidos análogos de survivina adicionales que también eran inmunogénicos (que incluyen Id. de sec. n.º: 9 presentados en el presente documento) y capaces de activar las células T que eran citotóxicas para las células cancerosas.

Las vacunas dirigidas a células madre cancerosas en las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se dirigen a las células a granel tumoral (las células madre no cancerosas del tumor) porque pueden contener péptidos de antígenos asociados a tumores que son expresados tanto por las células madre cancerosas como por las células a granel tumoral. Por tanto, como se usa en el presente documento, el término “vacuna dirigida a células madre cancerosas” y “vacuna contra el cáncer” se usan indistintamente.

### 3. Resumen

La presente invención describe composiciones farmacéuticas para su uso en un método para tratar, prevenir o controlar el cáncer de cerebro en un sujeto, según las reivindicaciones. En el presente documento se proporcionan vacunas contra el cáncer dirigidas a células madre cancerosas y los componentes, dosificaciones, vías de administración, programas y regímenes, así como las poblaciones de pacientes a las que pueden administrarse. En el presente documento se incluyen los componentes que comprenden la vacuna son antígenos asociados a tumores y antígenos asociados a células madre cancerosas, y péptidos derivados de estos antígenos, así como agentes inmunomoduladores (también conocidos como adyuvantes) y emulsionantes, y las combinaciones de estos componentes, a administrar.

La presente invención es una vacuna de epítipo múltiple en la que los epítomos se derivan de antígenos tumorales. Los péptidos de epítipo se inyectan por vía subcutánea (por ejemplo) y entran en los ganglios linfáticos periféricos de drenaje (por ejemplo, los nodos maxilar o inguinal). Luego se “muestran” los péptidos en su superficie celular, mediante un proceso llamado presentación de antígeno. Las células T citotóxicas interactúan sistemáticamente con Daces en el ganglio linfático, y se activan al unirse a Daces que “presentan” los péptidos. Este proceso da como resultado la activación y expansión de las células T citotóxicas específicas de antígeno, y también “brazos” los linfocitos T de manera que tienen la capacidad de destruir las células cancerosas. Los compuestos adicionales, denominados inmunoadyuvantes, pueden administrarse en combinación con vacunas contra el cáncer para mejorar el entorno de la inmunidad. El GM-CSF es uno de tales agentes inmunomoduladores que se ha demostrado que es eficaz cuando se usa con vacunas contra el cáncer. Imiquimod es otro agente inmunomodulador de este tipo que se ha demostrado que es eficaz cuando se usa con vacunas contra el cáncer.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un péptido derivado de IL-13Rα2, que sirve como epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringido a HLA-A2. El péptido IL-13Rα2 puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en una variante mutante de sustitución de WLPFGFII, I (Id. de sec. n.º: 1), en donde al menos uno de los residuos de aminoácidos puede sustituirse por un aminoácido distinto del residuo indicado. Además, el péptido IL-13Rα2 puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en cualquiera de las siguientes secuencias: WLPFGFII,V (Id. de sec. n.º: 2), ALPFGFII,V (Id. de sec. n.º: 3) o ELPFGFII,V (Id. de sec. n.º: 4). En una realización preferida, la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas incluye el péptido correspondiente a Id. de sec. n.º: 4. En un aspecto, en el presente documento se proporcionan péptidos derivados de la survivina, que sirven como epítomos de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos a HLA-A2. Los péptidos de survivina pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en una variante mutante de sustitución de LTLGEFLKL (Id. de sec. n.º: 6) o un mutante de sustitución de ELTLGEFLKL (Id. de sec. n.º: 8), en donde al menos uno de los residuos de aminoácidos puede sustituirse por un aminoácido distinto del residuo

indicado. Además, el péptido de survivina puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en cualquiera de las siguientes secuencias: LMLGEFLKL (Id. de sec. n.º: 7), ELMLGEFLKL (Id. de sec. n.º: 9). Una vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas puede incluir el péptido correspondiente a Id. de sec. n.º: 7. Sin embargo, en las composiciones farmacéuticas de la invención, la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas incluye el péptido correspondiente a Id. de sec. n.º: 9. En una realización no a modo de ejemplo de la invención, la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas incluye tanto los péptidos correspondientes a Id. de sec. n.º: 7 e Id. de sec. n.º: 9.

En el presente documento se proporciona además un uso de cualquiera de los péptidos IL-13R $\alpha$ 2 anteriores como una vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas. Además, se describe un método para vacunar a un paciente contra el cáncer, donde el péptido se introduce en un paciente en condiciones suficientes para que el paciente desarrolle una respuesta de CTL. Además, en el presente documento se proporciona un uso de un péptido EphA2 que tiene la secuencia TLADFDPRV (Id. de sec. n.º: 5) o una composición que comprende dicho péptido y un portador fisiológicamente aceptable, como una vacuna para el glioma. En el presente documento se proporciona además un método para vacunar a un paciente contra glioma, en donde un péptido EphA2 que tiene la secuencia TLADFDPRV (Id. de sec. n.º: 5) o una composición que comprende dicho péptido y un portador fisiológicamente aceptable, se introduce en un paciente en condiciones suficientes para que el paciente desarrolle una respuesta CTL.

En otro aspecto, se presentan en el presente documento vacunas contra el cáncer que comprenden un péptido IL-13R $\alpha$ 2 y uno, dos, tres o más péptidos asociados al cáncer adicionales. En determinadas realizaciones, las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento se administran simultáneamente con uno o más epítomos de células T auxiliares y/o uno o más agentes inmunomoduladores. Según tales realizaciones, el uno o más epítomos de células T auxiliares y/o uno o más agentes inmunomoduladores pueden administrarse como parte de la vacuna (por ejemplo, en solución con el péptido IL-13R $\alpha$ 2 y el uno, dos, tres o más péptidos asociados a cáncer de cerebro adicionales) o separarse de la vacuna (es decir, los epítomos de células T auxiliares y/o modificadores de la respuesta inmunitaria pueden administrarse como una formulación que no es parte de la formulación de vacuna). En algunas realizaciones, las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento se administran como vacunas libres de células. En otra realización, la vacuna contra el cáncer se administra con un adyuvante. En otra realización, la vacuna contra el cáncer se administra con un agente inmunomodulador. En una realización preferida, la vacuna contra el cáncer se administra en combinación con péptidos adicionales. En las composiciones farmacéuticas de la invención, los péptidos que comprenden la vacuna contra el cáncer se administran con un emulsionante de Montanide ISA 51. En otra realización, los péptidos que comprenden la vacuna contra el cáncer se administran como una emulsión en Montanide ISA 51, como un componente de un régimen que incluye inyecciones con uno o dos agentes inmunomoduladores. (Montanide ISA 51 es un emulsionante que también se sabe que funciona en ciertos casos como adyuvante) En otras realizaciones, las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento se administran como vacunas de células dendríticas.

Una vacuna contra el cáncer puede comprender un péptido IL-13R $\alpha$ 2, un péptido EphA2 y al menos un péptido de survivina. Una vacuna contra el cáncer que comprende el péptido IL-13R $\alpha$ 2 correspondiente a cualquiera de las Id. de sec. n.º: 1-4, el péptido EphA2 correspondiente a Id. de sec. n.º: 5 y el péptido de survivina correspondiente a cualquiera de las Id. de sec. n.º: 6-9 se describe. También se describe una vacuna contra el cáncer que comprende el péptido IL-13R $\alpha$ 2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 3, el péptido EphA2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 5, y uno o ambos péptidos de survivina correspondientes a la Id. de sec. n.º: 7 y la Id. de sec. n.º: 9. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se administra simultáneamente con uno o más epítomos de células T auxiliares. En las composiciones farmacéuticas de la invención, la vacuna contra el cáncer se administra simultáneamente con un epítomo de células T auxiliares, en donde el epítomo de células T auxiliares se deriva del toxoide tetánico. En una realización específica, la vacuna contra el cáncer comprende el péptido toxoide tetánico correspondiente a la secuencia Aqyikanskavideel (Id. de sec. n.º: 10). En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se administra simultáneamente con uno o más modificadores de la respuesta inmunitaria. Uno de los modificadores de la respuesta inmunitaria puede ser un agonista de TLR3. En otra realización específica, el modificador de la respuesta inmunitaria es imiquimod. En otra realización específica, uno de los modificadores de la respuesta inmunitaria es GM-CSF. En otra realización específica, el régimen de vacuna contra el cáncer comprende tanto imiquimod como GM-CSF. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna libre de células. En otras realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de células dendríticas.

Una vacuna contra el cáncer puede comprender un péptido IL-13R $\alpha$ 2, un péptido EphA2 y al menos un péptido de survivina. Una vacuna contra el cáncer puede comprender dos péptidos de survivina. Una vacuna contra el cáncer puede comprender el péptido IL-13R $\alpha$ 2 correspondiente a cualquiera de las Id. de sec. n.º: 1-4, el péptido EphA2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 5, al menos un péptido de survivina correspondiente a las Id. de sec. n.º: 6-9. Una vacuna contra el cáncer puede comprender el péptido IL-13R $\alpha$ 2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 3, el péptido EphA2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 5, uno o ambos péptidos de survivina correspondientes a la Id. de sec. n.º: 7 y la Id. de sec. n.º: 9. La vacuna contra el cáncer puede administrarse simultáneamente con uno o más epítomos de células T auxiliares. En una realización específica, la vacuna contra el cáncer se administra simultáneamente con un epítomo de células T auxiliares, en donde el epítomo de células T auxiliares es el toxoide tetánico correspondiente a la Id. de sec. n.º: 10. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se administra simultáneamente con uno o más modificadores de la respuesta inmunitaria. En una realización específica, los péptidos que comprenden la vacuna contra el cáncer se administran al paciente como una emulsión mezclando con un emulsionante. En las composiciones farmacéuticas de la

invención, el emulsionante es Montanide ISA-51. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna libre de células. En otras realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de células dendríticas.

En una realización preferida, el agente inmunomodulador es el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, también conocido como GM-CSF (Leukine®; sargramostim; molgramostim; Leucomax®). GM-CSF mejora la respuesta inmunitaria a los antígenos tumorales a través de una variedad de mecanismos. El GM-CSF aumenta la actividad citotóxica de las células T CD8+ [Tarr, Med Oncol, 1996]. El GM-CSF también induce la migración y maduración de células presentadoras de antígeno, incluyendo células dendríticas (DC), que son críticas para la activación de células T citotóxicas. El GM-CSF también polariza la respuesta inmunitaria hacia el fenotipo Th1, que es óptimo para una respuesta antitumoral robusta. En otra realización preferida, GM-CSF se administra por vía subcutánea a una dosis de 125 µg por inyección. En otra realización preferida, GM-CSF se administra por vía subcutánea a una dosis de 100 µg por inyección. En otra realización preferida, el GM-CSF se administra muy cerca de la inyección de péptido. En otra realización preferida, GM-CSF se administra dentro de 3 centímetros de la inyección de péptido. En otra realización preferida, se administra la inyección de péptido, y en 15 minutos se administra la inyección de GM-CSF. En una realización preferida, las inyecciones se administran cada 3 semanas.

En una realización preferida, la emulsión peptídica consiste en una mezcla de una solución acuosa (800 aceite) que contiene tres péptidos restringidos a HLA-A2 (600 µg cada una de EphA2 (Id. de sec. n.º: 5), IL-13Rα2 (Id. de sec. n.º: 3), y uno o ambos péptidos de survivina (Id. de sec. n.º: 7 e Id. de sec. n.º: 9) y 800 aceite que contiene 400 µg del péptido de células T auxiliares, Id. de sec. n.º: 10) mezclado en una relación 1: 1 (volumen/volumen) con el emulsionante, Montanide ISA-51. La emulsión final tendrá un volumen total de 1,6 ml. El volumen total que se administrará al paciente es 800 aceite. En esta realización preferida, se administran 300 µg de cada péptido derivado del antígeno tumoral y 200 µg del péptido toxoide tetánico en cada inyección subcutánea.

En una realización preferida, el régimen de vacuna contra el cáncer dirigido a células madre cancerosas consiste en la emulsión suministrada por vía subcutánea y, una inyección subcutánea separada de GM-CSF (denominado en el presente documento colectivamente como “inyecciones subcutáneas”). En otra realización preferida, el régimen de vacuna contra el cáncer dirigido a células madre cancerosas consiste en la emulsión administrada por vía subcutánea y, una inyección subcutánea separada de GM-CSF, y también comprende la administración tópica de imiquimod tanto sobre el sitio de la inyección de la emulsión como en el sitio de la inyección de GM-CSF. En una realización preferida, el imiquimod tópico se administra el mismo día que las inyecciones subcutáneas. En otra realización preferida, el imiquimod tópico se administra el mismo día que las inyecciones subcutáneas, y se administra nuevamente 72 horas después de las inyecciones subcutáneas. En una realización preferida, la cantidad de imiquimod que se aplica por vía tópica sobre los sitios de las inyecciones subcutáneas es

#### 4. Definiciones

Como se usa en el presente documento, los términos “aproximadamente” o “sobre” cuando se usan junto con un número se refieren a cualquier número dentro de 1, 5 o 10 % del número referenciado.

Como se usa en el presente documento, el término “agente” se refiere a cualquier molécula, compuesto y/o sustancia que se puede usar en o en combinación con vacunas contra el cáncer de cerebro basadas en péptidos o2 de interleucina-13 descritas en el presente documento. El término agente incluye, sin limitación, proteínas, inmunoglobulinas (*por ejemplo*, Ig descriptas en el presente documento. El término agente incluye, sin limitación, proteínas, inmunoglobulinas (*por ejemplo*, Ig multispecificas, Ig de cadena sencilla, fragmentos de Ig, anticuerpos policlonales y sus fragmentos, anticuerpos monoclonales y sus fragmentos) (*por ejemplo*, receptores peptídicos, selectinas), proteínas de unión, productos biológicos, agentes quimioespecíficos, agentes quimiotóxicos, agentes antiangiogénicos y fármacos de moléculas pequeñas.

Como se usa en el presente documento, el término “identidad de secuencia de aminoácidos” se refiere al grado de identidad o similitud entre un par de secuencias de aminoácidos alineadas, generalmente expresada como un porcentaje. Como se usa en el presente documento, los términos “porcentaje de identidad”, “porcentaje idéntico”, “% de identidad” y “% idéntico” con respecto a la secuencia de aminoácidos se refieren al porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos (es decir, los residuos de aminoácidos en una posición dada en la alineación son el mismo residuo) al residuo de aminoácido correspondiente en el péptido después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el porcentaje máximo de homología de secuencia. Como se usa en el presente documento, los términos “porcentaje de similitud”, “porcentaje de similares”, “% de similitud” y “% similar” con respecto a la secuencia de aminoácidos se refieren al porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidata que son similares (es decir, la sustitución de aminoácidos en una posición dada en la alineación es una sustitución conservadora, como se discute a continuación), al residuo de aminoácido correspondiente en el péptido después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el porcentaje máximo de homología de secuencia. La homología de secuencia, incluyendo porcentajes de identidad de secuencia y similitud, se determina usando técnicas de alineación de secuencia bien conocidas en la técnica, incluyendo algoritmos informáticos diseñados para este propósito, usando los parámetros por defecto de dichos algoritmos informáticos o los paquetes de software que los contienen.

Como se usa en el presente documento, el término “sustitución conservadora” se refiere al reemplazo de un aminoácido de una clase con otro aminoácido de la misma clase. En realizaciones particulares, una sustitución conservadora no altera la estructura o función, o ambos, de un péptido. Las clases de aminoácidos con fines de

sustitución conservadora incluyen hidrófoba (Met, Ala, Val, Leu, Ile), hidrofílica neutra (Cys, Ser, Thr), ácido (Asp, Glu), básico (Asn, Gln, His, Lys, Arg), disruptores de conformación (Gly, Pro) y aromáticos (Trp, Tyr, Phe).

Como se usa en el presente documento, “imiquimod” se refiere a un agente inmunomodulador (también conocido como adyuvante) que se une al receptor 7 de tipo toll (TLR7). Imiquimod también se conoce por los nombres comerciales Aldara®, Zcicara® y Beselna®.

Como se usa en el presente documento, “GM-CSF” se refiere al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, que se denomina en el presente documento indistintamente como adyuvante y como agente inmunomodulador. Nombres manos y genéricos para GM-CSF incluyen Leukine®, sargramostim, mogramostim y Leucomax®.

Como se usa en el presente documento, el término “péptido” se refiere a un polímero de aminoácidos unidos por enlaces amida como es conocido por los expertos en la técnica. En una realización preferida, el péptido se une a HLA-A2 y tiene 9 aminoácidos de longitud. En otra realización preferida, el péptido se une a HLA-A2 y tiene 10 aminoácidos de longitud. En otra realización preferida, el péptido se une a al menos una molécula MHC de clase II y tiene 16 aminoácidos de longitud. Como se usa en el presente documento, el término puede referirse a una cadena peptídica única unida por enlaces amida covalentes. El término también puede referirse a múltiples cadenas peptídicas asociadas por interacciones no covalentes tales como contactos iónicos, enlaces de hidrógeno, contactos de Van der Waals y contactos hidrófobos. Los expertos en la técnica reconocerán que el término incluye péptidos que se han modificado, por ejemplo, mediante procesamiento postraducciona tal como escisión del péptido señal, formación de enlaces disulfuro, glicosilación (*por ejemplo*, N-glicosilación ligada), escisión de proteasa y modificación de lípidos (*por ejemplo*, S-palmitoilación).

Como se usa en el presente documento, los términos “purificado” y “aislado” cuando se usan en el contexto de un péptido que se obtiene de una fuente natural, *por ejemplo*, las células se refieren a un péptido que está sustancialmente libre de materiales contaminantes de la fuente natural, *por ejemplo*, partículas de suciedad, minerales, productos químicos del medio ambiente y/o materiales celulares de la fuente natural, tales como, pero sin limitación, restos celulares, materiales de pared celular, membranas, orgánulos, la mayor parte de los ácidos nucleicos, carbohidratos, proteínas y/o lípidos presentes en las células. Por lo tanto, un péptido que se aísla incluye preparaciones de un polipéptido que tiene menos de aproximadamente 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, 2 % o 1 % (en peso seco) de materiales celulares y/o materiales contaminantes. Como se usa en el presente documento, los términos “purificado” y “aislado” cuando se usan en el contexto de un péptido que se sintetiza químicamente se refiere a un péptido que está sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos que están implicados en las síntesis del polipéptido.

Como se usa en el presente documento, el término “ácido nucleico” pretende incluir moléculas de ADN (*por ejemplo*, ADNc o ADN genómico) y moléculas de ARN (*por ejemplo*, ARNm) y análogos del ADN o ARN generado usando análogos de nucleótidos. El ácido nucleico puede ser monocatenario o bicatenario.

Como se usa en el presente documento, la expresión “vacuna profiláctica” se refiere a una vacuna descrita en el presente documento que se usa con el fin de prevenir el cáncer.

Como se usa en el presente documento, el término “régimen profilácticamente eficaz” se refiere a un régimen eficaz para la dosificación, el tiempo, la frecuencia y la duración de la administración de una o más terapias para la prevención del cáncer de cerebro o un síntoma del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término “vacuna terapéutica” se refiere a una vacuna descrita en el presente documento que se usa con el fin de tratar y/o controlar el cáncer de cerebro.

Como se usa en el presente documento, el término “régimen terapéuticamente eficaz” se refiere a un régimen de dosificación, tiempo, frecuencia y duración de la administración de una o más terapias para el tratamiento y/o manejo del cáncer de cerebro o un síntoma del mismo.

Como se usa en el presente documento, los términos “sujeto” o “paciente” se usan indistintamente para referirse a un animal (*por ejemplo*, aves, reptiles y mamíferos). Un sujeto puede ser un ave. Un sujeto también puede ser un mamífero que incluye un no primate (*por ejemplo*, un camello, burro, zebra, vaca, cerdo, caballo, cabra, oveja, gato, perro, rata y ratón) y un primate (*por ejemplo*, un mono, chimpancé y un ser humano). Un sujeto también puede ser un animal no humano. Un sujeto puede ser un animal de granja o una mascota. En la presente invención, un sujeto es un ser humano. En otra realización, un sujeto es un bebé humano. En otra realización, un sujeto es un niño pequeño. En otra realización, un sujeto es un niño humano. En otra realización, un sujeto es un adulto humano. En otra realización, un sujeto es un ser humano anciano.

Como se usa en el presente documento, el término “bebé humano” se refiere desde a un recién nacido hasta a un ser humano de 1 año.

Como se usa en el presente documento, el término “niño humano” se refiere a un ser humano que tiene desde 1 año hasta 3 años de edad.

Como se usa en el presente documento, el término “niño humano” se refiere a un ser humano que tiene desde 1 año hasta 18 años de edad.

Como se usa en el presente documento, el término “adulto humano” se refiere a un ser humano que tiene 18 años o más.

Como se usa en el presente documento, el término “humano anciano” se refiere a un ser humano de 65 años o más.

Como se usa en el presente documento, el término “cáncer de cerebro” se refiere a un tumor ubicado dentro del cráneo o en el canal espinal central. El cáncer de cerebro se refiere tanto a tumores primarios (es decir, tumores que se originan en la esfera intracraneal o al canal espinal central) como a tumores secundarios (es decir, tumores que invadan la esfera intracraneal o el canal espinal central después de originarse de tumores ubicados principalmente en otros órganos).

Como se usa en el presente documento, los términos “terapias” y “terapia” pueden referirse a cualquier protocolo(s), método(s), composición(s), formulación (s) y/o agentes que pueden usarse en la prevención o el tratamiento del cáncer de cerebro o una enfermedad o síntoma asociado con el mismo. En determinadas realizaciones, los términos “terapias” y “terapia” se refieren a terapia biológica, terapia de apoyo y/u otras terapias útiles en el tratamiento o prevención del cáncer de cerebro o una enfermedad o síntoma asociado con el mismo conocido por un experto en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de una terapia que es suficiente para dar como resultado la prevención del desarrollo, recurrencia o inicio del cáncer de cerebro y/o uno o más síntomas del mismo, para mejorar o mejorar el efecto o efectos profilácticos de otra terapia, reducir la gravedad, la duración del cáncer de cerebro, mejorar uno o más síntomas del cáncer de cerebro, prevenir el avance del cáncer de cerebro, causar la regresión del cáncer de cerebro y/o mejorar o mejorar el efecto o efectos terapéuticos de otra terapia.

Como se usa en el presente documento, el término “en combinación” en el contexto de la administración de una terapia a un sujeto se refiere al uso de más de una terapia (*por ejemplo*, profiláctico y/o terapéutico). El uso del término “en combinación” no restringe el orden en el que las terapias (*por ejemplo*, una primera y segunda terapia) se administran a un sujeto. Se puede administrar una terapia antes de (*por ejemplo*, 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con, o posterior a (*p. ej.*, 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia a un sujeto que tenía, o es susceptible a cáncer de cerebro. Las terapias se administran a un sujeto en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de manera que las terapias pueden actuar juntas. En una realización particular, las terapias se administran a un sujeto en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de manera que proporcionen un mayor beneficio que si se administraran de otra manera. Cualquier terapia adicional puede administrarse en cualquier orden con la otra terapia adicional.

Como se usa en el presente documento, los términos “gestionar”, “gestionar” y “gestión” en el contexto de la administración de una terapia a un sujeto se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto deriva de una terapia (*p. ej.*, una vacuna profiláctica o terapéutica) o una combinación de terapias, mientras que no da como resultado un curado del cáncer de cerebro. En determinadas realizaciones, se administra a un sujeto una o más terapias (*por ejemplo*, una o más vacunas profilácticas o terapéuticas) para “manejar” cáncer de cerebro para prevenir la progresión o empeoramiento de la afección.

Como se usa en el presente documento, los términos “prevenir”, “prevenir” y “prevención” en el contexto de la administración de una terapia a un sujeto se refieren a la prevención o inhibición de la recurrencia, inicio y/o desarrollo del cáncer de cerebro o un síntoma del mismo en un sujeto que resulta de la administración de una terapia (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico), o una combinación de terapias (*por ejemplo*, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos).

Como se usa en el presente documento, el término “concurrentemente” significa lo suficientemente cerca en el tiempo para producir un efecto combinado (es decir, simultáneamente puede ser simultáneamente, o puede ser dos o más eventos que ocurren dentro de un período de tiempo antes o después del otro). Cuando se administra con otros agentes, las vacunas contra el cáncer proporcionadas en el presente documento pueden administrarse simultáneamente con el otro agente activo. En algunas realizaciones, una vacuna contra el cáncer proporcionada en el presente documento y uno o más de otros agentes (*por ejemplo*, un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria) se administran a un sujeto simultáneamente, en donde la vacuna basada en péptido IL-13Rα2 de administración proporcionada en el presente documento y uno o más de otros agentes están en la misma composición. En otras realizaciones, una vacuna contra el cáncer proporcionada en el presente documento y uno o más de otros agentes (*por ejemplo*, un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria) se administran a un sujeto simultáneamente, en donde la administración de la vacuna contra el cáncer proporcionada en el presente documento y uno o más de otros agentes no están en la misma composición. En una realización, el agente que se administra simultáneamente con la vacuna contra el cáncer se administra como una inyección separada. En determinadas realizaciones, una vacuna contra el cáncer proporcionada en el presente documento y uno o más de otros agentes, *por ejemplo*, un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria) se



administran a un sujeto simultáneamente, en donde la administración concurrente está separada por al menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 10 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana o 2 semanas.

Como se usa en el presente documento, el término “péptido asociado a cáncer de cerebro” se refiere a un péptido que se encuentra asociado con uno o más cánceres cerebrales y que sirve como epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos por HLA-A2. En algunas realizaciones, un péptido asociado a cáncer de cerebro es un péptido asociado a glioma, es decir, el cáncer de cerebro que el péptido está asociado con el glioma. En una realización preferida, el péptido asociado a cáncer de cerebro se expresa por células de glioma. Los péptidos asociados a cáncer de cerebro ilustrativos incluyen, sin limitación, péptidos IL-13R $\alpha$ 2, péptidos EphA2 y péptidos de survivina.

Como se usa en el presente documento, el término “péptido IL-13R $\alpha$ 2” se refiere a un péptido derivado de la proteína IL-13R $\alpha$ 2 y que sirve como epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos por HLA-A2. En una realización específica, la proteína IL-13R $\alpha$ 2 de la que se deriva un péptido IL-13R $\alpha$ 2 es la proteína IL-13R $\alpha$ 2 humana. En otra realización específica, un péptido IL-13R $\alpha$ 2 comprende cualquiera de las Id. de sec. n.º: 1-4. En algunas realizaciones, un péptido IL-13R $\alpha$ 2 comprende una, dos, tres o más mutaciones de aminoácidos (por ejemplo, adiciones, sustituciones o deleciones) en relación con el péptido IL-13R $\alpha$ 2 como existe en la forma nativa (por ejemplo, de tipo salvaje) de la proteína IL-13R $\alpha$ 2.

Como se usa en el presente documento, el término “péptido EphA2” se refiere a un péptido derivado de la proteína EphA2 y que sirve como epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos por HLA-A2. En una realización específica, la proteína EphA2 de la que se deriva un péptido EphA2 es la proteína EphA2 humana. En otra realización específica, un péptido EphA2 comprende la Id. de sec. n.º: 5. En algunas realizaciones, un péptido EphA2 comprende una, dos, tres o más mutaciones de aminoácidos (por ejemplo, adiciones, sustituciones o deleciones) en relación con el péptido EphA2 como existe en la forma nativa (por ejemplo, de tipo salvaje) de la proteína EphA2.

Como se usa en el presente documento, el término “péptido de survivina” se refiere a un péptido derivado de la proteína de survivina y que sirve como epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos por HLA-A2. En una realización específica, la proteína de survivina de la que se deriva un péptido de survivina es la proteína de survivina humana. Un péptido de survivina puede comprender las Id. de sec. n.º: 6-9. En algunas realizaciones, un péptido de survivina comprende una, dos, tres o más mutaciones de aminoácidos (por ejemplo, adiciones, sustituciones o deleciones) en relación con el péptido de survivina como existe en la forma nativa (por ejemplo, de tipo natural) de la proteína de survivina. En algunas realizaciones, el péptido de survivina tiene 9 aminoácidos de longitud. En otra realización, el péptido de survivina tiene 10 aminoácidos de longitud. En las composiciones farmacéuticas de la invención, el péptido de survivina comprende Id. de sec. n.º: 9.

Como se usa en el presente documento, el término “vacuna libre de células” se refiere a una vacuna que comprende péptidos sintéticos, en donde los péptidos no se cargan en una célula (por ejemplo, una célula dendrítica) en la vacuna (por ejemplo, los péptidos están en solución). En una realización preferida, los péptidos se emulsionan en adyuvante. En las composiciones farmacéuticas de la invención, el emulsificador es Montanide ISA 51, que se conoce en ciertos casos para funcionar como un adyuvante.

Como se usa en el presente documento, el término “vacuna de células dendríticas” se refiere a una vacuna que comprende un péptido o péptidos, en el que el péptido o péptidos se cargan en células dendríticas en la vacuna.

## 5. Breve descripción de los dibujos

La figura 1 demuestra que la mayor parte de las células de la línea celular cancerosa A-172 expresan EphA2 e IL-13R $\alpha$ 2 a niveles altos, pero solo una fracción de estas células expresan CD133.

La figura 2 representa la tinción conjunta de células CD133 y EphA2 de la línea celular cancerosa A-172, y demuestra que las células CD133+ de la línea celular también expresan EphA2.

La figura 3 representa la tinción conjunta de células CD133 e IL-13R $\alpha$ 2 de la línea celular cancerosa A-172, y demuestra que las células CD133+ de la línea celular también expresan IL-13R $\alpha$ 2.

La figura 4 muestra que las células CD133+ de la línea celular cancerosa A-172 también expresan EphA2.

La figura 5 muestra que las células CD133+ de la línea celular cancerosa A-172 también expresan IL-13R $\alpha$ 2.

La figura 6 demuestra que la mayor parte de las células de la línea celular cancerosa A-172 expresan EphA2 e IL-13R $\alpha$ 2 a niveles altos, pero solo una fracción de estas células expresan CD133.

La figura 7 demuestra que solo una fracción de las células de la línea celular cancerosa A-172 expresa CD133.

La figura 8 demuestra que las células CD133+ de la línea celular cancerosa A-172 también expresan EphA2 e IL-13R $\alpha$ 2.

## 6. Descripción detallada

Las células madre cancerosas son dianas atractivas para la inmunoterapia del cáncer. Una célula o células madre cancerosas de la invención tienen la capacidad de volver a crecer un tumor como lo demuestra su capacidad para formar tumores en ratones inmunodeprimidos y típicamente para formar tumores tras un trasplante en serie posterior en ratones inmunodeprimidos. Las células madre cancerosas también son típicamente de crecimiento lento con respecto a la mayor parte de la masa de un tumor; es decir, las células madre cancerosas son generalmente inactivas. En determinadas realizaciones, pero no todas, la célula madre cancerosa puede representar aproximadamente del 0,1 al 10 % de un tumor. Además, una célula o células madre cancerosas pueden tener una o más o todas las siguientes características o propiedades: (i) puede albergar la capacidad de iniciar un tumor y/o para perpetuar el crecimiento tumoral, (ii) puede ser generalmente relativamente menos mutado que la mayor parte de un tumor (por ejemplo, debido a un crecimiento más lento y, por lo tanto, menos errores dependientes de la replicación del ADN, una reparación mejorada del ADN, y/o cambios epigenéticos/no mutagénicos que contribuyen a su malignidad), (iii) pueden tener muchas características de una(s) célula (s) madre normal (s) (por ejemplo, un antígeno de superficie celular similar y/o un perfil de expresión intracelular similar, programas de autorrenovación, resistencia a múltiples fármacos, un fenotipo inmaduro, etc., característico de las células madre normales) y puede ser derivado de una célula madre (es decir, por ejemplo, según lo determinado por experimentos de implantación de NOD/SCID), y (x) puede comprender una subpoblación de un tumor (por ejemplo, en relación con los experimentos de implantación de NOD/SCID), y (x) puede comprender una subpoblación de un tumor (por ejemplo, con respecto a la masa tumoral), y (x) puede comprender una subpoblación de un tumor (por ejemplo, en relación con la masa tumoral).

En el presente documento se proporcionan vacunas contra el cáncer que se dirigen a las células madre cancerosas, así como a la masa tumoral. La vacuna contra el cáncer, como se usa en el presente documento, es sinónimo de vacuna dirigida a células madre cancerosas. Los regímenes de vacuna contra el cáncer proporcionados en el presente documento comprenden péptidos asociados a tumores, péptidos auxiliares, emulsionantes, modificadores de la respuesta inmunitaria administrados a pacientes con cáncer en diversos regímenes.

En un aspecto, en el presente documento se presentan vacunas contra el cáncer que comprenden uno, dos, tres o más péptidos asociados al cáncer. En determinadas realizaciones, las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento se administran simultáneamente con uno o más epítopos de células T auxiliares y/o uno o más modificadores de la respuesta inmunitaria. Según tales realizaciones, el uno o más epítopos de células T auxiliares y/o uno o más modificadores de la respuesta inmunitaria pueden administrarse como parte de la vacuna (por ejemplo, en solución con uno, dos, tres o más péptidos asociados a cáncer adicionales) o separarse de la vacuna (es decir, los epítopos de células T auxiliares y/o modificadores de la respuesta inmunitaria pueden administrarse como una formulación que no es parte de la formulación que contiene el péptido o péptidos). En algunas realizaciones, las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento se administran como vacunas libres de células. En otras realizaciones, las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento se administran como vacunas de células dendríticas.

Una vacuna contra el cáncer puede comprender un péptido IL-13Rα2, un péptido EphA2 y al menos un péptido de survivina. Una vacuna contra el cáncer puede comprender el péptido IL-13Rα2 correspondiente a cualquiera de las Id. de sec. n.º: 1-4, el péptido EphA2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 5 y uno o más péptidos de survivina correspondientes a las Id. de sec. n.º: 6-9. Una vacuna contra el cáncer puede comprender el péptido IL-13Rα2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 3, el péptido EphA2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 5 y el péptido de survivina correspondiente a la Id. de sec. n.º: 7. Una vacuna contra el cáncer puede comprender el péptido IL-13Rα2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 3, el péptido EphA2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 6, el péptido de survivina correspondiente a la Id. de sec. n.º: 9. Una vacuna contra el cáncer puede comprender el péptido IL-13Rα2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 3, el péptido EphA2 correspondiente a la Id. de sec. n.º: 6, el péptido de survivina correspondiente a la Id. de sec. n.º: 7 y otro péptido de survivina correspondiente a la Id. de sec. n.º: 9. La vacuna contra el cáncer puede administrarse simultáneamente con uno o más epítopos de células T auxiliares. La vacuna contra el cáncer puede administrarse simultáneamente con un epítipo de células T auxiliares, en donde el epítipo de células T auxiliares es un péptido toxoide tetánico que corresponde con la Id. de sec. n.º: 10. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se administra simultáneamente con uno o más modificadores de la respuesta inmunitaria. En una realización específica, el modificador de la respuesta inmunitaria es GM-CSF. En otra realización específica, el modificador de la respuesta inmunitaria es imiquimod. En otra realización específica, la vacuna contra el cáncer comprende tanto GM-CSF como imiquimod. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna libre de células. En otras realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de células dendríticas.

## 6.1 Péptidos

### 6.1.1 Péptido il-13rα2

IL-13Rα2, una glicoproteína de membrana que se une como un componente de un heterodímero a la citocina Th2, IL-13, que induce monocitos y macrófagos para producir TGFβ (véase, por ejemplo, Fichtner-Feigl y col., Nat. Med., 12: 99-106, 2006).

Como se describe en el presente documento, IL-13Rα2 es un antígeno de células madre cancerosas (véase el ejemplo 1; figuras 2 y 8). Por consiguiente, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, las vacunas contra

el cáncer proporcionadas en el presente documento comprenden un péptido IL-13Rα2. Cualquier péptido IL-13Rα2 capaz de servir como epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringido por HLA-A2 puede usarse en una vacuna descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el péptido IL-13Rα2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una cualquiera de las Id. de sec. n.º: 1-4. En una realización específica, el péptido IL-13Rα2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende la Id. de sec. n.º: 3.

En algunas realizaciones, el péptido IL-13Rα2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una versión mutada de la Id. de sec. n.º: 1, en donde la versión mutada de la Id. de sec. n.º: 1 comprende al menos 1, al menos 2, o al menos 3 sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservadoras), adiciones o deleciones.

En algunas realizaciones, el péptido IL-13Rα2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 1. En otras realizaciones, el péptido IL-13Rα2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos con al menos del 50 % al 60 %, del 50 % al 70 %, del 60 % al 70 %, del 70 % al 80 %, del 70 % al 90 %, o del 80 % al 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 1. En algunas realizaciones, el péptido IL-13Rα2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de similitud con la Id. de sec. n.º: 1. En otras realizaciones, el péptido IL-13Rα2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos con al menos del 50 % al 60 %, del 50 % al 70 %, del 60 % al 70 %, del 70 % al 80 %, del 70 % al 80 %, o del 80 % al 90 % de similitud con la Id. de sec. n.º: 1.

#### 6.1.2 Péptido epha2

EphA2 es un receptor de tirosina cinasa que participa en la formación de la notocora mediante la interacción con efrina A1. (véase, por ejemplo, Naruse-Nakajima y col., Mech. Dev., 102: 95-105, 2001).

Como se describe en el presente documento, EphA2 es un antígeno de células madre cancerosas (véase el ejemplo 1; figuras 2 y 8). Por consiguiente, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, las vacunas contra el cáncer proporcionadas en el presente documento comprenden un péptido EphA2. Cualquier péptido EphA2 capaz de servir como epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringido por HLA-A2 puede usarse en una vacuna descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el péptido EphA2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende la Id. de sec. n.º: 5. En otras realizaciones, el péptido EphA2 usado en una vacuna descrita en el presente documento es un péptido EphA2 descrito en la patente estadounidense n.º 7.297.337.

En algunas realizaciones, el péptido EphA2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una versión mutada de Id. de sec. n.º: 5, en donde la versión mutada de Id. de sec. n.º: 5 comprende al menos 1, al menos 2, o al menos 3 sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservadoras), adiciones o deleciones.

En algunas realizaciones, el péptido EphA2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 5. En otras realizaciones, el péptido EphA2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 50 % a 60 %, 50 % a 70 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 70 % a 90 %, o 80 % a 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 6. En algunas realizaciones, el péptido EphA2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de similitud con la Id. de sec. n.º: 6. En otras realizaciones, el péptido EphA2 usado en una vacuna descrita en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos con al menos del 50 % al 60 %, del 50 % al 70 %, del 60 % al 70 %, del 70 % al 80 %, del 70 % al 80 %, o del 80 % al 90 % de similitud con la Id. de sec. n.º: 5.

#### 6.1.3 Péptido de survivina

La survivina es una proteína inhibidora de la apoptosis que se sobreexpresa en la mayoría de los cánceres humanos, y la inhibición de su función da como resultado una mayor apoptosis (véase, por ejemplo, Blanc-Brude y col., Nat. Med., 8: 987-994, 2002).

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, las vacunas contra el cáncer proporcionadas en el presente documento comprenden un único péptido de survivina que comprende la secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º: 9. Cualquier péptido de survivina capaz de servir como epítipo de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringido por HLA-A2 puede usarse en una vacuna descrita en el presente documento. El péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender cualquiera de los péptidos correspondientes a Id. de sec. n.º: 6-9. El péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender la Id. de sec. n.º: 7. En la invención, el péptido de survivina usado en una vacuna comprende Id. de sec. n.º: 9. El péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender ambos péptidos correspondientes a la Id. de sec. n.º: 7 y la Id. de sec. n.º: 9. El péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede ser un péptido de survivina descrito en la publicación de solicitud estadounidense n.º 2009/0041732 o por Ciesielski y col., Cancer Immunol. Immunother., 59:1211-1221, 2010.

Un péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender una versión mutada de Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8, en donde la versión mutada de Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8 comprende al menos 1, al menos 2, o al menos 3 sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones conservativas), adiciones o deleciones.

Un péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8. Un péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 50 % a 60 %, 50 % a 70 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 70 % a 90 %, o 80 % a 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8. Un péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de similitud con la Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8. Un péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 50 % a 60 %, 50 % a 70 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 70 % a 90 %, o 80 % a 90 % de similitud con la Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8.

Un péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8. Un péptido de survivina usado en una vacuna

que se describe en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 50 % a 60 %, 50 % a 70 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 70 % a 90 %, o 80 % a 90 % de identidad con la Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8. Un péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de similitud con la Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8. Un péptido de survivina usado en una vacuna descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 50 % a 60 %, 50 % a 70 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 70 % a 90 %, o 80 % a 90 % de similitud con la Id. de sec. n.º: 6 o Id. de sec. n.º: 8.

## 6.2 Agentes inmunomoduladores y emulsionantes

En algunas realizaciones, las vacunas contra el cáncer proporcionadas en el presente documento se administran simultáneamente con un agente inmunomodulador. Los agentes inmunomoduladores son agentes capaces de modificar la respuesta inmunitaria de un sujeto. En algunas realizaciones, un modificador de la respuesta inmunitaria polariza la respuesta inmunitaria de un sujeto hacia una respuesta Th1. En otras realizaciones, un modificador de la respuesta inmunitaria polariza la respuesta inmunitaria de un sujeto hacia una respuesta Th2. Los modificadores de la respuesta inmunitaria ilustrativos que pueden administrarse simultáneamente con las vacunas contra el cáncer dirigidas a células madre cancerosas proporcionadas en el presente documento incluyen, sin limitación,

imiquimod (Aldara®, Zyclara®, Beselna®) y GM-CSF (Leukine®, sargramostim, molgramostim y Leucomax®). En una realización preferida, el imiquimod y GM-CSF se administran como componentes del mismo régimen de vacuna contra el cáncer de células madre cancerosas.

En una realización preferida, el agente inmunomodulador es el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, también conocido como GM-CSF (Leukine®, sargramostim, molgramostim, Leucomax®). En una realización preferida, GM-CSF se administra por vía subcutánea a una dosis de 125 µg por inyección. En otra realización preferida, GM-CSF se administra por vía subcutánea a una dosis de 100 µg por inyección. En otra realización preferida, el GM-CSF se administra muy cerca de la inyección de péptido. En otra realización preferida, GM-CSF se administra dentro de 3 centímetros de la inyección de péptido. En otra realización preferida, la inyección de GM-CSF se administra por inyección de péptidos en 15 minutos después de administrar la inyección de péptido. En una realización preferida, las inyecciones se administran cada 3 semanas.

En una realización preferida, el agente inmunomodulador es imiquimod (Aldara®, Zyclara® y Beselna®). En una realización preferida, imiquimod se administra por vía tópica (en la piel) en el mismo sitio que las inyecciones subcutáneas. En otra realización preferida, el imiquimod se administra a una dosis de 250 mg en una crema al 5 %. En otra realización preferida, el imiquimod se administra por vía tópica en el sitio de la inyección de la emulsión peptídica y el GM-CSF. En otra realización preferida, imiquimod se administra por vía tópica en el mismo día que las inyecciones subcutáneas. En otra realización preferida, imiquimod se administra por vía tópica en 15 minutos antes de las inyecciones subcutáneas. En otra realización preferida, imiquimod se administra por vía tópica en el mismo día que las inyecciones subcutáneas y 24 horas más tarde. En otra realización preferida, imiquimod se administra por vía tópica en el mismo día que las inyecciones subcutáneas y cada 24 horas después de 5 días. En una realización preferida, el imiquimod se administra por vía tópica cada 3 semanas.

En la invención, las vacunas contra el cáncer proporcionadas en el presente documento se administran simultáneamente con un adyuvante. En algunas realizaciones, el término “adyuvante” se refiere a un agente que cuando se administra simultáneamente con o en la misma composición que la vacuna basada en el péptido IL-13Rα2 descrita en el presente documento aumenta, acelera, prolonga, mejora y/o refuerza la respuesta inmunitaria a la vacuna contra el cáncer. En algunas realizaciones, el adyuvante genera una respuesta inmunitaria a la vacuna contra el cáncer y no produce una alergia u otra reacción adversa. Los adyuvantes pueden mejorar una respuesta

inmunitaria por varios mecanismos que incluyen, por ejemplo, reclutamiento de linfocitos, estimulación de linfocitos B y/o T, estimulación de células dendríticas y estimulación de macrófagos.

Los ejemplos específicos de adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, Montanide ISA-51, Montanide ISA 50V, Montanide, ISA 206, Montanide IMS 1312, VaxImmune® (CpG7909; Coley Pharmaceuticals), sales de aluminio (alumbre) (como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y sulfato de aluminio), 3 De-O-acylated monophosphoryl lipid A (MPL) (véase GB 2220211), MF59 (Novartis), AS03 (GlaxoSmithKline), AS04 (GlaxoSmithKline), polisorbato 80 (Tween 80; ICL Americas, Inc.), compuestos de imidazopiridina (véase la solicitud internacional n.º PCT/US2007/064857, publicada como publicación internacional n.º WO2007/109812), compuestos de imidazoquinoxalina (véase la solicitud internacional n.º PCT/US2007/064858, publicada como publicación internacional n.º WO2007/109813) y saponinas, como QS21 (véase Kensil y col., en *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995); patente estadounidense n.º 5.057.540). El adyuvante puede ser adyuvante de Freund (completo o incompleto). Otros adyuvantes son emulsiones de aceite en agua (tales como escualeno o aceite de cacahuete), opcionalmente en combinación con estimulantes inmunitarios, tales como monofosforil lípido A (véase Stoute y col., *N. Engl. J. Med.* 336, 86-91 (1997)). Otro adyuvante es CpG (Bioworld Today, 15 de noviembre de 1998). Tales adyuvantes pueden usarse con o sin otros agentes inmunoestimulantes específicos tales como MPL o 3-DMP, QS21, aminoácidos poliméricos o monoméricos tales como ácido poliglutámico o polilisina, u otros agentes inmunopotenciadores. Debe entenderse que diferentes formulaciones de vacunas contra el cáncer pueden comprender diferentes adyuvantes o pueden comprender el mismo adyuvante. En la presente invención, la composición se emulsiona con Montanide ISA-51.

### 6.3 Epítopos de células t auxiliares

Las vacunas contra el cáncer proporcionadas en el presente documento se administran simultáneamente con un epítipo de células T auxiliares. Los epítopos de células T auxiliares incluyen agentes que son capaces de inducir una respuesta de células T auxiliares por el sistema inmunitario. Las células T auxiliares son células T CD4+. En algunas realizaciones, los epítopos de células T auxiliares se presentan por moléculas de MHC de clase II, y pueden reconocerse por el receptor de células T (TCR) de las células T auxiliares (células T CD4+), lo que activa de esta manera las células T CD4+, lo que hace que proliferen, secreten citocinas tales como IL2 y activan las células presentadoras de antígeno profesionales. A través de una variedad de mecanismos, las células T auxiliares activadas también estimulan las células T asesinas (también conocidas como células T CD8+), prolongando así y aumentando la respuesta de las células T CD8+. Los epítopos de células T auxiliares ejemplares que pueden administrarse simultáneamente con las vacunas contra el cáncer proporcionadas en el presente documento incluyen, sin limitación, toxoide tetánico. En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el epítipo de células T auxiliares es el epítipo del toxoide tetánico.

#### 6.3.1 Toxoide tetánico

Se sabe que un epítipo de Th bien caracterizado (Id. de sec. n.º: 10) de la proteína toxoide tetánico (TT), a la que se ha sensibilizado la gran mayoría de la población, actúa como un epítipo de células T auxiliares.

### 6.4 producción y purificación de péptidos

Los péptidos descritos en el presente documento pueden producirse mediante cualquier método conocido en la técnica para la síntesis de péptidos, en particular, mediante síntesis química, química orgánica, bioquímica y campos relacionados dentro de la experiencia de la técnica.

#### 6.4.1.1 Producción sintética de péptidos

Los péptidos descritos en el presente documento se pueden preparar usando una solución en etapa convencional o síntesis en fase sólida (véase, por ejemplo, *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*, Williams y col., Eds., 1997, CRC Press, Boca Raton Fla., y referencias citadas en el mismo; *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, Atherton & Sheppard, Eds., 1989, IRL Press, Oxford, Inglaterra, y referencias citadas en el mismo).

Alternativamente, los péptidos descritos en el presente documento pueden prepararse por medio de la condensación del segmento, como se describe, por ejemplo, en Liu y col., 1996, *Tetrahedron Lett.* 37(7):933-936; Baca, y col., 1995, *J. Am. Chem. Soc.* 117:1881-1887; Tann y col., 1995, *Int. J. Peptide Protein Res.* 45:209-216; Schnolzer y Kent, 1992, *Science* 256:221-225; Liu y Tann, 1994, *J. Am. Chem. Soc.* 116(10):4149-4153; Liu y Tann, 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:65 84-6588; Yamashiro y Li, 1988, *Int. J. Peptide Protein Res.* 31:322-334. Otros métodos útiles para sintetizar los péptidos descritos en el presente documento se describen en Nakagawa y col., 1985, *J. Am. Chem. Soc.* 107:7087-7092.

La formación de enlaces disulfuro, si se desea, se lleva a cabo generalmente en presencia de agentes oxidantes suaves. Pueden usarse agentes oxidantes químicos, o los compuestos pueden simplemente exponerse al oxígeno atmosférico para efectuar estos enlaces. Se conocen diversos métodos en la técnica, incluidos los descritos, por ejemplo, por Tann y col., 1979, *Synthesis* 955-957; Stewart y col., 1984, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2d Ed., Pierce Chemical Company Rockford, Ill.; Ahmed y col., 1975, *J. Biol. Chem.* 250:8477-8482; y Pennington y col., 1991 *Peptides* 1990-164-166, Giralto y Andreu, Eds., ESCOM Leiden, Países Bajos. Una alternativa adicional se describe por Kamber y col., 1980, *Helv. Chim. Acta* 63:89 9-915. Un método realizado sobre soportes sólidos está descrito por Albericio, 1985, *Int. J. Peptide Protein Res.* 26:92-97.

#### 6.4.1.2 Purificación de péptidos

Los péptidos descritos en el presente documento y generados mediante el uso de los enfoques descritos en la técnica pueden purificarse mediante cualquier método conocido en la técnica para la purificación de un péptido, por ejemplo, mediante cromatografía (*por ejemplo*, intercambio iónico, afinidad, particularmente por afinidad por el antígeno específico después de la proteína A, y cromatografía en columna de encolado), centrifugación, solubilidad diferencial o por cualquier otra técnica estándar para la purificación de proteínas. Además, los péptidos pueden fusionarse con secuencias peptídicas heterólogas descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica para facilitar la purificación. Las condiciones reales usadas para purificar un péptido particular dependerán, en parte, de la estrategia de síntesis (por ejemplo, producción sintética frente a producción recombinante) y en factores tales como carga neta, hidrofobicidad y/o hidrofiliidad del péptido, y serán evidentes para los expertos en la técnica.

#### 6.5 Composiciones farmacéuticas y vías de administración

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención proporcionadas en el presente documento comprenden una vacuna contra el cáncer de cerebro basada en el péptido  $\alpha 2$  de interleucina-13. Las composiciones descritas en el presente documento comprenden una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria. En otras realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento comprende un modificador de la respuesta inmunitaria. Las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración humana.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) pueden estar en cualquier forma que permita que la composición se administre a un sujeto, dicho sujeto preferentemente es un animal, que incluye, pero no se limita a, un animal humano, mamífero o no humano, tal como una vaca, caballo, oveja, cerdo, ave, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, etc., y es más preferentemente un mamífero, y con la máxima preferencia un ser humano. En la presente invención, el sujeto es un ser humano.

En realizaciones específicas, las composiciones proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) están en forma de un líquido (por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión). Las vías de administración típicas de las composiciones líquidas proporcionadas en el presente documento pueden incluir, sin limitación, parenteral, intradérmica, intratumoral, intracerebral e intratecal. La administración parenteral incluye, sin limitación, técnicas de administración subcutánea, intranodal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal e intrapleural. En una realización específica, las composiciones se administran por vía parenteral. En la presente invención, la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea. En una composición para la administración mediante inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico. En una realización

específica, se puede usar una bomba para suministrar las vacunas (véase, por ejemplo, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 1987, 14, 201; Buchwald y col., Surgery 1980, 88: 507; Saudek y col., N. Engl. J. Med. 1989, 321: 574). En una realización específica, la bomba puede ser, pero no se limita a, una bomba similar a la insulina.

Los materiales usados para preparar las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) pueden no ser tóxicos en las cantidades usadas. Puede ser evidente para los expertos en la técnica que la dosificación óptima del ingrediente o ingredientes activos en la composición farmacéutica dependerá de una variedad de factores. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de sujeto (*por ejemplo*, humano), la salud general del sujeto, el tipo de cáncer de cerebro al sujeto que necesita tratamiento, el uso de la composición como parte de un régimen de múltiples fármacos, la forma particular de la vacuna que se administra, la manera de administración y la composición empleada.

Las composiciones líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, también pueden incluir uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o triglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, ciclodextrina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. Una composición parenteral puede encerrarse en una ampolla, una jeringa desechable o un vial de dosis múltiples hecho de vidrio, plástico u otro material. Una composición inyectable es preferentemente estéril.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) pueden comprender un portador o portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos U otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El término “portador” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra la composición farmacéutica. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington's Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) pueden formularse según los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración parenteral a animales, particularmente seres humanos. Generalmente, los ingredientes en las composiciones se suministran por separado o mezclados en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente cerrado tal como una ampolla o bolsita que indica la cantidad de agente activo. Cuando una composición descrita en el presente documento se administra mediante inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración, si es necesario.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) descritas en el presente documento pueden comprender un agente activo adicional seleccionado entre aquellos que incluyen, pero no se limitan a, un agente profiláctico adicional, un agente terapéutico adicional, un agente antiemético, un factor estimulante de colonias hematopoyéticas, una terapia adyuvante, un agente basado en anticuerpo/anticuerpo, un antidepresivo y un agente analgésico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) pueden prepararse mediante el uso de una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición prevista para administrarse mediante inyección se puede preparar combinando los péptidos de una vacuna descrita en el presente documento con agua y/u otros componentes líquidos para formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

## 6.6 Usos profilácticos y terapéuticos

En el presente documento se proporcionan métodos para prevenir, tratar y/o controlar el cáncer de cerebro en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento.

En el presente documento se proporciona además un método para prevenir, tratar y/o controlar el cáncer de cerebro en un paciente (*por ejemplo*, un paciente humano), comprendiendo el método administrar al paciente un régimen profilácticamente eficaz o un régimen terapéuticamente eficaz, comprendiendo el régimen administrar al paciente una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en el que el paciente ha sido diagnosticado con cáncer de cerebro.

En el presente documento se proporciona además un método para prevenir, tratar y/o controlar el cáncer de cerebro en un paciente (*por ejemplo*, un paciente humano), comprendiendo el método administrar al paciente un régimen profilácticamente eficaz o un régimen terapéuticamente eficaz, comprendiendo el régimen administrar al paciente una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en el que el paciente ha recaído a partir de cáncer de cerebro.

En el presente documento se proporciona además un método para prevenir, tratar y/o controlar el cáncer de cerebro en un paciente (*por ejemplo*, un paciente humano), comprendiendo el método administrar al paciente un régimen profilácticamente eficaz o un régimen terapéuticamente eficaz, comprendiendo el régimen administrar al paciente una vacuna contra el cáncer

descrita en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en el que el paciente ha fallado o está fallando la terapia de cáncer cerebral que no comprende una vacuna descrita en el presente documento.

5 En el presente documento se proporciona además un método para prevenir, tratar y/o controlar el cáncer de cerebro en un paciente (*por ejemplo*, un paciente humano), comprendiendo el método administrar al paciente un régimen profilácticamente eficaz o un régimen terapéuticamente eficaz, comprendiendo el régimen administrar al paciente una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en el que el paciente está en remisión del cáncer de cerebro.

10 En el presente documento se proporciona un método para prevenir, tratar y/o controlar el cáncer de cerebro en un paciente (*por ejemplo*, un paciente humano), comprendiendo el método administrar al paciente un régimen profilácticamente eficaz o un régimen terapéuticamente eficaz, comprendiendo el régimen administrar al paciente una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en el que el paciente es refractario a la terapia de cáncer cerebral que no comprende una vacuna descrita en el presente documento. El paciente puede haber recibido o está recibiendo terapia de cáncer de cerebro que no comprende una vacuna descrita en el presente documento. El paciente también puede no haber recibido previamente una terapia de cáncer de cerebro que no comprende una vacuna descrita en el presente documento para la prevención, el tratamiento y/o el manejo del cáncer de cerebro.

20 En el presente documento se proporciona un método para prevenir, tratar y/o controlar el cáncer de cerebro en un paciente (*por ejemplo*, un paciente humano), comprendiendo el método administrar al paciente un régimen profilácticamente eficaz o un régimen terapéuticamente eficaz, comprendiendo el régimen administrar al paciente una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en el que el paciente ha recibido otra terapia de cáncer de cerebro. La terapia previa contra el cáncer de cerebro es, por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, terapia quirúrgica, terapia de moléculas pequeñas, terapia biológica, 25 terapia de anticuerpos, terapia hormonal, inmunoterapia, terapia antiangiogénica o cualquier combinación de las mismas. La terapia previa puede haber fallado en el paciente. El régimen terapéuticamente eficaz que comprende la administración de una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento puede administrarse al paciente inmediatamente después de que el paciente haya experimentado la terapia previa. Por ejemplo, el resultado de la terapia previa puede ser desconocido antes de administrar al paciente la vacuna contra el cáncer. La quimioterapia previa puede ser temozolomida. La terapia previa puede ser radioterapia. La terapia previa puede ser una combinación de temozolomida y radioterapia. La combinación de temozolomida y radiación puede administrarse usando el régimen Stupp. La terapia 30 previa puede ser cirugía. El paciente puede sufrir cirugía antes del inicio de la terapia de combinación.

35 El paciente puede sufrir cirugía antes del tratamiento con temozolomida. El paciente puede sufrir cirugía antes del inicio de la radioterapia. En cada uno de estos que describen el uso de terapia de combinación, la vacuna contra el cáncer puede administrarse antes, durante o después del tratamiento del paciente con la terapia que se está combinando.

40 Las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento pueden administrarse como monoterapia para la prevención, el tratamiento y/o el manejo del cáncer de cerebro. En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento y uno o más agentes distintos de la vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento que se usan actualmente, se sabe que son útiles, o pueden ser útiles en la prevención, el tratamiento y/o el manejo del cáncer de cerebro o uno o más síntomas del mismo. Los agentes de las terapias de combinación pueden administrarse secuencial o simultáneamente. Las terapias de combinación pueden mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de una 45 vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento que funciona junto con la vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento para tener un efecto aditivo o sinérgico. Las terapias de combinación pueden administrarse antes, durante o después de la administración de las composiciones descritas en el presente documento.

50 En el presente documento se proporcionan métodos para inducir una respuesta inmunitaria en un sujeto con cáncer de cerebro que comprende administrar una cantidad eficaz de una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento. La respuesta inmunitaria inducida en un sujeto por una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento o una composición descrita en el presente documento puede ser eficaz para prevenir, tratar y/o administrar cáncer de cerebro en el sujeto. La respuesta inmunitaria inducida en un sujeto por una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento o una composición descrita en el presente documento puede ser eficaz 55 para reducir los síntomas del cáncer de cerebro en el sujeto.

60 El médico puede diagnosticar al paciente mediante el uso de cualquiera de los métodos convencionales de cribado de cáncer de cerebro que incluyen, pero no se limitan a, examen neurológico; métodos de obtención de imágenes (*por ejemplo*, tomografía computarizada (TC), obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM), ultrasonido, formación de imágenes por rayos X y tomografía por emisión de positrones (PET); y biopsia (*por ejemplo*, biopsia esterotáctica).

#### 6.6.1 Dosificación y frecuencia de administración

65 La cantidad de una composición descrita en el presente documento (*por ejemplo*, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un



modificador de la respuesta inmunitaria) que será eficaz en el tratamiento, prevención y o manejo del cáncer de cerebro puede depender del estado del cáncer de cerebro, del paciente al que se va a administrar la composición o composiciones, la vía de administración y/o el tipo de cáncer de cerebro. Dichas dosis pueden determinarse mediante técnicas clínicas estándar y pueden decidirse según el criterio del médico.

Por ejemplo, las dosis efectivas pueden variar dependiendo de los medios de administración, el sitio diana, el estado fisiológico del paciente (que incluye la edad, el peso corporal y la salud), si el paciente es humano o un animal, otros medicamentos administrados y si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. Por lo general, el paciente es un ser humano, pero también pueden tratarse mamíferos no humanos, incluyendo mamíferos transgénicos. Las dosificaciones de tratamiento se ajustan de manera óptima para optimizar la seguridad y la eficacia.

En determinadas realizaciones, se emplea un ensayo *in vitro* para ayudar a identificar los intervalos óptimos de dosificación. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

En determinadas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna libre de células, en donde la vacuna libre de células comprende un péptido IL-13R $\alpha$ 2 y uno, dos, tres o más péptidos asociados al cáncer de cerebro adicionales. En algunas realizaciones, las vacunas de cáncer libres de células ilustrativas comprenden aproximadamente 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750 u 800  $\mu$ g de cada péptido asociado a cáncer de cerebro por dosis. En otras realizaciones, las vacunas de cáncer libres de células ejemplares comprenden aproximadamente 25 a 50, 25 a 75, 25 a 100, 50 a 100, 50 a 150, 50 a 200, 100 a 150, 100 a 200, 100 a 250, 100 a 300, 150 a 200, 150 a 250, 150 a 300, 200 a 250, 250 a 300, 250 a 350, 250 a 400, 300 a 350, 300 a 400, 300 a 450, 300 a 500, 350 a 400, 350 a 450, 400 a 500, 400 a 600, 500 a 600, 500 a 700, 600 a 700, 500 a 600, o 700 a 800  $\mu$ g de cada péptido asociado a cáncer de cerebro por dosis. En otras realizaciones, las vacunas de cáncer libres de células ejemplares comprenden de aproximadamente 5  $\mu$ g a 100 mg, de 15  $\mu$ g a 50 mg, de 15  $\mu$ g a 25 mg, de 15  $\mu$ g a 10 mg, de 15  $\mu$ g a 5 mg, de 15  $\mu$ g a 1 mg, de 15  $\mu$ g a 100  $\mu$ g, de 15  $\mu$ g a 75  $\mu$ g, de 5  $\mu$ g a 50  $\mu$ g, de 10  $\mu$ g a 50  $\mu$ g, de 15  $\mu$ g a 45  $\mu$ g, de 20  $\mu$ g a 40  $\mu$ g, o de 25 a 35  $\mu$ g de cada péptido asociado a cáncer de cerebro por kilogramo del paciente.

En la presente invención, las vacunas contra el cáncer libres de células se administran simultáneamente con un epítipo de células T auxiliares. En algunas realizaciones, las vacunas de cáncer libres de células ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550 o 600  $\mu$ g de un epítipo de células T auxiliares. En otras realizaciones, las vacunas de cáncer libres de células ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 25 a 50, 25 a 75, 25 a 100, 50 a 100, 50 a 150, 50 a 200, 100 a 150, 100 a 200, 100 a 250, 100 a 300, 150 a 200, 150 a 250, 150 a 300, 200 a 250, 250 a 300, 250 a 350, 250 a 400, 300 a 350, 300 a 400, 300 a 450, 300 a 500, 350 a 400, 350 a 450, 400 a 500, 400 a 600, o 500 a 600  $\mu$ g de un epítipo de células T auxiliares.

En determinadas realizaciones, las vacunas contra el cáncer libres de células se administran simultáneamente con un modificador de la respuesta inmunitaria. En algunas realizaciones, las vacunas de cáncer sin células ejemplares se administran simultáneamente con aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700 o 1800  $\mu$ g de un modificador de la respuesta inmunitaria. En otras realizaciones, las vacunas de cáncer sin células ejemplares se administran simultáneamente con aproximadamente 100 a 300, 200 a 400, 400 a 800, 600 a 800, 800 a 1000, 800 a 1200, 1000 a 1200, 1000 a 1400, 1200 a 1400, 1200 a 1600, 1400 a 1600, 1400 a 1800 o 1600 a 1800  $\mu$ g de un modificador de la respuesta inmunitaria. En otras realizaciones, las vacunas de cáncer libres de células ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60  $\mu$ g de un modificador de respuesta inmunitaria por kilogramo del paciente. En otras realizaciones, las vacunas de cáncer sin células ejemplares se administran simultáneamente con aproximadamente 1 a 5, 1 a 10, 5 a 10, 5 a 15, 10 a 15, 10 a 20, 15 a 20, 15 a 25, 15 a 30, 20 a 25, 20 a 30, 20 a 35, 25 a 30, 25 a 35, 25 a 40, 30 a 35, 30 a 40, 35 a 40, 35 a 45, 40 a 45, 40 a 50, 45 a 50, 50 a 55 o 50 a 60  $\mu$ g de un modificador de respuesta inmunitaria por kilogramo del paciente.

En determinadas realizaciones, las vacunas contra el cáncer libres de células se administran simultáneamente con un adyuvante. En algunas realizaciones, una composición que comprende una vacuna basada en péptido IL-13R $\alpha$ 2 libre de células se mezcla 0,5 a 1, 1 a 0,5, 1 a 1, 1 a 2, 1 a 3, 2 a 1 o 3 a 1 con un adyuvante.

En determinadas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna basada en células dendríticas, en donde la vacuna basada en células dendríticas comprende células dendríticas cargadas con un péptido IL-13R $\alpha$ 2 y células dendríticas cargadas con uno, dos, tres o más péptidos asociados a cáncer de cerebro adicionales. En algunas realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas ilustrativas comprenden aproximadamente  $10^3$ ,  $5 \times 10^3$ ,  $10^4$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $10^5$ ,  $5 \times 10^5$ ,  $10^6$ ,  $5 \times 10^6$ ,  $10^7$ ,  $3 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $7 \times 10^7$ ,  $10^8$ ,  $5 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^9$ ,  $5 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^{10}$ ,  $5 \times 10^{10}$ ,  $1 \times 10^{11}$ ,  $5 \times 10^{11}$  o  $10^{12}$  células dendríticas cargadas con péptidos asociados a cáncer de cerebro por dosis. En otras realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas ilustrativas comprenden de aproximadamente  $10^3$  a  $10^4$ , de  $10^3$  a  $10^5$ , de  $10^4$  a  $10^5$ , de  $10^4$  a  $10^6$ , de  $10^5$  a  $10^6$ , de  $10^5$  a  $10^7$ , de  $10^6$  a  $10^7$ , de  $10^6$  a  $10^8$ , de  $10^7$  a  $10^8$ , de  $10^7$  a  $10^9$ , de  $10^8$  a  $10^9$ , de  $10^9$  a  $10^{10}$ , de  $10^{10}$  a  $10^{11}$  o de  $10^{11}$  a  $10^{12}$  células dendríticas cargadas con péptidos asociados a cáncer de cerebro por dosis.

- En determinadas realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas se administran simultáneamente con un epítipo de células T auxiliares. En algunas realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550 o 600 µg de un epítipo de células T auxiliares. En otras realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 25 a 50, 25 a 75, 25 a 100, 50 a 100, 50 a 150, 50 a 200, 100 a 150, 100 a 200, 100 a 250, 100 a 300, 150 a 200, 150 a 250, 150 a 300, 200 a 250, 250 a 300, 250 a 350, 250 a 400, 300 a 350, 300 a 400, 300 a 450, 300 a 500, 350 a 400, 350 a 450, 400 a 500, 400 a 600, o 500 a 600 µg de un epítipo de células T auxiliares.
- En una realización preferida, el epítipo de células T auxiliares es el péptido toxoide tetánico (Id. de sec. n.º: 10) y se administra a una dosis de
- En determinadas realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas se administran simultáneamente con un modificador de la respuesta inmunitaria. En algunas realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700 o 1800 µg de un modificador de la respuesta inmunitaria. En otras realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 100 a 300, 200 a 400, 400 a 800, 600 a 800, 800 a 1000, 800 a 1200, 1000 a 1200, 1000 a 1400, 1200 a 1400, 1200 a 1600, 1400 a 1600, 1400 a 1800 o 1600 a 1800 µg de un modificador de la respuesta inmunitaria. En otras realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 µg de un modificador de la respuesta inmunitaria por kilogramo del paciente. En otras realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas ilustrativas se administran simultáneamente con aproximadamente 1 a 5, 1 a 10, 5 a 10, 5 a 15, 10 a 15, 10 a 20, 15 a 20, 15 a 25, 15 a 30, 20 a 25, 20 a 30, 20 a 35, 25 a 30, 25 a 35, 25 a 40, 30 a 35, 30 a 40, 35 a 40, 35 a 45, 40 a 45, 40 a 50, 45 a 50, 50 a 55 o 50 a 60 µg de un modificador de respuesta inmunitaria por kilogramo del paciente.
- En determinadas realizaciones, las vacunas contra el cáncer basadas en células dendríticas se administran simultáneamente con un adyuvante. En algunas realizaciones, una composición que comprende una vacuna basada en péptido IL-13Rα2 basada en células dendríticas se mezcla 0,5 a 1, 1 a 0,5, 1 a 1, 1 a 2, 1 a 3, 2 a 1 o 3 a 1 con un adyuvante.
- En determinadas realizaciones, una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) se administra a un sujeto una vez como una dosis única. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer, una composición que comprende una vacuna contra el cáncer y un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria, o una composición que comprende un modificador de la respuesta inmunitaria) se administra en múltiples dosis (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10 dosis), en donde las dosis pueden separarse en al menos 1 día, 2 días, 3 días, 4, días 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 15 días o 30 días. En realizaciones específicas, la vacuna contra el cáncer se administra por vía intranodal o subcutánea y el modificador de la respuesta inmunitaria se administra por vía intramuscular.
- En algunas realizaciones, cuando una composición descrita en el presente documento comprende una vacuna contra el cáncer de células madre cancerosas libres de células, la composición puede administrarse durante el transcurso de 21 semanas, con administraciones que ocurren en las semanas 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 21. En determinadas realizaciones, la composición que comprende una vacuna contra el cáncer de células madre cancerosas libres de células se administra simultáneamente con un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria. En una realización específica, una composición descrita en el presente documento que comprende una vacuna contra el cáncer de células madre cancerosas libres de células se administra en el transcurso de 21 semanas, con administraciones que ocurren en las semanas 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 21, y la composición se administra simultáneamente con un modificador de la respuesta inmunitaria, en donde el modificador de la respuesta inmunitaria se administra el día de cada administración de la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas libres de células y el día 4 después de cada administración de la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas libres de células. En otra realización específica, una composición descrita en el presente documento que comprende una vacuna contra el cáncer de células madre cancerosas libres de células se administra en el transcurso de 21 semanas, con administraciones que ocurren en las semanas 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 21, y la composición se administra simultáneamente con un modificador de la respuesta inmunitaria, en donde el agente inmunomodulador se administra el día de cada administración de la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas libres de células. En realizaciones específicas, la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas libres de células se administra por vía subcutánea y el agente inmunomodulador se administra por vía subcutánea. En otras realizaciones específicas, la vacuna contra el cáncer de células madre cancerosas libres de células se administra por vía subcutánea y un agente inmunomodulador se administra por vía subcutánea, y otro agente inmunomodulador se administra por vía tópica.
- En algunas realizaciones, cuando una composición descrita en el presente documento comprende una vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas basadas en células dendríticas, la composición puede administrarse

durante el transcurso de 6 semanas, con administraciones que ocurren en las semanas 0, 2, 4 y 6. En determinadas realizaciones, la composición que comprende una vacuna contra el cáncer de células madre cancerosas libres de células se administra simultáneamente con un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria. En una realización específica, una composición descrita en el presente documento que comprende una vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas basadas en células dendríticas se administra en el transcurso de 6 semanas, con administraciones que ocurren en las semanas 0, 2, 4 y 6, y la composición se administra simultáneamente con un modificador de la respuesta inmunitaria, en donde el modificador de la respuesta inmunitaria se administra dos veces por semana comenzando en el primer día de administración de la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas basadas en células dendríticas. En realizaciones específicas, la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas basadas en células dendríticas se administra intranodalmente y el modificador de la respuesta inmunitaria se administra por vía intramuscular.

En algunas realizaciones, cuando una composición descrita en el presente documento comprende una vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas basadas en células dendríticas, la composición puede administrarse en el transcurso de 26 semanas, con administraciones que ocurren en las semanas 0, 2, 4, 6, 10, 14, 18, 22 y 26. En determinadas realizaciones, la composición que comprende una vacuna basada en péptido IL-13R $\alpha$ 2 libre de células se administra simultáneamente con un epítipo de células T auxiliares, un adyuvante y/o un modificador de la respuesta inmunitaria. En una realización específica, una composición descrita en el presente documento que comprende una vacuna contra el cáncer de células madre cancerosas basada en células dendríticas se administra en el transcurso de 26 semanas, con administraciones que ocurren en las semanas 0, 2, 4, 6, 10, 14, 18, 22 y 26, y la composición se administra simultáneamente con un modificador de la respuesta inmunitaria, en donde el modificador de la respuesta inmunitaria se administra dos veces por semana comenzando el primer día de

administración de la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas basadas en células dendríticas. En realizaciones específicas, la vacuna contra el cáncer dirigida a células madre cancerosas basadas en células dendríticas se administra intranodalmente y el modificador de la respuesta inmunitaria se administra por vía intramuscular.

#### 6.6.2 Cánceres cerebrales

La vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento puede usarse en la prevención, el tratamiento y/o el manejo del cáncer de cerebro. Cualquier tipo de cáncer de cerebro puede tratarse con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento según los métodos descritos en el presente documento. Los cánceres cerebrales ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, gliomas (que incluyen astrocitoma (por ejemplo, schwannoma acústico pilocítico, astrocitoma difuso y astrocitoma anaplásico), glioblastoma, oligodendroglioma, glioma de tronco encefálico, glioma de tronco cerebral, ependimoma y tumores mixtos que comprenden más de un tipo de células gliales), schwannoma acústico, cranialfingoma, meningioma, meduloblastoma, linfoma primario del sistema nervioso central y tumores de la pineal (por ejemplo, tumores astrocíticos pineales y tumores parenquimales pineales) y glándulas pituitarias. Los gliomas incluyen adicionalmente gliomas malignos recurrentes, astrocitomas de alto riesgo de grado II de la OMS, oligoastrocitomas, glioma recurrente de grado II de la OMS, gliomas de tronco encefálico o intrínseco recién diagnosticados, gliomas de tronco no cerebral resecados por completo, y gliomas de bajo grado inreseables recurrentes. Otros tipos de cáncer cerebral que pueden tratarse con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento incluyen astrocitoma/oligodendroglioma supratentorial infiltrante de bajo grado en adultos, astrocitoma supratentorial infiltrante de bajo grado en adultos, oligodendroglioma supratentorial infiltrante de bajo grado en adultos, astrocitoma/oligodendroglioma supratentorial infiltrante de bajo grado en adultos (excluido el astrocitoma pilocítico), astrocitoma supratentorial infiltrante de bajo grado en adultos (excluido el astrocitoma pilocítico), oligodendroglioma supratentorial infiltrante de bajo grado del adulto (excluido el astrocitoma pilocítico), ependimoma intracraneal del adulto, ependimoma intracraneal del adulto (excluidos subependimoma y mixopapilar), ependimoma anaplásico intracraneal del adulto, glioma anaplásico, glioblastoma anaplásico, astrocitoma pilocítico, subependimoma, mixopapilar, 1 a 3 lesiones metastásicas limitadas (intraparenquimatosas), más de 3 lesiones metastásicas (intraparenquimatosas), metástasis leptomeningeas (meningitis neoplásica), linfoma primario del SNC, tumores metastásicos de la columna vertebral o meningiomas.

En una realización, el cáncer de cerebro tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento según los métodos descritos en el presente documento es un glioma. En una realización específica, el cáncer de cerebro tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento según los métodos descritos en el presente documento es glioma maligno recurrente. En otra realización específica, el cáncer de cerebro tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento según los métodos descritos en el presente documento es el glioma recurrente de grado II de la OMS. En otra realización específica, el cáncer de cerebro tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento según los métodos descritos en el presente documento es un glioma de tronco encefálico maligno o intrínseco recién diagnosticado. En otra realización específica, el cáncer cerebral tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento es un glioma no troncoencefálico resecado de forma incompleta. En otra realización específica, el cáncer cerebral tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento es un glioma de bajo grado no resecable recurrente. En una realización, el paciente es un adulto con glioma maligno recurrente, glioblastoma recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico u oligoastrocitoma mixto anaplásico. En otra realización específica, el

paciente es un adulto con glioma de bajo grado de alto riesgo recién diagnosticado. En otra realización específica, el paciente es un adulto con astrocitoma de bajo grado de alto riesgo recién diagnosticado. En otra realización específica, el paciente es un adulto con oligoastrocitoma de bajo grado de alto riesgo recién diagnosticado. En otra realización específica, el paciente es un adulto con astrocitoma de bajo grado de alto riesgo recurrente. En otra realización específica, el paciente es un adulto con oligoastrocitoma de bajo grado de alto riesgo recurrente. En otra realización específica, el paciente es un adulto con oligodendroglioma de bajo grado de alto riesgo recurrente. En otra realización específica, el paciente es un niño con un glioma maligno recién diagnosticado. En otra realización específica, el paciente es un niño con glioma intrínseco de tronco cerebral. En otra realización específica, el paciente es un niño con un glioma de alto grado no cerebral resecado de forma incompleta. En otra realización específica, el paciente es un niño con glioma de bajo grado no resecable recurrente. En otra realización específica, el paciente es un niño con un glioma pontino intrínseco difuso recién diagnosticado. En otra realización específica, el paciente es un niño con cualquier glioma de alto grado que afecte al tronco encefálico y sea tratado con RT o sin quimioterapia durante la RT. En otra realización específica, el paciente es un niño con glioma de alto grado no troncoencefálico recién diagnosticado y tratado con RT con quimioterapia. En otra realización específica, el paciente es un niño con glioma de alto grado no troncoencefálico recién diagnosticado y tratado con RT sin quimioterapia. En otra realización específica, el paciente es un niño con glioma de alto grado no troncoencefálico recurrente que ha recidivado después del tratamiento.

En otra realización, el cáncer de cerebro tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento según los métodos descritos en el presente documento es un astrocitoma. En una realización específica, el cáncer de cerebro tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento según los métodos descritos en el presente documento es el astrocitoma de alto riesgo de grado II de la OMS. En otra realización específica, el cáncer de cerebro tratado con las vacunas contra el cáncer descritas en el presente documento según los métodos descritos en el presente documento es oligoastrocitoma.

### 6.6.3 Poblaciones de pacientes

Determinadas vacunas o composiciones contra el cáncer descritas en el presente documento pueden administrarse a un sujeto sin tratamiento previo, es decir, un sujeto que no tiene cáncer de cerebro. En una realización, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto sin tratamiento previo que está en riesgo de adquirir cáncer de cerebro.

En determinadas realizaciones, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un paciente que ha sido diagnosticado con cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un paciente con cáncer de cerebro antes de que los síntomas se manifiesten o los síntomas se vuelvan graves. En una realización preferida, el cáncer de cerebro es glioma.

Una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento puede administrarse a un paciente que necesita tratamiento, prevención y/o manejo del cáncer de cerebro. Dichos sujetos pueden o no haber sido tratados previamente para cáncer o pueden estar en remisión, recaída o pueden tener un tratamiento fallido. Dichos pacientes también pueden tener citogenética anómala. Las vacunas contra el cáncer dirigidas a células madre cancerosas y las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse como cualquier línea de terapia de cáncer de cerebro, *por ejemplo*, una primera línea, segunda línea o tercera línea de terapia de cáncer de cerebro. El sujeto que va a recibir o que recibe una vacuna o composición farmacéutica descrita en el presente documento está recibiendo o ha recibido otras terapias contra el cáncer de cerebro. El sujeto que va a recibir o que recibe una vacuna o composición farmacéutica descrita en el presente documento no ha recibido o no recibe otras terapias contra el cáncer de cerebro.

En una realización específica, al sujeto se le ha diagnosticado cáncer de cerebro mediante el uso de técnicas conocidas por un experto en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, examen neurológico; métodos de obtención de imágenes (*por ejemplo*, tomografía computarizada (TC), imágenes de resonancia magnética (IRM), ultrasonido, formación de imágenes por rayos X, secuencias de recuperación de inversión (FLAIR) atenuada por fluido, imágenes ponderadas en T2 y exploraciones por tomografía por emisión de positrones (PET); y biopsia (*por ejemplo*, biopsia esterotáctica). La respuesta tumoral a la terapia puede evaluarse mediante los criterios de McDonald o los criterios de respuesta a la neurooncología (RAO). El tamaño del tumor o la respuesta al tratamiento se pueden evaluar mediante diversas técnicas de obtención de imágenes por resonancia magnética, que incluyen imágenes ponderadas por difusión, imágenes ponderadas por perfusión, formación de imágenes de permeabilidad T1 potenciada por contraste dinámico, contraste de susceptibilidad dinámica, formación de imágenes por tensor de difusión y espectroscopía de resonancia magnética, imágenes seriadas de IRM ponderadas en T2, imágenes ponderadas en T2 de recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR) e imágenes ponderadas por T1 potenciadas con gadolinio. Estas técnicas de formación de imágenes pueden usarse para evaluar la celularidad tumoral, la invasión de la materia blanca, el deterioro metabólico que incluye hipoxia y necrosis, volumen sanguíneo capilar neovascular o permeabilidad. La tecnología de tomografía de emisión de positrones (PET) también se puede usar para obtener imágenes de la respuesta tumoral, tal como PET-fluoromalonidazol PET y 3'-desoxi-3'-18F-fluorotimidina PET.

En una realización, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto que se somete o se ha sometido a radioterapia para tratar un tumor de cáncer de cerebro. En una realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto

simultáneamente o después de la radioterapia para tratar un tumor de cáncer de cerebro. En otra realización, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto antes de la radioterapia para tratar un tumor de cáncer de cerebro y, en algunas realizaciones, durante y/o después de la radioterapia. En algunas realizaciones preferidas, la radioterapia es radioterapia externa fraccionada, radioterapia externa fraccionada de campo limitado, radioterapia cerebral completa, radiosurología estereotáctica o radioterapia craneoespinal

Una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento puede administrarse a un sujeto que se somete o ha sufrido quimioterapia para tratar un tumor de cáncer de cerebro. Una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento puede administrarse a un sujeto simultáneamente o después de la quimioterapia para tratar un tumor de cáncer de cerebro. Una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento puede administrarse a un sujeto antes de la quimioterapia para tratar un tumor de cáncer de cerebro y, en algunas realizaciones, durante y/o después de la quimioterapia. La quimioterapia puede ser temozolomida (Temodar®), nitrosurea, regímenes basados en platino, etopósido, cisplatino, bevacizumab (Avastin®), irinotecán, ciclofosfamida, BCNU (carmustina), capecitabina, metotrexato a dosis altas, topotecán, ARA-C a dosis altas, hidroxiurea,  $\alpha$ -interferón, análogo de somatostatina, quimioterapia intra-CSF (citarabina liposomal, metotrexato, citarabina, tiotepa o rituximab (Rituxan®)). En la presente invención, la quimioterapia es temozolomida.

En una realización, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto que ha fallado, se somete o ha sufrido más de una estrategia terapéutica, que incluye quimioterapia, radioterapia o cirugía para tratar un tumor de cáncer de cerebro. En una realización preferida, el cáncer cerebral es un glioma. Por ejemplo, un paciente puede no haber recibido, estar recibiendo o haber recibido tanto quimioterapia como cirugía. Alternativamente, un paciente puede haber experimentado o estar sometido a radiación y cirugía. Además, un paciente puede haber experimentado o estar sometido a quimioterapia y radiación. En algunas realizaciones preferidas, las terapias combinadas a las que el paciente no se sometió, se está sometiendo o se ha sometido son resección y temozolomida (Temodar®) (150-200 mg/m<sup>2</sup>) esquema 5/28, resección y oblea de BCNU (Gliadel®), bevacizumab (Avastin®) y quimioterapia, combinación PCV (CCNU (lomustina) y procarbazona y vincristina), dosis altas de metotrexato y vincristina, procarbazona, citarabina o rituximab, quimioterapia a dosis altas con rescate de células madre, o rituximab (Rituxan®) y temozolomida (Temodar®).

En una realización, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto que se somete o se ha sometido a cirugía para eliminar un tumor de cáncer de cerebro. En una realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto simultáneamente o después de la cirugía para eliminar un tumor de cáncer de cerebro. En otra realización, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto antes de la cirugía para eliminar un tumor de cáncer de cerebro y, en algunas realizaciones, durante y/o después de la cirugía.

En determinadas realizaciones, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto como una alternativa a otra terapia, por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, cirugía, terapia de moléculas pequeñas, terapia antiangiogénica y/o terapia biológica que incluye inmunoterapia donde la terapia ha demostrado o puede resultar demasiado tóxica, es decir, da como resultado efectos secundarios inaceptables o insoportables para el sujeto.

En una realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a sujetos que tendrán, se someterán o hayan tenido radioterapia. Entre estos sujetos son aquellos que han recibido quimioterapia, terapia hormonal, terapia de moléculas pequeñas, terapia antiangiogénica y/o terapia biológica, incluyendo inmunoterapia, así como aquellos que han experimentado cirugía.

En otra realización, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a sujetos que tendrán, se someten, o han tenido terapia hormonal y/o terapia biológica, que incluyen inmunoterapia. Entre estos sujetos son aquellos que han recibido quimioterapia, terapia de moléculas pequeñas, terapia antiangiogénica y/o radioterapia, así como aquellos que han experimentado cirugía.

En la presente invención, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto refractario a una o más terapias. En una realización, que un cáncer es refractario a una terapia significa que al menos alguna parte significativa de las células cancerosas no se destruye o su división celular no se detiene. La determinación de si las células cancerosas son resistentes puede prepararse *in vivo* o *in vitro* por cualquier método conocido en la técnica para analizar la efectividad de una terapia en células cancerosas, usando los significados aceptados en la técnica de "refractario" en dicho contexto. En diversas realizaciones, un cáncer es refractario donde la cantidad de células cancerosas no se ha reducido significativamente, o ha aumentado.

En algunas realizaciones, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto que está en remisión del cáncer de cerebro. En una realización específica, el sujeto no tiene cáncer de cerebro detectable, es decir, ningún cáncer de cerebro es detectable mediante el uso de un método convencional descrito en el presente documento (*por ejemplo*, IRM) o conocido por un experto en la técnica.

En una realización, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con glioma. En una realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente

documento se administra a un sujeto diagnosticado con astrocitoma (por ejemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso y astrocitoma anaplásico). En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con glioblastoma. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con oligodendroglioma. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con glioma de tronco encefálico. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con ependimoma. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con un tumor mixto que comprende más de un tipo de células gliales.

En una realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con glioma maligno recurrente. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con astrocitomas de alto riesgo de grado II de la OMS. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con oligoastrocitoma. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con glioma recurrente de grado II de la OMS. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con glioma de tronco encefálico o intrínseco recién diagnosticado. En otra realización específica, una vacuna contra el cáncer o composición descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con glioma no troncoencefálico resecado incompletamente. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado de glioma de bajo grado no resecable recurrente.

En una realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con schwannoma acústico. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con faringiooma craneal. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con meningioma. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con meduloblastoma. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con linfoma primario del sistema nervioso central. En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con un tumor de la glándula pineal (por ejemplo, un tumor astrocítico pineal o un tumor parenquimal pineal). En otra realización específica, una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento se administra a un sujeto diagnosticado con un tumor de la glándula pituitaria.

En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento es un adulto humano. En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento es un sujeto humano anciano. En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento es un niño humano. En determinadas realizaciones, a un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita

en el presente documento es un bebé humano. En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento es un niño pequeño.

En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento es HLA-A2 positivo según lo determinado por, por ejemplo, citometría de flujo.

En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un estado de rendimiento de Karnofsky (KPS) de  $> 60$ . El KPS se usa como una variable de estratificación y selección en ensayos aleatorizados de agentes quimioterapéuticos y tiene un intervalo de 0-100. Los pacientes con una puntuación  $> 60$  no pueden trabajar, son capaces de vivir en casa y pueden atender la mayoría de sus necesidades personales con distintos grados de asistencia. Los pacientes con una puntuación  $> 70$  realizan una actividad normal con esfuerzo y muestran algunos signos y síntomas de la enfermedad. Los pacientes con una puntuación  $> 80$  son capaces de desarrollar una actividad normal y sólo presentan signos o síntomas leves de la enfermedad. Los pacientes con una puntuación  $> 90$  son normales, no presentan problemas de salud ni signos o síntomas de la enfermedad.

En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un recuento de glóbulos blancos de aproximadamente  $1000/\text{mm}^3$ ,  $1500/\text{mm}^3$ ,  $2000/\text{mm}^3$ ,  $2500/\text{mm}^3$ ,  $3000/\text{mm}^3$ , o  $3500/\text{mm}^3$  o aproximadamente  $1000/\text{mm}^3$  a  $1500/\text{mm}^3$ ,  $1000/\text{mm}^3$  a  $2000/\text{mm}^3$ ,  $1500/\text{mm}^3$  a  $2500/\text{mm}^3$ ,  $1500/\text{mm}^3$  a  $3000/\text{mm}^3$ ,  $2000/\text{mm}^3$  a  $3500/\text{mm}^3$ , o  $2500/\text{mm}^3$  a  $3500/\text{mm}^3$ . En una realización específica, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un recuento de glóbulos blancos mayor o igual a  $2500/\text{mm}^3$ .

En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un recuento de linfocitos de aproximadamente  $100/\text{mm}^3$ ,  $200/\text{mm}^3$ ,

300/mm<sup>3</sup>, 400/mm<sup>3</sup>, 500/mm<sup>3</sup>, o 600/mm<sup>3</sup> o aproximadamente 100/mm<sup>3</sup> a 400/mm<sup>3</sup>, 200/mm<sup>3</sup> a 400/mm<sup>3</sup>, 300/mm<sup>3</sup> a 500/mm<sup>3</sup>, 300/mm<sup>3</sup> a 600/mm<sup>3</sup>, 400/mm<sup>3</sup> a 500/mm<sup>3</sup>, o 400/mm<sup>3</sup> a 600/mm<sup>3</sup>. En una realización específica, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un recuento de linfocitos mayor o igual a 400/mm<sup>3</sup>.

5 En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un recuento de plaquetas de aproximadamente 25.000/mm<sup>3</sup>, 50.000/mm<sup>3</sup>, 75.000/mm<sup>3</sup>, 100.000/mm<sup>3</sup>, 200.000/mm<sup>3</sup>, o 300.000/mm<sup>3</sup> o aproximadamente 25.000/mm<sup>3</sup> a 100.000/mm<sup>3</sup>, 50.000/mm<sup>3</sup> a 100.000/mm<sup>3</sup>, 75.000/mm<sup>3</sup> a 100.000/mm<sup>3</sup>, 100.000/mm<sup>3</sup> a 200.000/mm<sup>3</sup>, 100.000/mm<sup>3</sup> a 300.000/mm<sup>3</sup>, o 200.000/mm<sup>3</sup> a 300.000/mm<sup>3</sup>.

10 En una realización específica, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un recuento de plaquetas mayor o igual a 100.000/mm<sup>3</sup>.

15 En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un recuento de hemoglobina de aproximadamente 5 g/dl, 10 g/dl, 15 g/dl o 20 g/dl, o de aproximadamente 5 a 10 g/dl, de 5 a 15 g/dl, de 10 a 15 g/dl, o de 10 a 20 g/dl. En una realización específica, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene un recuento de hemoglobina mayor o igual a 10 g/dl.

20 En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene niveles de AST, ALT, GGT, LDH y fosfatasa alcalina dentro de 1, 1,5, 2, 2,5 o 3 veces el límite normal superior. En una realización específica, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene niveles de AST, ALT, GGT, LDH y fosfatasa alcalina dentro de 2,5 veces el límite normal superior.

25 En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene una biogénesis total de aproximadamente 1 mg/dl, 1,5 mg/dl, 2 mg/dl, 2,5 mg/dl, o 3 mg/dl, o de aproximadamente 1,5 a 2,5 mg/dl, de 1,5 a 3 mg/dl, de 2 a 2,5 mg/dl, o de 2 a 3 mg/dl. En una realización específica, un sujeto al que se le va a administrar una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene una bilirubina total mayor o igual a 2 mg/dl.

30 En ciertas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene niveles séricos de creatinina dentro de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3 veces el límite normal superior. En una realización específica, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene niveles séricos de creatinina dentro de 1,5 veces el límite normal superior.

35 En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene pruebas de coagulación PT y PTT que están dentro de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3 veces los límites normales. En determinadas realizaciones, un sujeto al que va a administrársele una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento tiene pruebas de coagulación PT y PTT que están dentro de límites normales.

#### 40 6.6.4 Terapias de combinación

45 En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento para prevenir, tratar y/o controlar el cáncer de cerebro comprenden administrar a un paciente (*por ejemplo*, un paciente humano) que lo necesita un régimen profilácticamente y/o terapéuticamente eficaz, comprendiendo el régimen administrar al paciente una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento y una o más terapias adicionales, no siendo dicha terapia adicional una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento. La vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento y la terapia adicional pueden administrarse por separado, simultáneamente o secuencialmente. Las terapias de combinación pueden actuar de forma aditiva o sinérgica.

50 Las terapias de combinación se pueden administrar a un sujeto en la misma composición farmacéutica. Alternativamente, las terapias de combinación se pueden administrar simultáneamente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Las terapias de combinación pueden administrarse a un sujeto por las mismas o diferentes vías de administración.

55 Cualquier terapia (*por ejemplo*, agente terapéutico o profiláctico) que es útil, o se usa actualmente para la prevención, el tratamiento y/o el manejo del cáncer (por ejemplo, cáncer de cerebro) se puede usar en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento en los métodos descritos en el presente documento. Las terapias incluyen, pero no se limitan a, péptidos, polipéptidos, anticuerpos, conjugados, moléculas de ácido nucleico, moléculas pequeñas, agentes miméticos, fármacos sintéticos, moléculas inorgánicas y moléculas orgánicas. Los ejemplos no limitativos de terapias contra el cáncer incluyen quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, cirugía, terapia de moléculas pequeñas, terapia antiangiogénica, terapia de diferenciación, terapia epigenética, radioinmunoterapia, terapia dirigida y/o terapia biológica que incluye inmunoterapia. En determinadas realizaciones, un régimen profilácticamente y/o terapéuticamente eficaz comprende la administración de una combinación de terapias.

65



- En una realización, la quimioterapia previa es temozolomida. En la realización, la terapia previa es radioterapia. En otra realización, la terapia previa es una combinación de temozolomida y radioterapia. En una realización preferida, la combinación de temozolomida y radiación se administra usando el régimen Stupp. En otra realización preferida, se administra la combinación de temozolomida, Avastin® (bevacizumab) y radiación. En otra realización, el tratamiento previo es la cirugía. En algunas realizaciones, el paciente experimenta cirugía antes del inicio de la terapia de combinación. En algunas realizaciones, el paciente se somete a cirugía antes del tratamiento con temozolomida. En algunas realizaciones, el paciente experimenta cirugía antes del inicio de la radioterapia. En cada una de estas realizaciones que describen el uso de terapia de combinación, la vacuna contra el cáncer puede administrarse antes, durante o después del tratamiento del paciente con la terapia que se está combinando. En una realización preferida, el paciente ha fracasado en la terapia con Avastin® (bevacizumab) antes de la administración de la vacuna dirigida a células madre cancerosas. En otra realización preferida, el paciente ha fracasado en el tratamiento con Avastin® (bevacizumab) antes de la administración de la vacuna dirigida a células madre cancerosas, y permanece en tratamiento con Avastin® (bevacizumab) durante el tratamiento con la vacuna dirigida a células madre cancerosas.
- Los ejemplos de terapias contra el cáncer que pueden usarse en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antraciclina; antrammina; asparaginasa; asperlina; azacitidina (Vidaza); azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bifosfonatos (*por ejemplo*, pamidronato (Aredia), clondronato de sodio (Bonefos), ácido zoledrónico (Zometa), alendronato (Fosamax), etidronato, ibandomato, cimadronato, risedromato y tiludromato); bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina (Ara-C); dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina (Dacogen); agentes de desmetilación, dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomina; inhibidores de EphA2; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina de sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; mesilato de imatinib (Gleevec, Glivec); interleucina II (que incluye interleucina II recombinante, o rII, 2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; ioplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; lenalidomida (Revlimid); letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometroxol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; anticuerpos anti-CD2 (*por ejemplo*, sipilizumab (MedImmune Inc.; publicación internacional n.º WO 02/098370); acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogaril; mercaptopurina; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitoindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxaliplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfíromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporofina; tenipósido teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.
- Otros ejemplos de terapias contra el cáncer que pueden usarse en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante-1; antiandrogénico, carcinoma prostático; antiestrogénico; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatocina; azatirosina; derivados de la bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados beta lactámicos; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela canaria; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorins; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina;



daclicximab; decitabina; dehidrodemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo;  
 diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, dioxamicina; difenil espiromostina;  
 docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; SA de duocarmicina; ebselen; ecomustina;  
 edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de  
 5 estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida;  
 filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex;  
 formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de  
 10 gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina,  
 cerivastatina, fluvastatina, lescol, lupitor, lovastatina, rosuvastatina y simvastatina); hepsulfam; heregulina; bisacetamida  
 de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat;  
 imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimuladores; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento similar a  
 la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4- iroplact;  
 irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; cahalalida F; triacetato de lamellarina-N  
 lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia, interferón  
 15 alfa de leucocitos; leuprolide+estrógeno+progesterona; leuporelina; levamisol; LFA-3TIP (Biogen, Cambridge, MA;  
 publicación internacional n.º WO 93/0686 y patente estadounidense n.º 6.162.432); liarozol; análogo de poliamina lineal;  
 péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometroxol;  
 lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina;  
 manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de  
 20 matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina;  
 mirimostim; ARN bicatenario mal emparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; factor de  
 crecimiento de fibroblastos de mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal,  
 gonadotropina coriónica humana lípido monofosforilo A+pared celular de micobacterias sk; mopidamol; inhibidor del gen  
 de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en múltiples supresores tumorales I; agente anticancerígeno de  
 25 mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-  
 sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartogastim; nedaplatino; nemorrubicina;  
 ácido neridróico; endopeptidasa neutra, nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno;  
 nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina;  
 inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel;  
 30 derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrixoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina;  
 pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron;  
 perfosfamida; alcohol de perillio; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa picibanilo; clorhidrato de  
 pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; Placetina B; inhibidor activador del plasminógeno; complejo de platino;  
 compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona;  
 35 prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma modulador inmunitario basado en proteína A: inhibidor de la proteína  
 cinasa C inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa inhibidores de  
 nucleósidos fosforasa de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada;  
 antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la farnesil proteína transferasa inhibidores de ras; inhibidor de  
 ras-GAP; reteliptina desmetilada; Re 186 etidronato de renio; rizoxina; ribozimas; retinamida RH; rogletimida; rohitukina;  
 40 romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos Sdi  
 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales;  
 moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla sizofirano; sobuzoxano;  
 borocapato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermin; ácido esparfósico;  
 espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores  
 45 de la división de células madre; estipiarnida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal  
 vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glucosaminoglucanos sintéticos; talimustina; 5-fluorouracilo;  
 leucovorina; metoduero de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de  
 la telomerasa; temporofina; temozolomida; tenipósido tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina;  
 trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona  
 50 estimulante de tiroides; estaño etilo etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de  
 células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricitribina; trimetrexato; triptorelina;  
 tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del  
 crecimiento derivado del seno urogenal; antagonistas del receptor de urocinasa vapreotida; variolin B; sistema vector,  
 terapia génica de eritrocitos; talidomida; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina vinxaltina; VITAXIN™  
 55 (véase la publicación estadounidense n.º US 2002/0168360 A1, de 14 de noviembre de 2002, titulada "Methods of  
 Preventing or Treating Inflammatory or Autoimmune Disorders by Administering Integrin αvβ3 Antagonists in Combination  
 With Other Prophylactic or Therapeutic Agents"); vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina stimalamer.

En algunas realizaciones, la terapia usada en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el  
 60 presente documento es un agente inmunomodulador. Los "agentes inmunomoduladores" también se pueden denominar  
 "adyuvantes", y los dos términos se usan de manera intercambiable en el presente documento. Los ejemplos no limitativos  
 de agentes inmunomoduladores que pueden usarse en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer  
 descritos en el presente documento incluyen agentes proteicos tales como citocinas, miméticos de péptidos y  
 anticuerpos (*por ejemplo*, fragmentos humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, Fvs, ScFvs, Fab o  
 65 F(ab)2 o fragmentos de unión al epítipo), moléculas de ácido nucleico (*por ejemplo*, moléculas de ácido nucleico antisentido  
 y hélices triples), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos e compuestos inorgánicos. En particular, los agentes

inmunomoduladores incluyen, entre otros, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, cytoxan, Immuran, ciclosporina A, minociclina, azatioprina, antibióticos (por ejemplo, FK506 (tacrolimus)), metilprednisolona (MP), corticoesteroides, esteroides, micofenolato mofetilo, rapamicina (sirolimus), mizoribina, deoxispergualina, brequinar, malononitriloamidas (por ejemplo, leflunamida), moduladores de receptores de células T, moduladores de receptores de citocinas y moduladores de mastocitos. Pueden encontrarse otros ejemplos de agentes inmunomoduladores, por ejemplo, en la publicación estadounidense n.º 2005/0002934 A1 en los párrafos 259-275. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente quimioterapéutico. En una realización alternativa, el agente inmunomodulador es un agente inmunomodulador distinto de un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, la terapia usada no es un agente inmunomodulador. En una realización preferida, el agente inmunomodulador es GM-CSF. En otra realización preferida, el agente inmunomodulador es imiquimod. En otra realización preferida, tanto GM-CSF como imiquimod se usan como agentes inmunomoduladores.

En algunas realizaciones, las terapias usadas en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descritas en el presente documento son un agente antiangiogénico. Los ejemplos no limitativos de agentes antiangiogénicos que pueden usarse en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descritos en el presente documento incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, conjugados, anticuerpos (*por ejemplo*, fragmentos humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, Fvs, ScFv, Fab, fragmentos F(ab)2 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos) tales como anticuerpos que se unen específicamente a TNF- $\alpha$ , moléculas de ácido nucleico (*por ejemplo*, moléculas antisentido o triples hélices), moléculas orgánicas, moléculas inorgánicas y moléculas pequeñas que reducen o inhiben la angiogénesis. Pueden encontrarse otros ejemplos de agentes antiangiogénicos, por ejemplo, en la publicación estadounidense n.º 2005/0002934 A1 en los párrafos 277-282. En la presente invención, la terapia antiangiogénica es bevacizumab (Avastin®). Se describe en donde las terapias usadas pueden no ser un agente antiangiogénico.

En algunas realizaciones, las terapias usadas en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descritas en el presente documento son un agente antiinflamatorio. Los ejemplos no limitativos de agentes antiinflamatorios que pueden usarse en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descritos en el presente documento incluyen cualquier agente antiinflamatorio, que incluye agentes útiles en terapias para trastornos inflamatorios, bien conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos no limitativos de agentes antiinflamatorios incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos (por ejemplo, sulfato de atropina, metilnitrato de atropina y bromuro de ipratropio (ATROVENT™)), agonistas beta2 (por ejemplo, abuterol (VENTOLIN™ y PROVENTIL™), bitolterol (TORNALATE™), levalbuterol (XOPONEX™), metaproterenol (ALUPENT™), pirbuterol (MAXAIR™), terbutalina (BRETHAIRE™ y BRETINE™), albuterol (PROVENTIL™, REPETABS™ y VOLMAX™), formoterol (FORADIL, AEROLIZER™) y salmeterol (SEREVENT™ y SEREVENT DISKUS™)), y metilxantinas (por ejemplo, teofilina (UNIPHYL™, THEO-DUR™, SLO-BID™, y TEHO-42™)). Ejemplos de AINE incluyen, pero no se limitan a, aspirina, ibuprofeno, celecoxib (CELEBREX™), diclofenaco (VOLTAREN™), etodolaco (LODINE™), fenoprofeno (NALFON™), indometacina (INDOCIN™), ketorolaco (TORADOL™), oxaprozina (DAYPRO™), nabumetona (RELAFEN™), sulindac (CLINORIL™), tolmentina (TOLECTIN™), rofecoxib (VIOXX™), naproxeno (ALEVE™, NAPROSYN™), ketoprofeno (ACTRON™) y nabumetona (RELAFEN™). Dichos AINE funcionan inhibiendo una enzima ciclooxigenasa (por ejemplo, COX-1 y/o COX-2). Los ejemplos de antiinflamatorios esteroideos incluyen, pero no se limitan a, los glucocorticoides, la dexametasona (DECADRON™), los corticosteroides (por ejemplo, metilprednisolona (MEDROL™)), cortisona, hidrocortisona, prednisona (PREDNISONE™ y DELTASONE™), prednisolona (PRELONE™ y PEDIAPRED™), triamcinolona, azulfidina e inhibidores de los eicosanoides (por ejemplo, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Se pueden encontrar otros ejemplos de agentes antiinflamatorios, por ejemplo, en la publicación estadounidense n.º 005/0002934 A1 en los párrafos 290-294. En otras realizaciones, la(s) terapia(s) utilizada(s) no es(son) un agente antiinflamatorio.

En determinadas realizaciones, las terapias usadas en combinación con una vacuna o composición contra el cáncer descritas en el presente documento son un agente alquilante, una nitrosourea, un antimetabolito y antraciclina, un inhibidor de topoisomerasa II o un inhibidor mitótico. Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, busulfán, cisplatino, carboplatino, colato, ciclofosfamida, ifosfamida, descarbazina, mecloretamina, melfalán y temozolomida. Las nitrosoureas incluyen, pero no se limitan a, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU). Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato, gemcitabina, citarabina y fludarabina. Las antraciclinas incluyen, pero no se limitan a, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina y mitoxantrona. Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, topotecán, irinotecán, etopósido (VP-16) y tenipósido. Los inhibidores mitóticos incluyen, pero no se limitan a, taxanos (paclitaxel, docetaxel) y los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina).

Las terapias contra el cáncer actualmente disponibles y sus dosificaciones, vías de administración y uso recomendado son conocidas en la técnica y se han descrito en la bibliografía como Physician's Desk Reference (60 h ed., 2006). Se describen las dosificaciones y la frecuencia de administración de agentes quimioterapéuticos *anteriormente*.

#### 6.6.5 Ensayos biológicos

Las vacunas contra el cáncer y las composiciones descritas en el presente documento pueden analizarse para determinar su capacidad para tratar, prevenir o manejar el cáncer de cerebro.

##### 6.6.5.1 Ensayos in vivo

Las vacunas contra el cáncer y las composiciones descritas en el presente documento pueden probarse en sistemas de modelos animales adecuados antes de su uso en seres humanos. Dichos sistemas modelo animales incluyen, pero no se limitan a, ratas, ratones, pollo, vacas, monos, cerdos, perros, conejos, etc. Se puede usar cualquier sistema animal bien conocido en la técnica. Varios aspectos del procedimiento pueden variar; dichos aspectos incluyen, pero no se limitan a, el régimen temporal de administrar los componentes de vacuna, si dichos componentes de vacuna se administran por separado o como una mezcla, y la frecuencia de administración de los componentes de vacuna.

Los modelos animales para el cáncer pueden usarse para evaluar la eficacia de una vacuna o composición contra el cáncer descrita en el presente documento o una terapia combinada descrita en el presente documento. Los ejemplos de modelos animales para cáncer de cerebro incluyen, pero no se limitan a, estudios de xenoinjerto que usan líneas celulares de cáncer de cerebro que expresan IL-13R $\alpha$ 2, o células tumorales humanas primarias que expresan IL-13R $\alpha$ 2. En estos modelos, los ratones se inmunizan para inducir una respuesta de células T específicas de IL-13R $\alpha$ 2, que luego se evalúa por su capacidad para inhibir el crecimiento del tumor. El xenoinjerto tumoral puede formarse antes de la inmunización para probar la capacidad de la respuesta de células T específicas de IL-13R $\alpha$ 2 para inhibir el crecimiento del tumor preexistente. La respuesta de células T específicas de IL-13R $\alpha$ 2 puede inducirse antes de la inyección de las células tumorales, para evaluar la capacidad de la respuesta inmunitaria para prevenir la formación de un tumor.

#### 6.6.5.2 Ensayos de citotoxicidad

La toxicidad y/o eficacia de las vacunas contra el cáncer y las composiciones descritas en el presente documento pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>. Se prefieren los regímenes terapéuticos que presentan grandes índices terapéuticos. Si bien se pueden usar regímenes terapéuticos que presentan efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado para diseñar un sistema de administración que dirija dichos agentes al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

#### 6.7 Artículos de fabricación

También se incluye en el presente documento un producto farmacéutico envasado y marcado terminado. Este artículo de fabricación incluye la forma de dosificación unitaria apropiada en un recipiente o recipiente apropiado, tal como un vial de vidrio u otro recipiente que está sellado herméticamente. El producto farmacéutico puede contener, por ejemplo, los componentes de una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento en una forma de dosificación unitaria.

La forma de dosificación unitaria puede ser adecuada para administración parenteral, intravenosa, intramuscular, intranasal o subcutánea. Por tanto, se incluyen en el presente documento soluciones, preferiblemente estériles, adecuadas para cada ruta de administración. En la presente invención, la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea.

Como con cualquier producto farmacéutico, el material de envasado y el recipiente están diseñados para proteger la estabilidad del producto durante el almacenamiento y el envío. Además, los productos proporcionados en este documento incluyen instrucciones para su uso u otro material informativo que aconseja al médico, técnico o paciente sobre cómo prevenir o tratar apropiadamente el cáncer de cerebro en cuestión. En otras palabras, el artículo de fabricación incluye instrucciones que indican o sugieren un régimen de dosificación que incluye, pero no se limita a, dosis reales, procedimientos de monitoreo y otra información.

Específicamente, en el presente documento se proporciona un artículo de fabricación que comprende material de envasado, tal como una caja, botella, tubo, vial, recipiente, pulverizador, insuflador, bolsa intravenosa (i.v.), envoltura y similares; y al menos una forma de dosificación unitaria de una vacuna o composición farmacéutica descrita en el presente documento contenida dentro de dicho material de empaque, en donde dicha vacuna o composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende una vacuna contra el cáncer descrita en el presente documento, y en donde dicho material de empaquetamiento incluye medios de instrucciones que indican que dicha vacuna basada en el péptido IL-13R $\alpha$ 2 descrita en el presente documento puede usarse para prevenir, gestionar y/o tratar el cáncer de cerebro o uno o más síntomas del mismo mediante la administración de dosis específicas y mediante el uso de regímenes de dosificación específicos como se describe en el presente documento.

### 7. Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, por supuesto, no deben interpretarse como limitativos de su alcance.

#### 7.1 Ejemplo 1

Este ejemplo demuestra que EphA2 e IL-13R $\alpha$ 2 son antígenos de células madre cancerosas.

##### 7.1.1 Materiales y métodos

La citometría de flujo se realizó en la línea celular de cáncer de cerebro A-172 para evaluar la expresión de EphA2 e IL-13Rα2 en estas células cancerosas. El protocolo experimental incluyó las siguientes etapas.

- 5 Las células A-172 se descongelaron y se sembraron en placas de cultivo de 10 cm en condiciones estériles y mediante el uso de una técnica aséptica. Las células A-172 se cultivaron en MEM que contenía FBS al 10 %. Ambas líneas celulares se cultivaron a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub> en aire humidificado. Las células A-172 se pasaron 1:5 cada 3 días.

- 10 El día de los experimentos, las células se lavaron una vez con PBS 1x y se incubaron durante 3 minutos con 2 ml de tripsina-EDTA al 0,25 % a 37 °C. Después, las células se separaron de las placas de cultivo de tejidos con agitación suave y se diluyeron con 10 ml de DMEM. A continuación, las células se colocaron en un tubo cónico de 50 ml y se centrifugaron a 350 x g durante 5 minutos. El sobrenadante se aspiró y las células se resuspendieron en 10 ml de DMEM. Cincuenta µl de las células se mezclaron con un volumen igual de azul tripán y la mezcla se colocó cuidadosamente en un hemocitómetro para contar. Los volúmenes celulares se ajustaron luego con DMEM a una concentración de 5 x 10<sup>6</sup>/ml.

- 15 Se prepararon veinte tubos de citometría de flujo Fisher Scientific) y se añadieron 100 µl de las células A cada tubo (5 x 10<sup>6</sup> células/tubo) (10 tubos con células A-172).

- 20 Se añadieron veinte µl de reactivo de bloqueo de Fc a cada tubo y los tubos se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos.

- Se diluyeron diez µl de cada anticuerpo, como se proporciona en la tabla 1, a continuación, a la concentración de trabajo descrita proporcionada en la tabla 2, a continuación, y se añadió a cada tubo apropiado. Los tubos se incubaron durante 30 minutos a 4 °C con agitación suave.

- 25 Tabla 1: células a-172

Tubo	n.º 1	n.º 2-3	n.º 4-5	n.º 6	n.º 7	n.º 8	n.º 9	n.º 10
<b>Anticuerpo primario</b>	Sin tefir	Control de isotipo	Anticuerpos secundarios CODE	α-CD133	α-IL13Rα2	α-EphA2	α-CD133 + α-IL13Rα2	α-CD133 + α-EphA2
<b>Anticuerpo secundario</b>		Anti-ratón O Anti-cabra	Anti-ratón O Anti-cabra	Anti-ratón	Anti-cabra	Anti-cabra	Anti-ratón + Anti-cabra	Anti-ratón + Anti-cabra

- 35 Tabla 2:

Anticuerpo	Concentración de trabajo
CD133	16,5 µg/ml
IL13R 2	10 µg/ml
EphA2	50 µg/ml
APC anti-ratón	1:200
FITC anti-cabra	1:200

- 50 Después de la incubación, las células se centrifugaron a 300 x g durante 1 minuto en una microcentrífuga refrigerada de mesa. El sobrenadante se retiró y las células se lavaron con tampón FACS helado 3 veces. A continuación, las células se resuspendieron en 100 µl de tampón FACS y se añadieron 10 µl de los anticuerpos secundarios a los tubos apropiados. Los tubos se incubaron durante 30 minutos a 4 °C con agitación suave en la oscuridad.

- 55 Después de la incubación, las células se centrifugaron a 300 x g durante 1 minuto en una microcentrífuga refrigerada de mesa. El sobrenadante se retiró y las células se lavaron con tampón FACS helado 3 veces. A continuación, las células se resuspendieron en 200 µl de tampón FACS y se analizaron en un citómetro de flujo FACSCalibur (BD Biosciences).

### 7.1.2 Resultados

- 60 En el cáncer de cerebro, las células madre de cáncer de cerebro pueden identificarse mediante el uso del marcador CD133, es decir, se sabe que las células madre de cáncer de cerebro expresan el antígeno CD133 (véase, por ejemplo, Singh y otros, 2004, Nature 4 32:39 6-401). Las células madre cancerosas de la línea celular de cáncer de cerebro A-172 expresan CD133 (véase, por ejemplo, Qiang y otros, 2009, Cancer Letters 2 71:13 -21).

- 65 Como se demuestra en la figura 1, todas las células de la línea a-172 fueron positivas para EphA2 e IL-13Rα2, mientras que una pequeña población de tales células también fue positiva para CD133. Esta subpoblación de células CD133+

representa así la subpoblación de células madre cancerosas de la línea celular a-172, y se observó el mismo patrón de expresión de CD133 en células a-172 en un experimento duplicado posterior (véanse las figuras 6 y 7).

Como se demuestra en la figura 2, la población CD133+ también fue positiva para la expresión de EphA2, lo que demuestra que EphA2 está presente en la población de células madre cancerosas obtenida de la línea celular a-172 y, por lo tanto, esa EphA2 es un antígeno de células madre cancerosas. Este hecho se verificó en un experimento duplicado posterior (véase la figura 8). Además, como se muestra en la figura 4, EphA2 se expresó a niveles más altos en células CD133+ en comparación con las células CD 133-.

De manera similar, como se demuestra en la Figura 2, la población CD133+ de la línea celular a-172 también fue positiva para la expresión de IL-13R $\alpha$ 2, lo que demuestra que IL-13R $\alpha$ 2 está presente en la población de células madre cancerosas obtenida de la línea celular a-172 y, por lo tanto, IL-13R $\alpha$ 2 es un antígeno de células madre cancerosas. Este hecho se verificó en un experimento duplicado posterior (véase la figura 8).

Además, como se muestra en la figura 5, IL-13R $\alpha$ 2 se expresó a niveles más altos en células CD133+ en comparación con las células CD 133-.

### 7.1.3 Conclusión

Estos datos demuestran que EphA2 es un antígeno madre del cáncer y, por lo tanto, puede usarse en métodos para el tratamiento del cáncer, como el cáncer de cerebro.

Tabla de secuencias:

SECUENCIA N.º	SECUENCIA	DESCRIPCIÓN
1	Trp Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Ile	Residuos de aminoácidos 345-353 del receptor alfa de interleucina-13
2	Trp Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Ile	Residuos de aminoácidos 345-353 del receptor alfa de interleucina-13 con mutación de I a V en la posición 345
3	Ala Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Val	Residuos de aminoácidos 345-353 del receptor alfa de interleucina-13 con mutación de W A A en la posición 345 y I A V en la posición 353
4	Glu Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Val	Residuos de aminoácidos 345-353 del receptor alfa de interleucina-13 con mutación de W a E en la posición 345 y I a V en la posición 353
5	Thr Leu Ala Asp Phe Asp Pro Arg Val	Residuos de aminoácidos 883-891 de EphA2
6	Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu	Residuos de aminoácidos 96-104 de survivina
7	Leu Met Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu	Residuos de aminoácidos 96-104 de survivina con una sustitución de metionina en la posición 2
8	Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu	Residuos de aminoácidos 95-104 de survivina
9	Glu Leu Met Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu	Residuos de aminoácidos 95-104 de survivina con una sustitución de metionina en la posición 3
10	Ala Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu	Péptido toxoide tetánico

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un péptido IL-13R $\alpha$ 2; un péptido EphA2; y solo un único péptido de survivina que comprende la secuencia de amino de la Id. de sec. n.º: 9; y un epítipo de toxoide tetánico, en donde dicha composición se emulsiona por Montanida ISA-51, para su uso en un método de tratamiento, prevención o manejo del cáncer de cerebro en un sujeto humano que lo necesita, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto humano por vía subcutánea, en donde la composición farmacéutica se administra conjuntamente con bevacizumab, y en donde dicho sujeto humano ha recibido al menos un tratamiento previo que falló, en donde el tratamiento previo comprende temozolomida, radioterapia y/o cirugía.
2. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1, en donde el péptido IL-13R $\alpha$ 2 comprende una cualquiera de la Id. de sec. n.º: 1-4.
3. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1 o 2, en donde, el péptido EphA2 comprende la Id. de sec. n.º: 5.
4. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el epítipo de toxoide tetánico comprende la Id. de sec. n.º: 10.
5. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde aproximadamente de 25 a aproximadamente 800  $\mu$ g de cada uno del péptido IL-13R $\alpha$ 2, el péptido EphA2 y el péptido survivina se administran con aproximadamente 25 a aproximadamente 600  $\mu$ g del epítipo del toxoide tetánico.
6. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde aproximadamente 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750 u 800  $\mu$ g de cada uno del péptido IL-13R $\alpha$ 2, el péptido EphA2 y el péptido de survivina se administra con aproximadamente 25, 50, 75, 100, 250, 275, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 325, 500, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550 o 600  $\mu$ g del epítipo de toxoide tetánico.
7. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde de aproximadamente 250 a 400  $\mu$ g de cada uno del péptido IL-13R $\alpha$ 2, el péptido EphA2 y el péptido survivina se administran con aproximadamente 150 a 300  $\mu$ g del epítipo del toxoide tetánico.
8. La composición farmacéutica para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el método comprende además administrar a dicho sujeto una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más agentes inmunomoduladores.
9. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 8, en donde el uno o más agentes inmunomoduladores comprenden agentes proteínicos, moléculas de ácido nucleico, moléculas pequeñas, compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, Cytosan, Immuran, ciclosporina A, minociclina, azatioprina, antibióticos, metilprednisolona, corticosteroides, esteroides, micofenolato de mofetilo, rapamicina, mizoribina, desoxispergualina, brequinar, malononitriloaminas, moduladores de receptores de células T, moduladores de receptores de citocinas, moduladores de mastocitos, agentes quimioterapéuticos, GM-CSF y/o imiquimod.
10. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 9, en donde el uno o más agentes inmunomoduladores comprenden moléculas de ácido nucleico.
11. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 8, en donde dicha segunda composición farmacéutica se administra al sujeto por vía intramuscular o subcutánea.
12. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho cáncer de cerebro es:
  - a) glioma, astrocitoma, glioblastoma, oligodendroglioma, glioma de tronco encefálico, ependimoma o un tumor mixto que comprende más de un tipo de células gliales; o
  - b) schwannoma acústico, faringiooma craneal, meningioma o meduloblastoma.
13. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 12, en donde dicho cáncer de cerebro es glioblastoma.
14. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde dicho método comprende la administración de al menos una terapia adicional contra el cáncer.
15. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 14, en donde dicha al menos una terapia adicional contra el cáncer comprende péptidos, polipéptidos, anticuerpos, conjugados, moléculas de ácido

nucleico, moléculas pequeñas, agentes miméticos, fármacos sintéticos, moléculas inorgánicas, moléculas orgánicas, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, cirugía, terapia de moléculas pequeñas, terapia antiangiogénica, terapia de diferenciación, terapia epigenética, radioinmunoterapia, terapia dirigida y/o terapia biológica que incluye inmunoterapia.

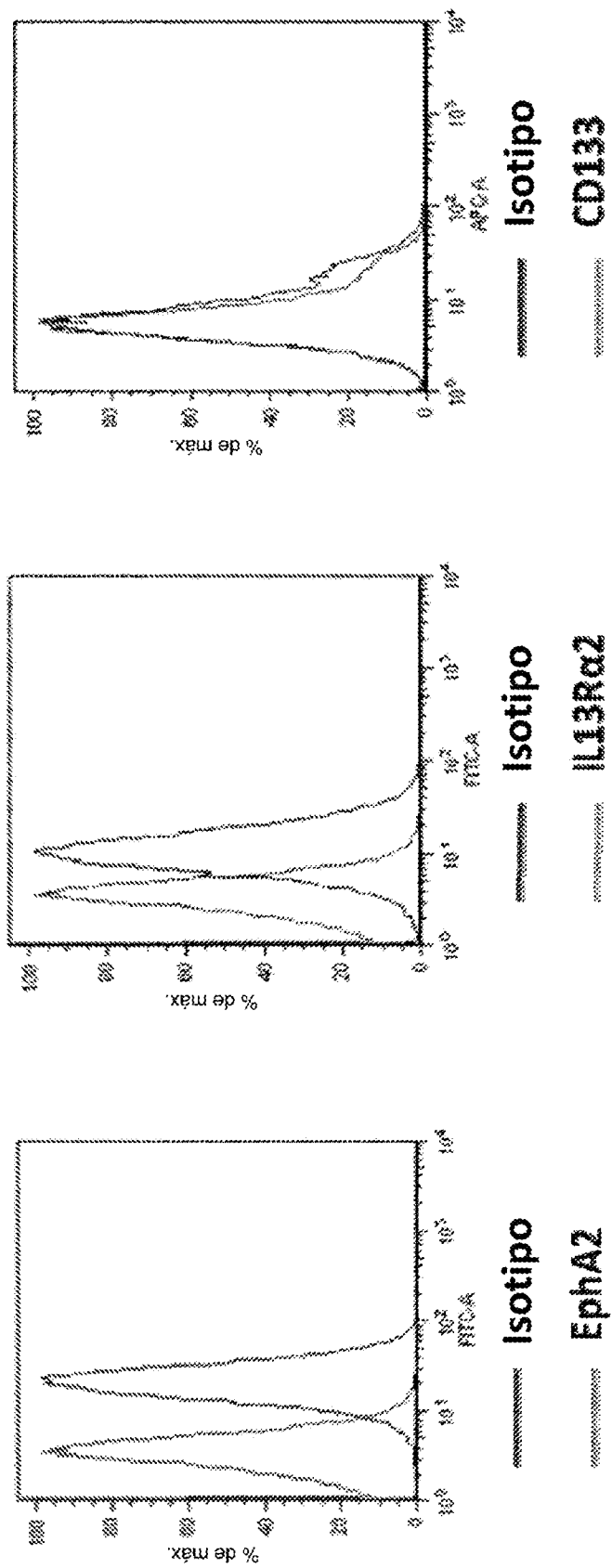


Figura 1



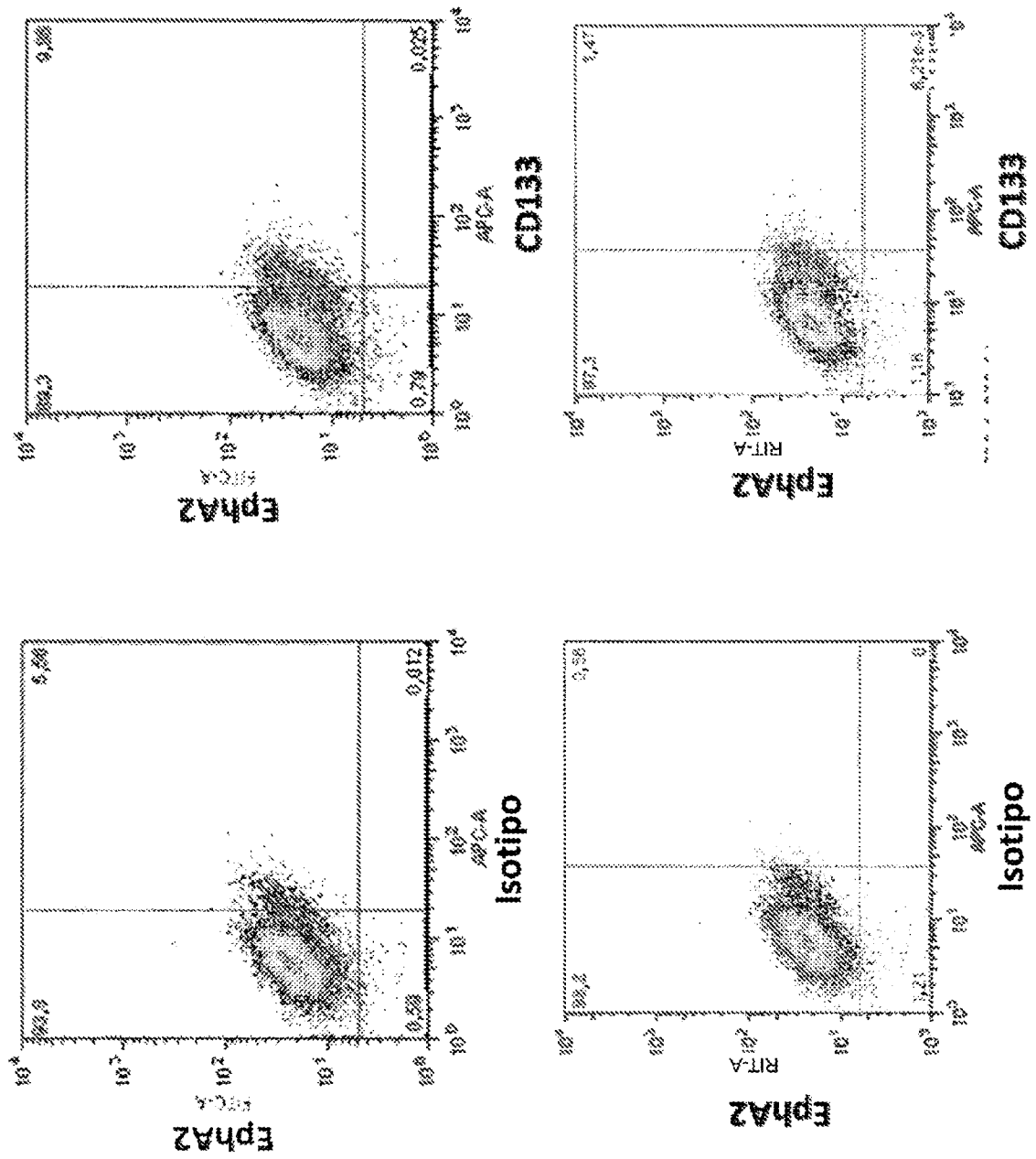


Figura 2

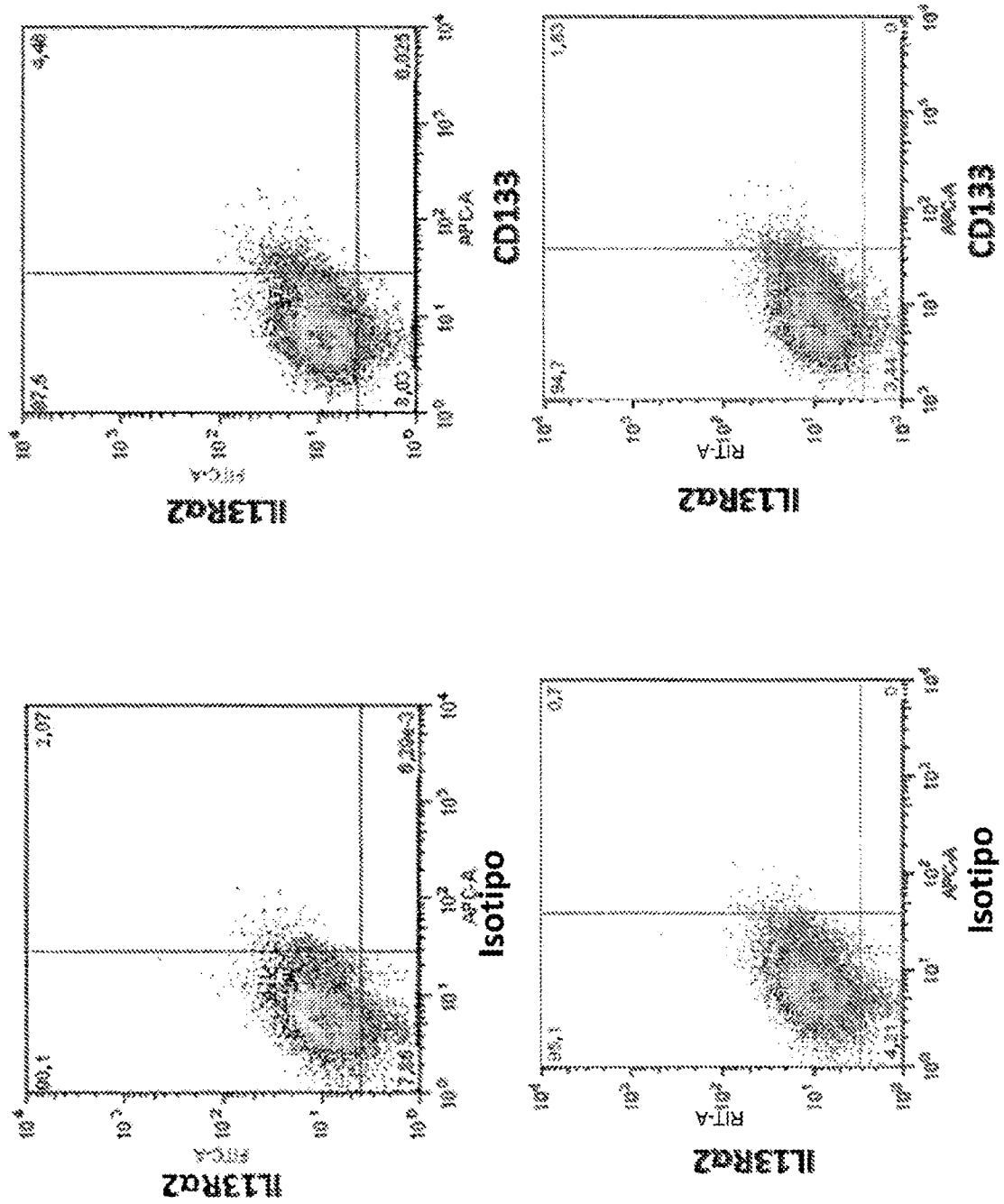


Figura 3

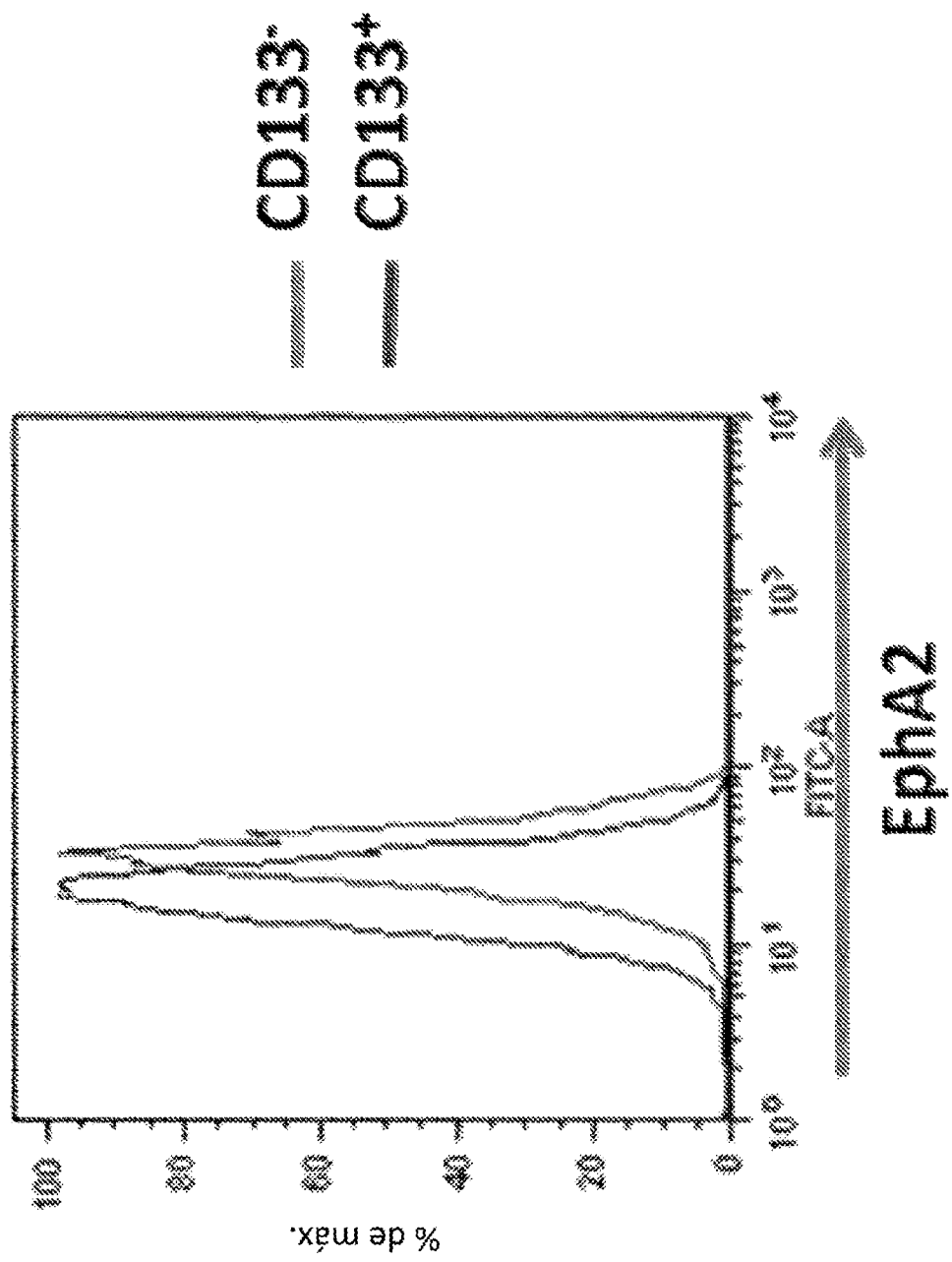


Figura 4

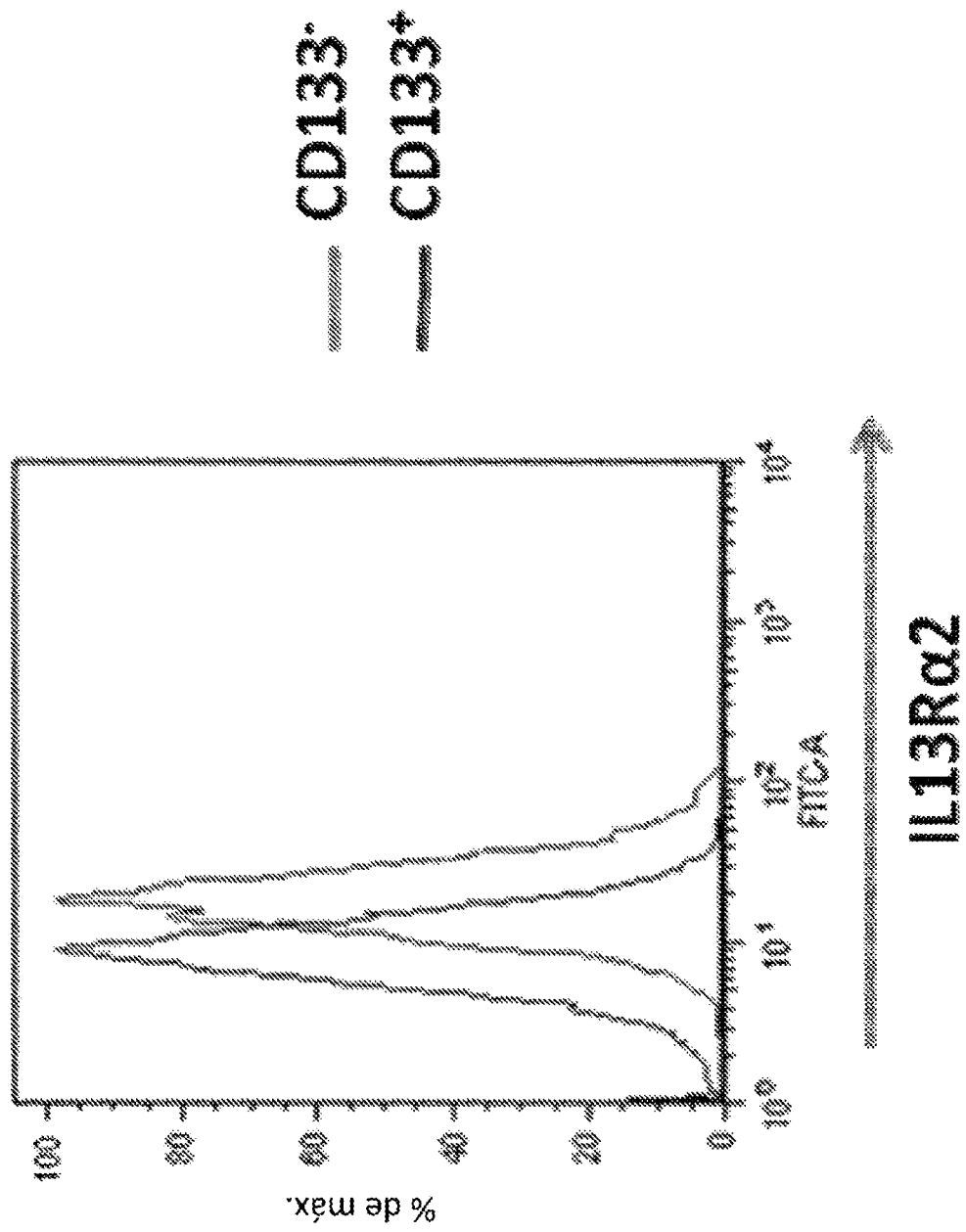


Figura 5

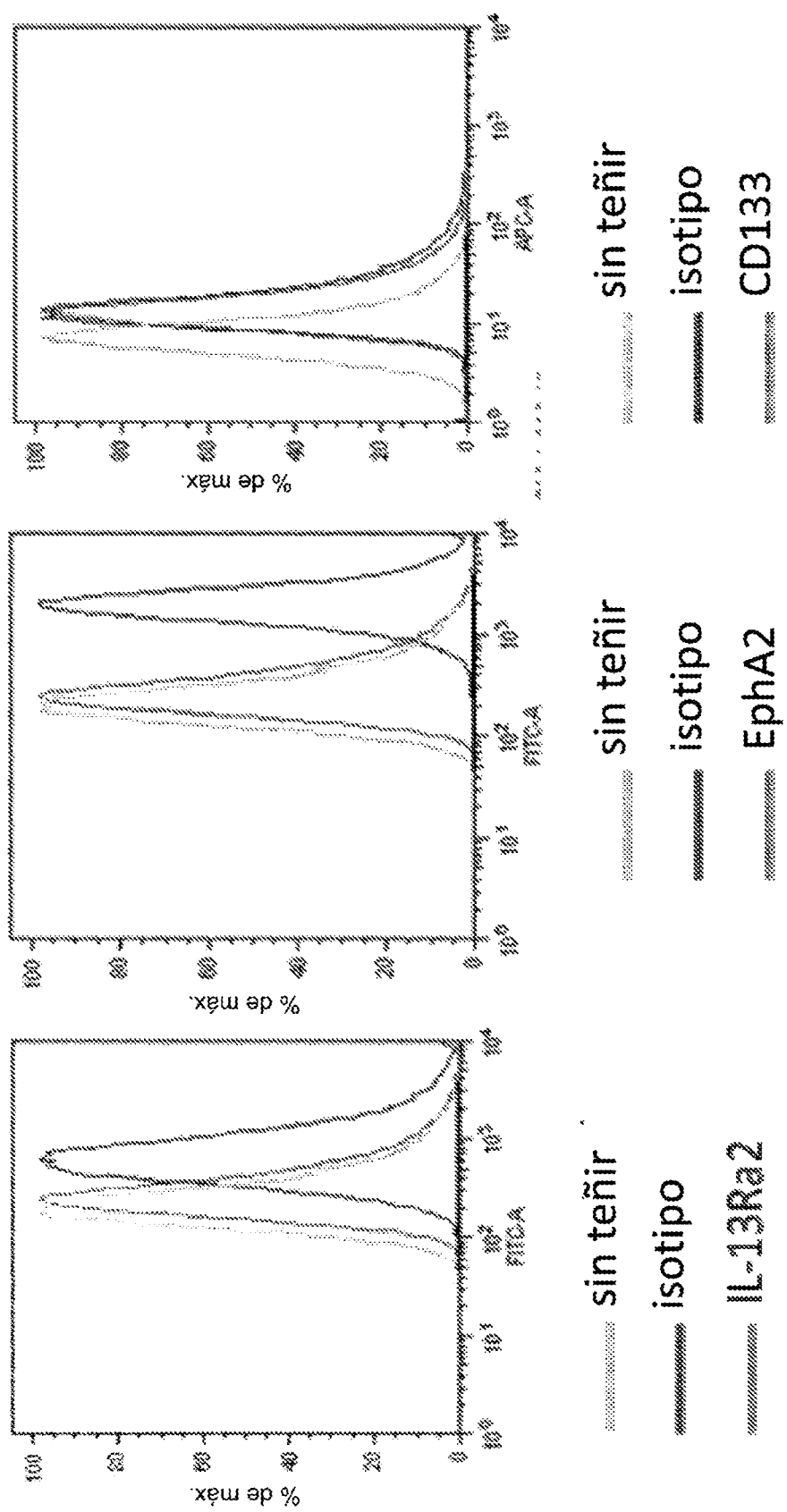


Figura 6

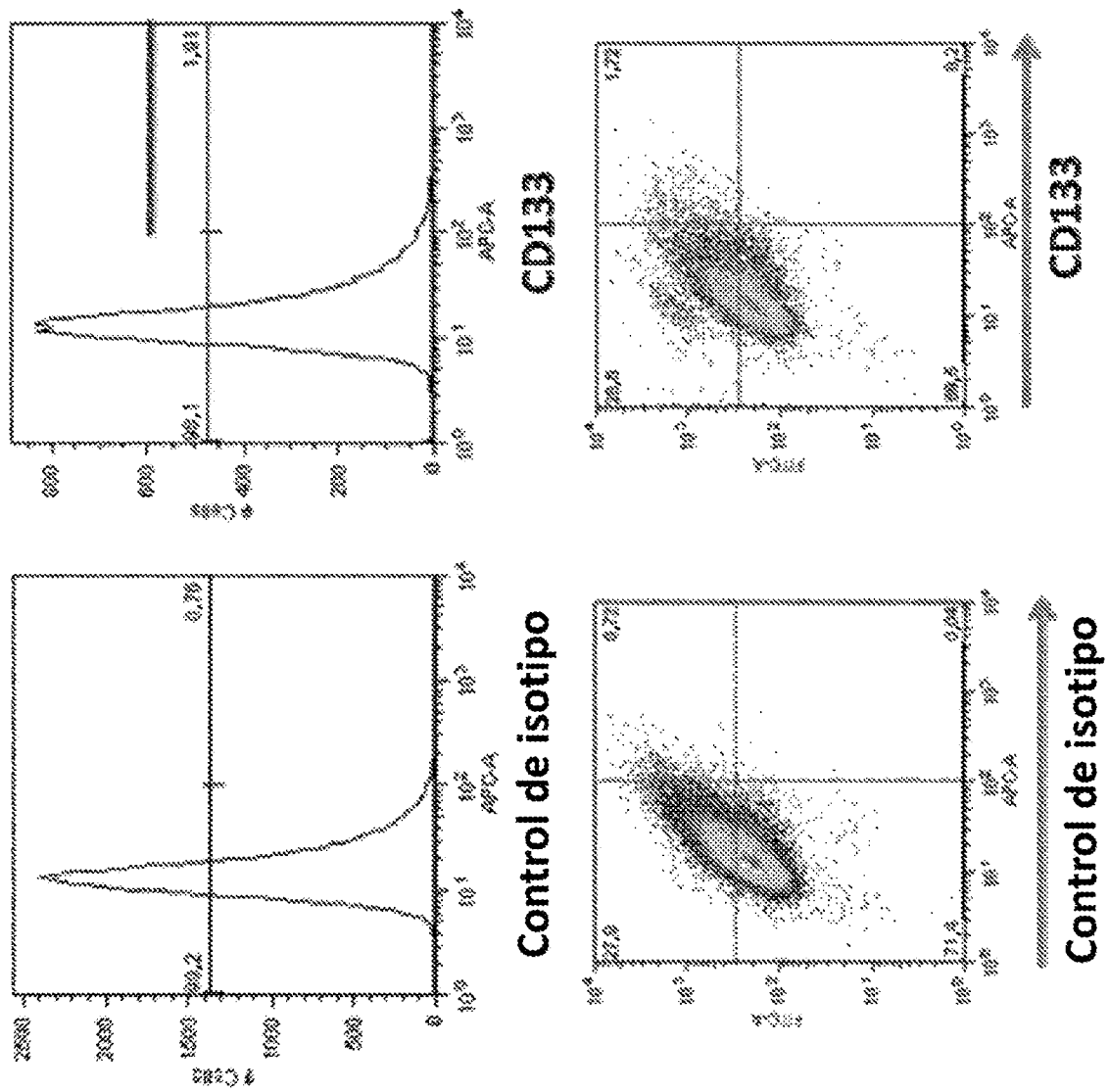


Figura 7

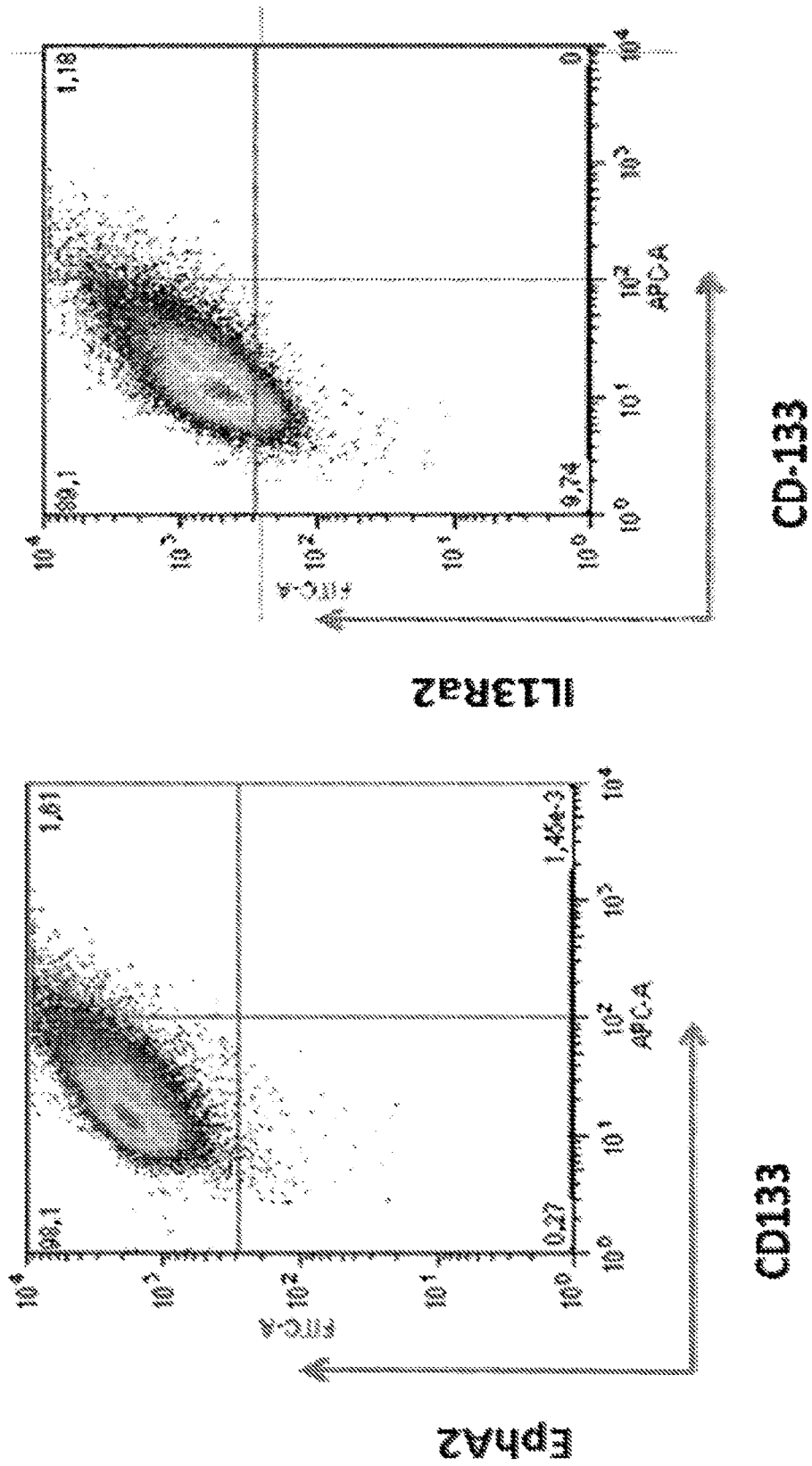


Figura 8