



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019024135-3 A2



(22) Data do Depósito: 18/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 02/06/2020

(54) Título: TERAPIAS DE COMBINAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER

(51) Int. Cl.: A61K 45/06; A61K 31/4439; A61K 31/454; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2017 US 62/508,363; 19/05/2017 US 62/508,481; 27/10/2017 US 62/578,204.

(71) Depositante(es): TESARO, INC..

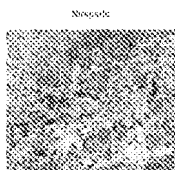
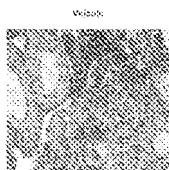
(72) Inventor(es): KAIMING SUN; JING WANG; ZEBIN WANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2018033437 de 18/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/213732 de 22/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 14/11/2019

(57) Resumo: A presente invenção proporciona métodos de tratamento para o(s) câncer(es) por meio de terapia de combinação com um agente que inibe a sinalização da poli[ADP-ribose] polimerase (PARP) e um agente que regula a atividade dentro do microambiente tumoral.



"TERAPIAS DE COMBINAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER"

REFERÊNCIA CRUZADA E PEDIDOS RELACIONADOS

[001]O presente pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. No. 62/508.363, depositado em 18 de maio de 2017; do Pedido Provisório U.S. No. 62/508.481, depositado em 19 de maio de 2017; e do Pedido Provisório U.S. No. 62/578.204, depositado em 27 de outubro de 2017, cada um dos quais é incorporado pelo presente por referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES

[002]O câncer é um grave problema de saúde pública, com cerca de 595.690 pessoas nos Estados Unidos da América que se espera morrer de câncer apenas em 2016, de acordo com a American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016 (<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>).

RESUMO

[003]São proporcionados neste documento métodos de tratamento de um paciente com uma doença ou condição, que compreendem a administração ao paciente (a) de um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e (b) um segundo agente, onde o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

[004]São proporcionados neste documento métodos de aumentar uma resposta imune ou aumentar a atividade de uma célula imune em um paciente com uma doença ou condição, que compreendem a administração ao paciente de (a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e (b) um segundo agente, onde o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da

resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles. Nas modalidades, o método aumenta uma resposta antitumoral no paciente.

[005]São proporcionados neste documento métodos de induzir uma resposta imune em um paciente com uma doença ou condição, que compreendem a administração ao paciente de (a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e (b) um segundo agente, onde o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles. Nas modalidades, o método induz uma resposta antitumoral no paciente.

[006]Em algumas modalidades, o primeiro agente inibe a PARP 1 e/ou 2. Em algumas modalidades, um primeiro agente que inibe a PARP 1 e/ou 2 é selecionado a partir do grupo que consiste em: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticorpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluormetil)fenil)-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol e seus sais ou derivados. Em algumas modalidades, o primeiro agente é uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; ou qualquer combinação deles. Em algumas modalidades, o primeiro agente é uma molécula pequena.

[007]Em alguns casos, o primeiro agente é selecionado a partir do grupo que consiste em: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib e veliparib, ou seus sais ou derivados. Em alguns casos, o primeiro agente compreende o niraparib ou um sal ou derivado farmacêuticamente aceitável dele. Em alguns casos, o agente inibidor de Treg inibe ou diminui a atividade, a função ou a migração de uma célula Treg. Em alguns casos, o agente inibidor de Treg diminui uma população de células Treg no paciente. Em algumas modalidades, o agente inibidor de Treg remove ou elimina substancialmente uma população de células Treg no paciente. Em algumas modalidades, o agente inibidor de macrófagos inibe ou diminui a atividade, a função ou a migração de um macrófago. Em algumas modalidades, o agente inibidor de macrófagos diminui uma população de células de macrófagos no paciente. Em algumas modalidades, o agente inibidor de macrófagos remove ou elimina substancialmente uma população de células de macrófagos no paciente. Em algumas modalidades, a célula Treg é uma célula T infiltrante.

[008]Em algumas modalidades, o macrófago compreende um macrófago associado a um tumor (TAM). Em algumas modalidades, o segundo agente aumenta uma atividade das células T CD4⁺ específicas para o antígeno. Em algumas modalidades, o segundo agente aumenta uma atividade das células T CD8⁺ específicas para o antígeno. Em algumas modalidades, o segundo agente é selecionado a partir do grupo que consiste em uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; e qualquer combinação deles.

[009]Em algumas modalidades, a administração compreende administrar o primeiro e o segundo agentes sequencialmente. Em algumas modalidades, a

administração compreende administrar o primeiro e o segundo agentes simultaneamente. Em algumas modalidades, a administração compreende administrar o primeiro agente antes de administrar o segundo agente. Em algumas modalidades, o paciente é um paciente mamífero. Em algumas modalidades, o paciente é um humano. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente inibidor de célula T reguladora (Treg) selecionado a partir do grupo que consiste em um agente de ablação de Treg, um agente inibidor da migração de Treg, um agente inibidor da função de Treg e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente de ablação de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclofosfamida, paclitaxel, imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, temozolomida, daclizumab, denileucina difitox e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor da migração de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em AMD3100, mogamulizumab, casuarinina, fucoidano e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor da função de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CTLA4 (p.ex., ipilimumab, tremelimumab), um agente anti-OX40, um agente anti-GITR, um antagonista do receptor de adenosina (p.ex., cafeína, teofilina, teobromina e 8-fenilxantinas), P60 e suas combinações.

[010]Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente inibidor de macrófagos selecionado a partir do grupo que consiste em um agente inibidor de recrutamento de macrófagos, um agente antissobrevivência de macrófagos M2, um agente intensificador de macrófagos M1, um agente polarizador de M2 a M1, um agente inibidor da atividade de macrófagos e as suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CCL2/CCR2, um agente anti-IL6, um agente anti-M-CSFR e suas combinações. Em algumas modalidades, um agente inibidor de recrutamento de macrófagos é um agente anti-M-CSFR. Em algumas modalidades, o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que

consiste em trabectedina, RS102895, PF-04136309, CNTO888, MLN1202, siltuximab, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), emactuzumab, AMG820, pexidartinib, linifanib, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 e suas combinações. Em algumas modalidades, um agente inibidor de recrutamento de macrófagos é BLZ945, PLX7846, GW2580, ARRY-382, JNJ-40346527, emactuzumab, pexidartinib, AMG820, IMC-CS4 (LY3022855), MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, ou FPA008. Em algumas modalidades, um agente inibidor de recrutamento de macrófagos é o BLZ945. Em algumas modalidades, o agente antissobrevivência de macrófagos M2 é selecionado a partir do grupo que consiste em um inibidor de MMP, clodronato, ácido zoledrônico, bisfosfonato de diclorometileno, trabectedina, dasatinib, ácido retinóico, bactérias atenuadas (p.ex., *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*) e suas combinações.

[011]Em algumas modalidades, o agente intensificador de macrófagos M1 ou o agente polarizador de M2 a M1 é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CD40, um agente anti-IL-10R, um antagonista de CD47 (p.ex., Hu5F9-G4, CC-90002 e proteína de fusão de CD47-Fc TTI-621), Polyl:C, LPS, monofosforil A, imiquimod, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, ibrutinib, EF-022 e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em um inibidor de STAT3, um inibidor de STAT6 ou um agente de fármaco antitumoral. Em algumas modalidades, o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em WP1066, sunitinib, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomida, TMC-264, glicoproteína rica em histidina (HRG), quelato de cobre (CuNG), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), vadimezan (ASA404), cisplatina, silibinina, inibidor da bomba de prótons pantoprazol (PPZ), CNI-1493 e suas

combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor de macrófagos é um agente anti-IL-1 α (p.ex., xilonix).

[012]Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente estimulador de GITR (proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide), um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3, um agente anti-LAG-3, um agente que intensifica a apresentação do antígeno tumoral (por exemplo, vacina contra o câncer personalizada, célula apresentadora de antígeno autóloga, células dendríticas autólogas, célula apresentadora de antígeno artificial), um agente de sinalização de quimiocinas, um agente anti-VEGF, um agente estimulador do sinal de citocinas e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente anti-PD-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, PDR-001, camrelizumab (HR-301210), BCD-100, AGEN-2034, CS1001, Sym-021, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), AK 104, GLS-010 e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente anti-PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, BGB-A333, SHR-1316, CK-301 e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente estimulador de GITR é selecionado a partir do grupo que consiste em DTA-1, mGITRL, pGITRL e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente anti-CTLA4 é selecionado a partir do grupo que consiste em ipilimumab, tremelimumab e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente de sinalização de quimiocinas é selecionado a partir do grupo que consiste em CXCL16, um agonista do receptor de quimiocina CXCR6 (CD186) e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente anti-VEGF é selecionado a partir do grupo que consiste em bevacizumab, pazopanib,

sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente estimulador do sinal de citocinas é uma interleucina ou um interferon. Em algumas modalidades, a interleucina é selecionada a partir do grupo que consiste em IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 e suas combinações. Em algumas modalidades, o interferon é o IFN alfa.

[013]Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado a partir do grupo que consiste em um flavonóide (por exemplo, glicosídeo flavonóide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilenodiamina, ciprofloxacina e moxifloxacina. Em algumas modalidades, a doença ou a condição é um câncer. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de ovário, câncer de mama, câncer cervical, câncer endometrial, câncer de próstata, câncer testicular, câncer de pâncreas, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer de estômago, câncer de bexiga, câncer de pulmão, câncer ósseo, câncer de cólon, câncer retal, câncer de tireoide, cânceres no cérebro e no sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, câncer neuroendócrino, câncer rabdóide, ceratoacantoma, carcinoma epidermóide, seminoma, melanoma, sarcoma, câncer de bexiga, câncer de fígado, câncer de rim, mieloma, linfoma e suas combinações.

[014]Em algumas modalidades, a administração compreende administrar uma composição compreendendo uma cápsula compreendendo o primeiro agente. Em algumas modalidades, a cápsula compreende uma formulação compreendendo o primeiro agente e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis compreende a lactose mono-hidratada, o estearato de magnésio ou uma combinação deles. Em

algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do primeiro ou do segundo agente é administrada. Em algumas modalidades, o método compreende ainda a administração de um terceiro agente ao paciente. Em algumas modalidades, o terceiro agente compreende um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno, um agente antiangiogênico, um agente quimioterapêutico ou as combinações deles. Em algumas modalidades, o agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno compreende um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3 ou um agente anti-LAG-3. Em algumas modalidades, o agente antiangiogênico é selecionado a partir do grupo que consiste em TNP-470, fator plaquetário 4, trombospondina-1, inibidores teciduais de metaloproteases (TIMP1 e TIMP2), prolactina, angiostatina, endostatina, receptor solúvel de bFGF, fator de crescimento transformador beta, interferon alfa, receptores solúveis de KDR e FLT-1, proteína relacionada à proliferina placentária e suas combinações.

[015]Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginase, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, cladribina, clodronato, colquicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etoposida, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiureia, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferon, irinotecano, ironotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed,

rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina e suas combinações.

[016]São proporcionadas neste documento composições farmacêuticas compreendendo (a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e (b) um segundo agente, onde o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

[017]Em algumas modalidades, o primeiro agente é um agente que inibe a PARP 1 e/ou 2. Em algumas modalidades, um primeiro agente que inibe a PARP 1 e/ou 2 é selecionado a partir do grupo que consiste em: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016 , E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticorpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluormetil)fenil)-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol e seus sais ou derivados. Em algumas modalidades, o primeiro agente é uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; ou qualquer combinação deles. Em algumas modalidades, o primeiro agente é uma molécula pequena. Em alguns casos, o primeiro agente é selecionado a partir do grupo que

consiste em: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib e veliparib ou seus sais ou derivados. Em alguns casos, o primeiro agente compreende o niraparib ou um sal ou derivado farmaceuticamente aceitável dele.

[018]Em alguns casos, o agente inibidor de Treg inibe ou diminui a atividade, a função ou a migração de uma célula Treg. Em alguns casos, o agente inibidor de Treg diminui uma população de células Treg no paciente. Em algumas modalidades, o agente inibidor de Treg remove ou elimina substancialmente uma população de células Treg no paciente. Em algumas modalidades, o agente inibidor de macrófagos inibe ou diminui a atividade, a função ou a migração de um macrófago. Em algumas modalidades, o agente inibidor de macrófagos diminui uma população de células de macrófagos no paciente. Em algumas modalidades, o agente inibidor de macrófagos remove ou elimina substancialmente uma população de células de macrófagos no paciente. Em algumas modalidades, a célula Treg é uma célula T infiltrante.

[019]Em algumas modalidades, o macrófago compreende um macrófago associado a um tumor (TAM). Em algumas modalidades, o segundo agente aumenta uma atividade das célula T CD4⁺ específicas para o antígeno. Em algumas modalidades, o segundo agente aumenta uma atividade das célula T CD8⁺ específicas para o antígeno. Em algumas modalidades, o segundo agente é selecionado a partir do grupo que consiste em uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; e qualquer combinação deles.

[020]Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um paciente e a administração compreende administrar o primeiro e o segundo

agentes sequencialmente. Em algumas modalidades, a administração compreende administrar o primeiro e o segundo agentes simultaneamente. Em algumas modalidades, a administração compreende administrar o primeiro agente antes de administrar o segundo agente. Em algumas modalidades, o paciente é um paciente mamífero. Em algumas modalidades, o paciente é um humano. Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente inibidor de célula T reguladora (Treg) selecionado a partir do grupo que consiste em um agente de ablação de Treg, um agente inibidor da migração de Treg, um agente inibidor da função de Treg e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente de ablação de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclofosfamida, paclitaxel, imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, temozolomida, daclizumab, denileucina diftotox e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor da migração de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em AMD3100, mogamulizumab, casuarinina, fucoidano e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor da função de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CTLA4 (p.ex., ipilimumab, tremelimumab), um agente anti-OX40, um agente anti-GITR, um antagonista do receptor de adenosina (p.ex., cafeína, teofilina, teobromina e 8-fenilxantinas), P60 e suas combinações.

[021]Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente inibidor de macrófagos selecionado a partir do grupo que consiste em um agente inibidor de recrutamento de macrófagos, um agente antissobrevivência de macrófagos M2, um agente intensificador de macrófagos M1, um agente polarizador de M2 a M1, um agente inibidor da atividade de macrófagos e as suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CCL2/CCR2, um agente anti-IL6, um agente anti-M-CSFR e suas combinações. Em algumas modalidades, um agente inibidor de recrutamento de macrófagos é um agente anti-M-CSFR. Em algumas modalidades, o

agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em trabectedina, RS102895, PF-04136309, CNTO888, MLN1202, siltuximab, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), emactuzumab, AMG820, pexidartinib, linifanib, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 e suas combinações. Em algumas modalidades, um agente inibidor de recrutamento de macrófagos é o BLZ945, PLX7846, GW2580, ARRY-382, JNJ-40346527, emactuzumab, pexidartinib, AMG820, IMC-CS4 (LY3022855), MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, ou FPA008. Em algumas modalidades, um agente inibidor de recrutamento de macrófagos é o BLZ945. Em algumas modalidades, o agente antissobrevivência de macrófagos M2 é selecionado a partir do grupo que consiste em um inibidor de MMP, clodronato, ácido zoledrônico, bisfosfonato de diclorometileno, trabectedina, dasatinib, ácido retinóico, bactérias atenuadas (por exemplo, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*) e suas combinações.

[022]Em algumas modalidades, o agente intensificador de macrófagos M1 ou o agente polarizador de M2 a M1 é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CD40, um agente anti-IL-10R, um antagonista de CD47 (p.ex., Hu5F9-G4, CC-90002 e proteína de fusão de CD47-Fc TTI-621), Polyl:C, LPS, monofosforil A, imiquimod, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, ibrutinib, EF-022 e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em um inibidor de STAT3, um inibidor de STAT6 ou um agente de fármaco antitumoral. Em algumas modalidades, o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em WP1066, sunitinib, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomida, TMC-264, glicoproteína rica em histidina (HRG), quelato de cobre (CuNG), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), vadimezan (ASA404),

cisplatina, silibinina, inibidor da bomba de prótons pantoprazol (PPZ), CNI-1493 e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente inibidor de macrófagos é um agente anti-IL-1 α (p.ex., xilonix).

[023]Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente estimulador de GITR (proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide), um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3, um agente anti-LAG-3, um agente anti-IDO, um agente que intensifica a apresentação de antígeno tumoral (por exemplo, vacina contra o câncer personalizada, célula apresentadora de antígeno autóloga, células dendríticas autólogas, célula apresentadora de antígeno artificial), um agente de sinalização de quimiocinas, um agente anti-VEGF, um agente estimulador do sinal de citocinas e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente anti-PD-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, PDR-001, camrelizumab (HR-301210), BCD-100, AGEN-2034, CS1001, Sym-021, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), AK 104, GLS-010 e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente anti-PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, BGB-A333, SHR-1316, CK-301 e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente estimulador de GITR é selecionado a partir do grupo que consiste DTA-1, mGITRL, pGITRL e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente anti-CTLA4 é selecionado a partir do grupo que consiste em ipilimumab, tremelimumab e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente de sinalização de quimiocinas é selecionado a partir do grupo que consiste em CXCL16, um agonista do receptor de quimiocinas CXCR6 (CD186) e suas combinações. Em algumas modalidades, o

agente anti-VEGF é selecionado a partir do grupo que consiste em bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept e suas combinações. Em algumas modalidades, o agente estimulador do sinal de citocinas é uma interleucina ou um interferon. Em algumas modalidades, a interleucina é selecionada a partir do grupo que consiste em IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 e suas combinações. Em algumas modalidades, o interferon é o IFN alfa.

[024]Em algumas modalidades, o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado a partir do grupo que consiste em um flavonóide (p.ex., glicosídeo flavonóide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilenodiamina, ciprofloxacina e moxifloxacina.

[025]Em algumas modalidades, a doença ou condição é um câncer. Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de ovário, câncer de mama, câncer cervical, câncer endometrial, câncer de próstata, câncer testicular, câncer de pâncreas, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer de estômago, câncer de bexiga, câncer de pulmão, câncer ósseo, câncer de cólon, câncer retal, câncer de tireoide, cânceres no cérebro e no sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, câncer neuroendócrino, câncer rabdóide, ceratoacantoma, carcinoma epidermóide, seminoma, melanoma, sarcoma, câncer de bexiga, câncer de fígado, câncer de rim, mieloma, linfoma e suas combinações.

[026]Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada a um paciente e a administração compreende administrar uma composição compreendendo uma cápsula compreendendo o primeiro agente. Em algumas modalidades, a cápsula compreende uma formulação compreendendo o primeiro agente e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas

modalidades, o um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis compreende lactose mono-hidratada, estearato de magnésio ou uma combinação deles. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do primeiro ou do segundo agente é administrada. Em algumas modalidades, o método compreende ainda a administração de um terceiro agente ao paciente. Em algumas modalidades, o terceiro agente compreende um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno, um agente antiangiogênico, um agente quimioterapêutico ou suas combinações. Em algumas modalidades, o agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno compreende um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3 ou um agente anti-LAG-3. Em algumas modalidades, o agente antiangiogênico é selecionado a partir do grupo que consiste em TNP-470, fator plaquetário 4, trombospondina-1, inibidores teciduais de metaloproteases (TIMP1 e TIMP2), prolactina, angiostatina, endostatina, receptor solúvel de bFGF, fator de crescimento transformador beta, interferon alfa, receptores solúveis de KDR e FLT-1, proteína relacionada à proliferina placentária e suas combinações.

[027]Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginase, bccg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, cladribina, clodronato, colquicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etoposida, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiureia, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferon, irinotecano, irinotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato,

mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina e suas combinações.

[028]A presente divulgação inclui o reconhecimento que uma terapia de combinação com um agente que regula a atividade dentro do microambiente do tumor (p.ex., atividade das células T e/ou a infiltração de células T no ambiente do tumor) e um agente que inibe a PARP é útil para o tratamento de certos cânceres.

[029]Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T CD4⁺ no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T CD8⁺ no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T CD4⁺ e CD8⁺ no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de macrófagos no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células Treg no microambiente do tumor.

[030]Em algumas modalidades, os agentes que inibem a PARP incluem os agentes que inibem a PARP-1 e/ou a PARP-2. Em algumas modalidades, os agentes que inibem a PARP incluem o ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticorpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluormetil)fenil)-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol e

seus sais ou derivados. Em algumas modalidades, os agentes que inibem a PARP são combinações de dois ou mais agentes selecionados a partir de ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticorpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluormetil)fenil)-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol e seus sais ou derivados. Em algumas modalidades, um agente que inibe parte é ou compreende o niraparib, o olaparib, o rucaparib, o talazoparib, o veliparib ou qualquer combinação deles. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP é o niraparib ((3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina), um inibidor da PARP oralmente ativo.

[031]Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é administrado a um paciente que está recebendo, recebeu ou receberá um tratamento com niraparib. Em algumas modalidades, o niraparib é administrado ao paciente que está recebendo, recebeu ou receberá um tratamento com um agente que regula a atividade das células T.

[032]Em algumas modalidades, os cânceres para o tratamento com uma terapia de combinação da presente divulgação incluem o melanoma, o carcinoma de células renais, o câncer de pulmão, o câncer de bexiga, o câncer de mama, o câncer cervical, o câncer de cólon, o câncer de vesícula biliar, o câncer de laringe, o câncer de fígado, o câncer de tireoide, o câncer de estômago, o câncer de glândula salivar, o câncer de esôfago, o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, o câncer de ovário, o câncer de próstata, o câncer de pâncreas ou o carcinoma de células de

Merkel. Em algumas modalidades, um câncer é um tumor sólido. Em algumas modalidades, um paciente ou população de pacientes tem um câncer hematológico.

[033]Em algumas modalidades, o método compreende administrar uma ou ambas de uma terapia que regula a atividade das células T e uma terapia que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP) ("terapia anti-PARP") a um paciente, de modo que o paciente receba o tratamento com ambas as terapias. Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é um agente que aumenta a atividade de células específicas para antígenos em um microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é um agente que aumenta a atividade das células T CD8⁺ nos microambientes dos tumores. Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é um agente que aumenta a atividade das células T CD4⁺ nos microambientes dos tumores. Em algumas modalidades, a regulação da atividade das células T (p.ex., células T CD4⁺ e/ou CD8⁺) no ambiente do tumor envolve a suprarregulação da atividade antitumoral das células T individuais, o aumento de uma taxa de proliferação das células T ou a melhora do recrutamento das células T para o microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um agente que regula. Em algumas modalidades, um agente que aumenta a atividade das células T é um agente que bloqueia o recrutamento de macrófagos. Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é um agente que bloqueia o recrutamento de macrófagos M2. Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é um agente que bloqueia o recrutamento de células Treg.

[034]Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é uma molécula pequena, um ácido nucleico, um polipeptídeo (p.ex., um anticorpo), um carboidrato, um lipídeo, um metal, uma célula, uma preparação celular ou uma toxina. Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é um agente de anticorpo. Os agentes de anticorpos podem incluir qualquer

polipeptídeo ou complexo polipeptídico que inclua elementos estruturais de imunoglobulina suficientes para conferir ligação específica. Os agentes de anticorpos ilustrativos incluem, porém não estão limitados aos, anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, fragmentos de anticorpos, tais como fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd', fragmentos Fd e CDRs isoladas ou seus grupos; Fvs de uma única cadeia; fusões de polipeptídeo-Fc; anticorpos de um único domínio (p.ex., anticorpos de um único domínio de tubarão, como IgNAR ou seus fragmentos); anticorpos camelóides; anticorpos mascarados (p.ex., Probodies[®]); Small Modular ImmunoPharmaceuticals ("SMIPs[®]"); diacorpos de uma única cadeia ou em série (TandAb[®]); VHHs; Anticalins[®]; Minicorpos Nanobodies[®]; BiTE[®]s; proteínas de repetição de anquirina ou DARPINs[®]; Avimers[®]; DARTs; Anticorpos tipo TCR; Adnectins[®]; Affilins[®]; Trans-bodies[®]; Affibodies[®]; TrimerX[®]; MicroProteínas; Fynomers[®], Centyrins[®]; e KALBITOR[®]s.

[035]Em algumas modalidades, uma terapia anti-PARP compreende a administração de um agente que inibe a PARP. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP é uma molécula pequena, um ácido nucleico, um polipeptídeo (p.ex., um anticorpo), um carboidrato, um lipídeo, um metal ou uma toxina. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP é uma molécula pequena. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP é selecionado a partir do grupo que consiste em: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, monoclonal antibody B3-LysPE40 conjugate, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluormetil)fenil)-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol e seus sais ou derivados. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP é selecionado a

partir do grupo que consiste em: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib e veliparib ou seus sais ou derivados. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP é o niraparib ou um sal ou derivado dele.

[036] Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é uma molécula pequena, um ácido nucleico, um polipeptídeo (p.ex., um anticorpo), um carboidrato, um lipídeo, um metal, uma célula, uma preparação celular ou uma toxina. Em algumas modalidades, um agente que regula a atividade das células T é um agente de anticorpo anti-PD-1. Em algumas modalidades, um agente que aumenta a atividade das células T é um anticorpo anti-PD-1 selecionado a partir do grupo que consiste em: BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, nivolumab, PDR001, pembrolizumab, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 e seus derivados. Em algumas modalidades, um anticorpo anti-PD-1 é o pembrolizumab ou um derivado dele. .

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[037] A Figura 1A representa uma coloração por IHC de CD4 representativa sobre amostras de tumor desenvolvidas a partir de uma base heterozigótica Apc^{Min}/J após tratamento com veículo ou niraparib.

[038] A Figura 1B representa a quantificação de imagens da coloração por IHC de CD4 mostrando os números de células positivas para CD4 em camundongos tratados com veículo ou niraparib.

[039] A Figura 2A representa a coloração por IHC de CD8 sobre amostras de tumor desenvolvidas a partir da base heterozigótica Apc^{Min}/J após tratamento com veículo ou niraparib.

[040] A Figura 2B representa a quantificação de imagens de coloração por IHC de CD8 mostrando os números de células positivas para CD8 em camundongos tratados com veículo ou niraparib.

[041]A Figura 3A representa a coloração por IHC de Foxp3 sobre amostras de tumor desenvolvidas a partir da base heterozigótica Apc^{Min}/J sobre após tratamento com veículo ou niraparib.

[042]A Figura 3B representa a quantificação de imagens de coloração por IHC de Foxp3 mostrando os números de células positivas para Foxp3 em camundongos tratados com veículo ou niraparib.

[043]A Figura 4A representa a coloração por IHC de Iba1 sobre amostras de tumor desenvolvidas a partir da base heterozigótica Apc^{Min}/J após tratamento com veículo ou niraparib.

[044]A Figura 4B representa a quantificação das imagens com coloração por IHC de Iba1 mostrando os números de células positivas para Iba1 em camundongos tratados com veículo ou niraparib.

[045]A Figura 5A representa a porcentagem de células positivas para CD4 e CD8, positivas para Ki67 entre a população total de CD3 nos camundongos de controle ou tratados com niraparib, conforme avaliado por citometria de fluxo.

[046]A Figura 5B representa o volume do tumor nos camundongos huNOG-EXL com MDA-MB-436 tratados com niraparib ou controle.

[047]A Figura 6A representa o volume do tumor nos camundongos huNOG-EXL com MDA-MB-436 tratados com niraparib, BLZ945, niraparib e BLZ945, ou controle.

[048]A Figura 6B representa o volume do tumor, no dia 26, nos camundongos huNOG-EXL com MDA-MB-436 tratados com niraparib, BLZ945, niraparib e BLZ945 ou controle.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES

Definições

[049]Os artigos "um" e "uma", conforme utilizados neste documento no relatório descritivo e nas reivindicações, a menos que claramente indicado o contrário,

devem ser entendidos como incluindo os referentes plurais. As reivindicações ou as descrições que incluem "ou" entre um ou mais membros de um grupo são consideradas satisfeitas se um, mais de um ou todos os membros do grupo estiverem presentes em, forem empregados em ou de outro modo forem relevantes para um determinado produto ou processo, a menos que indicado ao contrário ou de outra forma evidente a partir do contexto. A invenção inclui as modalidades nas quais exatamente um membro do grupo está presente, é empregado em ou é de outro modo relevante para um determinado produto ou processo. A invenção também inclui modalidades nas quais mais de um ou todos os membros do grupo estão presentes, empregados ou são relevantes para um determinado produto ou processo. Além disso, deve ser entendido que a invenção inclui todas as variações, combinações e permutações nas quais uma ou mais limitações, elementos, cláusulas, termos descritivos etc., de uma ou mais das reivindicações listadas são introduzidas em outra reivindicação dependente da mesma reivindicação de base (ou, conforme relevante, qualquer outra reivindicação), a menos que indicado de outra forma ou a menos que seja evidente para um versado na técnica que uma contradição ou inconsistência surgiria. Onde os elementos forem apresentados como listas, (p.ex., no grupo de Markush ou formato semelhante), deve ser entendido que cada subgrupo dos elementos também é divulgado e qualquer(qualsquer) elemento(s) pode(m) ser removido(s) do grupo. Deve ser entendido que, em geral, onde a invenção, ou os aspectos da invenção, for referida como compreendendo elementos, características etc. particulares, certas modalidades da invenção ou aspectos da invenção consistem, ou consistem essencialmente, em tais elementos, características etc. Por motivos de simplicidade, essas modalidades não foram em cada caso especificamente demonstradas em tantas palavras neste documento. Também deve ser entendido que qualquer modalidade ou aspecto da invenção pode ser explicitamente excluído das reivindicações, independentemente de se a exclusão específica é referida no relatório

descritivo. As publicações, os sites e os outros materiais de referência, mencionados neste documento para descrever os antecedentes da invenção e para proporcionar detalhe adicional referente à sua prática, são incorporados pelo presente por referência.

[050]Como usado neste documento, o termo "administração" refere-se tipicamente à administração de uma composição a um paciente ou sistema. Aqueles versados na técnica estarão cientes de uma variedade de rotas que podem, em circunstâncias apropriadas, ser utilizadas para a administração a um paciente, por exemplo, um paciente humano. Por exemplo, em algumas modalidades, a administração pode ser ocular, oral, parenteral, tópica etc. Em algumas modalidades particulares, a administração pode ser brônquica (p.ex., por instilação brônquica), bucal, dérmica (que pode ser ou compreender, por exemplo, uma ou mais de tópica na derme, intradérmica, interdérmica, transdérmica etc.), entérica, intra-arterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, dentro de um órgão específico (p.ex., intra-hepática), mucosa, nasal, oral, retal, subcutânea, sublingual, tópica, traqueal (p.ex., por instilação intratraqueal), vaginal, vitreal etc. Em algumas modalidades, a administração pode envolver uma dosagem que seja intermitente (p.ex., uma pluralidade de doses separadas no tempo) e/ou dosagem periódica (p.ex., doses individuais separadas por um período comum). Em algumas modalidades, a administração pode envolver a dosagem contínua (p.ex., perfusão) por pelo menos um período selecionado.

[051]Como usados neste documento, os termos "forma de dosagem" ou "forma de dosagem unitária" referem-se a uma unidade fisicamente discreta de um agente ativo (p.ex., um agente terapêutico ou diagnóstico) para administração a um paciente. Tipicamente, cada tal unidade contém uma quantidade predeterminada de agente ativo. Em algumas modalidades, essa quantidade é uma quantidade de

dosagem unitária (ou uma fração inteira dela), apropriada para administração de acordo com um regime que tenha sido determinado para correlacionar-se com um resultado desejado ou benéfico, quando administrada a uma população relevante (p.ex., com um regime terapêutico). Os especialistas na técnica percebem que a quantidade total de uma composição terapêutica ou agente administrado a um paciente particular é determinada por um ou mais médicos assistentes e pode envolver a administração de múltiplas formas de dosagem.

[052]Conforme usado neste documento, o termo "regime" refere-se a um conjunto de doses unitárias (tipicamente mais do que uma) que são administradas individualmente a um paciente, tipicamente separadas por um ou mais períodos. Em algumas modalidades, um determinado agente terapêutico é administrado de acordo com um regime, que pode envolver uma ou mais doses. Em algumas modalidades, um regime compreende uma pluralidade de doses, cada uma das quais é separada no tempo das outras doses. Em algumas modalidades, as doses individuais são separadas umas das outras por um período de mesma duração; em algumas modalidades, um regime compreende uma pluralidade de doses, onde as doses são separadas por períodos de duração diferente. Em algumas modalidades, um regime compreende doses da mesma quantidade. Em algumas modalidades, um regime compreende doses de diferentes quantidades. Em algumas modalidades, um regime compreende pelo menos uma dose, onde a dose compreende uma dose unitária do agente terapêutico. Em algumas modalidades, um regime compreende pelo menos uma dose, onde a dose compreende duas ou mais doses unitárias do agente terapêutico.

[053]Conforme usado neste documento, o termo "paciente", "cobaia" ou "paciente de teste" refere-se a qualquer organismo, incluindo um humano ou não humano, ao qual o composto ou os compostos proporcionados, descritos neste documento, são administrados de acordo com a presente invenção, por exemplo, para

fins experimentais, diagnósticos, profiláticos e/ou terapêuticos. Os pacientes típicos incluem os animais (p.ex., os mamíferos, como camundongos, ratos, coelhos, caninos, felinos, cavalos, gado, porcos, veados, primatas não humanos e humanos; insetos; vermes; aves; répteis; anfíbios; etc.). Nas modalidades, o paciente é um humano. Em algumas modalidades, um paciente pode estar sofrendo de, e/ou ser suscetível a, uma doença, distúrbio e/ou condição (p.ex., câncer). Em algumas modalidades, um paciente é um ser humano que tenha sido diagnosticado com um câncer. Em algumas modalidades, um paciente é um ser humano que possui um ou mais órgãos reprodutores femininos.

[054]O termo "câncer" inclui tanto os tumores sólidos quanto as malignidades hematológicas. Os cânceres incluem, porém não estão limitados aos, cânceres ginecológicos, câncer de ovário, câncer da(s) trompa(s) de falópio, câncer peritoneal, câncer de mama, câncer cervical, câncer endometrial, câncer de próstata, câncer de testículo, câncer de pâncreas, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer gástrico, câncer de bexiga, câncer de pulmão (p.ex., adenocarcinoma, NSCLC e SCLC), câncer ósseo (p.ex., osteossarcoma), câncer de cólon, câncer retal, câncer de tireoide, câncer de cérebro e sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, câncer neuroendócrino, câncer rabdóide, ceratoacantoma, carcinoma epidermóide, seminoma, melanoma, sarcoma (p.ex., lipossarcoma), câncer de bexiga, câncer de fígado (p.ex., carcinoma hepatocelular), câncer de rim (p.ex., carcinoma de células renais), distúrbios mielóides (p.ex., AML, CML, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica) e distúrbios linfóides (p.ex., leucemia, mieloma múltiplo, linfoma de células do manto, ALL, CLL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células pilosas). Os cânceres incluem, porém não estão limitados ao, câncer de ovário, câncer de mama, câncer cervical, câncer de endométrio, câncer de próstata, câncer de testículo, câncer de pâncreas, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, câncer gástrico, câncer

de bexiga, câncer de pulmão, câncer ósseo, câncer de cólon, câncer retal, câncer de tireoide, cânceres de cérebro e sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, câncer neuroendócrino, câncer rabdóide, ceratoacantoma, carcinoma epidermóide, seminoma, melanoma, sarcoma, câncer de bexiga, câncer de fígado, câncer de rim, mieloma, linfoma, e suas combinações.

[055]O termo "composição", como em composição farmacêutica, destina-se a abranger um produto de fármaco que compreende o niraparib ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, solvatos, polimorfos, estereoisômeros ou suas misturas, bem como, em algumas modalidades, um ou mais ingredientes farmaceuticamente ativos adicionais em combinação com o niraparib. A composição também pode incluir um ou mais ingredientes inertes (p.ex., excipientes farmaceuticamente aceitáveis). Tais composições farmacêuticas são sinônimos de "formulação" e "forma de dosagem". A composição farmacêutica da invenção inclui, porém não está limitada aos, grânulos, comprimidos (comprimidos de camada única, comprimidos multicamadas, mini comprimidos, comprimidos bioadesivos, caplets, comprimidos de matriz, comprimido dentro de um comprimido, comprimidos mucoadesivos, comprimidos de liberação modificada, comprimidos que se desintegram oralmente, comprimidos de liberação pulsátil, comprimidos de liberação programada, comprimidos de liberação retardada, liberação controlada, liberação prolongada e liberação contínua), cápsulas (cápsulas gelatinosas duras e moles ou moles cheias de líquido), pílulas, pastilhas, sachês, pós, microcápsulas, minicomprimidos, comprimidos em cápsulas e microesferas, composição de matriz e similares. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica refere-se às cápsulas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica refere-se às cápsulas gelatinosas duras ou cápsulas à base de HPMC. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica refere-se às cápsulas gelatinosas duras.

[056]Os "diluentes" aumentam o volume da composição para facilitar a compressão ou criar volume suficiente para uma mistura homogênea para o enchimento da cápsula. Tais compostos incluem, por exemplo, a lactose, o amido, o manitol, o sorbitol, a dextrose, a celulose microcristalina, como Avicel®; o fosfato de cálcio dibásico, o fosfato de dicálcio di-hidratado; o fosfato de tricálcio, o fosfato de cálcio; a lactose anidra, a lactose seca por pulverização; o amido pré-gelatinizado, o açúcar compressível, como Di-Pac® (Amstar); o manitol, a hidroxipropilmetilcelulose, o estearato acetato de hidroxipropilmetilcelulose, os diluentes à base de sacarose, o açúcar de confeitiro; o sulfato de cálcio monobásico mono-hidratado, o sulfato de cálcio di-hidratado; o lactato de cálcio tri-hidratado, os dextratos; os sólidos de cereais hidrolisados, a amilose; a celulose em pó, o carbonato de cálcio; a glicina, o caulim; o manitol, o cloreto de sódio; o inositol, a bentonita e similares. As combinações de um ou mais diluentes também podem ser usadas.

[057]Como usado neste documento, o termo "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um ou mais agentes terapêuticos (p.ex., niraparib em combinação com um ou mais ingredientes farmacêuticamente ativos adicionais) que produz o efeito desejado para o qual é administrado. Em algumas modalidades, o termo refere-se a uma quantidade que é suficiente, quando administrada a uma população que sofre de, ou é suscetível a, uma doença, distúrbio e/ou condição de acordo com um regime, para tratar a doença, o distúrbio e/ou a condição. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é aquela que reduz a incidência e/ou a gravidade de, e/ou retarda o início de, um ou mais sintomas da doença, distúrbio e/ou condição. Aqueles versados na técnica perceberão que o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" não exige de fato que um tratamento bem-sucedido seja obtido em um indivíduo particular. Em vez disso, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser a quantidade que proporciona uma resposta farmacológica particular desejada em um

número significativo de pacientes, quando administrada a pacientes que necessitam desse tratamento. Em algumas modalidades, a referência a uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma referência a uma quantidade conforme medida em um ou mais tecidos específicos (p.ex., um tecido afetado pela doença, distúrbio ou condição) ou fluidos (p.ex., sangue, saliva, soro, suor, lágrimas, urina etc.). Os especialistas na técnica considerarão que, em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente ou terapia particular pode ser formulada e/ou administrada em uma dose única. Em algumas modalidades, um agente terapeuticamente eficaz pode ser formulado e/ou administrado em uma pluralidade de doses, por exemplo, como parte de um regime.

[058]Os termos "intensifica" ou "intensificando" se referem a um aumento ou prolongamento da potência ou da duração de um efeito desejado de uma composição descrita neste documento, ou uma diminuição de qualquer sintomatologia adversa que seja consequente após a administração do agente ou dos agentes terapêuticos. Assim, em relação a intensificar o efeito do niraparib divulgado neste documento, o termo "intensificar" refere-se à capacidade de aumentar ou prolongar, em potência ou duração, o efeito de outros agentes terapêuticos que são utilizados em combinação com o niraparib divulgado neste documento. Uma "quantidade eficaz intensificadora", como utilizada neste documento, refere-se a uma quantidade de niraparib ou outro agente terapêutico que seja adequada para aumentar o efeito de outro agente terapêutico ou niraparib em um sistema desejado. Quando usadas em um paciente, as quantidades eficazes para esse uso dependerão da gravidade e do curso da doença, distúrbio ou condição, da terapia anterior, do estado de saúde e da resposta do paciente aos fármacos e do julgamento do médico assistente.

[059]O termo "excipiente" significa um componente farmacologicamente inativo, como um diluente, lubrificante, tensoativo, veículo ou semelhante. Os excipientes que são úteis na preparação de uma composição farmacêutica são em

geral seguros, não tóxicos e são aceitáveis para uso farmacêutico humano. A referência a um excipiente inclui tanto um quanto mais do que um tal excipiente. Os excipientes processados em conjunto também estão cobertos pelo escopo da presente invenção.

[060]Os "agentes de carga" ou as "cargas" incluem compostos como lactose, lactose mono-hidratada, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, pó de celulose, dextrose, dextratos, dextrana, amidos, amido pré-gelatinizado, sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietileno glicol e similares.

[061]Os "lubrificantes" e os "deslizantes" são compostos que impedem, reduzem ou inibem a adesão ou o atrito dos materiais. Os lubrificantes ilustrativos incluem, por exemplo, o ácido esteárico, o estearato de magnésio, o hidróxido de cálcio, o talco, o estearil fumarato de sódio, um hidrocarboneto, como o óleo mineral, ou o óleo vegetal hidrogenado, como o óleo de soja hidrogenado (Sterotex®), os ácidos graxos superiores e os seus sais de metais alcalinos e metais alcalino-terrosos, como o alumínio, o cálcio, o magnésio, o zinco, o ácido esteárico, os estearatos de sódio, o glicerol, o talco, as ceras, o Stearowet®, o ácido bórico, o benzoato de sódio, o acetato de sódio, o cloreto de sódio, a leucina, um polietileno glicol (p.ex., PEG-4000) ou um metoxipolietileno glicol, como o Carbowax®, o oleato de sódio, o benzoato de sódio, o behenato de glicerila, o polietileno glicol, o lauril sulfato de magnésio ou sódio, a sílica coloidal, como Syloid®, Cab-O-Sil®, um amido, como o amido de milho, o óleo de silicone, um tensoativo e similares.

[062]Como usado neste documento, "CA-125" significa o antígeno de câncer 125. Um teste de CA-125 é usado para medir a quantidade da proteína CA-125 no sangue de um paciente. Um teste de CA-125 pode ser usado para monitorar certos cânceres durante e após o tratamento, incluindo o uso para avaliar o prolongamento da sobrevida livre de progressão. Em alguns casos, um teste de CA-125 pode ser

usado para procurar sinais precoces de câncer de ovário em mulheres com um risco muito alto da doença.

[063] Como usado neste documento, um "agente quimioterapêutico" refere-se a um agente químico que inibe a proliferação, o crescimento, a vida útil e/ou a atividade metastática das células de câncer. Os exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem os agentes alquilantes, tais como tiotepa e ciclofosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquila, tais como bussulfano, improssulfano e pipossulfano; aziridinas, como benzodopa, carboquona, meturedopa e uredopa; etileniminas e metilamelaminas (p.ex., altretamina, trietilenemelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilolomelamina); acetogeninas; delta-9-tetra-hidrocanabinol (p.ex., dronabinol, MARINOL®); beta-lapacona; lapacol; colquicina; ácido betulínico; uma camptotecina (incluindo o análogo sintético topotecano (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecano, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, escopolectina e 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; teniposida; criptoficinas (particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; uma sarcodictina; espongistatina; mostardas nitrogenadas, tais como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda uracila; nitrosureias, como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina e ranimustina; antibióticos, como os antibióticos de enedina (p.ex., caliqueamicina); dinemicina, incluindo dinemicina A; bisfosfonatos, tais como clodronato; uma esperamicina; bem como o cromóforo de neocarzinostatina e os cromóforos antibióticos de enedina relacionados à cromoproteína), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina,

caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina ADRIAMYCIN® (incluindo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina e desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tais como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabólitos, como metotrexato e 5-fluorouracil (5-FU); análogos de ácido fólico, tais como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tais como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tais como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; androgênios, tais como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenais, tais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; agente de reabastecimento de ácido fólico, como ácido frolínico; aceglatona; glicosídeo de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracil; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptínio; uma epotilona; etoglucid; nitrato de gálio; hidroxíureia; lentinano; lonidainina; maitansinóides, tais como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; phenamet; pirarrubicina; losoxantrona; 2-etil-hidrazida; procarbazona; complexo de polissacarídeo PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermânio; ácido tenuazônico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (p.ex., toxina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretana; vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosídeo ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por exemplo, TAXOL® paclitaxel (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ), ABRAXANE® Cremophor-free, formulação de nanopartículas com albumina

engenheirada de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) e doxetaxel TAXOTERE® (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, França); cloranbucil; gencitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina, como cisplatina e carboplatina; vinblastina (VELBAN®); platina; etoposida (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatina; leucovovina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluormetilornitina (DMFO); retinóides, tais como ácido retinóico; capecitabina; sais farmaceuticamente aceitáveis, ácidos ou derivados de quaisquer dos acima mencionados; bem como as combinações de dois ou mais dos acima mencionados, como CHOP, uma abreviação para uma terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona, e FOLFOX, uma abreviação para um regime de tratamento com oxaliplatina (ELOXATIN®) combinada com 5 UF e leucovovina.

[064] Também estão incluídos nesta definição os agentes anti-hormonais que agem para regular ou inibir a ação hormonal nos tumores, como antiestrogênios e moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs), incluindo, por exemplo, tamoxifeno (incluindo tamoxifeno NOLVADEX®), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona e toremifeno FARESTON®; inibidores da aromatase que inibem a enzima aromatase, que regula a produção de estrogênio nas glândulas supra-renais, como, por exemplo, 4(5)-imidazóis, aminoglutetimida, acetato de megestrol MEGASE®, exemestano AROMASIN®, formestanie, fadrozol, vorozol RIVISOR®, letrozol FEMARA® e anastrozol ARIMIDEX®; e antiandrogênios, tais como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida e goserelina; bem como troxacitabina (um análogo de 1,3-dioxolano nucleosídeo citosina); oligonucleotídeos antissentido, particularmente aqueles que inibem a expressão de genes em vias de sinalização implicadas na proliferação celular anormal, como, por exemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras e receptor do

fator de crescimento epidérmico (EGF-R); vacinas, como vacinas de terapia gênica, por exemplo, vacina ALLOVECTIN®, vacina LEUVECTIN® e vacina VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; Inibidor da topoisomerase 1 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; e sais farmacologicamente aceitáveis, ácidos ou derivados de quaisquer dos acima mencionados.

[065] Também estão incluídos nesta definição os "agentes quimioterapêuticos antimetabólitos" que são estruturalmente semelhantes a um metabólito, porém não podem ser utilizados pelo corpo em um modo produtivo. Muitos agentes quimioterapêuticos antimetabólitos interferem na produção dos ácidos nucleicos, RNA e DNA. Os exemplos de agentes quimioterapêuticos antimetabólitos incluem gencitabina (GEMZAR®), 5-fluorouracil (5-FU), capecitabina (XELODA®), 6-mercaptopurina, metotrexato, 6-tioguanina, pemetrexed, raltitrexed, arabinosilcitosina ARA-C citarabina (CYTOSAR-U®), dacarbazina (DTIC-DOMED), azocitosina, desoxicitosina, piridmideno, fludarabina (FLUDARA®), cladribina, 2-desóxi-D-glicose etc. Em algumas modalidades, um agente quimioterapêutico antimetabólito é a gemcitabina. A gemcitabina HCl é vendida pela Eli Lilly sob a marca comercial GEMZAR®.

[066] Também estão incluídos nesta definição os "agentes quimioterapêuticos à base de platina" que compreendem um composto orgânico que contém platina como uma parte integrante da molécula. Em algumas modalidades, um agente quimioterapêutico é um agente de platina. Em algumas dessas modalidades, o agente de platina é selecionado a partir de cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, tetranitrato de triplatina, fenantriplatina, picoplatina ou satraplatina.

[067] Conforme usado neste documento, o termo "tratamento" (também "tratar" ou "tratando") refere-se a qualquer administração de uma terapia que alivie, melhore, reviva, iniba, previna ou retarde parcial ou completamente o início de, reduza a severidade de, e/ou reduza a incidência de um ou mais sintomas, características

e/ou causas de uma doença, distúrbio e/ou condição particular. Em algumas modalidades, esse tratamento pode ser de um paciente que não exibe sinais da doença, distúrbio e/ou condição relevantes e/ou de um paciente que exibe apenas sinais iniciais da doença, distúrbio e/ou condição. Alternativa ou adicionalmente, esse tratamento pode ser de um paciente que exibe um ou mais sinais estabelecidos da doença, distúrbio e/ou condição relevantes. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser de um paciente que tenha sido diagnosticado como sofrendo da doença, distúrbio e/ou condição relevantes. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser de um paciente conhecido por ter um ou mais fatores de suscetibilidade que estão estatisticamente correlacionados com o risco aumentado de desenvolvimento da doença, distúrbio e/ou condição relevantes.

[068]Como utilizado neste documento, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais que são, dentro do escopo de um julgamento médico adequado, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores, sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevidas e similares, e estejam de acordo com uma relação benefício/risco razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge et al., descrevem os sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado neste documento por referência. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Os exemplos de sais de adição de ácidos não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis são os sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico, ou com ácidos orgânicos, como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico, ou usando outros métodos utilizados na técnica, tais como a troca iônica. Os outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem

os sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforassulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, sulfato de dodecila, etanossulfonato, formato, fumarato, glico-heptonato, glicerofosfato, gliconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidriodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurila, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, propionato de 3-fenila, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e similares.

[069]Os sais derivados de bases apropriadas incluem os sais de metais alcalinos, metais alcalino-terrosos, amônio e N^+ (alquila de C_{1-4})₄. Os sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similares. Os outros sais farmacêuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, cátions não tóxicos de amônio, amônio quaternário e amina formados usando contraíons, tais como halogeneto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de arila.

[070]Como usado neste documento, o termo "composição farmacêutica" refere-se a uma composição na qual um agente ativo é formulado junto com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o agente ativo está presente na quantidade de dose unitária apropriada para a administração em um regime terapêutico que mostra uma probabilidade estatisticamente significativa de atingir um efeito terapêutico predeterminado quando administrado a uma população relevante. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica pode ser especialmente formulada para administração na forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para administração oral, por exemplo, remédios líquidos (soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas), comprimidos, por exemplo, aqueles direcionados para absorção bucal, sublingual e sistêmica, bolos, pós, grânulos e

pastas para aplicação na língua. Uma composição farmacêutica também pode se referir a um medicamento.

[071] Como usado neste documento, o termo "anticorpo" refere-se a um polipeptídeo que inclui elementos gerais da sequência da imunoglobulina, suficientes para conferir ligação específica a um antígeno-alvo particular. Como é conhecido na técnica, os anticorpos intactos conforme produzidos na natureza são agentes tetraméricos de aproximadamente 150 kD, compreendidos de dois polipeptídeos de cadeias pesadas idênticos (cerca de 50 kD cada) e dois polipeptídeos de cadeias leves idênticos (cerca de 25 kD cada) que se associam uns aos outros no que é comumente referido como uma estrutura "na forma de Y". Cada cadeia pesada é compreendida de pelo menos quatro domínios (cada um com cerca de 110 aminoácidos) - um domínio variável (VH) amino terminal (localizado nas pontas da estrutura Y), seguido por três domínios constantes: CH1, CH2 e o CH3 carbóxi terminal (localizados na base da haste de Y). Uma região curta, conhecida como "chave", une as regiões variável e constante da cadeia pesada. A "articulação" une os domínios CH2 e CH3 ao restante do anticorpo. Duas ligações de dissulfeto nesta região de articulação unem os dois polipeptídeos de cadeias pesadas um ao outro em um anticorpo intacto. Cada cadeia leve é compreendida de dois domínios - um domínio variável (VL) amino terminal, seguido por um domínio constante (CL) carbóxi terminal, separados um do outro por outra "chave". Os especialistas na técnica estão bem familiarizados com a estrutura dos anticorpos e os elementos da sequência, reconhecem as regiões "variáveis" e "constantes" nas sequências proporcionadas e entendem que pode haver alguma flexibilidade na definição de um "limite" entre esses domínios, de modo que as diferentes apresentações da mesma sequência de cadeia do anticorpo possam, por exemplo, indicar esse limite em um local que está deslocado um ou alguns resíduos em relação a uma apresentação diferente da mesma sequência de cadeia do anticorpo. Os tetrâmeros de anticorpos intactos são

compreendidos de dois dímeros de cadeia pesada-cadeia leve, nos quais as cadeias pesada e leve estão ligadas uma à outra por uma única ligação de dissulfeto; duas outras ligações de dissulfeto unem as regiões de articulação da cadeia pesada umas às outras, de modo que os dímeros são unidos um ao outro e o tetrâmero é formado. Os anticorpos produzidos naturalmente também são glicosilados, tipicamente sobre o domínio CH2. Cada domínio em um anticorpo natural tem uma estrutura caracterizada por uma "dobra de imunoglobulina" formada a partir de duas folhas beta (p.ex., folhas de 3, 4 ou 5 fitas) acondicionadas uma contra a outra em um cilindro beta antiparalelo comprimido. Cada domínio variável contém três loops hipervariáveis conhecidos como "regiões determinantes de complemento" (CDR1, CDR2 e CDR3) e quatro regiões de "estrutura" um tanto invariantes (FR1, FR2, FR3 e FR4). Quando os anticorpos naturais se dobram, as regiões FR formam as folhas beta que proporcionam a estrutura fundamental para os domínios, e as regiões de loop de CDR das cadeias tanto pesadas quanto leves são unidas no espaço tridimensional, de modo que elas criem um único sítio de ligação ao antígeno hipervariável localizado na ponta da estrutura Y. A região Fc dos anticorpos que ocorrem naturalmente se liga a elementos do sistema de complemento e aos receptores sobre as células efetoras, incluindo, por exemplo, as células efetoras que mediam a citotoxicidade. Como é conhecido na técnica, a afinidade e/ou os outros atributos de ligação das regiões Fc para os receptores de Fc podem ser modulados através de glicosilação ou outra modificação. Em algumas modalidades, os anticorpos produzidos e/ou utilizados de acordo com a presente invenção incluem os domínios Fc glicosilados, incluindo os domínios Fc com essa glicosilação modificada ou engenheirada. Para os propósitos da presente invenção, em certas modalidades, qualquer polipeptídeo ou complexo de polipeptídeos que inclua sequências suficientes de domínio da imunoglobulina, como verificado nos anticorpos naturais, pode ser referido e/ou usado como um "anticorpo", quer seja esse polipeptídeo produzido naturalmente (p.ex., gerado por um organismo

que reage a um antígeno), quer seja produzido por engenharia recombinante, síntese química ou outro sistema ou metodologia artificial. Em algumas modalidades, um anticorpo é policlonal; em algumas modalidades, um anticorpo é monoclonal. Em algumas modalidades, um anticorpo possui sequências de regiões constantes que são características dos anticorpos de camundongo, coelho, primata ou humano. Em algumas modalidades, os elementos da sequência de anticorpos são humanizados, primatizados, quiméricos etc., como é conhecido na técnica. Além disso, o termo "anticorpo", conforme usado neste documento, pode se referir em modalidades apropriadas (a menos que de outra forma indicado ou claro a partir do contexto) a quaisquer das construções ou formatos conhecidos ou desenvolvidos na técnica para utilizar as características estruturais e funcionais do anticorpo em uma apresentação alternativa. Por exemplo, modalidades, um anticorpo utilizado de acordo com a presente invenção está em um formato selecionado a partir de, porém não limitado aos, anticorpos intactos IgA, IgG, IgE ou IgM; anticorpos bi- ou multiespecíficos (p.ex., Zybodies® etc); fragmentos de anticorpo, como fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd', fragmentos Fd e CDRs isoladas ou seus conjuntos; Fvs de uma única cadeia; fusões de polipeptídeo-Fc; anticorpos de domínio único (p.ex., anticorpos de domínio único de tubarão, como IgNAR ou seus fragmentos); anticorpos camelóides; anticorpos mascarados (p.ex., Probodies®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals ("SMIPs®"); diacorpos de uma única cadeia ou em série (TandAb®); VHHs; Anticalins®; minicorpos Nanobodies®; BiTE®s; proteínas de repetição de anquirina ou DARPINs®; Avimers®; DARTs; anticorpos tipo TCR; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteínas; Fynomers®, Centyrins®, e KALBITOR®s. Em algumas modalidades, um anticorpo pode não ter uma modificação covalente (p.ex., ligação de um glicano) que teria se fosse produzido naturalmente. Em algumas modalidades, um anticorpo pode conter uma modificação covalente (p.ex., ligação de um glicano, uma carga útil [por exemplo,

uma porção detectável, uma porção terapêutica, uma porção catalítica etc.] ou outro grupo pendente [por exemplo, polietileno glicol etc.].

[072] Como usado neste documento, o termo "agente de anticorpo" refere-se a um agente que se liga especificamente a um antígeno particular. Em algumas modalidades, o termo abrange qualquer polipeptídeo ou complexo polipeptídico que inclua elementos estruturais de imunoglobulina suficientes para conferir ligação específica. Os agentes de anticorpo ilustrativos incluem, porém não estão limitados aos, anticorpos monoclonais ou anticorpos policlonais. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo pode incluir uma ou mais sequências de região constante que sejam características de anticorpos de camundongo, coelho, primata ou humano. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo pode incluir um ou mais elementos de sequência que sejam humanizados, primatizados, quiméricos etc., como é conhecido na técnica. Em muitas modalidades, o termo "agente de anticorpo" é usado para se referir a uma ou mais das construções ou formatos conhecidos ou desenvolvidos na técnica para utilizar características estruturais e funcionais de anticorpos em apresentação alternativa. Por exemplo, modalidades, um agente de anticorpo utilizado de acordo com a presente invenção está em um formato selecionado a partir de, porém não limitado aos, anticorpos intactos IgA, IgG, IgE ou IgM; anticorpos bi- ou multiespecíficos (p.ex., Zybodies® etc.); fragmentos de anticorpo, como fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd', fragmentos Fd e CDRs isoladas ou seus conjuntos; Fvs de uma única cadeia; fusões de polipeptídeo-Fc; anticorpos de domínio único (p.ex., anticorpos de domínio único de tubarão, como IgNAR ou seus fragmentos); anticorpos camelóides; anticorpos mascarados (p.ex., Probodies®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals ("SMIPs®"); diacorpos de uma única cadeia ou em série (TandAb®); VHHs; Anticalins®; minicorpos Nanobodies®; BiTE®s; proteínas de repetição de anquirina ou DARPINS®; Avimers®; DARTs; anticorpos tipo TCR; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®;

MicroProteínas; Fynomers[®], Centyrins[®]; e KALBITOR[®]s. Em algumas modalidades, um anticorpo pode não ter uma modificação covalente (p.ex., ligação de um glicano) que teria se fosse produzido naturalmente. Em algumas modalidades, um anticorpo pode conter uma modificação covalente (p.ex., ligação de um glicano, uma carga útil [por exemplo, uma porção detectável, uma porção terapêutica, uma porção catalítica etc.] ou outro grupo pendente [por exemplo, polietileno glicol etc.]. Em muitas modalidades, um agente de anticorpo é ou compreende um polipeptídeo cuja sequência de aminoácidos inclui um ou mais elementos estruturais reconhecidos pelos versados na técnica como uma região determinante de complementaridade (CDR); em algumas modalidades, um agente de anticorpo é ou compreende um polipeptídeo cuja sequência de aminoácidos inclui pelo menos uma CDR (p.ex., pelo menos uma CDR da cadeia pesada e/ou pelo menos uma CDR da cadeia leve) que é substancialmente idêntica à encontrada em um anticorpo de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência, visto que ela é idêntica na sequência ou contém entre 1-5 substituições de aminoácidos em comparação com a CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência, visto que ela mostra pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência, visto que ela mostra pelo menos 96%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com a CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência, visto que pelo menos um aminoácido dentro da CDR incluída é removido, adicionado ou substituído em comparação com a CDR de referência, porém a CDR incluída tem uma sequência de aminoácidos que, de outra forma, é idêntica com a da CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de

referência, visto que 1-5 aminoácidos dentro da CDR incluída são removidos, adicionados ou substituídos em comparação com a CDR de referência, porém a CDR incluída tem uma sequência de aminoácidos que, de outra forma, é idêntica à CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência, visto que pelo menos um aminoácido dentro da CDR incluída é substituído em comparação com a CDR de referência, porém a CDR incluída tem uma sequência de aminoácidos que é, de outra forma, idêntica à da CDR de referência. Em algumas modalidades, uma CDR incluída é substancialmente idêntica a uma CDR de referência, visto que 1-5 aminoácidos dentro da CDR incluída são removidos, adicionados ou substituídos em comparação com a CDR de referência, porém a CDR incluída tem uma sequência de aminoácidos que, de outra forma, é idêntica à CDR de referência. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo é ou compreende um polipeptídeo cuja sequência de aminoácidos inclui elementos estruturais reconhecidos pelos especialistas na técnica como um domínio variável de imunoglobulina. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo é uma proteína polipeptídica tendo um domínio de ligação que é homólogo ou amplamente homólogo a um domínio de ligação da imunoglobulina.

[073] Como usado neste documento, o termo "homologia" refere-se à relação geral entre moléculas poliméricas, por exemplo, entre moléculas de ácido nucleico (p.ex., moléculas de DNA e/ou moléculas de RNA) e/ou entre moléculas de polipeptídeos. Em algumas modalidades, as moléculas poliméricas são consideradas serem "homólogas" entre si se as suas sequências forem pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99% idênticas. Em algumas modalidades, as moléculas poliméricas são consideradas serem "homólogas" entre si se as suas sequências forem pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99% similares (p.ex., contendo resíduos com propriedades químicas relacionadas nas posições

correspondentes). Por exemplo, como é bem conhecido pelos versados na técnica, certos aminoácidos são tipicamente classificados como similares uns aos outros como aminoácidos "hidrofóbicos" ou "hidrofílicos" e/ou como tendo cadeias laterais "polares" ou "apolares". A substituição de um aminoácido por outro do mesmo tipo pode frequentemente ser considerada uma substituição "homóloga".

[074] Como será entendido pelos especialistas na técnica, está disponível uma variedade de algoritmos que permitem a comparação de sequências para determinar o seu grau de homologia, inclusive permitindo gaps de comprimento designado em uma sequência em relação à outra ao considerar quais resíduos "correspondem" entre si em diferentes sequências. O cálculo da porcentagem de homologia entre duas sequências de ácidos nucleicos, por exemplo, pode ser realizado alinhando as duas sequências para fins de comparação ideal (p.ex., os gaps podem ser introduzidas em uma ou em ambas de uma primeira e uma segunda sequências de ácidos nucleicos para o alinhamento ideal e as sequências não correspondentes podem ser desconsideradas para fins de comparação). Em certas modalidades, o comprimento de uma sequência alinhada para fins de comparação é pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95% ou substancialmente 100% do comprimento da sequência de referência. Os nucleotídeos nas posições de nucleotídeos correspondentes são então comparados. Quando uma posição na primeira sequência for ocupada pelo mesmo nucleotídeo que a posição correspondente na segunda sequência, então as moléculas são idênticas nessa posição; quando uma posição na primeira sequência for ocupada por um nucleotídeo semelhante que a posição correspondente na segunda sequência, então as moléculas são semelhantes nessa posição. A porcentagem de homologia entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas e similares compartilhadas pelas sequências, levando em consideração o número de gaps e o comprimento de cada gap, que precisa ser

introduzido para o alinhamento ideal das duas sequências. Os algoritmos e os programas de computador representativos, úteis na determinação da porcentagem de homologia entre duas sequências de nucleotídeos, incluem, por exemplo, o algoritmo de Meyers e Miller (CABIOS, 1989, 4: 11-17), que foi incorporado no programa ALIGN (versão 2.0) usando uma tabela de resíduos de peso PAM120, uma penalidade de comprimento de gap de 12 e uma penalidade de gap de 4. A porcentagem de homologia entre duas sequências de nucleotídeos pode, alternativamente, ser determinada, por exemplo, usando o programa GAP no pacote de software GCG usando uma matriz NWSgapdna.CMP .

[075] Como usado neste documento, o termo "terapia de combinação" refere-se a uma intervenção clínica na qual um paciente é exposto simultaneamente a dois ou mais regimes terapêuticos (p.ex., dois ou mais agentes terapêuticos). Em algumas modalidades, os dois ou mais regimes terapêuticos podem ser administrados simultaneamente. Em algumas modalidades, os dois ou mais regimes terapêuticos podem ser administrados sequencialmente (p.ex., um primeiro regime administrado antes da administração de quaisquer doses de um segundo regime). Em algumas modalidades, os dois ou mais regimes terapêuticos são administrados em regimes de dosagem de sobreposição. Em algumas modalidades, a administração da terapia de combinação pode envolver a administração de um ou mais agentes ou modalidades terapêuticos a um paciente que recebe o(s) outro(s) agente(s) ou a modalidade. Em algumas modalidades, a terapia de combinação não requer necessariamente que agentes individuais sejam administrados juntos em uma única composição (ou mesmo necessariamente ao mesmo tempo). Em algumas modalidades, dois ou mais agentes ou modalidades terapêuticos de uma terapia de combinação são administrados a um paciente separadamente, por exemplo, em composições separadas, por meio de rotas de administração separadas (p.ex., um agente oralmente e outro agente intravenosamente) e/ou em momentos diferentes. Em algumas modalidades, dois ou

mais agentes terapêuticos podem ser administrados juntos em uma composição de combinação, ou mesmo em um composto de combinação (p.ex., como parte de um único complexo químico ou entidade covalente), por meio da mesma rota de administração e/ou ao mesmo tempo.

Cânceres

[076]O câncer é um crescimento anormal de células que tendem a se proliferar em um modo descontrolado e, em alguns casos, a se metastizar (disseminação). O câncer não é uma doença. É um grupo de mais do que 100 doenças diferentes e distintas. O câncer pode envolver qualquer tecido do corpo e ter muitas formas diferentes em cada área do corpo. A maioria dos cânceres é nomeada para o tipo de célula ou órgão em que se iniciam. Um tumor pode ser canceroso ou benigno. Um tumor benigno significa que o tumor pode crescer, porém não se espalha. Um tumor canceroso é maligno, o que significa que pode crescer e se espalhar para outras partes do corpo. Se um câncer se espalhar (metastizar), o novo tumor terá o mesmo nome que o tumor original (primário). A frequência de um câncer particular pode depender do sexo. Embora o câncer de pele seja o tipo mais comum de malignidade tanto para os homens quanto para as mulheres, o segundo tipo mais comum em homens é o câncer de próstata e, nas mulheres, o câncer de mama.

[077]Os métodos da divulgação podem ser utilizados para tratar qualquer tipo de câncer conhecido na técnica. Os exemplos não limitativos de cânceres a serem tratados pelos métodos da presente divulgação podem incluir o melanoma (p.ex., o melanoma maligno metastático), o câncer renal (p.ex., o carcinoma de células claras), o câncer de próstata (p.ex., o adenocarcinoma de próstata refratário a hormônio), o adenocarcinoma pancreático, o câncer de mama, o câncer de cólon, o câncer de pulmão (p.ex., o câncer de pulmão de células não pequenas), o câncer de esôfago, o carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, o câncer de fígado, o câncer de ovário, o câncer cervical, o câncer de tireoide, o glioblastoma, o glioma, o leucemia,

o linfoma e outras malignidades neoplásicas. Além disso, a invenção inclui as malignidades refratárias ou recorrentes cujo crescimento pode ser inibido usando os métodos da invenção. Em algumas modalidades, um câncer a ser tratado pelos métodos da presente divulgação inclui, por exemplo, o carcinoma, o carcinoma escamoso (p.ex., canal cervical, pálpebra, túnica conjuntiva, vagina, pulmão, cavidade oral, pele, bexiga urinária, língua, laringe e garganta) e o adenocarcinoma (p.ex., próstata, intestino delgado, endométrio, canal cervical, intestino grosso, pulmão, pâncreas, garganta, reto intestinal, útero, estômago, glândula mamária e ovário). Em algumas modalidades, um câncer a ser tratado pelos métodos da presente divulgação inclui ainda o sarcoma (p.ex., sarcoma miogênico), a leucose, o neuroma, o melanoma e o linfoma.

[078]Em algumas modalidades, um paciente ou população de pacientes a serem tratados com uma terapia de combinação da presente divulgação tem um tumor sólido. Em algumas modalidades, um tumor sólido é um melanoma, carcinoma de células renais, câncer de pulmão, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer cervical, câncer de cólon, câncer de vesícula biliar, câncer de laringe, câncer de fígado, câncer de tireoide, câncer de estômago, câncer de glândula salivar, câncer de próstata, câncer de pâncreas ou carcinoma de células de Merkel. Em algumas modalidades, um paciente ou população de pacientes a serem tratados com uma terapia de combinação da presente divulgação tem um câncer hematológico. Em algumas modalidades, o paciente tem um câncer hematológico, como Linfoma difuso de células B grandes ("DLBCL"), Linfoma de Hodgkin ("HL"), Linfoma não-Hodgkin ("NHL"), Linfoma folicular ("FL"), Leucemia mieloide aguda ("AML") ou Mieloma múltiplo ("MM").

Papel das poli(ADP-ribose) polimerases (PARPs)

[079]As poli(ADP-ribose) polimerases (PARPs) são uma família de enzimas que clivam o NAD⁺, liberando a nicotinamida, e adicionam sucessivamente unidades

de ADP-ribose para formar os polímeros de ADP-ribose. Por conseguinte, a ativação das enzimas PARP pode levar à depleção dos níveis celulares de NAD^+ (p.ex., PARPs como consumidoras de NAD^+) e medeia a sinalização celular através da ribosilação de ADP de alvos a jusante. A PARP-1 é uma enzima de ligação ao DNA de zinc finger que é ativada por ligação às quebras das fitas duplas ou simples de DNA. Sabia-se que os agentes antialquilantes poderiam esgotar o teor de NAD^+ das células tumorais, e a descoberta das PARPs explicou esse fenômeno. (Parp Inhibitors and Cancer Therapy. Curtin N. in Poly ADP Ribosylation. ed. Alexander Burke, Lands Bioscience and Springer Bioscience, 2006: 218-233). Os agentes antialquilantes induzem as quebras das fitas de DNA, o que ativa a PARP-1, que é parte da via de reparação do DNA. A poli ADP-ribosilação das proteínas nucleares pela PARP-1 converte o dano no DNA em sinais intracelulares que podem ativar a reparação do DNA (p.ex., pela via de reparação por excisão de base (BER)); ou provocar a morte celular na presença do dano no DNA que é muito extenso e não pode ser restaurado eficientemente eficiência.

[080]A PARP-2 contém um domínio catalítico e é capaz de catalisar uma reação de poli(ADP-ribosil)ação. A PARP-2 exhibe propriedades de automodificação semelhantes à PARP-1. A proteína está localizada no núcleo in vivo e pode ser responsável pela síntese de poli(ADP-ribose) residual observada em células deficientes de PARP-1, tratadas com agentes alquilantes ou peróxido de hidrogênio. Alguns agentes que inibem a PARP (p.ex., agentes visando principalmente a inibição da PARP-1) também podem inibir a PARP-2 (p.ex., niraparib).

[081]O papel das enzimas PARP na resposta aos danos no DNA (p.ex., reparação do DNA em resposta ao estresse genotóxico) levou à sugestão irrefutável que os inibidores da PARP podem ser agentes anticâncer úteis. Os inibidores da PARP podem ser particularmente eficazes no tratamento de cânceres resultantes da linhagem germinativa ou da deficiência esporádica na via de reparação do DNA de

recombinação homóloga, tais como os cânceres deficientes de BRCA-1 e/ou BRCA-2.

[082] Os experimentos pré-clínicos ex vivo e in vivo sugerem que os inibidores da PARP são seletivamente citotóxicos para os tumores com inativação homozigótica dos genes de BRCA-1 e/ou BRCA-2, que são conhecidos por serem importantes na via de reparação do DNA de recombinação homóloga (HR). A base biológica para o uso de inibidores da PARP como agentes individuais em cânceres com defeitos em BRCA-1 e/ou BRCA-2 é a exigência da PARP-1 e da PARP-2 para a reparação por excisão de base (BER) do DNA danificado. Após a formação das quebras no DNA de fita simples, a PARP-1 e a PARP-2 se ligam nos locais das lesões, tornam-se ativadas e catalisam a adição de longos polímeros de ADP-ribose (cadeias de PAR) sobre várias proteínas associadas à cromatina, incluindo as histonas, a PARP propriamente dita e várias proteínas de reparação do DNA. Isso resulta em relaxamento da cromatina e recrutamento rápido dos fatores de reparação do DNA que acessam e reparam as quebras no DNA. As células normais reparam até 10.000 defeitos no DNA diariamente e as quebras das fitas simples são a forma mais comum de dano no DNA. As células com defeitos na via de BER entram na fase S com quebras das fitas simples não reparadas. As quebras preexistentes das fitas simples são convertidas em quebras das fitas duplas à medida que o mecanismo de replicação passa pela quebra. As quebras das fitas duplas presentes durante a fase S são preferencialmente reparadas pela via de HR sem erros. As células com a inativação dos genes necessários para a HR, como BRCA-1 e/ou BRCA-2, acumulam forquilhas de replicação paralisadas durante a fase S e podem usar a junção de extremidade não homóloga (NHEJ) propensa a erros para reparar o DNA danificado. Acredita-se que tanto a incapacidade de concluir a fase S (por causa das forquilhas de replicação paralisadas) quanto a reparação propensa a erros pela NHEJ contribuam para a morte celular.

[083]Sem desejar estar vinculado à teoria, supõe-se que o tratamento com os inibidores da PARP possa matar seletivamente um subgrupo de células de câncer com deficiências nas vias de reparação do DNA (p.ex., inativação de BRCA-1 e/ou BRCA-2). Por exemplo, um tumor que surge em um paciente com uma mutação de BRCA da linhagem germinativa tem uma via de reparação do DNA de recombinação homóloga defeituosa e seria cada vez mais dependente da BER, uma via bloqueada pelos inibidores da PARP, para a manutenção da integridade genômica. Este conceito de indução da morte pelo uso de inibidores da PARP para bloquear uma via de reparação do DNA em tumores com deficiências pré-existentes em uma via complementar de reparação do DNA é chamado letalidade sintética.

[084]O potencial terapêutico dos inibidores da PARP é expandido ainda mais pela observação que os inibidores da PARP não apenas têm atividade de monoterapia em tumores deficientes na HR, como também são eficazes em modelos pré-clínicos em combinação com outros agentes, como a cisplatina, a carboplatina, os agentes alquilantes e de metilação, a terapia de radiação e os inibidores da topoisomerase I. Em contraste com a justificativa para a monoterapia, na qual a inibição da PARP sozinha é suficiente para a morte celular em cânceres deficientes na HR (devida ao dano no DNA endógeno), a PARP é necessária para a reparação do dano no DNA induzido pela quimioterapia citotóxica padrão. Em alguns casos, o papel específico da PARP não é conhecido, porém sabe-se que a PARP é necessária para liberar os complexos de topoisomerase I/irinotecano presos do DNA. O dano no DNA induzido pela temozolomida é reparado pela via de BER, que requer a PARP para recrutar as proteínas de reparação. As terapias de combinação que melhoram ou atuam de forma coordenada com a terapia do câncer, sem aumentar significativamente a toxicidade, proporcionariam benefícios substanciais aos pacientes com câncer, incluindo as pacientes com câncer de ovário.

Inibidores da PARP

[085]Os inibidores da PARP mostraram atividade contra os tumores com defeitos existentes na reparação do DNA, como BRCA1 e BRCA2. Sem desejar estar vinculado à teoria, o tratamento com os inibidores da PARP (p.ex., os inibidores da PARP-1/2) pode matar seletivamente um subgrupo de tipos de células de câncer explorando as suas deficiências na reparação do DNA. Os cânceres humanos exibem instabilidade genômica e uma taxa de mutação aumentada devidas aos defeitos subjacentes na reparação do DNA. Essas deficiências tornam as células de câncer mais dependentes das vias de reparação do DNA restantes e espera-se que o direcionamento dessas vias tenha um impacto muito maior sobre a sobrevivência das células tumorais do que sobre as células normais.

[086]Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T CD4⁺ no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T CD8⁺ no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T CD4⁺ e CD8⁺ no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de macrófagos no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células Treg no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T CD335⁺ no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T Fox3p⁺ no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP aumenta a infiltração de células T Iba1⁺ no microambiente do tumor.

[087]Em algumas modalidades, agentes que inibem a PARP incluem os agentes que inibem a PARP-1 e/ou a PARP-2. Em algumas modalidades, os agentes que inibem a PARP incluem ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289,

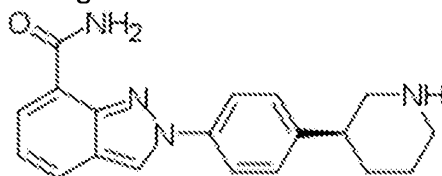
JPI 547, conjugado de anticorpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluormetil)fenil)-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol e seus sais ou derivados. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP é o niraparib, o olaparib, o rucaparib, o talazoparib, o veliparib ou qualquer combinação deles. Em algumas modalidades, um inibidor da PARP pode ser preparado como um sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP é o niraparib ou um sal ou derivado dele. Um especialista na técnica perceberá que essas formas de sal podem existir como formas polimórficas solvatadas ou hidratadas.

Niraparib

[088]O niraparib é um inibidor da poli (ADP-ribose) polimerase, ou PARP, oralmente ativo e potente. O niraparib e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis são divulgados na Publicação Internacional No. WO2007/113596 e na Patente Europeia No. EP2007733B1; na Publicação Internacional No. WO2008/084261 e na Patente U.S. No. 8.071.623; e na Publicação Internacional No. WO2009/087381 e na Patente U.S. No. 8.436.185. Os métodos de preparar o niraparib e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis são divulgados nas Publicações Internacionais Nos. WO2014/088983 e WO2014/088984. Os métodos para tratar o câncer com o niraparib e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis são divulgados nos Pedidos de Patentes Provisórios U.S. Nos. 62/356.461 e 62/402.427. Os conteúdos de cada uma das referências anteriores são incorporado neste documento por referência na sua totalidade.

[089]Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se ao uso do niraparib em combinação com um ou mais agentes farmaceuticamente ativos adicionais que afetam a atividade dentro do microambiente do tumor. O niraparib,

(3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina, é um inibidor da poli (difosfato de adenosina [ADP]-ribose) polimerase (PARP)-1 e -2 potente, oralmente disponível. O niraparib tem a seguinte estrutura:



[090]A fórmula molecular empírica para o niraparib é $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ e o seu peso molecular é 510,61. A substância de fármaco tosilato de niraparib mono-hidratado é um sólido cristalino não higroscópico, branco a não totalmente branco. A solubilidade do niraparib é independente do pH abaixo do pKa de 9,95, com uma solubilidade em base livre aquosa de 0,7 mg/mL a 1,1 mg/mL pela faixa fisiológica de pHs. Ver o WO 2008/084261 (publicado em 17 de julho de 2008) eo WO 2009/087381 (publicado em 16 de julho de 2009), a totalidade de cada um deles sendo incorporada pelo presente por referência. O niraparib pode ser preparado de acordo com o Esquema 1 do WO 2008/084261. Como usado neste documento, o termo "niraparib" significa qualquer um do composto de base livre ((3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina), uma forma de sal, incluindo os sais farmaceuticamente aceitáveis, de (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina (p.ex., tosilato de (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina) ou uma forma solvatada ou hidratada dele (p.ex., tosilato de (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina mono-hidratado). Em algumas modalidades, essas formas podem ser referidas individualmente como "base livre de niraparib", "tosilato de niraparib" e "tosilato de niraparib mono-hidratado", respectivamente. Salvo indicação em contrário, o termo "niraparib" inclui todas as formas do composto (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina.

[091]Em algumas modalidades, o niraparib pode ser preparado como um sal farmaceuticamente aceitável. Um especialista na técnica perceberá que essas formas

de sal podem existir como formas polimórficas solvatadas ou hidratadas. Em algumas modalidades, o niraparib é preparado na forma de um hidrato.

[092]Em certas modalidades, o niraparib é preparado na forma de um sal de tosilato. Em algumas modalidades, o niraparib é preparado na forma de um tosilato mono-hidratado.

[093]O sal de tosilato mono-hidratado cristalino de niraparib está sendo desenvolvido como um agente de monoterapia para tumores com defeitos na via de reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA) de recombinação homóloga (HR) e como um agente sensibilizante em combinação com agentes citotóxicos e radioterapia.

[094]São proporcionadas neste documento composições contendo o niraparib ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis . As composições podem incluir ainda um ou mais ingredientes ativos adicionais que impactam a atividade no microambiente do tumor (p.ex., a atividade das células T e/ou a infiltração de células T no ambiente do tumor).

[095]Em algumas modalidades, o niraparib é um sal farmaceuticamente aceitável dele. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável é o tosilato de niraparib mono-hidratado.

[096]A formulação pode compreender um ou mais componentes, incluindo o niraparib. Os componentes podem ser combinados para criar grânulos que são então prensados para formar comprimidos.

[097]O niraparib pode estar presente na formulação como um sal farmaceuticamente aceitável. Por exemplo, o niraparib pode ser o tosilato de niraparib mono-hidratado.

[098]As formulações de niraparib descritas neste documento são administradas e dosadas de acordo com a prática médica correta, levando em consideração a condição clínica do paciente individual, o local e o método de

administração, a programação da administração e outros fatores conhecidos pelos médicos. Na terapia humana, as formas de dosagem descritas neste documento liberam as formulações de niraparib que mantêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de niraparib no plasma, enquanto reduzem os efeitos colaterais associados a um nível elevado de $C_{\text{máx}}$ no plasma sanguíneo de niraparib.

Sais farmaceuticamente aceitáveis

[099]Em algumas modalidades, o niraparib usado em uma composição divulgada neste documento é a forma de uma base livre, sal farmaceuticamente aceitável, pró-medimento, análogo ou complexo. Em alguns casos, o niraparib compreende a forma de um sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, com relação ao niraparib em uma composição, um sal farmaceuticamente aceitável inclui, porém não está limitado aos, sais de 4-metilbenzenossulfonato, sais de sulfato, sais de benzenossulfato, sais de fumarato, sais de succinato e estereoisômeros ou tautômeros deles. Em algumas modalidades, com relação ao niraparib em uma composição, um sal farmaceuticamente aceitável inclui, porém não está limitado aos, sais de tosilato. Em algumas modalidades, com relação ao niraparib em uma composição, um sal farmaceuticamente aceitável inclui, porém não está limitado aos, sais de tosilato mono-hidratado.

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis adicionais

[0100]Em alguns aspectos, a composição farmacêutica divulgada neste documento compreende ainda um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o um ou mais excipiente farmaceuticamente aceitável está presente em uma quantidade de cerca de 0,1-99 % em peso. Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis ilustrativos para os propósitos das composições farmacêuticas divulgadas neste documento incluem, porém não estão limitados aos, aglutinantes, desintegrantes, superdesintegrantes, lubrificantes, diluentes, cargas, essências, deslizantes, sorventes, solubilizadores, agentes quelantes, emulsificantes,

agentes espessantes, dispersantes, estabilizadores, agentes de suspensão, adsorventes, agentes de granulação, conservantes, tampões, agentes corantes e adoçantes ou suas combinações. Os exemplos de aglutinantes incluem celulose microcristalina, hidroxipropil metilcelulose, polímero de carboxivinila, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, carboximetilcelulose cálcica, carboximetilcelulose sódica, ceratônia, quitosana, óleo de semente de algodão, dextratos, dextrina, etilcelulose, gelatina, glicose, behenato de glicerila, polissacarídeo de galactomanana, hidroxietil celulose, hidroxietilmetil celulose, hidroxipropilcelulose, hipromelose, inulina, lactose, silicato de alumínio e magnésio, maltodextrina, metilcelulose, poloxâmero, polycarbophil, polidextrose, polietileno glicol, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos, alginato de sódio, sorbitol, amido, sacarose, óleo de girassol, óleo vegetal, tocofersolano, zeína ou suas combinações. Os exemplos de desintegrantes incluem hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropil celulose com pouca substituição (L-HPC), croscarmellose sódica, amido glicolato de sódio, lactose, silicato de alumínio e magnésio, metilcelulose, polacrilina potássica, alginato de sódio, amido ou suas combinações. Os exemplos de um lubrificante incluem ácido esteárico, estearil fumarato de sódio, behenato de glicerila, estearato de cálcio, monoestearato de glicerina, palmitoestearato de glicerila, lauril sulfato de magnésio, óleo mineral, ácido palmítico, ácido mirístico, poloxâmero, polietileno glicol, benzoato de sódio, cloreto de sódio, lauril sulfato de sódio, talco, estearato de zinco, benzoato de potássio, estearato de magnésio ou suas combinações. Os exemplos de diluentes incluem talco, alginato de amônio, carbonato de cálcio, lactato de cálcio, fosfato de cálcio, silicato de cálcio, sulfato de cálcio, celulose, acetato de celulose, amido de milho, dextratos, dextrina, dextrose, eritritol, etilcelulose, frutose, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerila, isomalte, caulim, lactitol, lactose, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, maltose, manitol, celulose microcristalina, polidextrose, polimetacrilatos, simeticona, alginato de sódio, cloreto de

sódio, sorbitol, amido, sacarose, sulfobutiléter β -ciclodextrina, tragacanto, trealose, xilitol ou suas combinações. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é a hidroxipropil metilcelulose (HPMC). Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é a hidroxipropil celulose com pouca substituição (L-HPC). Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é a lactose. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é a lactose mono-hidratada. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é o estearato de magnésio. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é a lactose mono-hidratada e o estearato de magnésio.

[0101]As diversas cargas ou diluentes úteis incluem, porém não estão limitados ao, carbonato de cálcio (Barcroft[®], MagGran[®], Millicarb[®], Pharma- Carb[®], Precarb[®], Sturcal[®], Vivapres Ca[®]), fosfato de cálcio, dibásico anidro (Emcompress Anhydrous[®], Fujicalin[®]), fosfato de cálcio, dibásico di-hidratado (Calstar[®], Di-Cafos[®], Emcompress[®]), fosfato de cálcio tribásico (Tri-Cafos[®], TRI- TAB[®]), sulfato de cálcio (Destab[®], Drierite[®], Snow White[®], Cal-Tab[®], Compactrol[®]), celulose em pó (Arbocel[®], Elcema[®], Sanacet[®]), celulose microcristalina silicificada, acetato de celulose, açúcar compressível (Di-Pac[®]), açúcar de confeitaria, dextratos (Candex[®], Emdex[®]), dextrina (Avedex[®], Caloreen[®], Primogran W[®]), dextrose (Caridex[®], Dextrofin[®], Tab fine D-IOO[®]), frutose (Fructofin[®], Krystar[®]), caulim (Lion[®], Sim 90[®]), lactitol (Finlac DC[®], Finlac MCX[®]), lactose (Anhydrox[®], CapsuLac[®], Fast-Flo[®], FlowLac[®], GranuLac[®], InhaLac[®], Lactochem[®], Lactohaie[®], Lactopress[®], Microfme[®], Microtose[®], Pharmatose[®], Prisma Lac[®], Respitose[®], SacheLac[®], SorboLac[®], Super-Tab[®], Tablettose[®], Wyndale[®], Zeparox[®]), lactose mono-hidratada, carbonato de magnésio, óxido de magnésio (MagGran MO[®]), maltodextrina (C*Dry MD[®], Lycatab DSH[®], Maldex[®], Maitagran[®], Maltrin[®], Maltrin QD[®], Paselli MD 10 PH[®], Star-Dri[®]), maltose (Advantose 100[®]), manitol (Mannogem[®], Pearlitol[®]), celulose microcristalina (Avicel

PH[®], Celex[®], Celphere[®], Ceolus KG[®], Emcocel[®], Pharmacel[®], Tabulose[®], Vivapur[®]), polidextrose (Litesse[®]), simeticona (Dow Corning Q7-2243 LVA[®], Dow Corning Q7-2587[®], Sentry Simethicone[®]), alginato de sódio (Keltone[®], Protanal[®]), cloreto de sódio (Alberger[®]), sorbitol (Liponec 70-NC[®], Liponic 76-NCv, Meritol[®], Neosorb[®], Sorbitol Instant[®], Sorbogem[®]), amido (Flufiex W[®], Instant Pure-Cote[®], Melojei[®], Meritena Paygel 55[®], Perfectamyl D6PH[®], Pure-Cote[®], Pure-Dent[®], Pure-Gel[®], Pure-Set[®], Purity 21[®], Purity 826[®], Tablet White[®]), amido pré-gelatinizado, sacarose, trealose e xilitol ou suas misturas.

[0102]Os diversos desintegrantes úteis incluem, porém não estão limitados ao, ácido algínico (Protacid[®], Satialgine H8[®]), fosfato de cálcio tribásico (TRI-TAB[®]), carboximetilcelulose cálcica (ECG 505[®]), carboximetilcelulose sódica (Akucell[®], Finifix[®], Nymcel Tylose CB[®]), dióxido de silício coloidal (Aerosil[®], Cab-O-Sil[®], Wacker HDK[®]), croscarmellose sódica (Ac-Di-Sol[®], Pharmacel XL[®], Primellose[®], Solutab[®], Vivasol[®]), crospovidona (Collison CL[®], Collison CL-M[®], Polyplasdone XL[®]), docusato sódico, goma guar (Meyprodor[®], Meyprofm[®], Meyproguar[®]), hidroxipropil celulose pouco substituída, silicato de alumínio e magnésio (Magnabite[®], Neusilin[®], Pharmsorb[®], Veegum[®]), metilcelulose (Methocel[®], Metolose[®]), celulose microcristalina (Avicel PH[®], Ceolus KG[®], Emcoel[®], Ethispheres[®], Fibrocel[®], Pharmacel[®], Vivapur[®]), povidona (Collison[®], Plasdone[®]), alginato de sódio (Kelcosol[®], Ketone[®], Protanal[®]), amido glicolato de sódio, polacrilina potássica (Amberlite IRP88[®]), celulose microcristalina silicificada (ProSotv[®]), amido (Aytex P[®], Fluftex W[®], Melojel[®], Meritena[®], Paygel 55[®], Perfectamyl D6PH[®], Pure-Bind[®], Pure-Cote[®], Pure-Dent[®], Purity 21[®], Purity 826[®], Tablet White[®]) ou amido pré-gelatinizado (Lycatab PGS[®], Merigel[®], National 78-1551[®], Pharma-Gel[®], Prejel[®], Sepistab ST 200[®], Spreess B820[®], Starch 1500 G[®], Tablitz[®], Unipure LD[®]) ou suas misturas.

[0103]Os diversos lubrificantes úteis incluem, porém não estão limitados ao, estearato de cálcio (HyQual[®]), monoestearato de glicerina (Imwitor [™] 191 e 900,

Kessco GMS[®], 450 e 600, Myvaplex 600P[®], Myvatex[®], Rita GMS[®], Stepan GMS[®], Tegin[®], Tegin[®] 503 e 515, Tegin 4100[®], Tegin M[®], Unimate GMS[®]), behenato de glicerila (Compritol 888 ATO[®]), palmitoestearato de glicerila (Precirol ATO 5[®]), óleo de rícino hidrogenado (Castorwax MP 80[®], Croduret[®], Cutina HR[®], Fancol[®], Simulsol 1293[®]), óleo vegetal hidrogenado 0 tipo I (Sterotex[®], Dynasan P60[®], Hydrocote[®], Lipovol HS-K[®], Sterotex HM[®]), lauril sulfato de magnésio, estearato de magnésio, triglicerídeos de cadeia média (Captex 300[®], Labrafac CC[®], Miglyol 810[®], Neobee M5[®], Nesatol[®], Waglinol 3/9280[®]), poloxâmero (Pluronic[®], Synperonic[®]), polietileno 5 glicol (Carbowax Sentry[®], Lipo[®], Lipoxol[®], Lutrol E[®], Pluriol E[®]), benzoato de sódio (Antimol[®]), cloreto de sódio, lauril sulfato de sódio (Elfan 240[®], Texapon KI 2P[®]), estearil fumarato de sódio (Pruv[®]), ácido esteárico (Hystrene[®], industrene[®], Kortacid 1895[®], Pristerene[®]), talco (Altaic[®], Luzenac[®], Luzenac Pharma[®], Magsil Osmanthus[®], 0 Magsil Star[®], Superiore[®]), estearato de sacarose (Surfhope SE Pharma D-1803 F[®]) e estearato de zinco (HyQual[®]) ou suas misturas. Os exemplos de lubrificantes adequados incluem, porém não estão limitados ao, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, ácido esteárico, talco, behenato de glicerila, polietileno glicol, polímeros de poli(óxido de etileno), lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio, oleato de sódio, estearil fumarato de sódio, DL-leucina, sílica coloidal e outros, como conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, um lubrificante é o estearato de magnésio.

[0104]Os diversos deslizantes úteis incluem, porém não estão limitados ao, fosfato de cálcio tribásico (TRI-TAB[®]), silicato de cálcio, celulose em pó (Sanacel[®], Solka- Floe[®]), dióxido de silício coloidal (Aerosil[®], Cab-O-Sil M-5P[®], Wacker HDK[®]), silicato de magnésio, trissilicato de magnésio, amido (Melojel[®], Meritena[®], Paygel 55[®], Perfectamyl D6PH[®], Pure-Bind[®], Pure-Cote[®], Pure-Dent[®], Pure-Gel[®], Pure-Set[®], Purity 21[®], Purity 826[®], Tablet White[®]) e talco (Luzenac Pharma[®], Magsil Osmanthus[®], Magsil Star[®], Superiore[®]) ou suas misturas.

[0105] Os tensoativos farmacêuticamente aceitáveis incluem, porém estão limitados aos, tensoativos tanto não iônicos quanto iônicos, adequados para uso nas formas de dosagem farmacêuticas. Os tensoativos iônicos podem incluir um ou mais de tensoativos aniônicos, catiônicos ou zwitteriônicos. Os diversos tensoativos úteis incluem, porém não estão limitados ao, lauril sulfato de sódio, mono-oleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato ou outro éster de olixietileno sorbitan, dioctilsulfossuccinato de sódio (DOSS), lecitina, álcool esteárico, álcool cetostearílico, colesterol, polioxietileno óleo de rícino, polioxietileno glicerídeos de ácidos graxos, poloxâmero ou qualquer outro tensoativo processado em conjunto, disponível comercialmente, como o SEPITRAP® 80 ou o SEPITRAP® 4000, e suas misturas.

Células T

[0106] As células T podem ser as células T CD4⁺ ou CD8⁺ e podem ser células T positivas para CD28 ou células T negativas para CD28. As células T também podem ser células T de memória ou células T não tratadas. Além disso, as células T podem expressar CD3. As células T podem ser células reguladoras. Em algumas modalidades, as células T reguladoras expressam proteínas, incluindo, por exemplo, CD25, CTLA-4 ou FoxP3, ou suas combinações. Em algumas modalidades, as células T são células Th1 ou células Th2. Em algumas modalidades, as células Th1 são capazes de secretar citocinas, incluindo, por exemplo, o interferon gama, a interleucina 2 e o TNF-beta. Em algumas modalidades, as células Th1 expressam marcadores, incluindo, por exemplo, CD4, CD94, CD119 (IFN γ R1), CD183 (CXCR3), CD186 (CXCR6), CD191 (CCR1), CD195 (CCR5), CD212 (IL-12R β 1&2), CD254 (RANKL), CD278 (ICOS), IL-18R, MRP1, NOTCH3 ou TIM3, ou suas combinações. Em algumas modalidades, as células Th2 são capazes de secretar citocinas, incluindo, por exemplo, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ou IL-13, ou suas combinações. Em algumas modalidades, as células Th2 expressam marcadores que incluem, por exemplo, CRTH2, CCR4 ou CCR3, ou suas combinações.

Promoção da Sinalização de Células T Específicas para Antígenos

[0107]As células T são uma classe de linfócitos, tendo receptores de células T (TCRs) específicos que são produzidos como resultado do rearranjo do gene. As células T têm diversos papéis, os quais são realizados pela diferenciação de subgrupos distintos de células T, reconhecíveis por padrões distintos de expressão do gene. As células T capazes de reconhecimento do antígeno (p.ex., células T específicas para antígenos) são em geral classificadas como "CD4⁺" ou "CD8⁺", dependendo se uma molécula de CD4 ou uma de CD8 for exibida sobre a superfície da célula. As células CD4⁺ reconhecem o antígeno produzido de forma exógena que foi absorvido por uma célula apresentadora de antígeno (APC), processado e exibido sobre a superfície celular da APC juntamente com uma molécula de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II. Em geral, as células T CD4⁺ proporcionam os sinais para ativar outras células, por exemplo, as células CD4⁺ ativam as células CD8⁺, para induzir as células B a produzir anticorpos ou para ativar os macrófagos. Por outro lado, as células CD8⁺ são citotóxicas e reconhecem o antígeno produzido a partir de dentro de uma célula e exibido sobre a superfície celular juntamente com uma molécula de MHC Classe I.

[0108]Em algumas modalidades, uma terapia de combinação compreende um ou mais agentes que ativam a proliferação das células T e/ou estimulam a atividade das células T específicas para o antígeno. Um agente que ativa a proliferação e/ou a atividade das células T específicas para o antígeno pode ser ou compreender um agente de qualquer classe química, incluindo, por exemplo, um carboidrato, um lipídeo, um ácido nucleico, um polipeptídeo, uma molécula pequena, um metal, uma célula etc. Em algumas modalidades, um agente que ativa a proliferação e/ou a atividade das células T específicas para o antígeno pode ser ou compreender um polipeptídeo (ou seu complexo). Em algumas modalidades, um agente que ativa a proliferação e/ou a atividade das células T específicas para o antígeno pode ser ou

compreender um agente de anticorpo, uma citocina, um ligante, um receptor, uma toxina etc.

[0109]Um agente que ativa ou estimula a atividade das células T específicas para o antígeno tipicamente funciona para melhorar a atividade total das células T específicas para o antígeno em um microambiente do tumor, para iniciar, fortalecer ou manter uma resposta imunogênica antitumoral. Em algumas modalidades, a ativação da atividade das células T específicas para o antígeno envolve a estimulação das células T específicas para o antígeno individuais (p.ex., células CD4⁺ ou CD8⁺) a partir de um estado não estimulado ou parcialmente estimulado. Em algumas modalidades, a ativação da atividade das células T específicas para o antígeno envolve a indução da proliferação das células T específicas para o antígeno (p.ex., células CD4⁺ ou CD8⁺). Em algumas modalidades, a ativação da atividade das células T específicas para o antígeno envolve o recrutamento das células T específicas para o antígeno (p.ex., células CD4⁺ ou CD8⁺) para um microambiente do tumor. Neste documento, o termo "ativada", em referência a uma célula T específica para o antígeno, refere-se ao estado ativado da célula que resulta de uma interação entre o receptor de célula T da célula T específica para o antígeno (p.ex., célula CD4⁺ ou CD8⁺) e um sinal de ativação (p.ex., antígeno peptídico) específico para o receptor de célula T apresentado à célula T específica para o antígeno por uma célula apresentadora de antígeno. Uma composição pode compreender um peptídeo neoantígeno imunogênico específico para a doença. Uma composição pode compreender dois ou mais peptídeos neoantígenos imunogênicos específicos para a doença. Uma composição pode compreender um precursor para um peptídeo imunogênico específico para a doença (como uma proteína, peptídeo, DNA e RNA). Um precursor para um peptídeo imunogênico específico para a doença pode gerar ou ser gerado para o peptídeo neoantígeno imunogênico específico para a doença identificado. Em algumas modalidades, uma composição terapêutica compreende um precursor de um peptídeo

imunogênico. O precursor para um peptídeo imunogênico específico para a doença pode ser um pró-medimento. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um peptídeo neoantígeno imunogênico específico para a doença pode ainda compreender um adjuvante. Por exemplo, o peptídeo neoantígeno pode ser utilizado como uma vacina. Em algumas modalidades, uma vacina imunogênica pode compreender um peptídeo neoantígeno imunogênico farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, uma vacina imunogênica pode compreender um precursor farmacologicamente aceitável para um peptídeo neoantígeno imunogênico (como uma proteína, peptídeo, DNA e RNA). Em algumas modalidades, o peptídeo neoantígeno é direcionado para um antígeno compartilhado que pode ser reconhecido pelas células T do paciente dentro de um grande grupo de pacientes. Em algumas modalidades, um método de tratamento compreende a administração a um paciente de uma quantidade eficaz de um anticorpo que reconhece especificamente um peptídeo neoantígeno imunogênico.

[0110] Os métodos descritos neste documento podem ser úteis no contexto da medicina personalizada, onde os peptídeos neoantígenos imunogênicos são utilizados para desenvolver substâncias terapêuticas (como vacinas ou anticorpos terapêuticos) para o mesmo indivíduo. Assim, um método de tratamento de uma doença em um paciente pode compreender a identificação de um peptídeo neoantígeno imunogênico em um paciente, de acordo com os métodos descritos neste documento; e a síntese do peptídeo (ou de um precursor dele); e a administração do peptídeo ou de um anticorpo que reconhece especificamente o peptídeo ao paciente. Em algumas modalidades, um padrão de expressão de um neoantígeno imunogênico pode servir como a base essencial para a geração de vacinas específicas para os pacientes. Em algumas modalidades, um padrão de expressão de um neoantígeno imunogênico pode servir como a base essencial para a geração de uma vacina para um grupo de pacientes com uma doença particular. Assim, as

doenças particulares, por exemplo, os tipos particulares de tumores, podem ser tratadas seletivamente em um grupo de pacientes.

[0111]Existe uma variedade de maneiras para produzir os neoantígenos imunogênicos. As proteínas ou os peptídeos podem ser produzidos por qualquer prática conhecida pelos especialistas na técnica, incluindo a expressão de proteínas, polipeptídeos ou peptídeos por meio de técnicas biológicas moleculares padrão, o isolamento de proteínas ou peptídeos de fontes naturais, a tradução in vitro ou a síntese química de proteínas ou peptídeos. Em geral, esses neoantígenos específicos para a doença podem ser produzidos in vitro ou in vivo. Os neoantígenos imunogênicos podem ser produzidos in vitro como peptídeos ou polipeptídeos, que podem então ser formulados em uma vacina personalizada ou composição imunogênica e administrados a um paciente. A produção in vitro de neoantígenos imunogênicos pode compreender a síntese peptídica ou a expressão de um peptídeo/polipeptídeo a partir de uma molécula de DNA ou RNA em qualquer de uma variedade de sistemas de expressão recombinante bacterianos, eucarióticos ou virais, seguida pela purificação do peptídeo/polipeptídeo expresso. Alternativamente, os neoantígenos imunogênicos podem ser produzidos in vivo através da introdução de moléculas (p.ex., DNA, RNA e sistemas de expressão virais) que codificam um neoantígeno imunogênico em um paciente, após o que os neoantígenos imunogênicos codificados são expressos. Em algumas modalidades, um polinucleotídeo que codifica um peptídeo neoantígeno imunogênico pode ser usado para produzir o peptídeo neoantígeno in vitro.

[0112]Em algumas modalidades, um polinucleotídeo compreende uma sequência com pelo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade com um polinucleotídeo que codifica um neoantígeno imunogênico.

[0113]O polinucleotídeo pode ser, por exemplo, DNA, cDNA, PNA, CNA, RNA, formas de polinucleotídeos de fitas simples e/ou duplas, nativas ou estabilizadas, ou suas combinações. Um ácido nucleico que codifica um peptídeo neoantígeno imunogênico pode ou não conter íntrons, desde que codifique o peptídeo. Em algumas modalidades, a tradução in vitro é usada para produzir o peptídeo.

Citocinas

[0114]Em algumas modalidades, um agente que ativa uma proliferação e/ou atividade das células T específicas para o antígeno é uma interleucina ou um agente que aumenta a expressão e/ou a atividade de uma interleucina. Por exemplo, a Interleucina-2 (IL-2) é uma citocina sintetizada por células T que foi identificada primeiramente em combinação com o seu papel na expansão das células T em resposta a um antígeno (Smith, K.A. Science 240: 1169 (1988)). Vários estudos demonstraram que a IL-2 tem efeitos antitumorais (ver, por exemplo, Lotze, M. T. et al, em "Interleukin 2", ed. K. A. Smith, Academic Press, Inc., San Diego, Calif., p237 (1988); Rosenberg, S., Ann. Surgery 208:121 (1988)). De fato, a IL-2 tem sido utilizada para tratar pacientes que sofrem de melanoma maligno, carcinoma de células renais e leucemia mieloide aguda. (Rosenberg, S. A., et al., N. Eng. J. Med. 316:889-897 (1987); Dutcher, J. P., et al., J. Clin. Oncol. 7:477-485 (1989); Foa, R., et al., Br. J. Haematol. 77:491-496 (1991)).

[0115]Em algumas modalidades, outras interleucinas, tais como IL-1, IL-7, IL-15, IL-12 e IL-18, podem ser empregadas para ativar as células T específicas para o antígeno em um microambiente do tumor. Mostrou-se que essas interleucinas promovem diretamente a proliferação/sobrevivência das células T específicas para o antígeno e o desenvolvimento de funções efectoras citolíticas. Em alguns casos, essas interleucinas atuam sobre as células exterminadoras induzidas por citocinas (CIK), que são uma população heterogênea de células T CD8⁺ efectoras com diversas

especificidades para o TCR, possuindo atividades citolíticas não restritas ao MHC contra as células tumorais.

[0116] Outra citocina que, em algumas modalidades, pode ativar uma célula T específica para o antígeno é o interferon- α (IFN- α). O IFN- α é uma citocina IFN tipo I, tem sido empregado para tratar leucemia, mieloma e carcinomas de células renais. Foi mostrado que as citocinas IFN tipo I aumentam a expressão da molécula de MHC classe I. Porque a maioria das células T citolíticas (CTLs) reconhece antígenos estranhos ligados às moléculas de MHC classe I, os IFNs do tipo I podem reforçar a fase efetora das respostas imunes mediadas por células melhorando a eficiência da exterminação mediada por CTLs. Ao mesmo tempo, o IFN do tipo I pode inibir a fase cognitiva das respostas imunes, impedindo a ativação das células T auxiliares restritas ao MHC classe II.

[0117] Os membros da família quimiocina de citocinas também podem atuar para promover a atividade antitumoral das células T específicas para o antígeno. Sabe-se que as quimiocinas atuam como um quimioatraente para mediar a quimiotaxia em células responsivas próximas. Nos casos onde as células T responsivas expressarem os receptores de células T que são específicos para os antígenos tumorais, a administração de quimiocinas pode contribuir para a atividade antitumoral. Por exemplo, a expressão da citocina CXCL16 por células tumorais pode melhorar o recrutamento de células que se infiltram nos tumores, como as células T CD4⁺ e CD8⁺, para o tumor, por meio da ligação da CXCL16 ao seu receptor CXCR6 expresso nas células T.

Inibidores do Ponto de Verificação

[0118] Um equilíbrio entre os sinais coestimuladores e inibitórios regula a amplitude e a qualidade das respostas das células T efetuadas pela sinalização do TCR. As células T requerem uma coestimulação mediada por CD28 (também conhecida como sinal 2) para a aquisição completa das funções efetoras. No entanto,

a ativação excessiva das células T pode resultar na perda de autotolerância, ressaltando a importância das vias inibitórias imunes, ou pontos de verificação imunes, que regulam a atividade das células T. O microambiente do tumor imunossupressor afeta diretamente a expressão das proteínas de ponto de verificação imune, favorecendo com isso a resistência à resposta imune antitumoral. As células T são efetores essenciais para a vigilância imune do câncer, e a inibição da resposta antitumoral dependente de células T pode promover a progressão do tumor. A ligação da proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4) do receptor do homólogo de CD28 nas células T por moléculas coestimuladoras regula negativamente a ativação das células T. Foi demonstrado que a administração do anticorpo neutralizador de CTLA-4 em camundongos portadores de tumor resultou na rejeição do tumor. Além disso, os camundongos que rejeitaram os seus tumores após o tratamento anti-CTLA-4 foram protegidos contra o desafio novamente do tumor subsequente, indicando o estabelecimento de memória imunológica. Estudos adicionais em camundongos e humanos validaram esses resultados e mostraram que o bloqueio da CTLA-4 provoca respostas imunes anticâncer. Por exemplo, a administração do anticorpo anti-CTLA-4 tremelimumab a pacientes humanos resultou em um aumento altamente significativo na infiltração intratumoral pelas células CD8⁺ em amostras de biópsia obtidas após o tratamento com tremelimumab (Huang et al., "CTLA4 blockade induces frequent tumor infiltration by activated lymphocytes regardless of clinical response in humans," Clin Can Res, 17:4101-4109 (2011)). É importante ressaltar que a inibição da sinalização de CTLA-4 não apenas melhora as funções das células T efectoras, como também torna as células T efectoras insensíveis à supressão efetuada pelas células T. Infusão de anticorpos anti-CTLA-4 após a vacinação com células tumorais autólogas irradiadas que secretam imunidade antitumoral induzida por GM-CSF (GVAX), porém nenhuma toxicidade em pacientes com melanoma metastático. A eficácia clínica da terapia anti-CTLA-4 foi confirmada

em um ensaio clínico de fase III, onde o ipilimumab, um mAb humano contra CTLA-4, foi mostrado aumentar a sobrevida global de pacientes com melanoma metastático. A atividade anticâncer demonstrada do ipilimumab (Yervoy) levou à sua aprovação pela FDA para o tratamento de melanoma metastático.

[0119]Outros pontos de verificação inibitórios importantes que são relevantes na imunoterapia contra o câncer incluem a PD-1 e a Tim-3. A expressão do receptor de PD-1 é induzida nas células T após a ativação [48]. As células tumorais podem levar à disfunção das células T devida à sua expressão dos ligantes do receptor de PD-1, PD-L1 e PD-L2. Foi demonstrado que a expressão transgênica da PD-L1 em células tumorais de mastocitoma impediu a sua eliminação pelas CTLs e aumentou a sua capacidade de invadir in vivo. Assim, os tecidos de câncer limitam a resposta imune do hospedeiro através dos ligantes de PD-1 e sua ligação à PD-1 nas células T CD8 específicas para o antígeno, um fenômeno denominado resistência imune adaptativa. As bases moleculares responsáveis pela resistência imune adaptativa permanecem indefiníveis. No entanto, foi sugerido que a eficácia terapêutica do bloqueio de PD-1 é devida à restauração da função efetora das células T CD8 no microambiente do tumor. Os modelos pré-clínicos demonstraram que o bloqueio das interações PD-L1/PD-1 poderia reforçar as respostas imunes anticâncer e promover o controle do tumor. A Tim-3 é outro receptor inibitório das células T que foi identificada inicialmente em células Th1 totalmente diferenciadas. O ligante de Tim-3, galectina-9, induz a morte das células T. No microambiente do tumor, as células T CD8 disfuncionais podem ser identificadas pela coexpressão de Tim-3 e PD-1. A expressão de Tim-3 e PD-1 está associada à disfunção das células T CD8⁺ específicas para o antígeno tumoral em pacientes com melanoma e impede a expansão das células T CD8⁺ específicas para o antígeno tumoral induzida por vacinação. Atualmente estão em desenvolvimento outras terapias que alvejam os pontos de verificação imunes, como os anticorpos agonistas que alvejam moléculas que ativam as células T, tais

como CD137 (BMS-663513), OX40 (MEDI6383) NCT02221960, CD40 (CP870,893) ou GITR (TRAX518) NCT01239134, bem como fármacos que favorecem a ativação de DC, como a proteína LAG3-Fusion (IMP321)

Morte Programada 1 (PD-1)

[0120]A morte programada 1 (PD-1) (também conhecida como Morte Celular Programada 1) (codificada pelo gene *Pdcd1*) é uma proteína transmembrana do tipo I de 268 aminoácidos, originalmente identificada por hibridação subtrativa de uma linhagem de células T de camundongo sofrendo apoptose (Ishida et al., *Embo J.*, 11: 3887-95 (1992)). A função normal de PD-1, expressa sobre a superfície celular das células T ativadas sob condições saudáveis, é infra-modular as respostas imunes indesejadas ou excessivas, incluindo as reações autoimunes.

[0121]A PD-1 é um membro da família CD28/CTLA-4 de reguladores de células T e é expressa sobre células T ativadas, células B e células da linhagem mielóide (Greenwald et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 23: 515-548 (2005); e Sharpe et al., *Nat. Immunol.*, 8: 239-245 (2007)). A PD-1 é um membro inibitório da família CD28 de receptores que também inclui CD28, CTLA-4, ICOS e BTLA. A PD-1 é expressa sobre células B ativadas, células T e células mielóides (Agata et al., *supra*; Okazaki et al. (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14:391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8).

[0122]Foram identificados dois ligantes para PD-1, ligante de PD 1 (PD-L1) e ligante de PD 2 (PD-L2), ambos os quais pertencem à superfamília da proteína B7 (Greenwald et al., *Supra*). Mostrou-se que a PD-1 regula negativamente a sinalização do receptor de antígeno após a ligação dos seus ligantes (PD-L1 e/ou PD-L2).

[0123]O PD-L1 é expresso em uma variedade de tipos de células, incluindo as células do pulmão, coração, timo, baço e rim (ver, por exemplo, Freeman et al., *J. Exp. Med.*, 192(7): 1027-1034 (2000); e Yamazaki et al., *J. Immunol.*, 169(10): 5538-5545 (2002)). A expressão de PD-L1 é suprarregulada sobre macrófagos e células

dendríticas (DCs) em resposta ao tratamento com lipopolissacarídeo (LPS) e GM-CSF e sobre células T e células B com a sinalização por meio de receptores de células T e células B. O PD-L1 também é expresso em uma variedade de linhagens de células tumorais de camundongo (ver, por exemplo, Iwai et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(9): 12293-12297 (2002); e Blank et al., *Cancer Res.*, 64(3): 1140-1145 (2004)). Em contraste, o PD-L2 exibe um padrão de expressão mais restrito e é expresso principalmente por células apresentadoras de antígeno (p.ex., células dendríticas e macrófagos) e algumas linhagens de células tumorais (ver, por exemplo, Latchman et al., *Nat. Immunol.*, 2(3): 261-238 (2001)). A alta expressão de PD-L1 nos tumores, quer seja sobre a célula tumoral, estroma, quer seja outras células dentro do microambiente do tumor, correlaciona-se com um prognóstico clínico insatisfatório, presumivelmente por inibição das células T efetoras e suprarregulação das células T reguladoras (Treg) no tumor.

[0124]A PD-1 e os membros da família são glicoproteínas transmembrana do tipo I contendo um domínio do tipo variável (tipo V) de Ig, responsável pela ligação do ligante, e uma cauda citoplasmática, que é responsável pela ligação das moléculas de sinalização. A cauda citoplasmática da PD-1 contém 2 motivos de sinalização à base de tirosina, um motivo de inibição à base de tirosina imunorreceptor (ITIM) e um motivo de troca à base de tirosina imunorreceptor (ITSM). A PD-1 regula negativamente a ativação das células T e essa função inibitória está ligada a um ITSM no domínio citoplasmático (ver, por exemplo Greenwald et al., *supra*; e Parry et al., *Mol. Cell. Biol.*, 25: 9543-9553 (2005)). Após a estimulação das células T, a PD-1 recruta as tirosina fosfatases SHP-1 e SHP-2 para o motivo ITSM dentro de sua cauda citoplasmática, levando à desfosforilação das moléculas efetoras, tais como CD3 ζ , PKC θ e ZAP70, que estão envolvidas na cascata de sinalização das células T CD3. O mecanismo pelo qual a PD-1 infra-modula as respostas das células T é semelhante, porém distinto, ao de CTLA-4. Mostrou-se que a PD-1 é expressa sobre linfócitos

ativados, incluindo as células T CD4⁺ e CD8⁺ periféricas, as células B, as T regs e as células exterminadoras naturais. Também foi mostrada uma expressão durante o desenvolvimento tímico sobre as células T CD4-/CD8- (duplo-negativas), bem como subgrupos de macrófagos e células dendríticas. Os ligantes para PD-1 (PD-L1 e PD-L2) são expressos constitutivamente ou podem ser induzidos em uma variedade de tipos de células. O PD-L1 é expresso em baixos níveis sobre vários tecidos não hematopoiéticos, mais notavelmente sobre o endotélio vascular, enquanto a proteína PD-L2 é predominantemente expressa sobre células apresentadoras de antígenos encontradas no tecido linfóide ou em ambientes inflamatórios crônicos. Ambos os ligantes são receptores transmembrana do tipo I que contêm domínios tanto do tipo IgV quanto IgC na região extracelular e regiões citoplasmáticas curtas sem motivos de sinalização conhecidos. A ligação de qualquer ligante de PD-1 à PD-1 inibe a ativação das células T provocadas através do receptor de células T. Acredita-se que o PD-L2 controle a ativação das células T imunes nos órgãos linfóides, enquanto o PD-L1 sirva para atenuar a função não permitida das células T nos tecidos periféricos. Embora os órgãos saudáveis expressem pouco (se algum) PD-L1, uma variedade de cânceres foi demonstrada expressar níveis abundantes desse inibidor das células T, que, por meio da sua interação com o receptor de PD-1 sobre células T específicas para tumores, desempenha um papel crítico. papel na evasão imune por tumores.

[0125]A deficiência de PD-1 pode levar à autoimunidade. Por exemplo, mostrou-se que os camundongos nocautes para C57BL/6 PD-1 desenvolviam uma síndrome semelhante ao lúpus (ver, por exemplo, Nishimura et al., *Immunity*, 11:141-1151 (1999)). Em humanos, um polimorfismo de nucleotídeo único no gene de PD-1 está associado às maiores incidências de lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo 1, artrite reumatoide e progressão da esclerose múltipla (ver, por exemplo, Nielsen et al., *Tissue Antigens*, 62(6): 492-497 (2003); Bertsias et al., *Arthritis Rheum.*, 60(1): 207-218 (2009); Ni et al, *Hum. Genet.*, 121(2): 223-232 (2007); Tahoori et al., *Clin.*

Exp. Rheumatol., 29(5): 763-767 (2011); e Kroner et al., Ann. Neurol., 58(1): 50-57 (2005). A expressão anormal de PD-1 também tem estado implicada nas disfunções das células T em várias patologias, como a evasão imune de tumores e as infecções virais crônicas (ver, por exemplo, Barber et al., Nature, 439: 682-687 (2006); w Sharpe et al., supra). A PD-1 é anormalmente expressa em uma variedade de cânceres (ver, por exemplo, Brown et al, J. Immunol., 170: 1257-1266 (2003); e Flies et. al, Yale Journal of Biology and Medicine, 84: 409-421 (2011)), e a expressão do PD-L1 em alguns pacientes com carcinoma de células renais se correlaciona com a agressividade do tumor.

[0126]Estudos recentes demonstram que a supressão das células T induzida por PD-1 também desempenha um papel na supressão da imunidade antitumoral. Por exemplo, o PD-L1 é expresso sobre uma variedade de tumores humanos e de camundongos, e a ligação de PD-1 ao PD-L1 sobre os tumores resulta em supressão das células T e evasão e proteção imunes do tumor (Dong et al., Nat. Med., 8: 793-800 (2002)). A expressão de PD-L1 por células tumorais tem estado diretamente associada à sua resistência à lise por células T antitumorais in vitro (Dong et al., supra; e Blank et al., Cancer Res., 64: 1140-1145 (2004)). Os camundongos nocautes para PD-1 são resistentes ao desafio do tumor (Iwai et al., Int. Immunol., 17: 133-144 (2005)), e as células T de camundongos nocautes para PD-1 são altamente eficazes na rejeição do tumor, quando transferidas adotivamente para camundongos portadores de tumor (Blank et al., supra). O bloqueio dos sinais inibitórios da PD-1 utilizando um anticorpo monoclonal pode potencializar a imunidade antitumoral do hospedeiro nos camundongos (Iwai et al., supra; e Hirano et al., Cancer Res., 65: 1089-1096 (2005)) e os altos níveis da expressão do PD-L1 nos tumores estão associados a um prognóstico insatisfatório para muitos tipos de cânceres humanos (Hamanishi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104: 3360-3365 (2007), Brown et al, J.

Immunol., 170: 1257-1266 (2003); e Flies et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 84(4): 409-421 (2011)).

[0127]Além disso, vários estudos mostraram que a interação da PD-1 com os seus ligantes (PD-L1 e PD-L2) promove a inibição da proliferação de linfócitos in vitro e in vivo. O bloqueio da interação PD-1/PD-L1 pode, conseqüentemente, levar a uma imunidade aumentada das células T específicas para o tumor e, portanto, ser útil na depuração das células tumorais pelo sistema imunológico. Por exemplo, em um modelo de camundongo de câncer pancreático agressivo, foi demonstrada a eficácia terapêutica do bloqueio de PD-1/PD-L1 (Nomi, T., et al. (2007) Clin. Cancer Res. 13: 2151-2157). A administração de anticorpo dirigido para PD-1 ou PDL1 inibiu significativamente o crescimento do tumor. O bloqueio do anticorpo promoveu efetivamente a infiltração de células T CD8⁺ reativas ao tumor no tumor, resultando na suprarregulação de efetores antitumorais, incluindo o IFN gama, a granzima B e a perforina. Além disso, os autores mostraram que o bloqueio de PD-1 pode ser efetivamente combinado com a quimioterapia para produzir um efeito sinérgico.

[0128]Em vista do precedente, as estratégias para inibir a atividade da PD-1 para tratar vários tipos de câncer e para a imunopotenciação (p.ex., para tratar doenças infecciosas) foram desenvolvidas (ver, por exemplo, Ascierto et al., Clin. Cancer. Res., 19(5): 1009-1020 (2013)).

Agentes que inibem a Sinalização de PD-1

[0129]Os agentes que inibem a sinalização de PD-1 para uso nas terapias de combinação da presente divulgação incluem aqueles que se ligam aos, e bloqueiam os, receptores de PD-1 sobre as células T sem provocar a transdução de sinal inibitória, os agentes que se ligam aos ligantes de PD-1 para impedir a sua ligação à PD-1, os agentes que fazem as duas coisas e os agentes que impedem a expressão de genes que codificam a PD-1 ou os ligantes naturais da PD-1. Os compostos que se ligam aos ligantes naturais da PD-1 incluem a própria PD-1, bem como os

fragmentos ativos de PD-1 e, no caso do ligante B7-H1, as proteínas B7.1 e os fragmentos. Tais antagonistas incluem as proteínas, os anticorpos, as moléculas antissentido e os pequenos compostos orgânicos.

[0130]Em algumas modalidades, um agente que aumenta a atividade das células T se liga à PD-1 humana. Em algumas modalidades, um agente que aumenta a atividade das células T se liga ao PD-L1 humano. Em algumas modalidades, um agente que aumenta a atividade das células T é um anticorpo monoclonal ou um fragmento dele. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo que aumenta a atividade das células T é um anticorpo para PD-1 ou PD-L1 ou fragmento dele. Os exemplos de tais agentes que aumentam a atividade das células T por ligação à PD-1 humana incluem o BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, nivolumab, PDR001, pembrolizumab, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, PDR-001, camrelizumab (HR-301210), BCD-100, AGEN-2034, CS1001, Sym-021, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), AK 104, GLS-010, quaisquer dos anticorpos divulgados em WO2014/179664, PCT/US17/59618, PCT/US18/13029 e seus derivados. Os exemplos de agentes que aumentam a atividade das células T por ligação ao PD-L1 humano incluem o atezolizumab, o avelumab, o CX-072, o durvalumab, o FAZ053, o LY3300054, a milamolécula para PD-L1, BGB-A333, SHR-1316, CK-301 ou seus derivados.

[0131]Em algumas modalidades, um agente que aumenta a atividade das células T para uso nas terapias de combinação da presente divulgação é um agente de anticorpo. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo para PD-1 liga um epítipo de PD-1 que bloqueia a ligação de PD-1 a qualquer um ou mais de seus ligantes putativos. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo para PD-1 liga um epítipo de PD-1 que bloqueia a ligação de PD-1 a dois ou mais de seus ligantes putativos. Nas modalidades, o agente de anticorpo para PD-1 liga um epítipo de uma proteína PD-1 que bloqueia a ligação de PD-1 ao PD-L1 e/ou ao PD-L2. Os agentes

de anticorpo para PD-1 da presente divulgação podem compreender uma região constante da cadeia pesada (F_c) de qualquer classe adequada. Em algumas modalidades, um agente de anticorpo para PD-1 compreende uma região constante da cadeia pesada que é baseada nos anticorpos IgG1, IgG2 ou IgG4 do tipo selvagem, ou suas variantes.

Tim-3

[0132]A proteína Domínio de Imunoglobulina e Mucina de Célula T 3 (TIM-3), também conhecida como Receptor Celular do Vírus da Hepatite A 2 (HAVCR2), é uma proteína de superfície celular específica para Th1 que regula a ativação de macrófagos e aumenta a gravidade da encefalomielite autoimune experimental em ratos. A TIM-3 é altamente expressa sobre a superfície de múltiplos tipos de células imunes, incluindo, por exemplo, as células Th1 IFN- γ +, as células Th17, as células exterminadoras naturais (NK), os monócitos e as células dendríticas (DCs) associadas ao tumores. A TIM-3 também é altamente expressa sobre as células T CD8+ "esgotadas" ou enfraquecidas em uma variedade de infecções virais crônicas (p.ex., HIV, HCV e HBV) e em certos cânceres. Os ligantes putativos para a TIM-3 incluem a fosfatidil serina, a galectina-9, a proteína do grupo de alta mobilidade 1 (HMGB1) e a molécula de adesão celular de antígeno carcinoembrionário 1 (CEACAM1).

[0133]A TIM-3 funciona para regular vários aspectos da resposta imune. A interação da TIM-3 e a galectina-9 (Gal-9) induz a morte celular e o bloqueio in vivo dessa interação exacerba a autoimunidade e anula a tolerância em modelos experimentais, sugerindo fortemente que a TIM-3 é uma molécula reguladora negativa. Em contraste com o seu efeito sobre as células T, a interação TIM-3-Gal-9 pode exibir efeitos antimicrobianos promovendo a depuração de macrófagos do patógeno intracelular. Foi demonstrado que a supressão da TIM-3 aumenta a gravidade patológica da encefalomielite autoimune experimental. A desregulação da via de TIM-3-galectina-9 pode desempenhar um papel em doenças autoimunes

crônicas, como a esclerose múltipla. A TIM-3 pode promover a depuração de células apoptóticas ligando a fosfatidil serina através de sua fenda de ligação única.

[0134]Os anticorpos anti-TIM3 podem promover a imunidade antitumoral e suprimir o crescimento tumoral. A presente divulgação proporciona composições e métodos de terapia de combinação de câncer. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir um inibidor da PARP e um agente inibitória da TIM-3. Em algumas modalidades, o inibidor da PARP é o niraparib ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o agente inibitório da TIM-3 pode ser um inibidor de molécula pequena. Em algumas modalidades, o agente inibitório da TIM-3 pode ser um anticorpo anti-TIM3 ou um fragmento dele.

LAG-3

[0135]A LAG-3 é suprarregulada após a ativação das células T e modula a função das células T, bem como a homeostase das células T. A interação LAG-3/MHC classe II pode desempenhar um papel na estimulação dependente de antígeno de infrarregulação de linfócitos T CD4+, maior expressão de antígenos de ativação, como o CD25, e maiores concentrações de citocinas, como o interferon-gama e a interleucina-4. As células T reguladoras (Treg) CD4+CD25+ também podem expressar a LAG-3 após a ativação e os anticorpos para LAG-3 inibem a supressão pelas células Treg induzidas, tanto in vitro quanto in vivo, sugerindo que a LAG-3 contribui para a atividade supressora das células Treg. Além disso, a LAG-3 pode regular negativamente a homeostase das células T por mecanismos reguladores dependentes e independentes das células T.

[0136]Os subgrupos de células T convencionais que são anérgicas ou exibem funções debilitadas expressam a LAG-3, e as células T LAG-3+ estão enriquecidas nos locais do tumor e durante as infecções virais crônicas. Em um modelo de camundongo de autotolerância/tumor, no qual as células T CD8+ transgênicas foram

tornadas não responsivas/anérgicas in vivo, o bloqueio da LAG-3 aumentou a proliferação de células T, o recrutamento de células T e as funções efetoras no local do tumor (Grosso et al., J. Clin. Invest., 117: 3383-92 (2007)).

[0137] Além disso, a interação entre a LAG-3 e o seu ligante principal, MHC classe II, pode desempenhar um papel na modulação da função das células dendríticas (Andreae et al., J Immunol., 168:3874-3880, 2002). Estudos pré-clínicos recentes documentaram um papel para a LAG-3 na exaustão de células T CD8+ (Blackburn et al., Nat Immunol., 10: 29-37, 2009) e o bloqueio da interação LAG-3/MHC classe II usando uma proteína de fusão de LAG-3Ig pode ser útil para a terapia de câncer.

[0138] A presente divulgação proporciona composições e métodos de terapia de combinação de câncer. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir um inibidor da PARP e um agente inibitório da LAG-3. Em algumas modalidades, o inibidor da PARP é o niraparib ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o agente inibitório da LAG-3 pode ser um inibidor de molécula pequena. Em algumas modalidades, o agente inibitório da LAG-3 pode ser um anticorpo anti-LAG-3 ou um fragmento dele.

Indoleamina-pirrol 2,3-dioxigenase (IDO)

[0139] A IDO é uma enzima induzível que catalisa a etapa de limitação de classificação no catabolismo do triptofano. Essa enzima é superexpressa em resposta ao IFN- γ em uma variedade de diferentes malignidades. A IDO pode causar a imunossupressão através da ruptura do triptofano no microambiente do tumor e nos linfonodos que drenam o tumor. A depleção de triptofano e catabólitos tóxicos pode tornar as células T efetoras inativas e as células dendríticas imunossupressoras. A inibição da IDO pode retardar o crescimento do tumor, melhorar as vacinas de células dendríticas e atuar de forma coordenada com a quimioterapia através de mecanismos

imunomediados. Os agentes inibitórios da IDO podem incluir, porém não estão limitados ao, d-1-metil-triptofano (d-1-MT), norharmano, ácido rosmarínico, inibidores da COX-2, 1-metiltriptofano, epacadostat e GDC-0919. Agentes inibitórios da IDO podem ser os anticorpos anti-IDO.

[0140]A presente divulgação proporciona métodos e composições de terapia de combinação de câncer. Em algumas modalidades, a terapia de combinação pode incluir um inibidor da PARP e um agente inibitório da IDO. Em algumas modalidades, o inibidor da PARP é o niraparib ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o agente inibitório da IDO pode ser um inibidor de molécula pequena. Em algumas modalidades, o agente inibitório da IDO pode ser um anticorpo anti-IDO ou um fragmento dele.

Proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide (GITR)

[0141]A proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide (GITR) é um membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (TNFR), é um regulador-chave em diversas funções imunes. A GITR é expressa na maioria dos tipos de células imunes, incluindo as células T reguladoras (Tregs), as células T não tratadas, as células exterminadoras naturais (NKs) e, em níveis baixos, nas células B, nos macrófagos e nas células dendríticas. A sinalização da GITR é provocada por seu ligante (GITRL), que é expresso em células apresentadoras de antígeno e células endoteliais e está envolvido na regulação da morte celular mediada pelo receptor de célula T. A suprarregulação da sinalização de GITR nas células T CD4⁺ e CD8⁺ causa a expansão das células T aumentada e a produção de citocinas.

[0142]Em algumas modalidades, as moléculas que induzem a sinalização de GITR podem ser usadas para ativar as células T específicas para o antígeno. Por exemplo, a administração do agonista de GITR DTA-1 em camundongos aumenta a infiltração intratumoral de células T CD4⁺ e CD8⁺. Além do DTA-1, a administração dos agonistas do GITR mGITRL e pGITRL (versões diméricas e pentaméricas do

ligante de GITR, respectivamente) tem sido eficaz para induzir a regressão tumoral e ativar as células CD8⁺ nos microambientes do tumor.

Inibidores de Angiogênese

[0143]O crescimento do tumor e a metástase dependem de um novo crescimento na rede vascular que suporta o tumor. O Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF) é secretado pelas células tumorais e atua sobre as células endoteliais para estimular a angiogênese durante o crescimento do tumor. Os anticorpos antiangiogênicos, como os bloqueadores de VEGF (p.ex., bevacizumab), podem aumentar o número de células T específicas para o antígeno em tumores sólidos e aumentar a eficiência da imunoterapia. Por exemplo, o tratamento de combinação de bevacizumab com atezolizumab (que inibe o PD-L1) ou ipilimumab (que inibe o CTLA-4) aumenta o número de células CD8⁺ intratumorais. Os outros exemplos de bloqueadores de VEGF que podem ativar as células T específicas para o antígeno nos microambientes do tumor incluem o pazopanib, o sunitinib, o sorafenib, o axitinib, o ponatinib, o regorafenib, o cabozantinib, o vandetanib, o ramucirumab, o lenvatinib e o ziv-aflibercept.

Outros agentes

[0144]A presente invenção contempla o uso de qualquer fator capaz de ativar ou estimular a atividade das células T específicas para o antígeno em um microambiente da célula tumoral. Os outros exemplos de agentes que, em algumas modalidades, podem ser usados para ativar as células T específicas para o antígeno (p.ex., as células CD4⁺ ou CD8⁺) incluem os flavonóides (p.ex., glicosídeo flavonóide), a lidocaína, a lamotrigina, o sulfametoxazol, a fenitoína, a carbamazepina, o sulfametoxazol, a fenitoína, o alopurinol, o paracetamol, a mepivacaína, a p-fenilenodiamina, a ciprofloxacina e a moxifloxacina.

Terapia de Combinação de Inibidores da PARP e Ativadores de Células T Específicas para o Antígeno

[0145]A presente divulgação proporciona composições e métodos de terapia de combinação de câncer envolvendo um inibidor da PARP e um ativador de células T específicas para o antígeno. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e um agente que ativa as células T específicas para o antígeno em um microambiente do tumor. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e pelo menos um agente que ativa as células T específicas para o antígeno em um microambiente do tumor. O pelo menos um agente que ativa as células T específicas para o antígeno pode ser inibidores/agonistas de moléculas pequenas, proteínas ou fragmentos de proteínas, anticorpos, fragmentos de anticorpos e/ou polinucleotídeos. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser proteínas recombinantes. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser liberados por terapia de gene.

[0146]Em algumas modalidades, o agente que ativa as células T específicas para o antígeno pode ser uma citocina. Em algumas modalidades, o agente que ativa as células T específicas para o antígeno pode ser um inibidor da sinalização de PD-1. Em algumas modalidades, o agente que ativa as células T específicas para o antígeno pode ser um inibidor da angiogênese, como um inibidor de VEGF. Em algumas modalidades, o agente que ativa as células T específicas para o antígeno pode ser um agente que provoca a sinalização de GITR. Em algumas modalidades, o agente que ativa as células T específicas para o antígeno pode ser um agente que inibe a sinalização de CTLA-4. Em algumas modalidades, o agente que ativa as células T específicas para o antígeno pode ser qualquer agente capaz de ativar as células CD4⁺ e/ou CD8⁺ em um microambiente do tumor.

[0147]Em algumas modalidades, o agente que ativa as células T específicas para o antígeno em um microambiente do tumor pode ser um agente selecionado a

partir do grupo que consiste em: pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, PDR-001, camrelizumab (HR-301210), BCD-100, AGEN-2034, CS1001, Sym-021, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), AK 104, GLS-010, atezolizumab, durvalumab, avelumab, CX-072, FAZ053, LY3300054, milamolécula para PD-L1, BGB-A333, SHR-1316, CK-301, ou seus derivados, LY3300054, DTA-1, mGITRL, pGITRL, ipilimumab, ipilimumab, interleucina-2 (IL-2), IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18, interferon- α (IFN- α), CXCL16, bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept, moxifloxacina, flavonóides (p.ex., glicosídeo flavonóide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilenodiamina, ciprofloxacina e moxifloxacina.

Macrófagos Associados aos Tumores (TAMs)

[0148]Embora alguns tumores possam crescer como suspensões celulares, por exemplo, leucemia e tumor de ascite, a maior parte dos tumores se forma em massas sólidas de tecidos que podem ser compostas principalmente de células malignas e estroma. O estroma tumoral que pode ser amplamente produzido a partir de tecido hospedeiro normal inclui os componentes da matriz, os vasos sanguíneos e as células inflamatórias. As células malignas podem alterar as propriedades de seu estroma por contato célula a célula, fatores solúveis e/ou modificação da matriz extracelular (MEC) em apoio ao seu crescimento. Por outro lado, em resposta às células malignas, as células estromais podem modificar os fenótipos, a capacidade de invadir e a capacidade metastática das células tumorais, promovendo tipicamente a sua progressão. Uma vasta diversidade de moléculas é produzida por diferentes componentes celulares dentro do microambiente do tumor complexo, como citocinas,

quimiocinas, fatores de crescimento e proteases, que pode influenciar positiva ou negativamente na sobrevivência e crescimento do tumor.

[0149]Os macrófagos associados aos tumores (TAMs) podem ser a principal população de células inflamatórias no estroma tumoral. Os TAMs podem ser originados de monócitos do sangue periférico na circulação sanguínea que podem ser recrutados na massa tumoral por quimioatraentes derivados de tumores e depois diferenciados em macrófagos teciduais. Os TAMs em geral podem não conseguir expressar as citocinas pró-inflamatórias para as respostas da T auxiliar tipo 1 (Th1), porém podem ser excelentes produtores de citocinas imunossupressoras para as respostas da Th2. Como os TAMs em geral podem exibir baixa capacidade de apresentação e coestimulação de antígenos, eles normalmente não conseguem ativar a imunidade adaptativa mediada por células T. Portanto, diferentemente dos macrófagos M1, que podem ser altamente microbicidas e tumoricidas, os TAMs do tipo M2 podem ser imunossupressores e facilitar a progressão do tumor.

Classificação dos macrófagos e heterogeneidade dos fenótipos de TAM

[0150]De acordo com os diferentes fenótipos e padrões distintos de expressão do gene, os macrófagos podem ser subdivididos em macrófagos do tipo I e do tipo II. Os macrófagos do tipo I (M1) têm um padrão fenotípico de alta interleucina-12 (IL-12), baixa IL-10 ou baixa IL-4/-13. A propensão do M1 pode ser aumentada em resposta aos ligantes opsonizados e à ligação do receptor toll-like (TLR). Os macrófagos típicos do tipo I podem desempenhar um papel indispensável na imunidade tanto inata quanto adquirida e, portanto, podem ter uma característica pró-inflamatória. Eles podem proporcionar uma linha de defesa frontal contra diferentes tipos de patógenos e células malignas por meio de fagocitose e/ou indução de citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Os macrófagos ativados podem ter a capacidade de reconhecer e se ligar às células tumorigênicas, um processo que leva à subsequente lise ou fagocitose das células tumorais.

[0151] Os macrófagos do tipo II (M2), que possuem o fenótipo de IL-10⁺/IL-12⁻, podem ter uma característica imunossupressora. Os TAMs podem expressar marcadores de M2 típicos e ter uma expressão defeituosa de algumas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-12, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o ligante de quimiocina CC 3 (CCL3) e a IL-1, porém alta expressão de IL-10, portanto, os TAMs podem ser do tipo M2. A IL-12, tipicamente produzida por macrófagos, é uma citocina na resistência imune contra patógenos. A IL-12 é conhecida como um fator estimulador de células T, que pode estimular o crescimento e a função das células T. Ela também pode facilitar a produção de IFN- γ e TNF- α e aliviar a supressão de IFN- γ mediada por IL-4. Portanto, a falta de produção de IL-12 pode resultar em disfunção das respostas antitumorais dos macrófagos. Observou-se que a expressão do gene da IL-12 é parcialmente controlada por membros da família do fator nuclear cap α B (NF- κ B) e a falha na produção de IL-12 pode estar associada à ativação defeituosa de p50/p65 NF- κ B nos TAMs. Esta ativação defeituosa do NF- κ B nos TAMs também pode se correlacionar com a expressão prejudicada de funções inflamatórias dependentes de NF- κ B, por exemplo, a expressão de TNF- α , IL-1 e outros mediadores citotóxicos. Além disso, a produção em alto nível de IL-10 provocada por CCL2 ou outros fatores quimiotáticos derivados de tumores (TDCFs) pode desempenhar um papel na produção defeituosa de IL-12. Ao interromper a comunicação entre as células tumorais e o seu estroma, os TAMs podem ser alternados para a produção de IFN- γ e a rejeição do tumor. A terapêutica direcionada para bloquear a produção de IL-10, bem como outras citocinas imunossupressoras em locais tumorais, pode restaurar as funções antitumorais dos TAMs.

Polarização de macrófagos e TAMs polarizados a M2

[0152] Em resposta a diferentes sinais intercelulares, os macrófagos podem ser polarizados em diferentes fenótipos. Os macrófagos do tipo I que possuem atividade antitumoral podem ser diferenciados dos monócitos expostos a certos

fatores, como o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), o IFN- γ , LPS e alguns produtos bacterianos; enquanto o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), as IL-4/-13/-10 e alguns agentes imunossupressores provocam os macrófagos para se diferenciarem dos macrófagos do tipo II. O tratamento de monócitos apenas com IFN- γ ou em combinação com TNF- α , GM-CSF ou PPD, antes/depois de cultivados em conjunto com as células tumorais (HPC-4), pode aumentar a produção de novo de fatores moleculares relacionados à atividade antitumoral dos macrófagos. A ativação do NF- κ B ativa o repertório inflamatório dos macrófagos, levando à expressão de citocinas pró-inflamatórias. A ativação defeituosa do NF- κ B pode inibir a transcrição de algumas citocinas importantes relacionadas aos fenótipos de M1 e a produção de mediadores citotóxicos. Como um componente a montante da ativação de NF- κ B, a sinalização de TLR/IL-1R também pode desempenhar um papel na regulação da polarização de macrófagos. Além disso, a via de Tie-2/Ang-2, a via de TRIF/TBK1/IRF3 e a via induzida por hipóxia podem ser vias possíveis na regulação da “mudança” nos fenótipos de macrófagos.

[0153] Os TAMs podem ser provocados em fenótipos do tipo M2 por fatores derivados de tumores, como citocinas, fatores de crescimento, moléculas quimiotáticas e proteases, que podem suprarregular ou infrarregular a expressão de moléculas efetoras de macrófagos, assim influenciam as funções dos macrófagos. Muitas moléculas derivadas de tumor podem desativar ou suprimir a atividade citotóxica dos TAMs, incluindo IL-4, IL-6, IL-10, fator quimiotático derivado de macrófagos (MDF), fator de crescimento transformador beta1 (TGF- β 1), prostaglandina E2 (PGE2) e M-CSF. Um dos participantes na regulação da infiltração de macrófagos pode ser a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1/CCL2) e as quimiocinas CC relacionadas. O acúmulo de TAMs em tumores primários pode ser correlacionado com o nível de expressão de CCL2. Mostrou-se que o CCL2 é produzido por uma variedade de tumores humanos, como melanoma, glioma maligno,

câncer de ovário e meningioma. A MCP-2 e a MCP-3, também conhecidas como CCL8 e CCL7, são os outros dois membros da família de CCL2 que foram isolados a partir de linhagens de células tumorais. Além disso, foi relatado que o carcinoma de mama em estágio avançado estava associado à expressão aumentada do CCL5, e o receptor de CCL5 (CCR5) foi detectado sobre os TAMs. O CCL5 pode desempenhar um papel na migração de macrófagos, na progressão do tumor e na atividade pró-tumorigênica.

[0154]Os TAMs podem promover a angiogênese tumoral secretando uma vasta diversidade de fatores, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator estimulador de colônias de granulócitos (GCSF), o fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), o fator de crescimento dos derivados plaquetários (PDGF), o fator de crescimento transformador β (TGF- β), o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a IL-1, a IL-6, a IL-8, a substância P, as prostaglandinas e outros tipos de monocinas. As enzimas proteolíticas, incluindo as metaloproteinases da matriz (MMPs), que podem ser um dos fatores-chave moleculares na angiogênese, podem ser secretadas pelos TAMs. Os inibidores sintéticos contra as MMPs (MMPIs) foram desenvolvidos e colocados em ensaios clínicos como terapêutica anticâncer. Além disso, o TNF- α pode ser amplamente produzido pelos TAMs e é também uma citocina pró-angiogênica induzível por hipóxia. O TNF- α pode iniciar uma cascata de transduções de sinal após a sua secreção, levando à produção de outros fatores que, por sua vez, funcionam positivamente na angiogênese.

Estratégias antitumorais direcionadas ao TAM

[0155]A função dos TAMs pode depender de seu acúmulo e ativação nos tecidos tumorais; portanto, as abordagens antitumorais direcionadas ao TAM podem basear-se nas quatro estratégias a seguir: 1) inibição do recrutamento de macrófagos;

2) suprimir a sobrevivência do TAM; 3) aumentar a atividade tumoricida de M1 dos TAMs; e 4) bloquear a atividade promotora de tumor do M2 dos TAMs.

[0156] Os quimioatraentes liberados pelas células tumorais podem facilitar o recrutamento de macrófagos nos tecidos tumorais. Esses quimioatraentes podem incluir, porém não estão limitados ao, CCL2, fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF, ou também conhecido como fator estimulador de colônias 1, CSF-1), CCL5, ligante de quimiocina de motivo C-X-C (CXCL-12) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Os agentes de ligação que têm como alvo esses quimioatraentes ou neutralizam os seus receptores correspondentes podem ser utilizados para inibir o recrutamento de macrófagos. Por exemplo, os agentes de ligação de CCL2/CCR2 podem incluir inibidores farmacêuticos (p.ex., trabectedina, RS102895 e PF-04136309) e anticorpos (p.ex., CNTO888 e MLN1202). O anticorpo anti-IL6 siltuximab também pode inibir a infiltração de macrófagos no tecido tumoral por meio da diminuição do nível plasmático de alguns quimioatraentes, como CCL2, VEGF e CXCL-12. Os agentes de ligação de M-CSF/M-CSFR podem incluir os anticorpos anti-M-CSFR (ou anti-CSF-1R) JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), emactuzumab, AMG820, MCS110, inibidores de moléculas pequenas pexidartinib, PLX7846, linifanib, OSI-930, CEP-32496, ARRY-382, e JNJ-40346527. Os outros agentes anti-M-CSF/M-CSFR incluem PLX3397, PLX6134, PD-0360324 ou FPA008. Os inibidores de outros quimioatraentes (p.ex., VEGF, CXCL-12 e CCL5) e os seus receptores podem ser úteis para a depleção do TAM e a rejeição de tumores. Além disso, os inibidores de fatores induzíveis por hipóxia (HIFs), que são ativadores transcricionais para os genes VEGF e CXCR4 (que codificam para o receptor CXCL-12), podem ser candidatos antitumorais por seu potencial para inibir a angiogênese e o recrutamento de macrófagos.

[0157] Para suprimir a sobrevivência do TAM, duas abordagens podem ser usadas. Uma pode ser induzir diretamente a apoptose dos macrófagos usando

reagentes químicos, anticorpos monoclonais conjugados com imunotoxinas ou bactérias atenuadas; a outra pode ser provocar as células imunes, por exemplo, os linfócitos T, para reconhecer e anular os TAMs. Os bisfosfonatos (p.ex., clodronato, ácido zoledrônico e bisfosfonato de diclorometileno), em geral acondicionados em lipossomos, podem ser utilizados para a depleção de macrófagos por indução da apoptose. A trabectedina pode ativar a apoptose dependente da caspase-8 e esgotar seletivamente os monócitos, incluindo os TAMs. O dasatinib, um inibidor da Src quinase, pode reduzir a densidade de macrófagos MMP9⁺ e inibir a expressão de MMP9 no ambiente do tumor. A depleção dos TAMs direcionando suas moléculas de superfície com agentes conjugados com imunotoxina pode ser outra abordagem para a terapia tumoral. As proteínas de superfície dos TAMs que podem ser alvos podem incluir o receptor do sequestrador A, a CD52 e o receptor de folato β (FR β). As bactérias também podem tomar os macrófagos como alvos. Por exemplo, a infecção por *Shigella flexneri* poderia induzir seletivamente a apoptose de macrófagos, e uma única injeção de uma cepa atenuada de *Shigella flexneri* em camundongos portadores de tumor resultou na apoptose dos TAMs, seguida por uma redução de 74% no tamanho dos tumores. As outras bactérias que podem ser usadas para imunoterapia direcionada ao TAM incluem, porém não se limitam à, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci* e *Legionella pneumophila*. Como mencionado acima, neste documento, outra abordagem disponível para a supressão de TAM pode ser evocar as respostas imunes adquiridas, nas quais os linfócitos T citotóxicos podem atuar como os sequestradores dos TAMs, porque podem naturalmente ter como alvo as moléculas de membrana dos macrófagos. Em outras palavras, a suprarregulação das moléculas de membrana que podem ser reconhecidas pelas células T nos TAMs pode ser um método de depleção dos TAMs. Uma tal molécula é a legumaína, uma protease lisossômica altamente expressa em muitos tumores humanos e TAMs do tipo M2. Uma vacina de DNA baseada em

legumaína pode ativar células dendríticas, que então desencadeiam reações em várias etapas, incluindo a apresentação de antígenos, a coestimulação de células T CD8⁺ citotóxicas e a anulação específica de TAMs que expressam a legumaína. Outra proteína de membrana envolvida na depleção de TAM mediada por células T pode ser a CD1d, um alvo das células T exterminadoras naturais (NKT) de Vα24 invariante. Os agentes que podem promover a expressão de CD1d nos TAMs podem melhorar a função tumoricida das células NKT. Um tal agente pode ser o ácido retinóico, que pode suprarregular fortemente a expressão de CD1d em macrófagos e agora é usado como um fármaco terapêutico padrão para neuroblastoma de alto risco no hospital.

[0158] Para aumentar a atividade tumoricida de M1 dos TAMs, os TAMs podem ser polarizados novamente do tipo M2 para o tipo M1. A manipulação dos fatores de transcrição e os seus reguladores a montante/jusante podem contribuir para a terapia tumoral direcionada. Esses fatores de transcrição podem incluir os moduladores promotores de M1 STAT1 e NF-κB (heterodímero p50p65). Os agentes ativadores de NF-κB podem incluir os agonistas do receptor Toll-like (TLRs), o mAb anti-CD40 e o mAb anti-IL-10R. Os agonistas do TLR podem ser diversos, incluindo PolyI:C (para TLR3), lipopolissacarídeo (LPS) e monofosforil A (para TLR4), imiquimod e R-848 (para TLR7) e CpG-oligodesoxinucleotídeo (CpG-ODN, para TLR9). Além disso, o mAb anti-CD40 pode ser usado para promover o TLR9 para responder ao CpG-ODN. Os agonistas de STAT1 podem incluir o IFN-α (aprovado pela FDA), o IFN-β (aprovado pela FDA) e o IFN-γ. Os anticorpos agonísticos anti-CD40 podem incluir o CP-870893 e o RO7009789. Além disso, outros fatores, como GM-CSF, IL-12, IL-2 e IL-15, podem ser usados para induzir a função de M1. Esses fatores podem ser administrados a um paciente por proteínas recombinantes ou terapia de gene. Um fármaco peptídico, timosina-α1 (Tα1), também pode ser utilizado para induzir a função de M1. As células tumorais podem expressar o CD47, um sinal de "não me coma" que, por meio da interação com o receptor de superfície de

macrófagos SIRP α , pode impedir a fagocitose pelos macrófagos. Assim, a interferência com a via de SIRP α –CD47, por exemplo, usando anticorpos antagonísticos, pode ativar a fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) mediada por macrófagos, que subsequentemente resulta em distorção funcional dos macrófagos na direção de M1 que está associada à atividade antitumoral. Os antagonistas de CD47 podem incluir os anticorpos anti-CD47 Hu5F9-G4 e CC-90002 e proteína de fusão de CD47-Fc TTI-621. Além disso, as interações entre células B e macrófagos podem promover a polarização do macrófago M2 dependente de PI3K γ e da tirosina quinase Bruton (BTK). Os inibidores da tirosina quinase Bruton, como o ibrutinib, podem reprogramar o TAM em relação ao fenótipo M1. A proteína de ligação à vitamina D (fator ativador de macrófagos), por exemplo, EF-022, também pode promover a atividade tumoricida do macrófago e impedir a angiogênese nos tumores.

[0159] Para bloquear a atividade promotora de tumor de M2 dos TAMs, os fatores de transcrição promotores de M2 STAT3 e STAT6 podem ser inibidos. Os inibidores de STAT3 podem incluir o WP1066, os inibidores de tirosina quinase sunitinib e sorafenib, STA-21, o IS3 295 e o S3I-M2001. Os inibidores de STAT6 podem incluir o AS1517499, a leflunomida e o TMC-264. Vários mediadores a montante/jusante do STAT6 podem atuar como moduladores da função do TAM. Esses moduladores incluem a fosfatidil inositol 3-quinase (PI3K), a inositol-5'-fosfatase contendo homologia de Src 2 (SHIP), o fator Krüppel-like 4 (KLF4) e o c-Myc. As outras proteínas que podem promover a função de M2 e, assim, podem ser direcionadas para a terapia do câncer incluem, porém não estão limitadas ao, receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPARs), HIFs, membro da família Ets 2 (Ets2), receptor de Decoy (DcR3) e alvo mamífero de rapamicina (mTOR). Vários fármacos antitumorais que podem suprimir os macrófagos M2 podem incluir a glicoproteína rica em histidina (HRG), o quelato de cobre (CuNG), o ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), o vadimezan (ASA404), a cisplatina, a

silibinina, o CNI-1493 e o inibidor da bomba de prótons pantoprazol (PPZ). Os outros agentes que podem polarizar novamente os TAMs do tipo M2 incluem, porém não se limitam ao, anticorpo anti-IL-1 α xilonix.

Terapia de combinação de inibidores da PARP e agentes de direcionamento ao TAM

[0160]Um agente de direcionamento ao TAM ou um agente inibitório do TAM pode ser usado de forma intercambiável neste documento. Um agente inibitório do TAM pode ser um agente que 1) pode inibir o recrutamento de macrófagos; 2) pode suprimir a sobrevivência do TAM; 3) pode aumentar a atividade tumoricida de M1 dos TAMs; e 4) pode bloquear a atividade promotora de tumor de M2 dos TAMs. Um agente inibitório do TAM pode diminuir ou eliminar a população de TAM. Um agente inibitório do TAM também pode regular a função do TAM.

[0161]A presente divulgação proporciona composições e métodos de terapia de combinação de câncer de um inibidor da PARP e um agente de direcionamento ao TAM. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e os seus sais farmacologicamente aceitáveis e um agente de direcionamento ao TAM. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e pelo menos um agente de direcionamento ao TAM. Os agentes de direcionamento ao TAM podem ser inibidores/agonistas de pequenas moléculas, proteínas ou fragmentos de proteínas, anticorpos ou fragmentos de anticorpos ou bactérias. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser proteínas recombinantes. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser administrados por terapia de gene.

[0162]Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser agentes que inibem o recrutamento de macrófagos. Em algumas

modalidades, o agente de direcionamento ao TAM pode ser um inibidor de um quimioatraente selecionado a partir do grupo que consiste em CCL2, M-CSF (CSF-1), CCL5, CXCL-12 e VEGF. Em algumas modalidades, o agente de direcionamento ao TAM pode ser um anticorpo tendo como alvo M-CSF/M-CSFR (ou CSF-1/CSF-1R). Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e pelo menos um agente de direcionamento ao TAM selecionado a partir do grupo que consiste em trabectedina, RS102895, PF-04136309, CNTO888, MLN1202, siltuximab, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), emactuzumab, AMG820, pexidartinib, linifanib, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 e quaisquer combinações deles.

[0163]Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser agentes que suprimem a sobrevivência do TAM do tipo M2. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser reagentes químicos, anticorpos monoclonais conjugados com imunotoxina ou bactérias atenuadas que induzem diretamente a apoptose dos TAMs. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser agentes que podem provocar as células imunes para anular os TAMs. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser bisfosfonatos. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e pelo menos um agente de direcionamento ao TAM selecionado a partir do grupo que consiste em clodronato, ácido zoledrônico, bisfosfonato de diclorometileno, trabectedina, dasatinib, ácido retinóico e quaisquer combinações deles. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e pelo menos uma bactéria atenuada selecionada a partir do grupo que

consiste em *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila* e quaisquer combinações delas.

[0164]Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser agentes que aumentam a atividade tumoricida dos macrófagos do tipo M1 ou polarizam novamente os macrófagos do tipo M2 no tipo M1. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser agentes de ativação de NF- κ B. Em algumas outras modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser agentes de ativação de STAT1. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem incluir os agonistas do receptor Toll-like (TLRs), o mAb anti-CD40 e o mAb anti-IL-10R. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser PolyI:C (para TLR3), lipopolissacarídeo (LPS) ou monofosforil A (para TLR4), imiquimod ou R-848 (para TLR7) ou CpG-oligodesoxinucleotídeo (CpG-ODN, para TLR9) ou quaisquer combinações deles. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser o IFN- α , o IFN- β , o IFN- γ , o GM-CSF, a IL-12, a IL-2, a IL-15 ou quaisquer combinações deles. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e pelo menos um agente de direcionamento ao TAM selecionado a partir do grupo que consiste em mAb anti-CD40, mAb anti-IL-10R, antagonistas de CD47 (p.ex., os anticorpos anti-CD47 Hu5F9-G4 e CC-90002 e a proteína de fusão de CD47-Fc TTI-621), PolyI:C, LPS, monofosforil A, imiquimod, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, ibrutinib, EF-022 e quaisquer combinações deles.

[0165]Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem ser agentes que bloqueiam a atividade de promoção de tumor de M2 dos TAMs. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem incluir os inibidores de STAT3 ou STAT6. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento ao TAM podem incluir outros moduladores de M2, incluindo PI3K,

SHIP, KLF4, c-Myc, PPARs, HIFs, Ets2, DcR3 e mTOR. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e pelo menos um agente de direcionamento ao TAM selecionado a partir do grupo que consiste em WP1066, sunitini, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomida, TMC-264, glicoproteína rica em histidina (HRG), quelato de cobre (CuNG), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), vadimezan (ASA404), cisplatina, silibinina, inibidor da bomba de prótons pantoprazol (PPZ), CNI-1493, anticorpo anti-IL-1 α xilonix, EF-022 e quaisquer combinações deles.

Células T Reguladoras

[0166]As células T reguladoras (células Treg) que expressam a proteína da sequência de Forkhead 3 (Foxp3) podem funcionar na regulação das respostas imunes e na manutenção da autotolerância imunológica. Essas células podem ser alvos terapêuticos para as doenças autoimunes e o câncer. As células Treg podem ser caracterizadas pela expressão da cadeia α do receptor de interleucina-2 (IL-2) (IL-2R α ; também conhecida como CD25) de alta afinidade e pelo gene ligado ao X Foxp3, que codifica o fator de transcrição Foxp3, que serve como um fator de especificação de linhagem para o desenvolvimento e a função das células Treg CD4⁺ CD25⁺.

[0167]A Treg pode se infiltrar nos tecidos tumorais, e a supressão mediada pelas células Treg dos antígenos associados aos tumores pode ser um mecanismo potencial para explicar a falha da imunidade antitumoral. A expansão induzida por tumor das células Treg pode ser um obstáculo à imunoterapia eficaz contra o câncer. As células Treg podem interferir seletivamente com a liberação de grânulos citolíticos pelos linfócitos T citotóxicos (CTLs) em uma maneira reversível e dependente do TGF β , atenuando com isso a citotoxicidade mediada pelos CTLs, sem afetar de modo detectável a iniciação ou a diferenciação dos CTLs. A interferência local ou sistêmica com as vias supressoras da atividade dos CTLs, como as citocinas, os agonistas dos

receptores Toll-like, ou a depleção das células Treg pode ser eficaz na terapia de tumores.

[0168]Uma abordagem usada para inibir as células Treg pode ser a depleção das Treg. Alguns agentes quimioterapêuticos convencionais podem afetar o sistema imune adaptativo, resultando na inibição da função ou da viabilidade da Treg. Por exemplo, esses agentes podem incluir, porém não limitados à, ciclofosfamida e paclitaxel. A inibição da angiogênese pode superar várias redes imunossupressoras, incluindo a Treg. Os efeitos imunogênicos de agentes anticâncer terapêuticos direcionados molecularmente, mais específicos, também podem prejudicar as funções da Treg. Esses agentes anticâncer terapêuticos direcionados incluem alguns inibidores da tirosina quinase, porém não limitados ao, imatinib (Gleevec; Novartis), sunitinib (Sutent; Pfizer), sorafenib (Nexavar; Bayer/Onyx), dasatinib e temozolomida. Alguns desses inibidores da tirosina podem bloquear a sinalização de STAT3 e STAT5 e diminuir a frequência das células Treg ou limitar a infiltração pelas células Treg enquanto inibem a atividade do STAT3. As estratégias para a depleção das células Treg podem incluir agentes que tenham como alvo o IL-2R, que é suprarregulado nas células Treg. Esses agentes podem incluir o anticorpo monoclonal anti-CD25 daclizumab (Zenapax; PDL BioPharma) e denileucina diftitox (Ontak; Esai).

[0169]Uma segunda abordagem para inibir as células Treg pode incluir o direcionamento de moléculas que estejam envolvidas na migração das células Treg. As células Treg de pacientes com câncer, em comparação com os pacientes saudáveis, podem ser caracterizadas por um perfil de expressão distinto de receptores de quimiocinas, como CCR4, CXCR4 e CCR5, que podem facilitar a sua migração para os tumores em resposta aos ligantes de quimiocinas correspondentes derivados do microambiente do tumor. O tráfego das células Treg para os tumores pode ser provocado por um grupo de quimiocinas associadas aos tumores ou fatores induzidos por hipóxia, incluindo CCL22, CCL17, CXCL12, CCL28 e VEGF. O bloqueio da

quimiocina de motivo CC 22 (CCL22) pode reduzir o tráfego dos tumores mediado pelas células Treg. Os agentes que bloqueiam a CCL22 podem incluir, porém não estão limitados à, casuarinina e fucoïdano. O CXCR4 e o CXCL12 podem contribuir para a migração das células Treg para a medula óssea. Os antagonistas do CXCR4, por exemplo, AMD3100, podem promover a imunidade antitumoral. Os antagonistas do CCR4, por exemplo, o anticorpo anti-CCR4 mogamulizumab, podem impedir a interação de CCL22/CCL17 com o seu receptor. Outros receptores de quimiocinas, como o CCR7, também podem desempenhar um papel na migração da Treg.

[0170] Uma outra abordagem para inibir as células Treg pode incluir o uso de anticorpos para alvejar moléculas expressas constitutivamente pelas Treg, levando à sua inibição funcional. O ipilimumab e o tremelimumab, anticorpos que são específicos para o antígeno de linfócito T citotóxico 4 (CTLA4), podem bloquear um sinal inibitório para as células T ativadas, reforçando assim as respostas das células T e potencializando a destruição do tumor. O mecanismo dos anticorpos específicos para o CTLA4 pode ser a inibição da supressão imune dependente da Treg. O receptor da adenosina A_{2A} pode inibir parcialmente as respostas das células T suprarregulando a expressão de Foxp3 nas células T CD4⁺. A ligação do receptor da adenosina A_{2A} pela adenosina pode resultar na indução das células Treg, o que pode levar ao loop autoamplificador dentro do tumor. A inibição do receptor da adenosina A_{2A} pode ser conseguida utilizando anticorpos para bloquear a adenosina ou utilizando análogos da adenosina. A GITR pode ser expressa constitutivamente pelas Treg, porém também é detectada, embora em níveis mais baixos, sobre as células T efectoras CD4⁺ e CD8⁺. A estimulação por anticorpos agonísticos para GITR ou ligante de GITR pode ter um efeito duplo que leva à supressão da atividade da Treg e à proliferação aumentada das células T efectoras e possível resistência à supressão mediada pelas Treg. A OX40, uma molécula coestimuladora da família de receptores de TNF, pode ser constitutivamente expressa sobre as Treg e transitoriamente expressa sobre

células T ativadas. A ativação da sinalização de OX40 por um mAb anti-OX40 agonístico pode inibir a atividade supressora da Treg.

[0171]A Treg pode expressar vários TLRs e níveis notavelmente altos de TLR4, TLR5, TLR7 e TLR8. A ativação do TLR 8 por seus ligantes naturais ou sintéticos pode inibir a função da Treg e aumentar a imunidade tumoral in vivo. A estimulação apropriada do TLR pode, portanto, ser uma ferramenta importante para a vacinação. A Treg pode produzir adenosina por meio de catabolismo de nucleotídeos de adenina (ATP, ADP e AMP) por ectonucleotidases extracelulares, CD39 e CD73. A adenosina é um importante fator imunossupressor que pode participar na atividade imunossupressora das células T Foxp3+. Os inibidores de baixo peso molecular e os antagonistas dos receptores de adenosina podem ser utilizados para bloquear a supressão imune mediada por adenosina. Os antagonistas dos receptores de adenosina ilustrativos podem incluir a cafeína, a teofilina, a teobromina e as 8-fenilxantinas. A inibição de CD39 com inibidores enzimáticos pode bloquear a função da Treg e melhorar os efeitos da quimioterapia. Além disso, um inibidor peptídico de Foxp3 (Peptídeo P60) pode prejudicar a atividade da Treg e melhorar a eficácia da vacina.

Terapia de Combinação de Inibidores da PARP e Agentes Inibidores de Treg

[0172]Um agente inibidor de Treg ou inibidor de Treg ou agentes inibidores de Treg pode se referir a um agente que: (1) inibe ou diminui a atividade ou a função de uma célula T reguladora, (2) diminui a população de células T reguladoras em um paciente (em uma modalidade, a diminuição pode ser temporária, por exemplo, por algumas horas, um dia, alguns dias, uma semana ou algumas semanas), ou (3) remove ou elimina substancialmente a população de células T reguladoras em um paciente (em uma modalidade, a remoção ou a eliminação pode ser temporária, por exemplo, por algumas horas, um dia, alguns dias, uma semana ou algumas semanas). Um inibidor de Treg pode diminuir a supressão da ativação do sistema imune e pode

diminuir a prevenção da autorreatividade. Os inibidores de Treg ilustrativos podem incluir, porém não estão limitados a, um composto, anticorpo, fragmento de um anticorpo ou produto químico que tem como alvo um marcador da superfície da célula Treg (como CD25, CD4, CD28, CD38, CD62L (selectina), ligante de OX-40 (OX-40L), CTLA4, CCR4, CCR8, FOXP3, LAG3, CD103, NRP-1, receptor de TNF induzido por glicocorticóide (GITR), galectina-1, TNFR2 ou TGF- β R1). Em certas modalidades, um inibidor de Treg tem como alvo um marcador da superfície da célula Treg que esteja envolvido na ativação da Treg, de modo tal que o inibidor de Treg impeça a ativação da Treg. Um inibidor de Treg pode incluir, porém não está limitado aos, anticorpos, proteínas de fusão, ONTAK, HuMax-Tac, Zenapax ou MDX-010, aptâmeros, siRNA, ribozimas, oligonucleotídeos antissentido e similares. A administração de um inibidor de Treg ou de seus derivados pode bloquear a ação de seu alvo, como um marcador da superfície da célula Treg. Um inibidor de Treg pode ter uma porção tóxica unida, de modo tal que, após a internalização do inibidor, a porção tóxica inida possa matar a célula T reguladora.

[0173]A presente divulgação proporciona composições e métodos de terapia de combinação de câncer de um inibidor da PARP e um agente inibidor de Treg. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e um agente inibidor de Treg. Em algumas modalidades, as composições e os métodos da terapia de combinação de câncer proporcionados neste documento podem incluir o niraparib e pelo menos um agente inibidor de Treg. Os agentes inibidores de Treg podem ser inibidores/agonistas de pequenas moléculas, proteínas ou fragmentos de proteínas, anticorpos ou fragmentos de anticorpos. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser proteínas recombinantes. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser administrados por terapia de gene.

[0174]Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser agentes que podem levar à morte da célula Treg. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser agentes de quimioterapia. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser inibidores da angiogênese. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser inibidores da tirosina quinase. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser inibidores de STAT3 ou STAT5. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser os agentes selecionados a partir do grupo que consiste em ciclofosfamida, paclitaxel, imatinib (Gleevec; Novartis), sunitinib (Sutent; Pfizer), sorafenib (Nexavar; Bayer/Onyx), dasatinib, temozolomida, daclizumab (Zenapax; PDL BioPharma), denileucina diftotox (Ontak; Esai) e quaisquer combinações deles.

[0175]Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser agentes que inibem a migração da Treg. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser inibidores da quimiocina de motivo CC 22 (CCL22). Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser inibidores de CCR4, CCR5 ou CCR7. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser antagonistas do CXCR4. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser agentes selecionados a partir do grupo que consiste em AMD3100 ou mogamulizumab, casuarinina, fucoidano e quaisquer combinações deles.

[0176]Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser agentes que bloqueiam a função da Treg. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser anticorpos que têm como alvo as moléculas constitutivamente expressas de Treg. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser anticorpos contra o antígeno de linfócito T citotóxico 4 (CTLA4), como o ipilimumab e o tremelimumab. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser os agentes que inibem o receptor da adenosina A_{2A}. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser anticorpos que

bloqueiam a adenosina ou podem ser análogos da adenosina. Em algumas modalidades, os agentes inibidores de Treg podem ser agonistas imunes, incluindo os anticorpos anti-CTLA4, anti-OX40 ou anti-GITR. Em algumas modalidades, o agente inibidor de Treg pode ser um inibidor peptídico do Peptídeo Foxp3 P60.

Outras terapias de combinação

[0177]Os métodos terapêuticos da invenção podem ser combinados com imunoterapias e terapias adicionais. Por exemplo, quando utilizados para o tratamento de câncer, os inibidores da invenção podem ser utilizados em combinação com as terapias convencionais do câncer, como, por exemplo, cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou suas combinações, dependendo do tipo do tumor, da condição do paciente e de outros problemas de saúde e uma variedade de fatores. Em certos aspectos, os outros agentes terapêuticos úteis para a terapia de combinação do câncer com os inibidores da invenção incluem os agentes antiangiogênicos. Muitos agentes antiangiogênicos foram identificados e são conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, o TNP-470, o fator plaquetário 4, a trombospondina-1, os inibidores teciduais de metaloproteases (TIMP1 e TIMP2), a prolactina (fragmento de 16 Kd), a angiostatina (fragmento de 38 Kd de plasminogênio), a endostatina, o receptor solúvel de bFGF, o fator de crescimento transformador beta, o interferon alfa, os receptores solúveis de KDR e FLT-1, a proteína relacionada à proliferina placentária, bem como os listados por Carmeliet e Jain (2000). Em uma modalidade, os inibidores da invenção podem ser usados em combinação com um antagonista de VEGF ou um antagonista do receptor de VEGF, como os anticorpos anti-VEGF, as variantes de VEGF, os fragmentos do receptor solúvel de VEGF, os aptâmeros capazes de bloquear o VEGF ou o VEGFR, neutralizando os anticorpos anti-VEGFR, os inibidores das tirosina quinases do VEGFR e quaisquer combinações deles (p.ex., anticorpo anti-hVEGF A4.6.1, bevacizumab ou ranibizumab).

[0178] Os exemplos não limitativos de compostos quimioterapêuticos que podem ser utilizados nos tratamentos de combinação da presente invenção incluem, por exemplo, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginase, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, cladribina, clodronato, colquicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etoposida, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiureia, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferon, irinotecano, irinotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vimblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina.

[0179] Esses compostos quimioterapêuticos podem ser categorizados por seu mecanismo de ação, por exemplo, nos seguintes grupos: agentes antimetabólitos/anticâncer, tais como os análogos de pirimidina (5-fluorouracil, floxuridina, capecitabina, gemcitabina e citarabina) e os análogos de purina, os antagonistas do folato e os inibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e 2-clorodesoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos, incluindo os produtos naturais, tais como os alcaloides da vinca (vimblastina, vincristina e vinorelbina), os rompedores de microtúbulos, como o taxano (paclitaxel, docetaxel), a vincristina, a vimblastina, o nocodazol, as epotilonas e a navelbina, as epidipodofilotoxinas (etoposida, teniposida), os agentes de dano no

DNA (actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, bussulfano, camptotecina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelamina, oxaliplatina, ifosfamida, melfalano, mecloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazona, taxol, taxotere, teniposida, trietilenotiofosforamida e etoposida (VP16)); antibióticos, tais como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) e mitomicina; enzimas (L-asparaginase que metaboliza sistematicamente a L-asparagina e priva as células que não têm capacidade de sintetizar a sua própria asparagina); agentes antiplaquetários; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, como as mostardas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida e análogos, melfalano, clorambucil), as etileniminas e as metilmelaminas (hexametilmelamina e tiotepa), os sulfonatos de alquila-bussulfano, as nitrosoureas (carmustina (BCNU) e análogos, estreptozocina), os trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabólitos antiproliferativos/antimitóticos, tais como os análogos do ácido fólico (metotrexato); complexos de coordenação de platina (cisplatina, carboplatina), procarbazona, hidroxureia, mitotano, aminoglutetimida; hormônios, análogos da hormônio (estrogênio, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inibidores da aromatase (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sais sintéticos de heparina e outros inibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tais como ativador do plasminogênio tecidual, estreptocinase e urocinase), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratórios; agentes antissecretores (breveldina); imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetil); compostos antiangiogênicos (p.ex., TNP-470, genisteína, bevacizumab) e inibidores do fator de crescimento (p.ex., inibidores do fator de crescimento de fibroblastos (FGF)); bloqueador do receptor da angiotensina; doadores de óxido

nítrico; oligonucleotídeos antissentido; anticorpos (trastuzumab); inibidores do ciclo celular e indutores da diferenciação (tretinoína); inibidores da mTOR, inibidores da topoisomerase (doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, eniposida, epirubicina, etoposida, idarubicina e mitoxantrona, topotecano, irinotecano), corticosteróides (cortisona, dexametasona, hidro cortisona, metilprednisolona, prednisona e prenisolona); inibidores de cinase da transdução de sinal do fator de crescimento; indutores da disfunção mitocondrial e ativadores de caspase; e rompedores de cromatina.

Farmacocinética

[0180]Em algumas modalidades, os pacientes podem ser avaliados quanto à informação farmacocinética. Os dados farmacocinéticos podem proporcionar compreensão sobre o destino de um dado fármaco (p.ex., um agente terapêutico) desde a administração até a eliminação do corpo humano.

[0181]Os dados farmacocinéticos podem ser obtidos por práticas conhecidas na técnica. Devido à variação inerente nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do metabolismo do fármaco nos pacientes humanos, os componentes dos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos apropriados que descrevem uma composição particular podem variar. Tipicamente, os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos são baseados na determinação dos parâmetros médios de um grupo de pacientes. O grupo de pacientes inclui qualquer número razoável de pacientes adequado para determinar uma média representativa, por exemplo, 5 pacientes, 10 pacientes, 16 pacientes, 20 pacientes, 25 pacientes, 30 pacientes, 35 pacientes ou mais. A média é determinada calculando a média de todas as medições do paciente para cada parâmetro medido.

[0182]Em algumas modalidades, uma população de pacientes inclui um ou mais pacientes ("uma população de pacientes") que sofrem de doença metastática.

[0183]Em algumas modalidades, uma população de pacientes inclui um ou mais pacientes que sofrem ou são suscetíveis ao câncer. Em algumas modalidades, uma população de pacientes inclui um ou mais pacientes (p.ex., compreende ou consiste em pacientes) que sofrem de câncer. Por exemplo, em algumas modalidades, uma população de pacientes que sofre de câncer pode ter sido tratada anteriormente com uma terapia anterior, por exemplo, radiação e/ou quimioterapia.

[0184]Em algumas modalidades, o(s) parâmetro(s) farmacocinético(s) pode(m) ser quaisquer parâmetros adequados para descrever a presente composição.

Protocolo Geral para a Dosagem

[0185]Conforme descrito neste documento, os métodos proporcionados compreendem a administração de uma terapia que inibe a PARP e uma terapia que regula a atividade no microambiente do tumor (p.ex., atividade das células T e/ou infiltração de células T no ambiente do tumor) em combinação com um paciente, uma cobaia ou uma população de pacientes, de acordo com um regime que atinja um efeito terapêutico.

[0186]Em algumas modalidades, a administração "em combinação" inclui a administração de uma ou mais doses de um agente que inibe a PARP (p.ex., niraparib) antes, durante ou após a administração de uma ou mais doses de um agente que aumenta a atividade no microambiente do tumor. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP (p.ex., niraparib) e um agente que regula a atividade no microambiente do tumor são administrados em regimes que se sobrepõem. Em algumas modalidades, um agente que inibe a PARP (p.ex., niraparib) é administrado simultânea ou sequencialmente a um agente que aumenta a atividade no microambiente do tumor.

[0187]O número de vezes que uma composição é administrada a um indivíduo que necessita dela depende do entendimento de um profissional médico, do distúrbio,

da gravidade do distúrbio e da resposta do indivíduo à formulação. Em algumas modalidades, uma composição divulgada neste documento é administrada uma vez a um indivíduo que necessita dela com uma condição aguda leve. Em algumas modalidades, uma composição divulgada neste documento é administrada mais do que uma vez a um indivíduo que necessita dela com uma condição aguda moderada ou grave. No caso onde a condição do paciente não melhora, a critério do médico, a administração de um produto de fármaco de combinação descrito neste documento pode ser administrada cronicamente, ou seja, por um longo período, incluindo por toda a duração de vida do paciente, para melhorar ou de outro modo controlar ou limitar os sintomas da doença ou condição do paciente.

Indicações Adequadas para o Tratamento

[0188]Qualquer paciente tendo câncer, incluindo o câncer de mama, o câncer de ovário, o câncer de colo do útero, o câncer ovariano epitelial, o câncer das trompas de falópio, o câncer peritoneal primário, o câncer de endométrio, o câncer de próstata, o câncer de testículo, o câncer de pâncreas, o câncer de esôfago, o câncer de cabeça e pescoço, o câncer de estômago, o câncer de bexiga, o câncer de pulmão (p.ex., adenocarcinoma, NSCLC e SCLC), o câncer ósseo (p.ex., osteossarcoma), o câncer de cólon, o câncer retal, o câncer de tireoide, o câncer de cérebro e sistema nervoso central, o glioblastoma, o neuroblastoma, o câncer neuroendócrino, o câncer rabdóide, o ceratoacantoma, o carcinoma epidermóide, o seminoma, o melanoma, o sarcoma (p.ex., lipossarcoma), o câncer de bexiga, o câncer de fígado (p.ex., carcinoma hepatocelular), o câncer de rim (p.ex., carcinoma de células renais), os distúrbios mielóides (p.ex., AML, CML, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica) e os distúrbios linfóides (p.ex., leucemia, mieloma múltiplo, linfoma de células do manto, ALL, CLL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células pilosas), pode ser tratado com os compostos e os métodos descritos neste documento.

[0189]Em algumas modalidades, os métodos da invenção tratam pacientes com um câncer pediátrico. Os cânceres pediátricos ilustrativos incluem, porém não estão limitados ao, carcinoma adrenocortical, astrocitoma, tumor rabdóide teratóide atípico, tumores cerebrais, condroblastoma, tumor do plexo coroide, craniofaringioma, tumor desmoide, tumor neuroepitelial disembríoplásico (DNT), ependimoma, fibrossarcoma, tumor de células germinativas do cérebro, glioblastoma multiforme, glioma pontino difuso, glioma de baixo grau, gliomatose cerebral, hepatoblastoma, histiocitose, tumor renal, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielógena crônica (CML), lipossarcoma, câncer de fígado, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, histiocitoma fibroso maligno, melanoma, síndrome mielodisplásica, nefroblastoma, neuroblastoma, neurofibrossarcoma, osteossarcoma, astrocitoma pilocítico, retinoblastoma, tumor rabdóide do rim, rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de tecido mole, sarcoma sinovial, tumor da medula espinhal e tumor de Wilm.

EXEMPLOS

[0190]Os exemplos a seguir são proporcionados para ilustrar, porém não limitar, a invenção reivindicada.

Exemplo 1 - Efeitos de um agente que inibe a PARP sobre o microambiente do tumor

[0191]Este exemplo descreve os efeitos do tratamento com um agente que inibe a sinalização da PARP sobre o microambiente do tumor em um modelo de camundongo de câncer colorretal. 50 mg/kg de niraparib ou veículo (0,5% de metilcelulose) foram administrados oralmente, uma vez ao dia, por 21 dias, aos camundongos C57BL/6 inoculados com o fragmento primário do modelo de câncer de pele de camundongo mSK6005, desenvolvido a partir da base heterozigótica *Apc*^{Min}/J. Os blocos fixados em formalina e incrustados em parafina (FFPE) foram preparados a partir de amostras de tumor coletadas dos camundongos. A coloração por imunohistoquímica (IHC) foi realizada sobre as amostras FFPE para avaliar a expressão de

vários marcadores para a resposta imune nas amostras de tumor. Cinco campos em cada coloração, sem necrose, foram selecionados aleatoriamente e representados por imagens em ampliação de 20x.

[0192] Todas as imagens foram analisadas com o software Image J. Para IHC de CD4, CD8 e FoxP3, as células positivas foram contadas e a média dos números de células positivas dos 5 campos foi empregada como o valor da pontuação de cada caso. Para a IHC de Iba1, a porcentagem da área de expressão positiva para Iba1 ou cinza médio foi medida e empregada como o valor da pontuação de cada caso. As porcentagens de células tumorais em diferentes níveis de intensidade foram avaliadas de acordo com o cálculo abaixo.

$$\text{Pontuação total} = (\% \text{ em } 0) \times 0 + (\% \text{ em } 1) \times 1 + (\% \text{ em } 2) \times 2 + (\% \text{ em } 3) \times 3$$

[0193] A expressão aumentada de CD4, CD8, FoxP3 e Iba1 foi observada nas amostras de tumor obtidas dos camundongos tratados com um agente que inibe a sinalização da PARP (p.ex., niraparib) em comparação com os camundongos tratados com veículo. Estes resultados podem indicar uma presença aumentada de células CD4⁺ (ver as Figuras 1A e 1B), CD8⁺ (ver as Figuras 2A e 2B), Treg (ver as Figuras 3A e 3B) e macrófagos (ver as Figuras 4A e 4B) após a administração de um agente que inibe a sinalização da PARP (p.ex., niraparib) em um modelo de camundongo singênico imunocompetente. Da mesma forma, foi observada uma porcentagem aumentada de células CD8⁺ nos camundongos huNOG-EXL com MDA-MB-436 tratados com 35 mg/kg de niraparib a QDx5/semana (ver a Figura 5A), o que resultou em uma redução do crescimento do tumor (ver a Figura 5B). Assim, a administração de um inibidor ilustrativo da sinalização da PARP pode melhorar o direcionamento das células imunes no microambiente do tumor.

Exemplo 2 - A administração de um agente que regula a atividade no microambiente do tumor aumenta a atividade antitumoral de um agente que inibe a PARP

[0194]Este exemplo descreve os efeitos do tratamento com um agente que inibe a PARP juntamente com um agente que regula a atividade no microambiente do tumor, em um modelo de camundongo de câncer de mama. Os camundongos HuNOG-EXL, inoculados com a linhagem celular de carcinoma de mama MDA-MB436, foram administrados oralmente: i) 80 mg/kg de tosilato de niraparib uma vez ao dia; ii) 200 mg/kg de BLZ945 (um anti-CSF-1R que se liga ao CSF1R e inibe as vias de transdução de sinal mediadas por CSF1R em macrófagos associados aos tumores), em uma programação de 5 dias de dosagem e 2 dias de descanso; ou iii) 80 mg/kg de tosilato de niraparib e 200 mg/kg de BLZ945, com o mesmo programa de dosagem que os grupos de um único agente. Os camundongos de controle foram administrados com um anticorpo de controle de isótipo, duas vezes por semana, através de injeção intraperitoneal.

[0195]Os volumes dos tumores foram registrados duas vezes em uma semana, com um intervalo de 2-3 dias entre duas medições, até que o volume do tumor atingisse 600-1000 mm³ nos camundongos controle. Os resultados são mostrados na Figura 6A e o volume do tumor, conforme medido no dia 26 do estudo, é mostrado na Figura 6B. Compatíveis com os dados descritos no Exemplo 1, esses resultados indicam que o BLZ945, um agente que regula a atividade no microambiente do tumor, aumenta a atividade antitumoral do niraparib, um agente que inibe a PARP.

Modalidades:

1. Um método de tratar um paciente com uma doença ou condição, compreendendo administrar ao paciente

- (a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e
- (b) um segundo agente, onde o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

2. Um método de melhorar uma resposta imune ou aumentar a atividade de uma célula imune em um paciente com uma doença ou condição, compreendendo administrar ao paciente

(a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e

(b) um segundo agente, onde o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

3. Um método de induzir uma resposta imune em um paciente com uma doença ou condição, compreendendo administrar ao paciente

(a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e

(b) um segundo agente, onde o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

4. O método de qualquer uma das modalidades 1-3, onde o primeiro agente inibe a PARP 1 e/ou 2.

5. O método de qualquer uma das modalidades 1-4, onde o primeiro agente é uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; ou qualquer combinação deles.

6. O método de qualquer uma das modalidades 1-5, onde o primeiro agente é uma molécula pequena.

7. O método de qualquer uma das modalidades 1-6, onde o primeiro agente é selecionado a partir do grupo que consiste em: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 9722, E7016, E7449, fluzoparib, INO1001, JPI 289, MP 124, niraparib, olaparib, ONO2231, rucaparib, SC 101914, talazoparib, veliparib, WW 46, e seus sais ou derivados.

8. O método de qualquer uma das modalidades 1-7, onde o primeiro agente é selecionado a partir do grupo que consiste em: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib e veliparib, ou seus sais ou derivados.

9. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, onde o primeiro agente compreende o niraparib ou um sal ou derivado farmaceuticamente aceitável dele.

10. O método de qualquer uma das modalidades 1-9, onde o agente inibidor de Treg inibe ou diminui a atividade, a função ou a migração de uma célula Treg.

11. O método de qualquer uma das modalidades 1-10, onde o agente inibidor de Treg diminui uma população de células Treg no paciente.

12. O método de qualquer uma das modalidades 1-11, onde o agente inibidor de Treg substancialmente remove ou elimina uma população de células Treg no paciente.

13. O método de qualquer uma das modalidades 1-12, onde o agente inibidor de macrófagos inibe ou diminui a atividade, a função ou a migração de um macrófago.

14. O método de qualquer uma das modalidades 1-13, onde o agente inibidor de macrófagos diminui uma população de células de macrófagos no paciente.

15. O método de qualquer uma das modalidades 1-14, onde o agente inibidor de macrófagos substancialmente remove ou elimina uma população de células de macrófagos no paciente.

16. O método de qualquer uma das modalidades 1-15, onde a célula Treg é uma célula T infiltrante.

17. O método de qualquer uma das modalidades 1-16, onde o macrófago compreende um macrófago associado a um tumor (TAM).

18. O método de qualquer uma das modalidades 1-17, onde o segundo agente aumenta uma atividade das célula T CD4+ específicas para o antígeno.

19. O método de qualquer uma das modalidades 1-18, onde o segundo agente aumenta uma atividade das célula T CD8+ específicas para o antígeno.

20. O método de qualquer uma das modalidades 1-19, onde o segundo agente é selecionado a partir do grupo que consiste em uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; e qualquer combinação deles.

21. O método de qualquer uma das modalidades 1-20, onde a administração compreende administrar o primeiro e o segundo agentes sequencialmente.

22. O método de qualquer uma das modalidades 1-20, onde a administração compreende administrar o primeiro e o segundo agentes simultaneamente.

23. O método de qualquer uma das modalidades 1-20, onde a administração compreende administrar o primeiro agente antes de administrar o segundo agente.

24. O método de qualquer uma das modalidades 1-23, onde o paciente é um paciente mamífero.

25. O método de qualquer uma das modalidades 1-24, onde o paciente é um humano.

26. O método de qualquer uma das modalidades 1-25, onde o segundo agente é um agente inibidor de célula T reguladora (Treg) selecionado a partir do grupo que

consiste em um agente de ablação de Treg, um agente inibidor da migração de Treg, um agente inibidor de função Treg, e suas combinações.

27. O método da modalidade 26, onde o agente de ablação de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclofosfamida, paclitaxel, imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, temozolomida, daclizumab, denileucina diftotox e suas combinações.

28. O método da modalidade 26, onde o agente inibidor da migração de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em AMD3100, mogamulizumab, casuarinina, fucoidano e suas combinações.

29. O método da modalidade 26, onde o agente inibidor da função de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CTLA4 (p.ex., ipilimumab, tremelimumab), um agente anti-OX40, um agente anti-GITR, um antagonista do receptor de adenosina (p.ex., cafeína, teofilina, teobromina e 8-fenilxantinas), P60 e suas combinações.

30. O método de qualquer uma das modalidades 1-29, onde o segundo agente é um agente inibidor de macrófagos selecionado a partir do grupo que consiste em um agente inibidor de recrutamento de macrófagos, um agente antissobrevivência de macrófagos M2, um agente intensificador de macrófagos M1, um agente polarizador de M2 a M1, um agente inibidor da atividade de macrófagos e suas combinações.

31. O método da modalidade 30, onde o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CCL2/CCR2, um agente anti-IL6, um agente anti-M-CSFR e suas combinações (p.ex., um agente anti-M-CSFR).

32. O método da modalidade 31, onde o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em trabectedina, RS102895, PF-04136309, CNTO888, MLN1202, siltuximab, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), emactuzumab, AMG820, pexidartinib, linifanib, OSI-930, CEP-32496,

PLX7846, BLZ945, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 e suas combinações (p.ex., BLZ945).

33. O método da modalidade 30, onde o agente antissobrevivência de macrófagos M2 é selecionado a partir do grupo que consiste em um inibidor de MMP, clodronato, ácido zoledrônico, bisfosfonato de diclorometileno, trabectedina, dasatinib, ácido retinóico, bactérias atenuadas (por exemplo, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*) e suas combinações.

34. O método da modalidade 30, onde o agente intensificador de macrófagos M1 ou o agente polarizador de M2 a M1 é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CD40, um agente anti-IL-10R, um antagonista de CD47 (por exemplo, Hu5F9-G4, CC-90002 e proteína de fusão de CD47-Fc TTI-621), PolyI:C, LPS, monofosforil A, imiquimod, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, ibrutinib, EF-022 e suas combinações.

35. O método da modalidade 30, onde o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em um inibidor de STAT3, um inibidor de STAT6 ou um agente antitumoral.

36. O método da modalidade 35, onde o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em WP1066, sunitinib, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomida, TMC-264, glicoproteína rica em histidina (HRG), quelato de cobre (CuNG), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), vadimezan (ASA404), cisplatina, silibinina, inibidor da bomba de prótons pantoprazol (PPZ), CNI-1493 e suas combinações.

37. O método da modalidade 30, onde o agente inibidor de macrófagos é um agente anti-IL-1 α (p.ex., xilonix).

38. O método de qualquer uma das modalidades 1-37, onde o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado

a partir do grupo que consiste em um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente estimulador de GITR (proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide), um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3, um agente anti-LAG-3, um agente anti-IDO, um agente que intensifica a apresentação do antígeno tumoral (por exemplo, vacina contra o câncer personalizada, célula apresentadora de antígeno autóloga, células dendríticas autólogas, célula apresentadora de antígeno artificial), um agente de sinalização de quimiocinas, um agente anti-VEGF, um agente estimulador do sinal de citocinas e suas combinações.

39. O método da modalidade 38, onde o agente anti-PD-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, atezolizumab, avelumab, CX-072, durvalumab, FAZ053, LY3300054, milamolécula para PD-L1, PDR-001, camrelizumab (HR-301210), BCD-100, AGEN-2034, CS1001, Sym-021, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), AK 104, GLS-010, BGB-A333, SHR-1316, CK-301, e suas combinações.

40. O método da modalidade 38 ou 39, onde o agente anti-PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, BGB-A333, SHR-1316, CK-301 e suas combinações.

41. O método de qualquer uma das modalidades 38-40, onde o agente estimulador de GITR é selecionado a partir do grupo que consiste em DTA-1, mGITRL, pGITRL e suas combinações.

42. O método de qualquer uma das modalidades 38-41, onde o agente anti-CTLA4 é selecionado a partir do grupo que consiste em ipilimumab, tremelimumab e suas combinações.

43. O método de qualquer uma das modalidades 38-42, onde o agente de sinalização de quimiocinas é selecionado a partir do grupo que consiste em CXCL16, um agonista do receptor de quimiocina CXCR6 (CD186) e suas combinações.

44. O método de qualquer uma das modalidades 38-43, onde o agente anti-VEGF é selecionado a partir do grupo que consiste em bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept e suas combinações.

45. O método de qualquer uma das modalidades 38-44, onde o agente estimulador do sinal de citocinas é uma interleucina ou um interferon.

46. O método da modalidade 45, onde a interleucina é selecionada a partir do grupo que consiste em IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 e suas combinações.

47. O método da modalidade 45, onde o interferon é o IFN alfa.

48. O método de qualquer uma das modalidades 1-47, onde o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado a partir do grupo que consiste em um flavonóide (por exemplo, glicosídeo flavonóide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilenodiamina, ciprofloxacina e moxifloxacina.

49. O método de qualquer uma das modalidades 1-48, onde a doença ou a condição é um câncer.

50. O método da modalidade 49, onde o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer endometrial, câncer de mama, câncer de ovário, câncer cervical, câncer das trompas de falópio, câncer peritoneal primário, câncer de cólon, carcinoma de células escamosas da região anogenital, melanoma, carcinoma de células renais, câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células escamosas do pulmão, câncer de estômago, câncer de bexiga, câncer de vesícula biliar, câncer de fígado, câncer de tireoide, câncer de laringe,

câncer de glândula salivar, câncer de esôfago, carcinoma de célula escamosa da cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer de pâncreas, mesotelioma, sarcoma, câncer hematológico e suas combinações.

51. O método de qualquer uma das modalidades 1-50, onde a administração compreende administrar uma composição compreendendo uma cápsula compreendendo o primeiro agente.

52. O método da modalidade 51, onde a cápsula compreende uma formulação compreendendo o primeiro agente e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

53. O método da modalidade 52, onde o um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis compreende lactose mono-hidratada, estearato de magnésio ou uma combinação deles.

54. O método de qualquer uma das modalidades 1-53, onde uma quantidade terapêuticamente eficaz do primeiro ou do segundo agente é administrada.

55. O método de qualquer uma das modalidades 1-54, onde o método compreende ainda administrar um terceiro agente ao paciente ou realizar uma terapia no paciente selecionada a partir do grupo que consiste em cirurgia, radioterapia e suas combinações.

56. O método da modalidade 55, onde o terceiro agente compreende um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno, um agente antiangiogênico, um agente quimioterapêutico ou suas combinações.

57. O método da modalidade 56, onde o agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno compreende um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3 ou um agente anti-LAG-3.

58. O método da modalidade 56, onde o agente antiangiogênico é selecionado a partir do grupo que consiste em TNP-470, fator plaquetário 4, trombospondina-1, inibidores teciduais de metaloproteases (TIMP1 e TIMP2), prolactina, angiostatina,

endostatina, receptor solúvel de bFGF , fator de crescimento transformador beta, interferon alfa, receptores solúveis de KDR e FLT-1, proteína relacionada à proliferina placentária e suas combinações.

59. O método da modalidade 56, onde o agente quimioterapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginase, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, cladribina, clodronato, colquicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramnustina, etoposida, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiureia, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferon, irinotecano, ironotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina e suas combinações.

60. Uma composição farmacêutica compreendendo

(a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e
(b) um segundo agente, onde o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

61. A composição farmacêutica da modalidade 61, onde o primeiro agente inibe a PARP 1 e/ou 2.

62. A composição farmacêutica da modalidade 60 ou 61, onde o primeiro agente é uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; ou qualquer combinação deles.

63. A composição farmacêutica da modalidade qualquer uma das modalidades 60-62, onde o primeiro agente é uma molécula pequena.

64. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-63, onde o primeiro agente é selecionado a partir do grupo que consiste em: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 9722, E7016, E7449, fluzoparib, INO1001, JPI 289, MP 124, niraparib, olaparib, ONO2231, rucaparib, SC 101914, talazoparib, veliparib, WW 46, e seus sais ou derivados.

65. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-64, onde o primeiro agente compreende o niraparib ou um sal ou derivado farmaceuticamente aceitável dele.

66. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-65, onde o agente inibidor de Treg inibe ou diminui a atividade, a função ou a migração de uma célula Treg.

67. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-66, onde o agente inibidor de Treg diminui uma população de células Treg no paciente.

68. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-67, onde o agente inibidor de Treg remove ou elimina substancialmente uma população de células Treg no paciente.

69. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-68, onde o agente inibidor de macrófagos inibe ou diminui a atividade, a função ou a migração de um macrófago.

70. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-69, onde o agente inibidor de macrófagos diminui uma população de células de macrófagos no paciente.

71. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-70, onde o agente inibidor de macrófagos remove ou elimina substancialmente uma população de células de macrófagos no paciente.

72. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-71, onde a célula Treg é uma célula T infiltrante.

73. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-72, onde o macrófago compreende um macrófago associado a um tumor (TAM).

74. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-73, onde o segundo agente aumenta uma atividade das células T CD4+ específicas para o antígeno.

75. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-74, onde o segundo agente aumenta uma atividade das células T CD8+ específicas para o antígeno.

76. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-75, onde o segundo agente é selecionado a partir do grupo que consiste em uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; e qualquer combinação deles.

77. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-76, onde o segundo agente é um agente inibidor de célula T reguladora (Treg) selecionado a partir do grupo que consiste em um agente de ablação de Treg, um agente inibidor da migração de Treg, um agente inibidor da função de Treg e suas combinações.

78. A composição farmacêutica da modalidade 79, onde o agente de ablação de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclofosfamida, paclitaxel, imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, temozolomida, daclizumab, denileucina difitox e suas combinações.

79. A composição farmacêutica da modalidade 79, onde o agente inibidor da migração de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em AMD3100, mogamulizumab, casuarinina, fucoidano e suas combinações.

80. A composição farmacêutica da modalidade 79, onde o agente inibidor da função de Treg é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CTLA4 (por exemplo, ipilimumab, tremelimumab), um agente anti-OX40, um agente anti-GITR, um antagonista do receptor de adenosina (por exemplo, cafeína, teofilina, teobromina e 8-fenilxantinas), P60 e suas combinações.

81. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-80, onde o segundo agente é um agente inibidor de macrófagos selecionado a partir do grupo que consiste em um agente inibidor de recrutamento de macrófagos, um agente antissobrevivência de macrófagos M2, um agente intensificador de macrófagos M1, um agente polarizador de M2 a M1, um agente inibidor da atividade de macrófagos e suas combinações.

82. A composição farmacêutica da modalidade 81, onde o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CCL2/CCR2, um agente anti-IL6, um agente anti-M-CSFR e suas combinações (p.ex., um agente anti-M-CSFR).

83. A composição farmacêutica da modalidade 82, onde o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em trabectedina, RS102895, PF-04136309, CNTO888, MLN1202, siltuximab, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), emactuzumab, AMG820, pexidartinib, linifanib, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, BLZ945, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 e suas combinações (p.ex., BLZ945).

84. A composição farmacêutica da modalidade 81, onde o agente antissobrevivência de macrófagos M2 é selecionado a partir do grupo que consiste em um inibidor de MMP, clodronato, ácido zoledrônico, bisfosfonato de diclorometileno, trabectedina, dasatinib, ácido retinóico, bactérias atenuadas (por exemplo, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*) e suas combinações.

85. A composição farmacêutica da modalidade 81, onde o agente intensificador de macrófagos M1 ou o agente polarizador de M2 a M1 é selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-CD40, um agente anti-IL-10R, um antagonista de CD47 (por exemplo, Hu5F9-G4, CC-90002 e proteína de fusão de CD47-Fc TTI-621), PolyI:C, LPS, monofosforil A, imiquimod, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, ibrutinib, EF-022 e suas combinações.

86. A composição farmacêutica da modalidade 81, onde o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em um inibidor de STAT3, um inibidor de STAT6 ou um agente de fármaco antitumoral.

87. A composição farmacêutica da modalidade 86, onde o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em WP1066, sunitinib, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomida, TMC-264, glicoproteína rica em histidina (HRG), quelato de cobre (CuNG), ácido 5,6-

dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), vadimezan (ASA404), cisplatina, silibinina, inibidor da bomba de prótons pantoprazol (PPZ), CNI-1493 e suas combinações.

88. A composição farmacêutica da modalidade 81, onde o agente inibidor de macrófagos é um agente anti-IL-1a (p.ex., xilonix).

89. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-88, onde o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado a partir do grupo que consiste em um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente estimulador de GITR (proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide), um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3, um agente anti-LAG-3, um agente anti-IDO, um agente que intensifica a apresentação de antígeno tumoral (por exemplo, vacina contra o câncer personalizada, célula apresentadora de antígeno autóloga, células dendríticas autólogas, célula apresentadora de antígeno artificial), um agente de sinalização de quimiocinas, um agente anti-VEGF, um agente estimulador do sinal de citocinas e suas combinações.

90. A composição farmacêutica da modalidade 94, onde o agente anti-PD-1 é selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, atezolizumab, avelumab, CX-072, durvalumab, FAZ053, LY3300054, milamolécula para PD-L1, PDR-001, camrelizumab (HR-301210), BCD-100, AGEN-2034, CS1001, Sym-021, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), AK 104, GLS-010, BGB-A333, SHR-1316, CK-301, e suas combinações.

91. A composição farmacêutica da modalidade 94 ou 95, onde o agente anti-PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, BGB-A333, SHR-1316, CK-301 e suas combinações.

92. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 89-91, onde o agente estimulador de GITR é selecionado a partir do grupo que consiste em DTA-1, mGITRL, pGITRL e suas combinações.

93. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 89-92, onde o agente anti-CTLA4 é selecionado a partir do grupo que consiste em ipilimumab, tremelimumab e suas combinações.

94. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 89-93, onde o agente de sinalização de quimiocinas é selecionado a partir do grupo que consiste em CXCL16, um agonista do receptor de quimiocina CXCR6 (CD186) e suas combinações.

95. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 89-94, onde o agente anti-VEGF é selecionado a partir do grupo que consiste em bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept e suas combinações.

96. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 89-95, onde o agente estimulador do sinal de citocinas é uma interleucina ou um interferon.

97. A composição farmacêutica da modalidade 96, onde a interleucina é selecionada a partir do grupo que consiste em IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 e suas combinações.

98. A composição farmacêutica da modalidade 96, onde o interferon é o IFN alfa.

99. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-98, onde o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado a partir do grupo que consiste em um flavonóide (por exemplo, glicosídeo flavonóide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína,

carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilenodiamina, ciprofloxacina e moxifloxacina.

100. A composição farmacêutica da modalidade 99, onde a doença ou a condição é um câncer.

101. A composição farmacêutica da modalidade 99, onde o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer endometrial, câncer de mama, câncer de ovário, câncer cervical, câncer das trompas de falópio, câncer peritoneal primário, câncer de cólon, carcinoma de células escamosas da região anogenital, melanoma, carcinoma de células renais, câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células escamosas do pulmão, câncer de estômago, câncer de bexiga, câncer de vesícula biliar, câncer de fígado, câncer de tireoide, câncer de laringe, câncer de glândula salivar, câncer de esôfago, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer de pâncreas, mesotelioma, sarcoma, um câncer hematológico e suas combinações.

102. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-101, onde a administração compreende administrar uma composição compreendendo uma cápsula compreendendo o primeiro agente.

103. A composição farmacêutica da modalidade 102, onde a cápsula compreende uma formulação compreendendo o primeiro agente e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

104. A composição farmacêutica da modalidade 103, onde o um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis compreende lactose mono-hidratada, estearato de magnésio ou uma combinação deles.

105. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-104, onde uma quantidade terapeuticamente eficaz do primeiro ou do segundo agente é administrada.

106. A composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 60-105, onde o método compreende ainda a administração de um terceiro agente ao paciente.

107. A composição farmacêutica da modalidade 106, onde o terceiro agente compreende um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno, um agente antiangiogênico, um agente quimioterapêutico ou suas combinações.

108. A composição farmacêutica da modalidade 107, onde o agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno compreende um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3 ou um agente anti-LAG-3.

109. A composição farmacêutica da modalidade 107, onde o agente antiangiogênico é selecionado a partir do grupo que consiste em TNP-470, fator plaquetário 4, trombospondina-1, inibidores teciduais de metaloproteases (TIMP1 e TIMP2), prolactina, angiostatina, endostatina, receptor solúvel de bFGF, fator de crescimento transformador beta, interferon alfa, receptores solúveis de KDR e FLT-1, proteína relacionada à proliferina placentária e suas combinações.

110. A composição farmacêutica da modalidade 109, onde o agente quimioterapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginase, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, cladribina, clodronato, colquicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etoposida, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxíureia, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferon, irinotecano, irinotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida,

oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina e suas combinações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratar um paciente com uma doença ou condição, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao paciente

(a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e

(b) um segundo agente, em que o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

2. Método de melhorar uma resposta imune ou aumentar a atividade de uma célula imune em um paciente com uma doença ou condição, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao paciente

(a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e

(b) um segundo agente, em que o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

3. Método de induzir uma resposta imune em um paciente com uma doença ou condição, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao paciente

(a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e

(b) um segundo agente, em que o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro agente inibe a PARP 1 e/ou 2.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro agente é uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; ou qualquer combinação deles.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro agente é uma molécula pequena.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro agente é selecionado do grupo que consiste em: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticorpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888) , WW 46, 2-(4-(Trifluormetil)fenil)-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol e seus sais ou derivados.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro agente é selecionado do grupo que consiste em: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib e veliparib, ou seus sais ou derivados.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro agente compreende o niraparib ou um sal ou derivado farmaceuticamente aceitável dele.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de macrófagos inibe ou diminui a atividade, função ou migração de um macrófago.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de macrófagos diminui uma população de células de macrófagos no paciente.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de macrófagos substancialmente remove ou elimina uma população de células de macrófagos no paciente.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o macrófago compreende um macrófago associado a um tumor (TAM).

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de Treg inibe ou diminui a atividade, função ou migração de uma célula Treg.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de Treg diminui uma população de células Treg no paciente.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de Treg substancialmente remove ou elimina uma população de células Treg no paciente.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula Treg é uma célula T infiltrante.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo agente aumenta uma atividade das células T CD4⁺ específicas para o antígeno.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo agente aumenta uma atividade das células T CD8⁺ específicas para o antígeno.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo agente é selecionado do grupo que consiste em uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; e qualquer combinação deles.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração compreende administrar o primeiro e o segundo agentes sequencialmente.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração compreende administrar o primeiro e o segundo agentes simultaneamente.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração compreende administrar o primeiro agente antes de administrar o segundo agente.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o paciente é um paciente mamífero.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o paciente é um humano.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo agente é um agente inibidor de

macrófagos selecionado a partir do grupo que consiste em um agente inibidor de recrutamento de macrófagos, um agente antissobrevivente de macrófagos M2, um agente intensificador de macrófagos M1, um agente intensificador de macrófagos M1, um agente polarizador de M2 a M1, um agente inibidor da atividade de macrófagos e as suas combinações.

27. Método, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado do grupo que consiste em um agente anti-CCL2/CCR2, um agente anti-IL6, um agente anti-M-CSFR e suas combinações.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é um agente anti-M-CSFR.

29. Método, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em trabectedina, RS102895, PF-04136309, CNTO888, MLN1202, siltuximab, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4(LY3022855), emactuzumab, AMG820, pexidartinib, linifanib, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, BLZ945, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 e combinações deles.

30. Método, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é BLZ945, PLX7846, GW2580, ARRY-382, JNJ-40346527, emactuzumab, pexidartinib, AMG820, IMC-CS4(LY3022855), MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324 ou FPA008.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é O BLZ945.

32. Método, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente antissobrevivente de macrófagos M2 é selecionado do grupo que consiste em um inibidor de MMP, clodronato, ácido zoledrônico, bifosfonato de

diclorometileno, trabectedina, dasatinib, ácido retinóico, bactérias atenuadas (por exemplo, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*) e suas combinações.

33. Método, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente intensificador de macrófagos M1 ou o agente polarizador de M2 a M1 é selecionado do grupo que consiste em um agente anti-CD40, um agente anti-IL-10R, um antagonista de CD47 (por exemplo, Hu5F9-G4, CC-90002 e proteína de fusão de CD47-Fc TTI-621), PolyI:C, LPS, monofosforil A, imiquimod, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, ibrutinib, EF-022 e suas combinações.

34. Método, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado do grupo que consiste em um inibidor de STAT3, um inibidor de STAT6 ou um agente de fármaco antitumoral.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado do grupo que consiste em WP1066, sunitinib, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomida, TMC-264, glicoproteína rica em histidina (HRG), quelato de cobre (CuNG), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), vadimezan (ASA404), cisplatina, silibinina, inibidor da bomba de prótons pantoprazol (PPZ), CNI-1493 e suas combinações.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor de macrófagos é um agente anti-IL-1 α (por exemplo, xilonix).

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo agente é um agente inibidor de célula T reguladora (Treg) selecionado do grupo que consiste em um agente de ablação de

Treg, um agente inibidor da migração de Treg, um agente inibidor da função de Treg, e suas combinações.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o agente de ablação de Treg é selecionado do grupo que consiste em ciclofosfamida, paclitaxel, imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, temozolomida, daclizumab, denileucina difitox e suas combinações.

39. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor da migração de Treg é selecionado do grupo que consiste em AMD3100, mogamulizumab, casuarinina, fucoidan e suas combinações.

40. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o agente inibidor da função de Treg é selecionado do grupo que consiste em um agente anti-CTLA4 (por exemplo, ipilimumab, tremelimumab), um agente anti-OX40, um agente anti-GITR, um antagonista do receptor de adenosina (por exemplo, cafeína, teofilina, teobromina e 8-fenilxantinas), P60 e suas combinações.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado do grupo que consiste em um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente estimulador de GITR (proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide), um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3, um agente anti-LAG-3, um agente anti-IDO, um agente que intensifica a apresentação do antígeno tumoral (por exemplo, vacina contra o câncer personalizada, célula apresentadora de antígeno autóloga, células dendríticas autólogas, célula apresentadora de antígeno artificial), um agente de sinalização de quimiocinas, um agente anti-VEGF, um agente estimulador do sinal de citocinas e suas combinações.

42. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o agente anti-PD-1 é selecionado do grupo que consiste em pembrolizumab,

nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, atezolizumab, avelumab, CX-072, durvalumab, FAZ053, LY3300054, milamolécula PD-L1, PDR-001, camrelizumab (HR-301210), BCD-100, AGEN-2034, CS1001, Sym-021, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), AK 104, GLS-010, BGB-A333, SHR-1316, CK-301, e suas combinações.

43. Método, de acordo com a reivindicação 41 ou 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente anti-PD-L1 é selecionado do grupo que consiste em atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, BGB-A333, SHR-1316, CK-301 e suas combinações.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41-43, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente estimulador de GITR é selecionado do grupo que consiste em DTA-1, mGITRL, pGITRL e suas combinações.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41-44, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente anti-CTLA4 é selecionado do grupo que consiste em ipilimumab, tremelimumab e suas combinações.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41-45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente de sinalização de quimiocinas é selecionado do grupo que consiste em CXCL16, um agonista do receptor de quimiocina CXCR6 (CD186) e suas combinações.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41-46, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente anti-VEGF é selecionado do grupo que consiste em bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv- aflibercept e suas combinações.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41-47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente estimulador do sinal de citocinas é uma interleucina ou um interferon.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a interleucina é selecionada do grupo que consiste em IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 e suas combinações.

50. Método, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o interferon é o IFN alfa.

51. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-50, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado do grupo que consiste em um flavonóide (por exemplo, glicosídeo flavonóide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilenodiamina, ciprofloxacina e moxifloxacina.

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou a condição é um câncer.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer endometrial, câncer de mama, câncer de ovário, câncer cervical, câncer de trompas de falópio, câncer peritoneal primário, câncer de cólon, carcinoma de células escamosas da região anogenital, melanoma, carcinoma de células renais, câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células escamosas do pulmão, câncer de estômago, câncer de bexiga, câncer de vesícula biliar, câncer de fígado, câncer de tireoide, câncer de laringe, câncer de glândula salivar, câncer de esôfago, carcinoma de célula escamosa da cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer de pâncreas, mesotelioma, sarcoma, câncer hematológico e suas combinações.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração compreende administrar uma composição compreendendo uma cápsula compreendendo o primeiro agente.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cápsula compreende uma formulação compreendendo o primeiro agente e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis compreende lactose mono-hidratada, estearato de magnésio ou uma combinação deles.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que uma quantidade terapeuticamente eficaz do primeiro ou do segundo agente é administrada.

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-57, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende ainda administrar um terceiro agente ao paciente ou realizar uma terapia no paciente selecionada do grupo que consiste em cirurgia, radioterapia e suas combinações.

59. Método, de acordo com a reivindicação 58, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o terceiro agente compreende um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno, um agente antiangiogênico, um agente quimioterapêutico ou as combinações deles.

60. Método, de acordo com a reivindicação 59, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno compreende um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3 ou um agente anti-LAG-3.

61. Método, de acordo com a reivindicação 59, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente antiangiogênico é selecionado do grupo que consiste em TNP-470, fator plaquetário 4, trombospondina-1, inibidores teciduais de metaloproteases

(TIMP1 e TIMP2), prolactina, angiostatina, endostatina, receptor solúvel de bFGF , fator de crescimento transformador beta, interferon alfa, receptores solúveis de KDR e FLT-1, proteína relacionada à proliferina placentária e suas combinações.

62. Método, de acordo com a reivindicação 59, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente quimioterapêutico é selecionado do grupo que consiste em aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginase, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, cladribina, clodronato, colquicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramnustina, etoposida, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiureia, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferon, irinotecano, irinotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina e suas combinações.

63. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende

- (a) um primeiro agente que inibe a poli [ADP-ribose] polimerase (PARP); e
- (b) um segundo agente, em que o segundo agente compreende um agente inibidor de célula T reguladora (Treg), um agente inibidor de macrófagos, um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno ou uma combinação deles.

64. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 63, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o primeiro agente inibe a PARP 1 e/ou 2.

65. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 63 ou 64, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o primeiro agente é uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; ou qualquer combinação deles.

66. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-65, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o primeiro agente é uma molécula pequena.

67. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-66, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o primeiro agente é selecionado a partir do grupo que consiste em: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticorpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluormetil)fenil)-7,8-di-hidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol e seus sais ou derivados.

68. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-67, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o primeiro agente compreende o niraparib ou um sal ou derivado farmaceuticamente aceitável dele.

69. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-68, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de Treg inibe ou diminui a atividade, função ou migração de uma célula Treg.

70. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-69, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de Treg diminui uma população de células Treg no paciente.

71. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de Treg substancialmente remove ou elimina uma população de células Treg no paciente.

72. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-71, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de macrófagos inibe ou diminui a atividade, função ou migração de um macrófago.

73. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-72, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de macrófagos diminui uma população de células de macrófagos no paciente.

74. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-73, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de macrófagos substancialmente remove ou elimina uma população de células de macrófagos no paciente.

75. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-74, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a célula Treg é uma célula T infiltrante.

76. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-75, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o macrófago compreende um macrófago associado a um tumor (TAM).

77. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-76, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o segundo agente aumenta uma atividade das células T CD4⁺ específicas para o antígeno.

78. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-77, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o segundo agente aumenta uma atividade das células T CD8⁺ específicas para o antígeno.

79. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-78, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o segundo agente é selecionado do grupo que consiste em uma pequena molécula orgânica ou inorgânica; uma sacarina; um oligossacarídeo; um polissacarídeo; um carboidrato; um peptídeo; uma proteína; um análogo peptídico; um derivado peptídico; um lipídeo; um anticorpo; um fragmento de anticorpo; um peptidomimético; um ácido nucleico; um análogo de ácido nucleico; um derivado de ácido nucleico; um extrato feito de materiais biológicos; uma composição que ocorre naturalmente ou sintética; um metal; uma toxina; e qualquer combinação deles.

80. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-79, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o segundo agente é um agente inibidor de macrófagos selecionado do grupo que consiste em um agente inibidor de recrutamento de macrófagos, um agente antissobrevivente de macrófagos M2, um agente intensificador de macrófagos M1, um agente polarizador de M2 a M1, um agente inibidor da atividade de macrófagos e suas combinações.

81. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 80, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado do grupo que consiste em um agente anti-CCL2/CCR2, um agente anti-IL6, um agente anti-M-CSFR e suas combinações.

82. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 81, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é um agente anti-M-CSFR.

83. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 81, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em trabectedina, RS102895, PF-04136309, CNT0888, MLN1202, siltuximab, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4(LY3022855), emactuzumab, AMG820, pexidartinib, linifanib, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, BLZ945, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 e suas combinações.

84. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 82 ou 83, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é BLZ945, PLX7846, GW2580, ARRY-382, JNJ-40346527, emactuzumab, pexidartinib, AMG820, IMC-CS4(LY3022855), MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324 ou FPA008.

85. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 84, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de recrutamento de macrófagos é o BLZ945.

86. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 80, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente antissobrevivente de macrófagos M2 é selecionado do grupo que consiste em um inibidor de MMP, clodronato, ácido zoledrônico, bifosfonato de diclorometileno, trabectedina, dasatinib, ácido retinóico, bactérias atenuadas (por exemplo, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*) e suas combinações.

87. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 80, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente intensificador de macrófagos M1 ou o agente polarizador de M2 a M1 é selecionado a partir do grupo que consiste em um

agente anti-CD40, um agente anti-IL-10R, um antagonista de CD47 (por exemplo, Hu5F9-G4, CC-90002 e proteína de fusão de CD47-Fc TTI-621), PolyI:C, LPS, monofosforil A, imiquimod, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, ibrutinib, EF-022 e suas combinações.

88. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 80, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado do grupo que consiste em um inibidor de STAT3, um inibidor de STAT6 ou um agente de fármaco antitumoral.

89. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 88, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor da atividade de macrófagos é selecionado a partir do grupo que consiste em WP1066, sunitinib, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomida, TMC-264, glicoproteína rica em histidina (HRG), quelato de cobre (CuNG), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), vadimezan (ASA404), cisplatina, silibinina, inibidor da bomba de prótons pantoprazol (PPZ), CNI-1493 e suas combinações.

90. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 80, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor de macrófagos é um agente anti-IL-1 α (por exemplo, xilonix).

91. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-90, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o segundo agente é um agente inibidor de células T reguladoras (Treg) selecionado do grupo que consiste em um agente de ablação de Treg, um agente inibidor da migração de Treg, um agente inibidor da função de Treg e suas combinações.

92. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 91, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de remoção de Treg é selecionado do grupo que consiste em ciclofosfamida, paclitaxel, imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, temozolomida, daclizumab, denileucina difitox e suas combinações.

93. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 91, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor da migração de Treg é selecionado do grupo que consiste em AMD3100, mogamulizumab, casuarinina, fucoidano e suas combinações.

94. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 91, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente inibidor da função de Treg é selecionado do grupo que consiste em um agente anti-CTLA4 (por exemplo, ipilimumab, tremelimumab), um agente anti-OX40, um agente anti-GITR, um antagonista do receptor de adenosina (por exemplo, cafeína, teofilina, teobromina e 8-fenilxantinas), P60 e suas combinações.

95. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-94, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado do grupo que consiste em um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente estimulador de GITR (proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticóide), um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3, um agente anti-LAG-3, um agente anti-IDO, um agente que intensifica a apresentação de antígeno tumoral (por exemplo, vacina contra o câncer personalizada, célula apresentadora de antígeno autóloga, células dendríticas autólogas, célula apresentadora de antígeno artificial), um agente de sinalização de quimiocinas, um agente anti-VEGF, um agente estimulador do sinal de citocinas e suas combinações.

96. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 95, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente anti-PD-1 é selecionado do grupo que consiste em pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, atezolizumab, avelumab, CX-072, durvalumab, FAZ053, LY3300054, milamolécula de PD-L1, PDR-001,

camrelizumab (HR-301210), BCD-100, AGEN-2034, CS1001, Sym-021, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), AK 104, GLS-010, BGB-A333, SHR-1316, CK-301, e suas combinações.

97. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 95 ou 96, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente anti-PD-L1 é selecionado do grupo que consiste em atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, BGB-A333, SHR-1316, CK-301 e suas combinações.

98. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95-97, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente estimulador de GITR é selecionado do grupo que consiste em DTA-1, mGITRL, pGITRL e suas combinações.

99. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95-98, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente anti-CTLA4 é selecionado do grupo que consiste em ipilimumab, tremelimumab e suas combinações.

100. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95-99, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de sinalização de quimiocinas é selecionado do grupo que consiste em CXCL16, um agonista do receptor de quimiocinas CXCR6 (CD186) e suas combinações.

101. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95-100, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente anti-VEGF é selecionado do grupo que consiste em bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept e suas combinações.

102. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95-101, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente estimulador do sinal de citocinas é uma interleucina ou um interferon.

103. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 102, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a interleucina é selecionada do grupo que consiste em IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 e suas combinações.

104. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 102, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o interferon é o IFN alfa.

105. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-104, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o segundo agente é um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno selecionado do grupo que consiste em um flavonóide (por exemplo, glicosídeo flavonóide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilenodiamina, ciprofloxacina e moxifloxacina.

106. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 105, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a doença ou a condição é um câncer.

107. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 105, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer endometrial, câncer de mama, câncer de ovário, câncer cervical, câncer de trompas de falópio, câncer peritoneal primário, câncer de cólon, carcinoma de células escamosas da região anogenital, melanoma, carcinoma de células renais, câncer de pulmão, câncer de células não pequenas, carcinoma de células escamosas do pulmão, câncer de estômago, câncer de bexiga, câncer de vesícula biliar, câncer de fígado, câncer de tireoide, câncer de laringe, câncer de glândula salivar, câncer de esôfago, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer de pâncreas, mesotelioma, sarcoma, um câncer hematológico e suas combinações.

108. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-107, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a administração

compreende administrar uma composição compreendendo uma cápsula compreendendo o primeiro agente.

109. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 108, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a cápsula compreende uma formulação compreendendo o primeiro agente e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

110. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 109, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis compreende lactose mono-hidratada, estearato de magnésio ou uma combinação deles.

111. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-110, **CARACTERIZADA** pelo fato de que uma quantidade terapeuticamente eficaz do primeiro ou do segundo agente é administrada.

112. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-111, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o método compreende ainda a administração de um terceiro agente ao paciente.

113. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 112, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o terceiro agente compreende um agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno, um agente antiangiogênico, um agente quimioterapêutico ou as combinações deles.

114. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 113, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente intensificador da resposta imune específica para o antígeno compreende um agente anti-PD-1, um agente anti-PD-L1, um agente anti-CTLA4, um agente anti-TIM-3 ou um agente anti-LAG-3.

115. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 113, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente antiangiogênico é selecionado do grupo que consiste em TNP-470, fator plaquetário 4, trombospondina-1, inibidores teciduais

de metaloproteases (TIMP1 e TIMP2), prolactina, angiostatina, endostatina, receptor solúvel de bFGF, fator de crescimento transformador beta, interferon alfa, receptores solúveis de KDR e FLT-1, proteína relacionada à proliferina placentária e suas combinações.

116. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 113, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente quimioterapêutico é selecionado do grupo que consiste em aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginase, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, cladribina, clodronato, colquicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etoposia, exemistano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiureia, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferon, irinotecano, ironotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina e suas combinações.

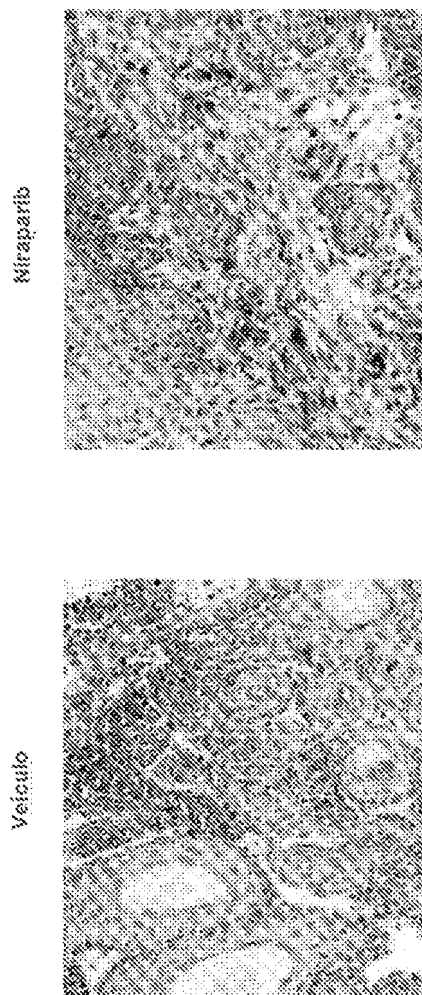


FIG. 1A

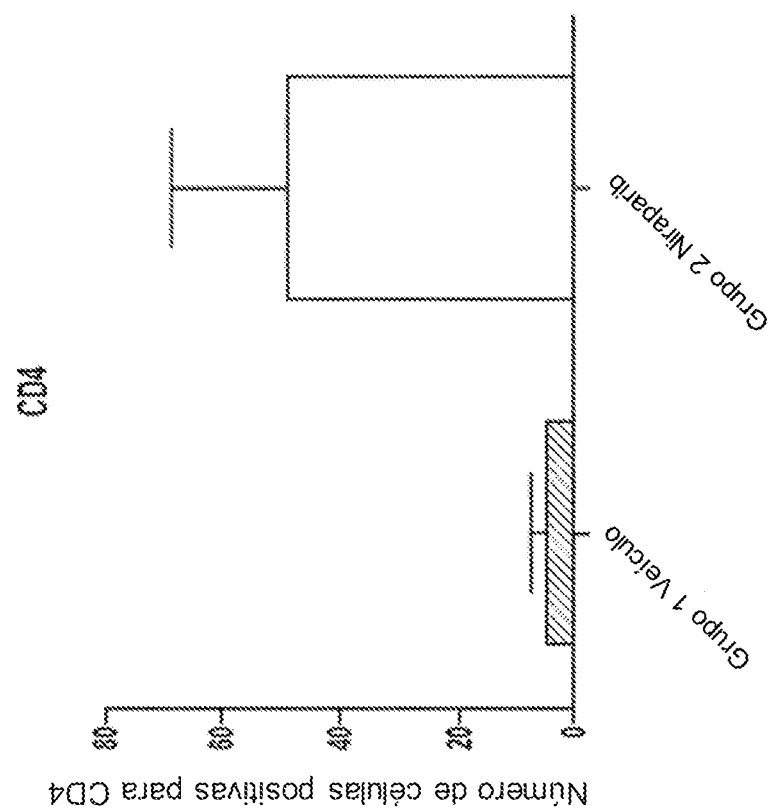


FIG. 1B

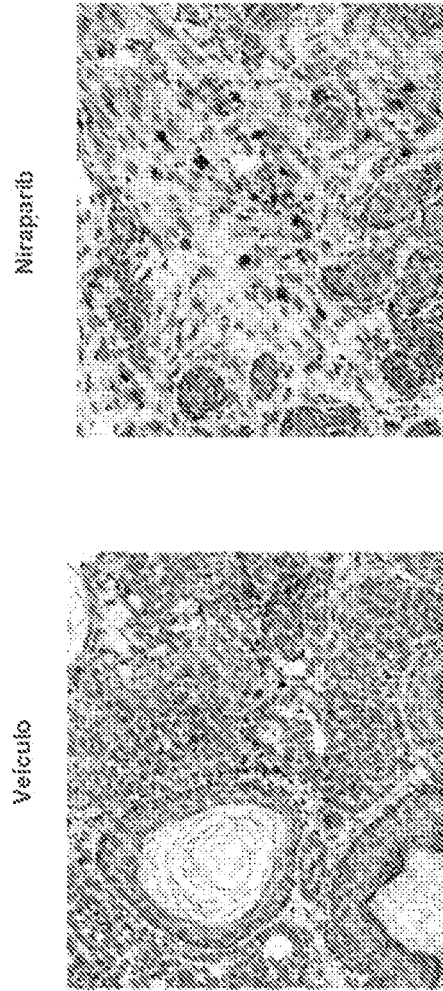


FIG. 2A

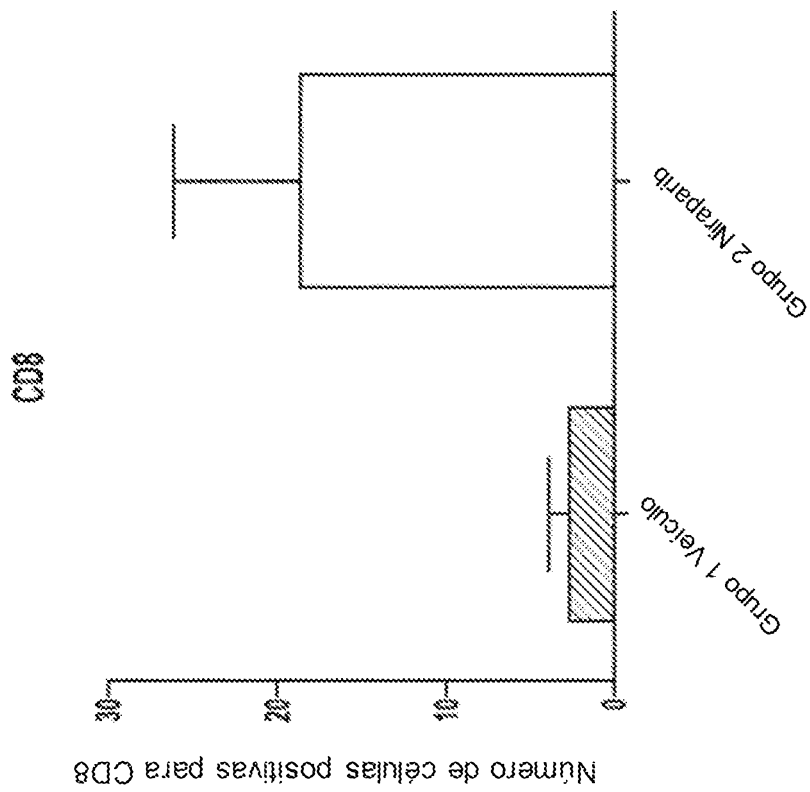


FIG. 2B

Niraparib



Veículo

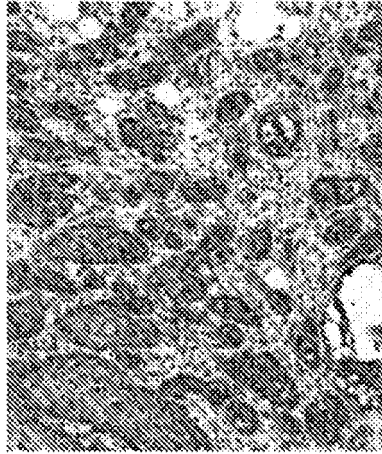


FIG. 3A

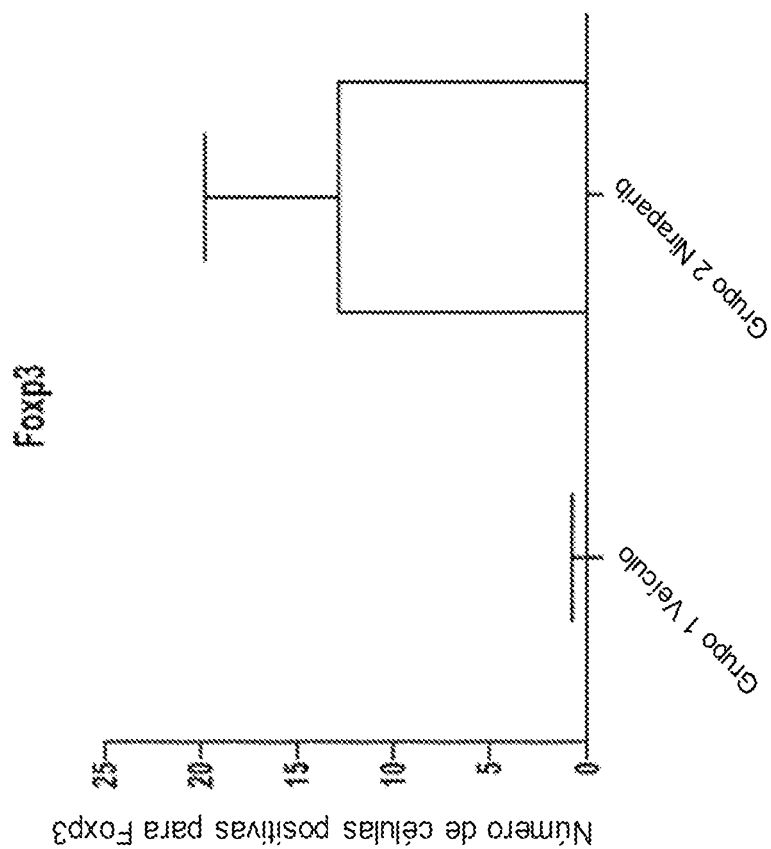


FIG. 3B

Niraparib



Veículo

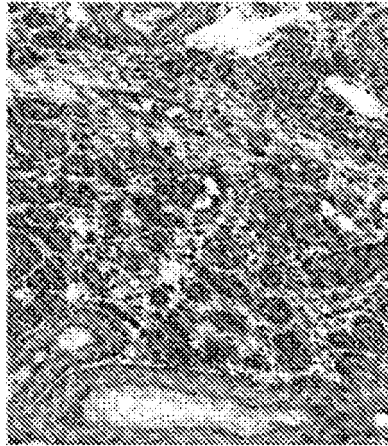


FIG. 4A

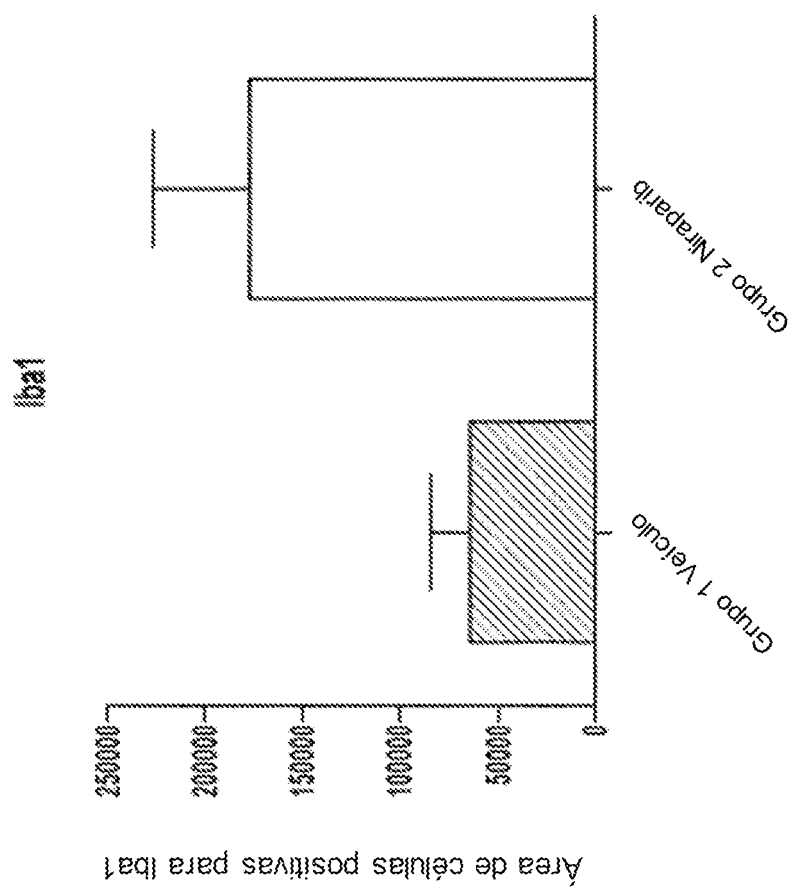


FIG. 4B

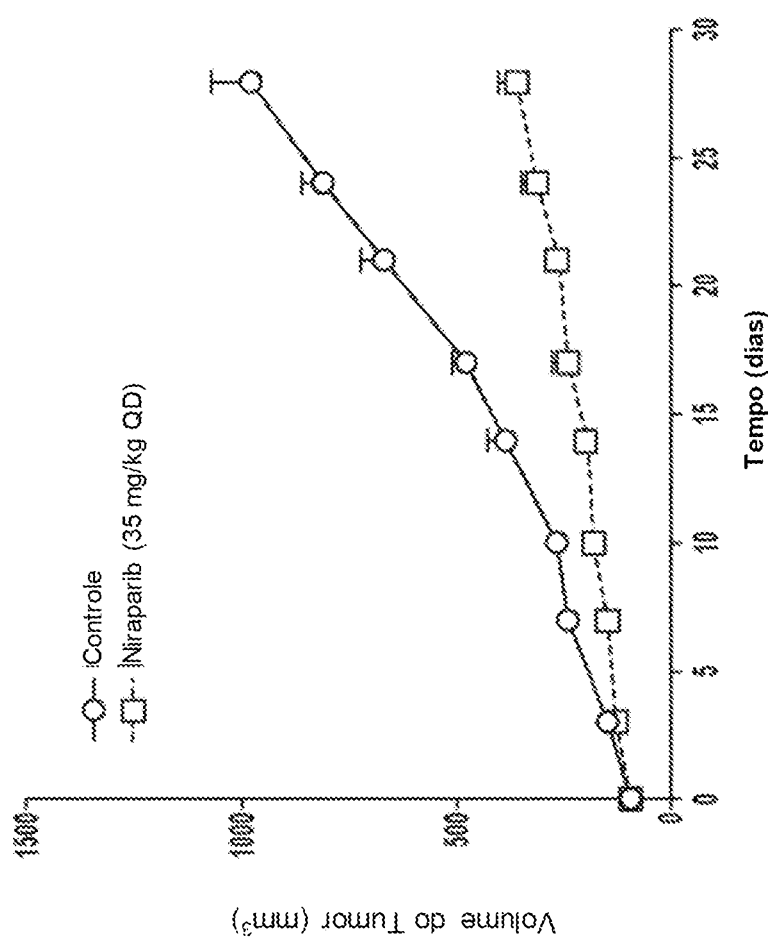


FIG. 5A

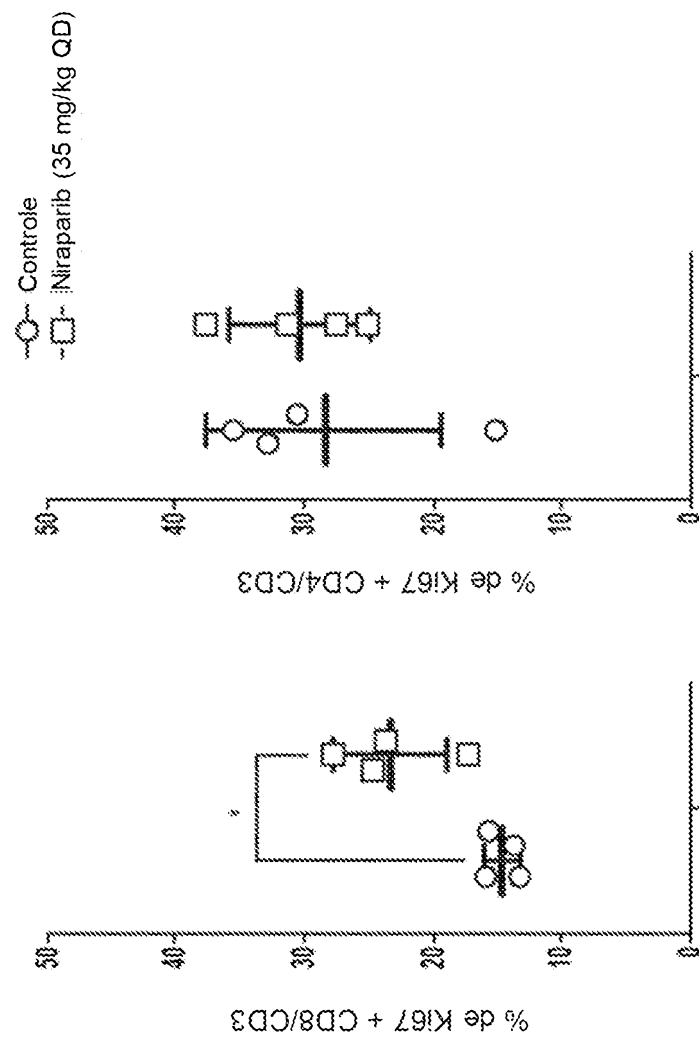


FIG. 5B

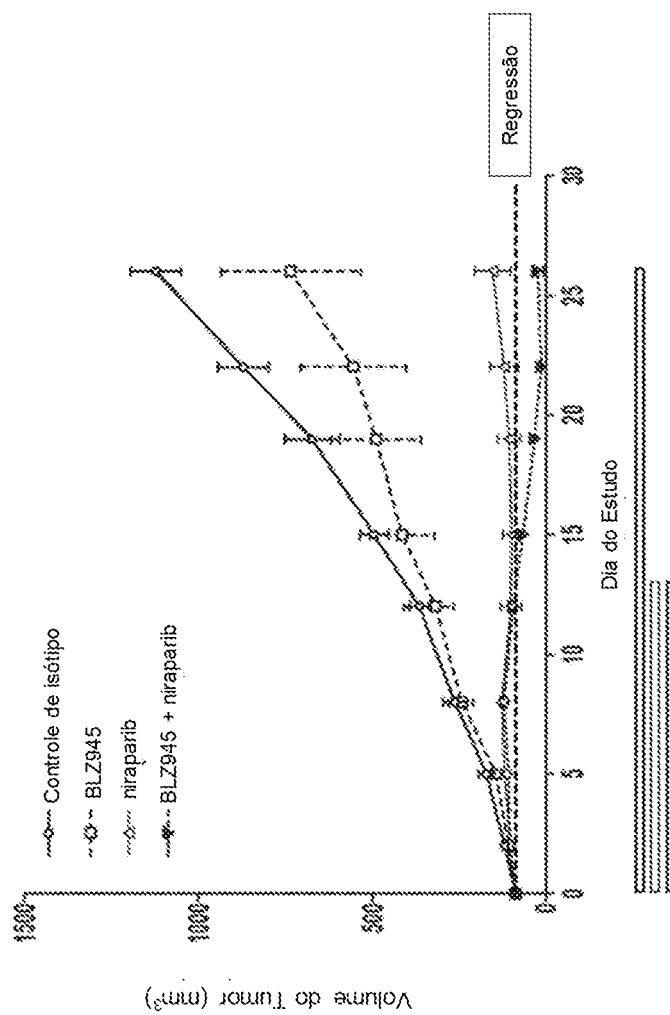


FIG. 6A

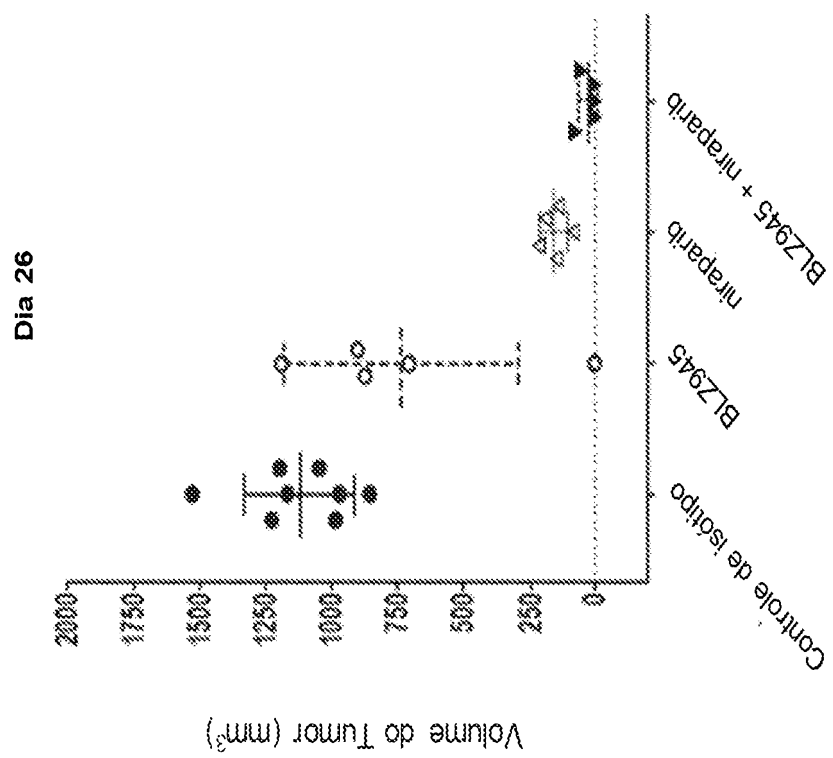


FIG. 6B

RESUMO

"TERAPIAS DE COMBINAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER".

A presente invenção proporciona métodos de tratamento para o(s) câncer(es) por meio de terapia de combinação com um agente que inibe a sinalização da poli [ADP-ribose] polimerase (PARP) e um agente que regula a atividade dentro do microambiente tumoral.