



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111465411 A

(43)申请公布日 2020.07.28

(21)申请号 201880080350.X

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22)申请日 2018.10.23

11105

(30)优先权数据

62/576,404 2017.10.24 US

代理人 涂滔

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

A61K 45/06(2006.01)

2020.06.12

A61K 39/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 39/395(2006.01)

PCT/US2018/057039 2018.10.23

A61P 35/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/083962 EN 2019.05.02

(71)申请人 恩科佩普股份有限公司

权利要求书3页 说明书33页

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 D.彼得金 M.A.科恩

(54)发明名称

用于治疗乳腺癌的肽疫苗和派姆单抗

(57)摘要

本公开的特征尤其在于包含派姆单抗(pembrolizumab)和一种或多种免疫原性XBP1衍生肽、CD138衍生肽和CS1衍生肽的组合疗法。本文中的疗法可以用于例如在患有癌症的受试者中诱导免疫应答，以及治疗癌症如乳腺癌，例如三阴性乳腺癌。

1. 治疗乳腺癌例如三阴性乳腺癌的方法,其包括对受试者施用:

(i) 派姆单抗(pembrolizumab); 和

(ii) 以下的一种或多种:本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽;

其中所述受试者患有乳腺癌,或有发展乳腺癌的风险,例如三阴性乳腺癌。

2. 派姆单抗,其与以下组合:

以下的一种或多种:本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽;

用于治疗乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。

3. 用于在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括对受试者递送:

(i) 派姆单抗; 和

(ii) 以下的一种或多种:本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽。

4. 派姆单抗,其与以下组合:

以下的一种或多种:本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽;

用于在受试者中诱导免疫应答。

5. 权利要求1-4中任一项的方法或使用的组合物,其中所述非剪接的XBP1肽的长度为35个氨基酸或更少,并且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

6. 权利要求1-4中任一项的方法或使用的组合物,其中所述剪接的XBP1肽的长度为35个氨基酸或更少,并且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

7. 权利要求1-4中任一项的方法或使用的组合物,其中所述CD138肽的长度为35个氨基酸或更少,并且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

8. 权利要求1-4中任一项的方法或使用的组合物,其中所述CS-1肽的长度为35个氨基酸或更少,并且包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

9. 权利要求1-4中任一项的方法或使用的组合物,其中所述非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成。

10. 权利要求1-4中任一项的方法或使用的组合物,其中所述剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成。

11. 权利要求1-4中任一项的方法或使用的组合物,其中所述CD138肽由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成。

12. 权利要求1-4中任一项的方法或使用的组合物,其中所述CS-1肽由SEQ ID NO:4的氨基酸序列组成。

13. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物,其中所述方法包括施用,或所述使用的组合物包含:

(a) 本文所述的非剪接的XBP1肽,

(b) 本文所述的剪接的XBP1肽,和

(c) 本文所述的CD138肽。

14. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物,其中所述方法包括施用,或所述使

用的组合物包含：

- (a) 非剪接的XBP1肽，其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列，
- (b) 剪接的XBP1肽，其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列，和
- (c) CD138肽，其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

15. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物，其中所述方法包括施用，或所述使用的组合物包含：

- (a) 非剪接的XBP1肽，其由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成，
- (b) 剪接的XBP1肽，其由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成，和
- (c) CD138肽，其由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成。

16. 权利要求13-15中任一项的方法或使用的组合物，其中所述方法包括施用，或所述使用的组合物进一步包含：(d) 本文所述的CS-1肽。

17. 权利要求13-15中任一项的方法或使用的组合物，其中所述方法包括施用，或所述使用的组合物进一步包含：(d) CS-1肽，其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

18. 权利要求13-15中任一项的方法或使用的组合物，其中所述方法包括施用，或所述使用的组合物进一步包含：(d) CS-1肽，其由SEQ ID NO:4的氨基酸序列组成。

19. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物，其中所述方法进一步包括施用，或所述使用的组合物进一步包含与一种或多种免疫刺激剂的组合。

20. 权利要求19的方法或使用的组合物，其中所述免疫刺激剂选自包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂(例如聚IC-LC, 例如hiltonol)；包含水油乳液的佐剂(例如montanide)；和包含蛋白质的佐剂(例如, 细胞因子、GCSF或GM-CSF)。

21. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物，其中所述方法包括施用，或所述使用的组合物进一步包含另外的治疗，例如一种或多种化学治疗剂，一种或多种形式的电离辐射，一种或多种免疫治疗剂(例如, 癌症疫苗、免疫检查点抑制剂)，一种或多种免疫检查点抑制剂，例如抑制免疫检查点分子的抗体(例如抗CTLA4抗体，例如伊匹单抗(ipilimumab)或tremelimumab、PD-1抗体或PDL-1抗体)，或佐剂，例如小分子佐剂(例如沙利度胺(thalidomide)或沙利度胺衍生物，例如来那度胺(lenalidomide))。

22. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物，其中所述方法包括施用聚IC-LC，或所述使用的组合物进一步包含聚IC-LC。

23. 权利要求1或2的方法或使用的组合物，其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

24. 权利要求3或4的方法或使用的组合物，其中所述受试者患有癌症，或有发展癌症的风险，或疑似患有癌症，例如乳腺癌，例如三阴性乳腺癌。

25. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物，其中所述乳腺癌是转移性乳腺癌，例如转移性三阴性乳腺癌。

26. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物，其中所述受试者具有或被鉴定为具有表达XBP1、CD138或CS1或其任何组合的一种或多种癌细胞。

27. 前述权利要求中任一项的方法，其进一步包括在将所述组合物递送至所述受试者之后，确定所述受试者中是否发生免疫应答。

28. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述受试者是人。

29. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者从乳腺癌例如三阴性乳腺癌中缓解。

30. 前述权利要求中任一项的方法,其中(i)和(ii)分开或一起施用。

31. 前述权利要求中任一项的方法,其中(i)在(ii)之前、同时或之后施用。

32. 前述权利要求中任一项使用的组合物,其中将(i)和(ii)配制为分开或一起使用。

33. 前述权利要求中任一项使用的组合物,其中(i)配制用于在(ii)之前、同时或之后施用。

34. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物,其中所述派姆单抗以200mg的剂量施用。

35. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物,其中所述派姆单抗每3周施用。

36. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物,其中所述一种或多种肽以下剂量施用:0.8mg总肽,例如以0.2mg的所述非剪接的XBP1肽、0.2mg的所述剪接的XBP1肽、0.2mg的所述CD138肽和0.2mg的所述CS-1肽。

37. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物,其中所述一种或多种肽以下剂量施用:0.6mg总肽,例如以0.2mg的所述非剪接的XBP1肽、0.2mg的所述剪接的XBP1肽和0.2mg的所述CD138肽。

38. 前述权利要求中任一项的方法或使用的组合物,其中所述一种或多种肽每周施用一次,例如持续至少1、2、3、4、5或6周。

用于治疗乳腺癌的肽疫苗和派姆单抗

[0001] 本申请要求于2017年10月24日提交的美国系列号:62/576,404的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0002] 背景

[0003] 已开发了用于预防传染病的若干类型的疫苗,包括减毒的微生物、重组蛋白和DNA疫苗。最近,已进行了关于开发疫苗免疫疗法以治疗癌症患者的研究。

[0004] 发明概述

[0005] 本公开涉及组合疗法,例如一种或多种免疫原性肽和派姆单抗(pembrolizumab)。在实施方案中,免疫原性肽结合MHC 1类分子,如HLA-A分子。来自X-Box蛋白1(XBP1)、CD138和CD2亚组1(CS1)的肽具有免疫原性,并且可用于例如诱导针对各种癌细胞的免疫应答。

[0006] 从以下的描述中将明显的是,本文的组合疗法可以用于多种应用,如用于在患者中诱导免疫应答的方法、用于激活T细胞(例如,包括效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞)的方法以及用于治疗癌症(例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌)的方法。

[0007] 在一些方面,本公开提供了治疗乳腺癌例如三阴性乳腺癌的方法,其包括对受试者施用:

[0008] (i) 派姆单抗;和

[0009] (ii) 以下的一种或多种:本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽;

[0010] 其中受试者患有癌症,或有发展癌症的风险,例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。

[0011] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:

[0012] 以下的一种或多种:本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽;

[0013] 用于治疗癌症,例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。

[0014] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:

[0015] (a) 非剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成的非剪接的XBP1肽,

[0016] (b) 剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成的剪接的XBP1肽,和

[0017] (c) CD138肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成的CD138肽;

[0018] 用于治疗癌症,例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。

[0019] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:

[0020] (a) 非剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成的非剪接的XBP1肽,

[0021] (b) 剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成的剪接的XBP1肽,

[0022] (c) CD138肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列,例如

由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成的CD138肽,和

[0023] (d) CS-1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:4的氨基酸序列组成的CS-1肽;

[0024] 用于治疗癌症,例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。

[0025] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:

[0026] (a) 非剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成,

[0027] (b) 剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成,和

[0028] (c) CD138肽,其由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成;

[0029] 用于治疗癌症,例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。

[0030] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:

[0031] (a) 非剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成,

[0032] (b) 剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成,

[0033] (c) CD138肽,其由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成,和

[0034] (d) CS-1肽,其由SEQ ID NO:4的氨基酸序列组成;

[0035] 用于治疗癌症,例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。

[0036] 在一些方面,本公开提供了用于在受试者中诱导免疫应答的方法,该方法包括对受试者递送:

[0037] (i) 派姆单抗;和

[0038] (ii) 以下的一种或多种:本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽。

[0039] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:

[0040] 以下的一种或多种:本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽;

[0041] 用于在受试者(例如患有乳腺癌例如三阴性乳腺癌的受试者)中诱导免疫应答。

[0042] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:

[0043] (a) 非剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成的非剪接的XBP1肽,

[0044] (b) 剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成的剪接的XBP1肽,和

[0045] (c) CD138肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成的CD138肽;

[0046] 用于在患有乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)的受试者中诱导免疫应答。

[0047] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:

[0048] (a) 非剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成的非剪接的XBP1肽,

[0049] (b) 剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成的剪接的XBP1肽,

[0050] (c) CD138肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成的CD138肽,和

- [0051] (d) CS-1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:4的氨基酸序列组成的CS-1肽;
- [0052] 用于在患有乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)的受试者中诱导免疫应答。
- [0053] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:
- [0054] (a) 非剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成,
- [0055] (b) 剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成,和
- [0056] (c) CD138肽,其由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成;
- [0057] 用于在患有乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)的受试者中诱导免疫应答。
- [0058] 在一些方面,本公开提供了派姆单抗,其与以下组合:
- [0059] (a) 非剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成,
- [0060] (b) 剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成,
- [0061] (c) CD138肽,其由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成,和
- [0062] (d) CS-1肽,其由SEQ ID NO:4的氨基酸序列组成;
- [0063] 用于在患有乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)的受试者中诱导免疫应答。
- [0064] 在一些方面,本公开提供了治疗乳腺癌例如三阴性乳腺癌的方法,其包括对受试者施用:
- [0065] (i) 派姆单抗;和
- [0066] (ii) :
- [0067] (a) 非剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成的非剪接的XBP1肽,
- [0068] (b) 剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成的剪接的XBP1肽,和
- [0069] (c) CD138肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列,例如由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成的CD138肽。
- [0070] 在一些方面,本公开提供了治疗乳腺癌例如三阴性乳腺癌的方法,其包括对受试者施用:
- [0071] (i) 派姆单抗;和
- [0072] (ii) :
- [0073] (a) 非剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成,
- [0074] (b) 剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成,和
- [0075] (c) CD138肽,其由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成;
- [0076] 以上任何方面都可以涉及以下实施方案的一个或多个:
- [0077] 在一些实施方案中,非剪接的XBP1肽的长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在一些实施方案中,剪接的XBP1肽的长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。在一些实施方案中,CD138肽的长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中,CS-1肽的长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。
- [0078] 在一些实施方案中,非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,CD138肽由

SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,CS-1肽由SEQ ID NO:4的氨基酸序列组成。

[0079] 在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物包含:(a)本文所述的非剪接的XBP1肽,(b)本文所述的剪接的XBP1肽,和(c)本文所述的CD138肽。在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物包含:(a)非剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,(b)剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,和(c)CD138肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物包含:(a)非剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成,(b)剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成,和(c)CD138肽,其由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物进一步包含:(d)本文所述的CS-1肽。在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物进一步包含:(d)CS-1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物进一步包含:(d)CS-1肽,其由SEQ ID NO:4的氨基酸序列组成。

[0080] 在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物进一步包含一种或多种免疫刺激剂。在一些实施方案中,免疫刺激剂选自包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂(例如聚IC-LC,例如hiltonol);包含水油乳液的佐剂(例如montanide);包含蛋白质的佐剂(例如,细胞因子、GCSF或GM-CSF)。在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物进一步包含另外的治疗,例如一种或多种化学治疗剂,一种或多种形式的电离辐射,一种或多种免疫治疗剂(例如,癌症疫苗、免疫检查点抑制剂),一种或多种免疫检查点抑制剂,例如抑制免疫检查点分子的抗体(例如抗CTLA4抗体,例如伊匹单抗(ipilimumab)或tremelimumab、PD-1抗体或PDL-1抗体),或佐剂,例如小分子佐剂(例如沙利度胺(thalidomide)或沙利度胺衍生物,例如来那度胺(lenalidomide))。在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物进一步包含来那度胺。在一些实施方案中,方法包括施用,或使用的组合物进一步包含聚IC-LC。

[0081] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。在一些实施方案中,受试者患有乳腺癌,或有发展乳腺癌的风险,或疑似患有乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。在一些实施方案中,受试者具有或被鉴定为具有表达XBP1、CD138或CS1或其任何组合的一种或多种癌细胞。在一些实施方案中,方法进一步包括在将组合物递送至受试者之后,确定受试者中是否发生免疫应答。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者从乳腺癌例如三阴性乳腺癌中缓解。

[0082] 在一些实施方案中,(i)的派姆单抗和(ii)的肽分开或一起施用。在一些实施方案中,(i)在(ii)之前、同时或之后施用。在一些实施方案中,将(i)和(ii)配制为分开或一起使用。在一些实施方案中,(i)配制用于在(ii)之前、同时或之后施用。

[0083] 在一些实施方案中,派姆单抗以200mg的剂量施用。在一些实施方案中,派姆单抗每三周施用一次。

[0084] 在一些实施方案中,一种或多种肽以0.8mg总肽的剂量施用,例如以0.2mg的非剪接的XBP1肽、0.2mg的剪接的XBP1肽、0.2mg的CD138肽和0.2mg的CS-1肽。在一些实施方案中,一种或多种肽以0.4-1.2mg总肽的剂量施用,例如以0.1-0.3mg的非剪接的XBP1肽、0.1-

0.3mg的剪接的XBP1肽、0.1-0.3mg的CD138肽和0.1-0.3mg的CS-1肽。在一些实施方案中，一种或多种肽以0.8-1.2mg总肽的剂量施用，例如以0.2-0.3mg的非剪接的XBP1肽、0.2-0.3mg的剪接的XBP1肽、0.2-0.3mg的CD138肽和0.2-0.3mg的CS-1肽。在一些实施方案中，一种或多种肽以0.4-1.6mg总肽的剂量施用，例如以0.1-0.4mg的非剪接的XBP1肽、0.1-0.4mg的剪接的XBP1肽、0.1-0.4mg的CD138肽和0.1-0.4mg的CS-1肽。在一些实施方案中，一种或多种肽以0.8-1.6mg总肽的剂量施用，例如以0.2-0.4mg的非剪接的XBP1肽、0.2-0.4mg的剪接的XBP1肽、0.2-0.4mg的CD138肽和0.2-0.4mg的CS-1肽。

[0085] 在一些实施方案中，一种或多种肽以0.6mg总肽的剂量施用，例如以0.2mg的非剪接的XBP1肽、0.2mg的剪接的XBP1肽和0.2mg的CD138肽。在一些实施方案中，一种或多种肽以0.3-0.9mg总肽的剂量施用，例如以0.1-0.3mg的非剪接的XBP1肽、0.1-0.3mg的剪接的XBP1肽和0.1-0.3mg的CD138肽。在一些实施方案中，一种或多种肽以0.6-0.9mg总肽的剂量施用，例如以0.2-0.3mg的非剪接的XBP1肽、0.2-0.3mg的剪接的XBP1肽和0.2-0.3mg的CD138肽。在一些实施方案中，一种或多种肽以0.3-1.2mg总肽的剂量施用，例如以0.1-0.4mg的非剪接的XBP1肽、0.1-0.4mg的剪接的XBP1肽和0.1-0.4mg的CD138肽。在一些实施方案中，一种或多种肽以0.6-1.2mg总肽，例如以0.2-0.4mg的非剪接的XBP1肽、0.2-0.4mg的剪接的XBP1肽和0.2-0.4mg的CD138肽。

[0086] 在实施方案中，肽作为第一剂量和一个或多个另外的剂量施用。在实施方案中，一种或多种肽每两周施用一次，例如持续至少1、2、3、4、5、6、8、10或12周。在实施方案中，一种或多种肽每周施用一次。在实施方案中，一种或多种肽每1、2、3或4周施用一次，例如持续至少1、2、3、4、5、6、8、10或12周。在实施方案中，一种或多种肽在12、18、24、30或36个月的过程内，例如在18-24个月的过程内施用两次或更多次。在实施方案中，在第一剂量后的约9-12、12-18、18-24、24-30或30-36个月施用另外的剂量。在实施方案中，对受试者施用一种或多种肽至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次，例如至少4或6次。

[0087] 在某些方面，本公开还提供了组合物，其包含：

[0088] (i) 派姆单抗；和

[0089] (ii) 以下的一种或多种：本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽。

[0090] 在某些方面，本公开还提供了试剂盒，其包含：

[0091] (i) 派姆单抗；和

[0092] (ii) 以下的一种或多种：本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和本文所述的CS-1肽。

[0093] 在实施方案中，(i) 和 (ii) 得以混合，而在实施方案中，(i) 和 (ii) 是分开的，例如在分开的容器中。

[0094] 在实施方案中，本文的肽包括XBP1肽、CD138肽和CS-1肽的一种或多种，其具有对多种MHC分子（例如HLA-A分子如HLA-A2）的亲和力，多种MHC分子（例如HLA-A2）的肽结合槽内增高的稳定性，以及在MHC分子例如HLA-A2的背景下，当在细胞（例如癌细胞）的表面上表达时诱导T细胞（包括例如，效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞）的活化和增殖的能力。

[0095] 从本文的描述中将明显的是，本文的组合疗法可以用于多种应用，如用于在患有癌症的患者中诱导免疫应答的方法、用于在患有癌症的患者中激活T细胞（例如，效应记忆T

细胞和/或中央记忆T细胞)的方法、用于在患有癌症的患者中产生抗体的方法以及用于治疗癌症(例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌)的方法。在一些实施方案中,免疫应答的诱导包括诱导受试者产生针对一种或多种肽的抗体。

[0096] 在一些实施方案中,组合疗法包含分离的肽,所述分离的肽包含与SEQ ID N0:1-4的任一个至少66(例如,至少66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)%相同的氨基酸序列。肽可以结合主要组织相容性复合体(MHC)分子如MHC I类或II类分子。在一个实施方案中,肽的长度为9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20,多达25、30或35个氨基酸,并包含SEQ ID N0:1-4的任一个的氨基酸序列或与SEQ ID N0:1-4的任一个至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,肽的长度为9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20,多达25、30或35个氨基酸,并包含SEQ ID N0:1-4的任一个的氨基酸序列。在一个实施方案中,肽的长度为9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20,多达25、30或35个氨基酸,且肽包含具有三个、两个或一个取代的SEQ ID N0:1-4的任一个的氨基酸序列的氨基酸序列。取代可以是保守的或非保守的。

[0097] 在一个实施方案中,肽由与SEQ ID N0:1-4的任一个至少66(例如,至少66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)%相同的氨基酸序列组成。在一个实施方案,肽由具有三个、两个或一个取代的SEQ ID N0:1-4的任一个的氨基酸序列组成。在一个实施方案中,肽由SEQ ID N0:1-4的任一个的氨基酸序列组成。

[0098] 在一些实施方案中,与主要组织相容性复合体(MHC)分子缔合的本文所述的任何分离的肽可以由T细胞上的抗原特异性T细胞受体识别。

[0099] 在一些实施方案中,组合疗法包含融合蛋白,其包含由本文所述的肽(例如本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和/或本文所述的CS-1肽)组成的第一氨基酸序列;和与第一氨基酸序列异源的第二氨基酸序列。

[0100] 在一些实施方案中,第二氨基酸序列可以包含,或可以是,靶向多肽、免疫刺激分子、免疫球蛋白或其抗原结合片段、免疫球蛋白分子的Fc受体结合区,或载体多肽。靶向多肽可以是例如将分离的肽靶向到抗原呈递细胞(例如,树突细胞、巨噬细胞、单核细胞或B细胞)的多肽。免疫刺激分子可以是例如细胞因子或T辅助表位。免疫球蛋白可以是例如单链Fv免疫球蛋白片段或整个免疫球蛋白分子。载体多肽可以包含,或可以是,KLH(匙孔血蓝蛋白)多肽,或白蛋白多肽。

[0101] 在一些实施方案中,本文所述的任何分离的肽可以含有接头序列。接头序列可以直接或间接地将第一氨基酸序列与第二氨基酸序列连接。接头序列可以包含一个或多个氨基酸,或由之组成,例如,至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸。在一个实施方案中,接头可以包含至少一个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个或更多个)蛋白酶切割位点,或由之组成。

[0102] 在一些实施方案中,第二氨基酸序列可以在第一氨基酸序列的氨基端或羧基端。

[0103] 在一些实施方案中,本文所述的任何分离的肽或融合蛋白可以是可检测标记的。可检测标记可以选自下组:发光标记、荧光标记、放射性标记和酶标记。

[0104] 在一些实施方案中,组合疗法包含(例如,本文的药物组合物包含,或本文治疗的

方法包括施用)至少两种肽,例如,本文所述的肽的2、3、4或更多种。

[0105] 在一个实施方案中,组合疗法包含至少两种肽。例如,组合疗法包含非剪接的XBP1肽和剪接的XBP1肽;组合疗法包含非剪接的XBP1肽和CD138肽;组合疗法包含非剪接的XBP1肽和CS-1肽;组合疗法包含剪接的XBP1肽和CD138肽;组合疗法包含剪接的XBP1肽和CS-1肽;组合疗法包含CD138肽和CS-1肽。

[0106] 在一个实施方案中,组合疗法包含至少三种肽。例如,组合疗法包含非剪接的XBP1肽、剪接的XBP1肽和CD138肽;组合疗法包含非剪接的XBP1肽、剪接的XBP1肽和CS-1肽;组合疗法包含非剪接的XBP1肽、CD138肽和CS-1肽;组合疗法包含剪接的XBP1肽、CD138肽和CS-1肽。在一个实施方案中,组合疗法包含至少三种肽,例如,非剪接的XBP1肽、剪接的XBP1肽和CD138肽。

[0107] 在一个实施方案中,组合疗法包含四种肽,例如,组合疗法包含非剪接的XBP1肽、剪接的XBP1肽、CD138肽和CS-1肽。

[0108] 在一个实施方案中,组合疗法包含非剪接的XBP1肽,其长度为9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20,多达25、30或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在一个实施方案中,组合疗法包含剪接的XBP1肽,其长度为9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20,多达25、30或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。在一个实施方案中,组合疗法包含CD138肽,其长度为9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20,多达25、30或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一个实施方案中,组合疗法包含CS-1肽,其长度为9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20,多达25、30或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

[0109] 在一个实施方案中,组合疗法包含四种肽,并且四种肽是:包含(或由之组成)SEQ ID NO:1的氨基酸序列的肽,包含(或由之组成)SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽,包含(或由之组成)SEQ ID NO:3的氨基酸序列的肽,以及包含(或由之组成)SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽。

[0110] 组合疗法还可以包括,例如,一个或多个另外的药剂,例如,一个或多个治疗剂、诊断剂或预防剂,或免疫刺激或调节剂。免疫刺激剂包括,但不限于,例如T辅助表位、改变的肽配体、佐剂,或本文所述的任何其他免疫刺激剂。T辅助表位可以是,例如,PADRE序列或通用破伤风类毒素T辅助(TT Th)表位。佐剂可以选自下组:弗氏完全佐剂,弗氏不完全佐剂,明矾,Toll受体的配体,皂苷(例如QS21),RIBI,霍乱毒素(CT),大肠杆菌不耐热毒素(LT),突变体CT(MCT),突变体大肠杆菌不耐热毒素(MLT),包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂(例如聚IC-LC,例如hiltonol),包含水油乳液的佐剂(例如montanide)和包含蛋白质的佐剂(例如,细胞因子、补体、GCSF或GM-CSF)。在一个实施方案中,免疫刺激剂是包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂,例如聚IC-LC,例如hiltonol。在一个实施方案中,佐剂是水油乳液,例如montanide。在一个实施方案中,佐剂是蛋白质,例如,细胞因子、补体、GCSF或GM-CSF。在一个实施方案中,另外的药剂可以是蛋白质,例如抗体。在一个实施方案中,另外的药剂是免疫检查点抑制剂。例如,抑制免疫检查点分子的抗体可以是抗CTLA4抗体,例如伊匹单抗或tremelimumab,或抗PD-1抗体或抗PDL-1抗体。在一个实施方案中,另外的药剂可以是小分子佐剂,例如沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如来那度胺。

[0111] 组合疗法还可包括除以上公开的肽之外的免疫原性肽,例如,来自WT1的免疫原性肽或其衍生物。示例性的WT1肽描述于美国专利号7,598,221中,其内容通过引用并入本文。在一个实施方案中,组合疗法包含来自WT1的一种或多种免疫原性肽或其衍生物,例如,选自以下的一种或多种:WT1 1类表位;包含(或由之组成)RMFPNAPYL (WT1 126-134)的肽;包含(或由之组成)YMFPNAPYL的肽;包含(或由之组成)RSDELVRHHNMHQRNMTKL (WT1 427-445)的肽;包含(或由之组成)PGCNKRYFKLQLQMHSRKHTG (WT1 331-352)的肽;包含(或由之组成)SGQARMFPNAPYLPSCLES (WT1122-140)的肽;和包含(或由之组成)SGQAYMFPNAPYLPSCLES的肽。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。

[0112] 在一个实施方案中,本文所述的组合物用于治疗患有癌症或有患有癌症的风险的受试者,例如本文所述的乳腺癌,例如三阴性乳腺癌。

[0113] 在一些实施方案中,本文所述的试剂盒包含用于对患有癌症(例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌)的受试者施用肽的说明书。

[0114] 在一些实施方案中,试剂盒还可以包括,例如,一种或多种药学上可接受的载体、一种或多种免疫刺激剂或调节剂,或一种或多种治疗剂、诊断剂或预防剂。在一个实施方案中,免疫刺激剂是本文所述的免疫刺激剂。一种或多种免疫刺激剂可以选自下组:T辅助表位、改变的肽配体和佐剂。在一个实施方案中,免疫刺激剂是包含羧甲基纤维素、聚肌胞昔酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂(例如聚IC-LC,例如hiltonol);包含水油乳液的佐剂(例如montanide);包含蛋白质的佐剂(例如,细胞因子、补体、GCSF或GM-CSF)。在一个实施方案中,另外的药剂可以是蛋白质,例如抗体。在一个实施方案中,另外的药剂是免疫检查点抑制剂。例如,抑制免疫检查点分子的抗体可以是抗CTLA4抗体,例如伊匹单抗或tremelimumab,或抗PD-1抗体或抗PDL-1抗体。在一个实施方案中,另外的药剂可以是小分子佐剂,例如沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如来那度胺。在一个实施方案中,试剂盒进一步包含用于将免疫刺激剂和/或免疫调节剂与本文所述的一种或多种肽或本文所述的组合物组合施用的说明书。

[0115] 在一个实施方案中,试剂盒进一步包含另外的免疫原性肽,例如,来自WT1的免疫原性肽或其衍生物,例如,本文所述的免疫原性的WT1肽。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。在一个实施方案中,试剂盒进一步包含用于将另外的免疫原性肽(例如,WT1肽)与本文所述的一种或多种肽或本文所述的组合物组合施用的说明书。

[0116] 本文所述的用于在受试者中诱导免疫应答的方法可以包括对受试者递送(例如施用)一种或多种本文所述的任何分离的肽和/或本文所述的组合物的步骤。在一个实施方案中,对受试者施用至少两种,例如,2、3或4种来自SEQ ID NO:1-4的肽。例如,可以对受试者施用非剪接的XBP1肽、剪接的XBP1肽、CD138肽、CS-1肽的两种或更多种,及其组合。

[0117] 在对受试者递送一种或多种肽或组合物之后,方法还可以包括确定受试者中是否发生免疫应答的步骤。可以将一种或多种肽作为药物组合物递送至受试者,例如,本文所述的药物组合物。受试者可以是,例如哺乳动物(例如人)或本文所述的任何其他受试者。受试

者可以患有癌症、疑似患有癌症，有发展癌症的风险，或从癌症缓解，例如乳腺癌，例如三阴性乳腺癌。

[0118] 在一些实施方案中，方法可以包括确定癌细胞（或多种癌细胞）是否表达XBP1、CD138或CS-1的一种或多种。

[0119] 在一些实施方案中，方法可以进一步包括对受试者施用一种或多种另外的治疗，例如，化疗剂、电离辐射、外科手术或一种或多种另外的免疫治疗剂。一种或多种形式的电离辐射可以是，例如，gamma-辐照、X-辐照或beta-辐照。一种或多种化疗剂可以是本文所述的化疗剂，例如，选自下组的化疗剂：基于铂的药剂、紫杉烷、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢物、烷化剂、蛋白酶抑制剂、HDAC抑制剂和长春花生物碱。示例性化疗剂包括，但不限于：顺铂、卡铂、甲基苄肼（procarbazine）、氮芥（mechlorethamine）、环磷酰胺、喜树碱、阿霉素、异环磷酰胺、美法仑（melphalan）、苯丁酸氮芥、白消安（bisulfan）、亚硝基脲（nitrosurea）、放线菌素D、柔红霉素、多柔比星、博来霉素（bleomycin）、普卡霉素（plicomycin）、丝裂霉素（mitomycin）、依托泊苷、verampil、鬼臼毒素、紫杉醇、反式铂（transplatinum）、5-氟尿嘧啶、长春新碱、长春碱、甲氨蝶呤和上述任何的类似物。方法还可以包括对受试者施用一种或多种免疫刺激剂，例如，本文所述的一种或多种免疫刺激剂。

[0120] 在一个实施方案中，方法进一步包括与本文所述的一种或多种肽组合施用另外的免疫原性肽，例如，来自WT1的免疫原性肽或其衍生物，例如，本文所述的免疫原性的WT1。其他免疫原性肽包括，但不限于，来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽；和来自AIM2的免疫原性肽。

[0121] 在一些实施方案中，递送包括对受试者施用一种或多种肽或本文所述的肽（例如，包含SEQ ID NO:1-4的任一个的一种或多种肽）。在一些实施方案中，递送包括对受试者施用一种或多种核酸，其每一种包含编码一种或多种肽的核苷酸序列，所述核苷酸序列与表达控制序列可操作地连接。核酸可以在用核酸转染并表达一种或多种肽的重组细胞中。重组细胞可以是通过转染从受试者获得的细胞来制备的转染细胞，或转染细胞的后代。重组细胞可以是抗原呈递细胞，例如但不限于，树突细胞、巨噬细胞、单核细胞或B细胞。

[0122] 在以上描述的任何方法的一些实施方案中，递送包括：使一种或多种肽与细胞接触；和在使一种或多种肽与细胞接触之后，将细胞递送至受试者。细胞可以是，例如，抗原呈递细胞，如任何本文所述的那些。细胞可以是，例如，从受试者获得的细胞，或细胞的后代。在一些实施方案中，细胞可以是从与该受试者相同物种的另一个受试者获得的细胞，或细胞的后代。另一个受试者可以表达与该受试者共同的至少一种MHC分子。至少一种MHC分子可以是，例如，MHC I类分子如HLA-A2分子。

[0123] 在一个实施方案中，方法进一步包括对受试者施用另外的药剂，例如，施用化疗剂和/或免疫刺激剂和/或免疫调节剂。在一个实施方案中，另外的药剂是免疫刺激剂，例如，本文所述的免疫刺激剂。在一个实施方案中，免疫刺激剂是包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂（例如聚IC-LC，例如hiltonol）；包含水油乳液的佐剂（例如montanide）；包含蛋白质的佐剂（例如，细胞因子、补体、GCSF或GM-CSF）。在一个实施方案中，另外的药剂可以是蛋白质，例如抗体。在一个实施方案中，另外的药剂是免疫检查点抑制剂。例如，抑制免疫检查点分子的抗体可以是抗CTLA4抗体，例如伊匹单抗或

tremelimumab,或抗PD-1抗体或抗PDL-1抗体。在一个实施方案中,另外的药剂可以是小分子佐剂,例如沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如来那度胺。在一个实施方案中,方法包括与一种或多种肽组合施用另外的免疫原性肽,例如,来自WT1的免疫原性肽或其衍生物,例如,本文所述的WT1肽。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。

[0124] 在一个实施方案中,方法进一步包括一个或多个另外剂量的本文所述的肽或组合物。在一个实施方案中,在先前的剂量之后约14天对受试者施用一种或多种另外的剂量,例如,每隔一周对受试者施用2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个剂量的本文所述的肽或组合物。在一个实施方案中,在先前的剂量之后约7天对受试者施用一种或多种另外的剂量,例如,每周一次对受试者施用2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个剂量的本文所述的肽或组合物。

[0125] 在一些实施方案中,本文的方法包括为有此需要的哺乳动物选择治疗的步骤。方法可以包括以下步骤:确定哺乳动物中的一种或多种癌细胞是否表达XBP1;和若一种或多种癌细胞表达XBP1,则选择本文所述的一种或多种肽、包含此类肽的融合蛋白或本文所述的组合物作为用于哺乳动物的治疗剂。方法还可以包括以下步骤:在确定癌症的一种或多种细胞表达XBP1后,对受试者递送本文所述的一种或多种肽、包含此类肽的融合蛋白,或本文所述的组合物。

[0126] 在任何以上方法的一些实施方案中,受试者或哺乳动物可以是已经接受用于癌症(例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌)的疗法,且对于所述疗法无应答的受试者或哺乳动物,例如,本文所述的组合疗法可以是第二线、第三线或第四线治疗。

[0127] 除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员之一所通常理解的相同的含义。在冲突的情况下,以包括定义的本文件为准。以下描述了各种合适的方法和材料,但与本文所述的那些相似或等同的方法和材料也可以用于本发明的实践或检验中。本文所提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献以其整体通过引用并入。本文所公开的材料、方法和实施例仅是说明性的并不意在限制。

[0128] 本发明的其他特征和优点,例如,用于在受试者中诱导免疫应答的方法将从以下的说明书和权利要求书中变得明显。

[0129] 发明详述

[0130] 肽

[0131] 本文的组合疗法包含一种或多种免疫原性的XBP1衍生肽、CD138衍生肽和CS-1衍生肽(及其药物组合物)。本文的疗法可以用于例如在患有癌症的受试者中诱导免疫应答(例如,刺激CTL应答),或刺激抗体的产生。

[0132] 以下列出了肽的详细描述以及用于制备和使用肽的示例性方法。

[0133] 本公开的特征在于包含一种或多种分离的肽的组合疗法,所述一种或多种分离的肽包含与如表1中所描绘的SEQ ID NO:1-4的任一个具有足够的一致性或与之相同的氨基酸序列。

[0134] 表1.XBP1、CD138和CS1肽的实例

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO:
------	-------	-------	------------

非剪接的XBP1	185-193	YISPWILAV	1
剪接的XBP1	368-376	YLFPQLISV	2
CD138	260-268	GLVGLIFAV	3
CS1	239-247	SLFVLGLFL	4

[0136] 粗体的残基表明从对应的野生型氨基酸序列的氨基酸改变。

[0137] 在一些实施方案中,分离的肽的长度为至少9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或35个氨基酸(例如,长度在9和35个氨基酸之间,例如,长度为9-30、9-25、9-20、9-15个氨基酸),并且包含与SEQ ID N0:1-4的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%一致性或与之相同的氨基酸序列。其他合适的肽的长度为至少9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或35个氨基酸(例如,长度在9和35个氨基酸之间,例如,长度为9-30、9-25、9-20、9-15个氨基酸),并且包含SEQ ID N0:1-4的氨基酸序列,或具有一个、两个、三个或四个取代的SEQ ID N0:1-4的氨基酸序列的氨基酸序列。取代可以是保守或非保守取代。

[0138] “非剪接的XBP1”肽包括SEQ ID N0:1的肽,且指具有来自人XBP1蛋白的非剪接形式的至少5个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人XBP1蛋白的非剪接形式具有261个氨基酸和以下序列: MVVVAAPNPADGTPKVLLSGQPASAAGAPAGQALPLMV PAQRGASPEAASGLPQARKRQRLTHLSPEEKALRRKLKNRVAATDRKKARMSELEQQVVDLEENQKLLLEN QLLREKTHGLVVENQELRQRLGMDALVAEEAEAKGNEVRPVAGSAESAALRLRAPLQQVQAQLSPLQNISPWILA VLTLQIQSLISWCWFWTWTQCSSNALPQLPAWRSSQRSTQKDPVPYQPPFLCQWGRHQPSWKPLMN (SEQ ID N0:5; Genbank登录号NP_005071),以及衍生自SEQ ID N0:5的氨基酸序列的具有不超过一个、两个、三个、四个、五个氨基酸的取代(例如,保守取代)的肽。表1中所提及的非剪接的XBP1氨基酸位置基于SEQ ID N0:5。

[0139] “剪接的XBP1”肽包括SEQ ID N0:2的肽,且指具有来自人XBP1蛋白的剪接形式(XBP1剪接蛋白)的至少5个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人XBP1蛋白的剪接形式具有376个氨基酸和以下的序列: MVVVAAPNPADGTPKVLLSGQPASAAGA PAGQALPLMVP AQRGASPEAASGLPQARKRQRLTHLSPEEKALRRKLKNRVAATDRKKARMSELEQQVVDLE EENQKLLLENQLLREKTHGLVVENQELRQRLGMDALVAEEAEAKGNEVRPVAGSAESAAGAGPVVTPEHLPMD SGGIDSSDSES DILLGILDNLDPVMFFKCPSPEPASLEELPEVYPEGPSSL PASLSLSVGTSKALEAINELIRFDH IYTKPLVLEIPSETESQANVVVKIEEAPLSPSENDHPEFIVSVKEEPVEDLVPELG ISNLLSSSHCPKPSSCLLD AYSDCGYGGSLSPFSDMSSLGVNHSWEDTFANELFPQLISV (SEQ ID N0:6; Genbank登录号NP_001073007),以及衍生自SEQ ID N0:6的氨基酸序列的具有不超过一个、两个、三个、四个、五个氨基酸的取代(例如,保守取代)的肽。表1中所提及的剪接的XBP1氨基酸位置基于SEQ ID N0:6。

[0140] “CD138”肽包括SEQ ID N0:3的肽,且指具有来自人CD138蛋白的至少5个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人CD138蛋白具有310个氨基酸和以下的序列: MRRAALWLWL CALALSLQP ALPQIVATNLP PEDQDGSGDD SDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWKDTQLL

TAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPLTAREQEATPRPRETTQLPTTHQASTTTATTAQE
PATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVV
AVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLDRKEVLLGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKDEGSYSLEEPKQANGGAY
QKPTKQEEFYA (SEQ ID NO:7; Genbank 登录号 NP_002988), 以及衍生自 SEQ ID NO:7 的氨基酸序列的具有不超过一个、两个、三个、四个、五个氨基酸的取代(例如,保守取代)的肽。表1中所提及的CD138氨基酸位置基于SEQ ID NO:7。

[0141] “CS-1”肽包括SEQ ID NO:4的肽,且指具有来自人CS-1蛋白的至少5个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人CS-1蛋白具有335个氨基酸和以下的序列:MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAAAGPVKELVGSVGGAVTFPLKSFKVKQVDSIVWTFTPLVTIQPEGGTII
VTQQRNRERVDFPDGGYSLKLSKLKNDSGIYYVGIYSSLQQPSTQEYVLHVYEHLSKPVMTMGLQSNKNGTCVT
NLTCMMEHGEEDIYTWKALGQAANESHNGSILPISWRWGESDMTFICVARNPVSRNFSSPILARKLCEGAADDPD
SSMVLLCLLVPLLLSLFVLGLFLKRERQEEYIEEKKRVDICRETPNICPHSGENTEYDTIPHTNRTILKEDP
ANTVYSTVEIPKKMENPHSLLTMDPTPRLFAYENVI (SEQ ID NO:8; Genbank 登录号 NP_067004), 以及衍生自 SEQ ID NO:8 的氨基酸序列的具有不超过一个、两个、三个、四个、五个氨基酸的取代(例如,保守取代)的肽。表1中所提及的CS-1氨基酸位置基于SEQ ID NO:8。

[0142] 肽概述

[0143] 由于相关序列出现在具有SEQ ID NO:5-8的野生型、全长的成熟的人蛋白质中,因此通常使用肽的N和C端氨基酸的残基数来指代本文所述的肽(例如,XBP1₁₁₈₋₁₂₆)。这些肽通常将与具有SEQ ID NO:5-8的野生型、全长的成熟蛋白的对应区段具有相同的序列。然而,应理解,术语“非剪接的XBP1肽”(例如,具有如下氨基酸位置的非剪接的XBP1肽:118-136、185-193、186-194、190-198、193-200或111-119)、“剪接的XBP1肽”(例如,具有如下氨基酸位置的剪接的XBP1肽:197-205、194-202、224-232、368-376)、“CD138肽”(例如,具有如下氨基酸位置的CD138肽:256-264、265-273、260-268、5-13或7-15)和“CS1肽”(例如,具有如下氨基酸位置的CS1肽:236-245、240-248、239-247、232-240或9-17)可以是除人以外的物种的XBP1非剪接的肽、XBP1剪接的肽、CD138或CS-1多肽(各自)的片段。如本领域技术人员所理解的,此类非人多肽的肽片段的N和C端氨基酸的数目不必与人类多肽的对应肽片段中的数目相同。并且,非人多肽的肽片段的长度和/或氨基酸不必与人多肽的对应肽片段中的长度和/或氨基酸相同。本领域技术人员将知晓如何建立衍生自非人的非剪接的XBP1多肽、剪接的XBP1多肽、CD138多肽和CS-1多肽的肽的N和C端氨基酸、长度和氨基酸序列。用于这样做的一个有用的方法是序列比对,以及尤其是,最大同源性序列比对。

[0144] 两个肽序列(例如,SEQ ID NO:1-4的肽和可以与肽至少66%相同的另一氨基酸序列)之间的百分比一致性可以使用多种算法和计算机程序来确定,其包括但不限于,Clustal W(The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI))、BLAST-Protein (National Center for Biotechnology Information (NCBI), United States National Institutes of Health) 和PSAlign (University of Texas A&M; Sze et al. (2006) Journal of Computational Biology 13:309-319)。

[0145] 本文所述的一些肽是不规则的(heteroclitic)。如本文所用,“不规则的”(例如,不规则的肽)指这样的肽的形式:其中已经从野生型或原始序列修饰一个或多个氨基酸以

产生比相应的野生型肽更具免疫原性的肽。例如，在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的示例性不规则的肽中，粗体氨基酸表示从XBP1的野生型序列修饰的氨基酸。

[0146] 本文还公开了以上描述的人肽和非人肽的变体。本文所述的人肽和非人肽的变体可以包括具有以下的肽的形式：(i) 不超过4个(例如,3个、2个或1个)氨基酸取代(例如,保守或非保守取代)；(ii) 末端缺失或内部缺失；或(iii) 末端添加或内部添加,其均在以下详述。

[0147] 本公开的特征还在于包含肽的组合疗法,所述肽包含SEQ ID NO:1-4的任一个的氨基酸序列,但是具有不超过四个(例如,不超过三个、不超过两个或不超过一个)取代,由之组成或基本由之组成。取代可以是例如保守或非保守性的(如上所述)。

[0148] 保守取代包括下组内的取代:缬氨酸、丙氨酸和甘氨酸;亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸;天冬氨酸和谷氨酸;天冬酰胺和谷氨酰胺;丝氨酸、半胱氨酸和苏氨酸;赖氨酸和精氨酸;以及苯丙氨酸和酪氨酸。非极性的疏水性氨基酸包括丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和甲硫氨酸。极性的中性氨基酸包括甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。带正电荷的(碱性的)氨基酸包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸。带负电荷的(酸性的)氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸。以上提及的极性的、碱性的或酸性的组的一个成员被相同的组的另一成员的任何取代可以视作是保守取代。相对而言,非保守取代是一个氨基酸被具有不相似的特性的另一氨基酸的取代。

[0149] 在一些实施方案中,任何肽的位置三、四、五、六、七和八的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个或全部五个)未经取代。在一些实施方案中,任何肽的位置三、四、五、六、七和八的一个或多个与表1中的肽的氨基酸相同。

[0150] 特征还在于包含以下的融合蛋白:本文所述的肽(例如,本文所述的非剪接的XBP1肽、本文所述的剪接的XBP1肽、本文所述的CD138肽和/或本文所述的CS-1肽)的第一氨基酸序列;和与第一氨基酸序列异源的第二氨基酸序列。

[0151] 肽的第二异源氨基酸序列通常不会(且经选择以使得不会)不利地影响SEQ ID NO:1-4的任一个的免疫原性肽在细胞中的生成。预期细胞机器除去肽中的任何另外的序列以生成SEQ ID NO:1-4的任一个的免疫原性肽,所述肽通过I类或II类MHC分子来呈递以刺激针对XBP1表达癌细胞、CD138表达癌细胞或CS-1表达癌细胞的免疫应答。

[0152] 与第一氨基酸序列“异源”的氨基酸序列或术语“异源氨基酸序列”是除如其在自然界中存在一样在第一氨基酸序列侧翼的氨基酸序列之外的任何氨基酸序列。例如,人CD138中在GLVGLIFAV (SEQ ID NO:3) 直接侧翼的两个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个或更多个) 和/或小于20个(例如,19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个) 羧基端和/或氨基端氨基酸不被认为与SEQ ID NO:3异源。理解的是,含有第一氨基酸序列的融合蛋白可能根本不存在于自然界中,所述第一氨基酸序列与SEQ ID NO:1-4的任一个的氨基酸序列小于100%相同,或含有SEQ ID NO:1-4的任一个的氨基酸序列中的一个至四个保守取代。

[0153] 在一些实施方案中,第二氨基酸序列可以是单一氨基酸。理解的是与第一氨基酸序列“异源的”氨基酸,或术语“异源氨基酸”是除如其在自然界中存在一样在第一氨基酸序列侧翼的氨基酸之外的任何氨基酸。例如,人CD138中在GLVGLIFAV (SEQ ID NO:3) 直接侧翼的两个氨基酸不被认为与SEQ ID NO:3异源。

[0154] 异源序列可以是例如用于纯化重组蛋白的序列(例如,FLAG、聚组氨酸(例如,六组氨酸)、血凝素(HA)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)或麦芽糖结合蛋白(MBP))。异源序列还可以是用于做诊断标志物或可检测标志物的蛋白质,例如,萤光素酶、绿色荧光蛋白(GFP)或氯霉素乙酰转移酶(CAT)。在一些实施方案中,融合蛋白可以含有来自另一蛋白质的信号序列,如KDEL (SEQ ID NO:11) 序列或本文所述的任何其他。在一些实施方案中,融合蛋白可以含有免疫球蛋白分子的全部或部分(例如,免疫球蛋白重链恒定区的全部或部分;参见以下)。在一些实施方案中,融合蛋白可以含有有用的治疗性多肽或免疫刺激多肽(例如,T辅助表位(例如,PADRE表位或破伤风类毒素通用T辅助细胞表位)或细胞因子或趋化因子的全部或部分)和/或载体(例如,KLH),例如,用于激发免疫应答(例如,用于抗体生成)。在一些实施方案中,融合蛋白可以含有一个或多个接头,例如,包含肽序列的接头(参见以下)。融合蛋白还可以含有靶向多肽。异源序列可以是不同长度的,且在一些情况下可以是比异源氨基酸所附接的第一氨基酸序列更长的序列。理解的是,含有第一氨基酸序列和与第一氨基酸序列异源的第二氨基酸序列的融合蛋白不在序列上与天然存在的蛋白质相对应。

[0155] 如本文所用,靶向多肽是将其所附接的一个或多个部分(例如,第一氨基酸序列)靶向特定的组织(例如,淋巴结)或细胞(例如,抗原呈递细胞或其他免疫细胞)的多肽,或其中在体外的情况下,靶向特定的分离的分子或分子复合物。靶向多肽可以是,例如,抗体(免疫球蛋白)或其抗原结合片段或细胞表面受体的配体。抗体(或其抗原结合片段)可以是,例如,单克隆抗体、多克隆抗体、人源化抗体、全人抗体、单链抗体、嵌合抗体或抗体的Fab片段、F(ab')₂片段、Fab'片段、Fv片段或scFv片段。包括Fc区或是Fc区(具有或不具有抗原结合区)的抗体片段还可以用于将试剂靶向Fc受体表达细胞(例如,抗原呈递细胞如指状突树突细胞(interdigitating dendritic cell)、巨噬细胞、单核细胞或B细胞)。细胞表面受体的配体可以是,例如,趋化因子、细胞因子(例如,白细胞介素1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16),或死亡受体配体(例如,FasL或TNF α)。

[0156] 在一些实施方案中,异源序列可以是例如有助于将肽递送至细胞或细胞的特定的部分的“转运序列(transportation sequence)”(例如,内质网或高尔基体)。转运序列可以包括,例如,膜转位序列、运输(transportan)序列、触角足(antennapedia)序列、环状整合素结合肽和Tat介导的肽,或其经修饰的形式。

[0157] 接头(例如,接头肽)可以直接或间接地将第一氨基酸序列与一种或多种异源的氨基酸序列相连接。例如,接头可以将第一氨基酸序列与第二氨基酸序列相连接。接头肽可以是,或含有,例如,氨基酸的段,其中至少四至六个氨基酸是甘氨酸。(参见,例如,Mancebo et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:2492-2502)。接头肽还可以是,或含有,六个或更多个(例如,七、八、九、10、11或12个或更多个)组氨酸残基。接头肽可以是,或含有,至少一个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个或更多个)蛋白酶切割位点。蛋白酶位点可以是,例如,胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶或Xa因子切割位点。此类蛋白酶位点可以是有用的,例如,将第一氨基酸序列与异源序列分开。例如,在含有通过胰蛋白酶切割位点与聚组氨酸序列连接的第一氨基酸序列的融合蛋白的表达和纯化之后(在这种情况下用于纯化),可以通过使融合蛋白与胰蛋白酶接触而将聚组氨酸序列从第一氨基酸序列去除。

[0158] 可以以多种方式将第一氨基酸序列和第二氨基酸序列缔合。如本文所用,在两个或更多个原子或分子单元之间相互作用的情况中的“与之缔合”包括两个或更多个原子或

分子单元(例如,第一氨基酸序列和第二氨基酸序列)的任何共价的或非共价的键合,或物理混合物。共价键的化学性质(共享一个或多个价电子对的两个原子)是本领域中已知的且包括,例如,二硫键或肽键。非共价键是不涉及共享价电子对的原子或分子之间的化学键。例如,非共价相互作用包括,例如,疏水性相互作用、氢键相互作用、离子键合、范德瓦尔斯键合或偶极-偶极相互作用。此类非共价相互作用的实例包括抗体-抗原复合或结合对相互作用(结合对的第一成员和第二成员的相互作用如链霉亲和素和生物素之间的相互作用)。理解的是,术语“与之缔合”(例如,在第一氨基酸序列和第二氨基酸序列的情况下)与术语“包含”有同等范围。

[0159] 在一些实施方案中,第一氨基酸序列和第二氨基酸序列可以由单一核酸序列所编码(且作为融合蛋白由之表达)。在一些实例中,第一氨基酸序列和第二氨基酸序列可以由两个或更多个(例如,三个、四个、五个或六个或更多个)不同的核酸序列所编码。例如,第一氨基酸序列可以由第一核酸序列所编码,和第二氨基酸序列可以由第二核酸序列所编码。

[0160] 当单独地表达或产生时,可以使用任何数目的已知化学交联接头将第一氨基酸序列和第二氨基酸序列交联在一起。此类化学交联接头的实例是经由包括“受阻的”二硫键的连接来连接两个氨基酸残基的那些。在这些连接中,(通过二硫键的任一侧的受阻基团)保护交联单元中的二硫键免受通过以下作用的还原,例如还原的谷胱甘肽或酶二硫还原酶的作用。一种合适的化学交联物,4-琥珀酰亚胺氧羰基- α -甲基- α -(2-吡啶二硫代)甲苯(SMPT),利用氨基酸序列之一上的末端赖氨酸和另一个氨基酸上的末端半胱氨酸在两个氨基酸序列之间形成此类连接。异源双功能试剂通过每个氨基酸序列上的不同的偶联部分来交联。以这种方式,所得的“二聚体”将是异源二聚体(含有第一氨基酸序列和第二氨基酸序列的肽)而非同源二聚体(例如,两个第一氨基酸序列或两个第二氨基酸序列)或同源二聚体和异源二聚体的混合物。因此,第一氨基酸序列上的偶联部分可以是半胱氨酸残基并且在另一个氨基酸上为赖氨酸残基。其他有用的交联物包括,但不限于,连接两个氨基的化学品(例如,N-5-叠氮-2-硝基苯甲酰氧基琥珀酰亚胺)、连接两个巯基的化学品(例如,1,4-二-马来酰亚胺基丁烷)、连接氨基和巯基的化学品(例如,间-马来酰亚胺苯甲酰-N-羟基丁二酰亚胺酯)、连接氨基和羧基的化学品(例如,4-[对-叠氮水杨酰胺基]丁胺),和连接氨基和精氨酸的侧链中存在的guanadium的化学品(例如,对-叠氮苯基乙二醛一水合物)。

[0161] 在一些实施方案中,偶联部分将在每个氨基酸序列的末端(C或N)处。如上所示,它们可以是每个氨基酸序列上的半胱氨酸残基或者一个氨基酸序列上的半胱氨酸和另一个氨基酸序列上的赖氨酸。在它们是两个半胱氨酸残基的情况下,交联可以受,例如,将氨基酸序列暴露于氧化条件的影响。

[0162] 融合蛋白可以含有第一氨基酸序列和第二氨基酸序列或者融合蛋白可以含有超过一个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个或更多个)另外的异源氨基酸序列。另外的异源氨基酸序列可以在第一氨基酸序列的氨基末端和/或羧基末端的侧翼或与之连接。

[0163] 在待连接超过两个的氨基酸序列的情况下,氨基酸序列的至少一个可以具有超过一个交联部分。例如,第一氨基酸序列可以在氨基末端和羧基末端处具有交联部分。此类多聚体可以解释为“顺序地(sequentially)”。因此,每个氨基酸序列与下一个连接从而链中的末端氨基酸序列仅具有参与结构域间(剂间)键合的一个残基,而“内部”氨基酸序列各自

具有参与结构域间键合的两个部分。或者,可以将一个氨基酸序列(如第一氨基酸序列)与多个(例如,2、3、4或5个)其他氨基酸序列相连接。

[0164] 本文所述的组合疗法可以包括第一组分和第二组分,其中第一组分是本文所述的肽。第二组分可以是,例如,异源氨基酸序列(如上所述),任何其他抗原性肽(例如,除本文所述的那些之外的肽、可检测的标签(参见以下)、治疗剂或预防剂(参见以下))。例如,肽组合物可以含有由以下组成或基本上由以下组成的氨基酸序列:SEQ ID NO:1-4的任一个和可检测标签如放射性核素。

[0165] 理解的是,在一些实施方案中,本文所述的肽可以在氨基末端和/或羧基末端具有高达200个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200个)异源的氨基酸。

[0166] 本文所述的肽可以与主要组织相容性复合体(MHC)分子(例如,MHC I类分子或MHC II类分子)结合。“主要组织相容性复合体”或“MHC”是在控制负责生理免疫应答的细胞相互作用中起作用的一簇基因。在人类中,已知MHC为HLA复合物(参见,例如,Paul et al., FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY, 3rd Edition, Raven Press, New York, (1993) 和Stites, et al., IMMUNOLOGY, 8th Edition, Lange Publishing, Los Altos, Calif. (1994))。

[0167] 如本文所用,“HLA超型(supertype)或家族”是指基于共享的肽结合特异性而分组的HLA分子的组。将对携带某些氨基酸基序的肽共享一定程度相似的结合亲和力的HLAI类分子分组为HLA超型。术语HLA超家族、HLA超型家族、HLA家族和HLA_{xx}样分子(其中xx代表特定的HLA类型)是同义的。HLA I类分子的类型包括,例如,HLA-A1、HLA-A2、HLA-A3、HLA-A24、HLA-B7、HLA-B27、HLA-B44、HLA-B58或HLA-B62。此类HLA分子详细描述于美国专利号7,026,443中,其全部内容以其整体通过引用并入。

[0168] 肽可以以高亲和力或中度亲和力与MHC分子结合。如本文所用,将肽与HLAI类分子的“高亲和力”结合定义为具有小于50(例如,45、40、35、30、25、20、15、10、5、1、0.5、0.1或小于0.5) nM的解离常数(K_D)的结合。“中度亲和力”是肽与HLAI类分子具有约50nM和约500nM(例如,55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、115、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490或500nM)之间的 K_D 的结合。将肽与HLA II类分子的“高亲和力”结合定义为具有小于100(例如,95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5、1、0.5、0.1或小于0.05) nM的 K_D 的结合。肽对于HLA II类分子的“中度亲和力”是具有约100和约1000nM(例如,100、110、115、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990或1000nM)之间的 K_D 的结合。用于确定肽和MHC分子的结合亲和力的方法描述于,例如,美国专利号7,026,443中。

[0169] 与MHC分子缔合的本文所述的肽还可以由T细胞上的抗原特异性T细胞受体来识别。

别。多种合适的方法可以用于确定与MHC分子结合的肽是否由T细胞上的T细胞受体所识别。例如,可以在存在抗原呈递细胞的情况下将来自正常受试者的外周血淋巴细胞(PBL)与测试肽在体外一起培养几周的时段。在此期间,对于肽具有特异性的T细胞被活化,且可以使用以下进行检测:例如,增殖测定法(羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)测定法或³H-胸昔测定法)、有限稀释测法定、细胞毒性测定法(例如,钙黄绿素释放测定法)或细胞因子测定法(例如,IFN γ)、淋巴因子测定法或⁵¹Cr释放测定法(参见,例如,Wentworth,P.A. et al., Mol. Immunol. 32:603, 1995; Celis,E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:2105, 1994; Tsai,V. et al., J. Immunol. 158:1796, 1997; Kawashima,I. et al., Human Immunol. 59:1, 1998, 其每一篇的全部内容以其整体通过引用并入)。合适的体内方法涉及免疫HLA转基因小鼠,其中将佐剂中的肽皮下施用于HLA转基因小鼠,且在免疫后几周,取出脾细胞并在存在测试肽的情况下体外培养约一周,并且使用例如,⁵¹Cr释放测定法(参见,例如,Wentworth,P.A. et al., J. Immunol. 159:4753, 1997, 其每一篇的内容以其整体通过引用并入)检测对肽具有特异性的T细胞。

[0170] 另外,抗原特异性T细胞的直接定量可以通过用可检测标记的MHC复合物染色T细胞来进行,如国际申请WO2014/071402中所述的MHC分子多聚体组合物或HLA-I四聚体(例如,描述于in Altman,J.D. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10330, 1993和Altman,J.D. et al., Science 274:94, 1996中,其每一篇的公开以其整体通过引用并入)的任一个。

[0171] 在一些实施方案中,可以修饰肽(例如,可以取代肽的氨基酸)以调控(例如,增加或减少)肽的一种或多种性质。例如,可以取代表1中描绘的肽的一种的一个或多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸以增加肽对于MHC分子的亲和力。在一些实施方案中,可以修饰本文所述的肽的一种的氨基酸(例如,肽的T细胞受体接触氨基酸残基)以增强T细胞受体和肽之间的结合相互作用(在MHC分子的情况下)。此类经修饰的肽通常称作“改变的肽配体”(参见,例如,Kalergis et al. (2000) J. Immunol. 165 (1) :280; Conlon et al. (2002) Science 296:1801; 和国际公开号WO2002070003,其每一篇的公开以其整体通过引用并入)。

[0172] 用于修饰肽以及确定修饰的作用的合适的方法描述于,例如,国际申请WO2014/071402和Collins et al. (Immunological Reviews (1998) 163:151-160,其每一篇的公开以其整体通过引用并入)。

[0173] 用于产生本文的肽的合适方法和编码该肽的核酸描述于例如国际申请WO2014/071402中的标题为“用于产生肽的核酸和方法”和“肽的另外的加工”的部分中,所述申请以其整体通过引用并入本文。

[0174] 本文所述的肽(和融合蛋白)可以但不需要是分离的。术语“分离的”,当应用于本文所述的任何肽(或融合蛋白)时,指已经从其天然伴随的组分(例如,蛋白质或其他天然存在的生物分子或有机分子)分开或纯化的肽及其片段,(或用于组合物、大分子复合物)。理解的是重组分子(例如,重组肽)通常将是“分离的”。通常,当肽构成制剂中相同类型的总分子的以重量计至少60%时,例如,样品中相同类型的总分子的60%,肽(或片段或大分子复合物)是分离的。例如,当肽构成制剂或样品中的总蛋白的以重量计至少60%时,认为本文所述的肽是分离的。在一些实施方案中,制剂中的分子由制剂中相同类型的总分子的以重量计至少75%、至少90或至少99%组成。当肽存在于具有其他分离的肽的混合物(例如,等

质量的两种、三种或四种不同的肽的混合物)中时,也可以是“分离的”。

[0175] 在一些实施方案中,分离的肽、融合蛋白、肽编码序列、融合蛋白编码序列或载体可以是在适当的条件下冷冻的、冻干的或固定化的和贮存的,所述适当的条件允许分子保留活性(例如,肽与MHC分子如MHC I类分子结合的能力,或载体支持细胞中的肽的表达的能力)。

[0176] 肽的另外的加工

[0177] 在本文所述的任何肽(或融合蛋白)的表达或合成之后,可以对肽(或融合蛋白)进一步加工。进一步的加工可以包括对肽(或融合蛋白)的化学修饰或酶促修饰,或,在其中肽(或融合蛋白)经修饰的情况下,加工可以包括现有的修饰的酶促改变或化学改变,或二者。肽的另外的加工可以包括异源氨基酸序列的添加(共价连接或非共价连接),例如但不限于,以上所述的任何异源氨基酸序列。酶促处理可以涉及在允许修饰肽的条件下将肽与例如,一种或多种蛋白酶、磷酸酶或激酶相接触。酶促处理可以涉及使肽与能够使肽糖基化或修饰肽的糖基化的一种或多种酶(例如,寡糖基转移酶或甘露糖苷酶)相接触。

[0178] 加工可以包括例如,将可检测的标签添加到肽。例如,可以用以下来可检测地标记肽:酶(例如,辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶)、荧光物质(例如,伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪基胺、荧光素、丹磺酰氯、别藻蓝蛋白(APC)或藻红蛋白)、发光物质(例如,镧系元素或其螯合物)、生物发光物质(例如,萤光素酶、萤光素或水母蛋白),或放射性核素(例如,³H、³²P、³³P、¹²⁵I或³⁵S)。

[0179] 加工还可以涉及将肽(或融合蛋白)与聚合物(例如,聚亚烷基二醇部分如聚乙二醇部分)偶联。在一些实施方案中,在肽上作为N端的位点处将聚合物与肽偶联。在一些实施方案中,肽可以含有一个或多个内部氨基酸插入,其提供了将聚合物可以与之缀合的内部聚合物缀合位点。

[0180] 派姆单抗

[0181] 本文的组合疗法包括派姆单抗。派姆单抗是具有以下所示的轻链和重链序列的单克隆抗PD-1抗体分子。

[0182] 国际非专利药物名称(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN)(WHO Drug Information, Vol.28, No.3, 2014)(以其整体通过引用并入,包括第407页的标题为“派姆单抗”的部分)提供了如下派姆单抗重链和轻链序列:

[0183] 派姆单抗重链序列:

```

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
[0184] LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPPVLDs 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK 447
(SEQ ID NO: 9)

```

[0185] 派姆单抗轻链序列:

[0186] EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
(SEQ ID NO: 10)

[0187] 派姆单抗可以配制用于肠胃外施用,例如静脉内施用。

[0188] 在实施方案中,每3周以200mg施用派姆单抗。在实施方案中,每3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周施用派姆单抗。在实施方案中,静脉内施用派姆单抗。在实施方案中,在30分钟的过程中静脉内施用派姆单抗。在实施方案中,每3周以2mg/kg体重施用派姆单抗。

[0189] 在实施方案中,本文的组合疗法包括施用派姆单抗和本文所述的肽组合物。在实施方案中,本文的组合疗法包括施用与派姆单抗有关的抗体分子(例如,在本文的任何方法中代替派姆单抗)。在实施方案中,抗体分子包含与SEQ ID NO:9具有至少70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的重链序列。在一些实施方案中,抗体分子包含与SEQ ID NO:10具有至少70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的轻链序列。在实施方案中,抗体分子包含与来自SEQ ID NO:9的VH区具有至少70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的VH区,或具有来自SEQ ID NO:9的CH区。在实施方案中,抗体分子包含与来自SEQ ID NO:10的VL区具有至少70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的VL区,或具有来自SEQ ID NO:10的VL区。在实施方案中,抗体分子包含来自SEQ ID NO:9的HC CDR1、HC CDR2和HC CDR3,其中CDR是根据Kabat、Chothia或组合的Kabat和Chothia所定义的。在实施方案中,抗体分子包含来自SEQ ID NO:10的LC CDR1、LC CDR2和LC CDR3,其中CDR是根据Kabat、Chothia或组合的Kabat和Chothia所定义的。

[0190] 如本文所用,“抗体分子”是指包含至少一个免疫球蛋白可变结构域序列的蛋白质,例如免疫球蛋白链或其片段。术语“抗体分子”涵盖抗体和抗体片段。在一个实施方案中,抗体分子是多特异性抗体分子,例如双特异性抗体分子。

[0191] 如本文所用,术语“抗体”是指衍生自与抗原特异性结合的免疫球蛋白分子的蛋白质或多肽序列。抗体可以是多克隆或单克隆,多链或单链或完整的免疫球蛋白,并且可以衍生自天然来源或重组来源。抗体可以是免疫球蛋白分子的四聚体。

[0192] 术语“抗体片段”是指抗体的至少一部分,其保留与抗原的表位特异性相互作用(例如,通过结合、位阻、稳定/去稳定、空间分布)的能力。抗体片段的实例包括但不限于Fab,,Fab'、F(ab')2、Fv片段、scFv抗体片段、二硫化物连接的Fv (sdFv)、由VH和CH1结构域组成的Fd片段、线性抗体、单结构域抗体如sdAb (VL或VH)、骆驼科动物VHH结构域、由抗体片段形成的多特异性抗体(如包含在铰链区通过二硫化物桥连接的两个Fab片段的二价片段),以及分离的抗体的CDR或其他表位结合片段。抗原结合片段也可以掺入到单结构域抗体、大抗体(maxibody)、微抗体(minibody)、纳米抗体、内抗体(intrabody)、双价抗体(diabody)、三价抗体(triabody)、四价抗体(tetrabody)、v-NAR和bis-scFv中(参见,例如,Hollinger and Hudson,Nature Biotechnology 23:1126-1136,2005)。

[0193] 如本文所用,术语“互补决定区”或“CDR”是指抗体可变区内的赋予抗原特异性和结合亲和力的氨基酸序列。例如,通常,在每个重链可变区(例如,HCDR1、HCDR2和HCDR3)中存在三个CDR,在每个轻链可变区(LCDR1、LCDR2和LCDR3)中存在三个CDR。可以使用许多众

所周知的方案中的任何一种来确定给定CDR的精确氨基酸序列边界,所述方案包括由Kabat et al. (1991) , “Sequences of Proteins of Immunological Interest,”5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (“Kabat” 编号方案)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (“Chothia” 编号方案) 描述的那些,或其组合。在Kabat编号方案下,在一些实施方案中,将重链可变结构域(VH) 中的CDR氨基酸残基编号为31-35 (HCDR1) 、50-65 (HCDR2) 和95-102 (HCDR3) ;并且将轻链可变结构域 (VL) 中的CDR氨基酸残基编号为24-34 (LCDR1) 、50-56 (LCDR2) 和89-97 (LCDR3) 。在Chothia编号方案下,在一些实施方案中,将VH中的CDR氨基酸编号为26-32 (HCDR1) 、52-56 (HCDR2) 和95-102 (HCDR3) ;并且将VL中的CDR氨基酸残基编号为26-32 (LCDR1) 、50-52 (LCDR2) 和91-96 (LCDR3) 。在组合的Kabat和Chothia编号方案中,在一些实施方案中,CDR对应于作为Kabat CDR、Chothia CDR或两者的一部分的氨基酸残基。例如,在一些实施方案中,CDR对应于VH (例如哺乳动物VH,例如人VH) 中的氨基酸残基26-35 (HCDR1) 、50-65 (HCDR2) 和95-102 (HCDR3) ;以及VL (例如哺乳动物VL,例如人VL) 中的氨基酸残基24-34 (LCDR1) 、50-56 (LCDR2) 和89-97 (LCDR3) 。

[0194] 药物组合物

[0195] 可以将本文所述的任何肽、融合蛋白和编码肽或其他治疗学掺入到药物组合物中。此类组合物可以包括一种或多种肽(和/或编码肽的核酸)或药学上可接受的载体。组合物可以进一步包括派姆单抗。如本文所用,语言“药学上可接受的载体”包括与药学施用相容的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等离子剂和吸收延迟剂等。可以将一种或多种肽配制为糖浆、酏剂、悬浮液、粉末、颗粒、片剂、胶囊、锭剂、药锭(troche)、水溶液、乳霜、软膏、洗剂、凝胶、乳液等。还可以将补充活性化合物(例如,一种或多种化疗剂)掺入到组合物中。优选地,在实施方案中,组合物包含两种或多种(例如,2、3、4、5或6种)本文所述的肽。组合物还可以包括除本文所公开的肽之外的免疫原性肽,例如,来自WT1的肽或其衍生物,例如,如本文所述。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ES01的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。

[0196] 通常将药物组合物配制为与其目的施用途径相容。施用途径的实例包括口服、直肠和肠胃外,例如,静脉内、肌内、皮内、皮下、吸入、透皮或透粘膜。用于肠胃外应用的溶液或悬浮液可以包括以下的组分:灭菌稀释剂如注射用水、盐溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗细菌剂如苯甲醇或尼泊金甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲液如乙酸、柠檬酸或磷酸,和用于调节张力的剂如氯化钠或右旋糖。可以利用酸或碱调节pH,如盐酸或氢氧化钠。可以将组合物封入由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。例如,用于肽组合物的另外的配制剂描述于国际申请WO2014/071402中,其以其整体通过引用并入本文,包括其中第77-81页标题为“药物组合物”的部分。

[0197] 在实施方案中,将一种或多种肽配制成用于注射,例如皮下注射。在实施方案中,将派姆单抗配制用于注射,例如静脉内注射。

[0198] 系统施用还可以通过透粘膜或透皮方式来进行。对于透粘膜或透皮施用,在配制剂中使用适合于渗透屏障的渗透剂。此类渗透剂通常是本领域中已知的,且包括,例如,用

于透粘膜施用的洗涤剂、胆汁盐和梭链孢酸衍生物。透粘膜施用可以通过使用鼻喷雾或栓剂来实现。对于透皮施用，肽(或融合蛋白或核酸)可以配制为本领域中通常已知的软膏、药膏、凝胶或乳霜。

[0199] 在一个实施方案中，可以用载体来制备本文的组合物(例如，肽和/或抗体分子)，所述载体将保护肽或抗体分子避免从体内快速消失，如控释制剂，包括植入物和微囊递送系统。可以使用生物可降解、生物相容性聚合物，如乙烯、乙酸乙烯酯、聚碳酸、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域技术人员将是明显的。材料还可以从商业上从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc.获得。脂质体悬浮液(包括靶向，例如，具有针对APC特异性抗原的单克隆抗体的APC的脂质体)可以用作药学上可接受的载体。这些可以跟进本领域中技术人员已知的方法来制备，例如，如美国专利号4,522,811中所述。

[0200] 本文所述的任何药物组合物可以与用于如下所述的施用的说明书一起包括在容器、包装或分配器中。

[0201] 应用

[0202] 本文的组合疗法、组合物、药物组合物和试剂盒可以用于多种方法中。例如，本文所述的组合疗法和组合物可以用于：(i)在具有实体瘤(例如乳腺癌)的受试者中诱导免疫应答；(ii)活化培养物中的T细胞(例如，中央记忆T细胞和/或效应记忆T细胞)；和/或(iii)治疗或甚至预防实体瘤，例如乳腺癌。实体瘤包括，例如，肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌和前列腺癌。在一些实施方案中，癌症例如乳腺癌是复发性或难治性的。在一些实施方案中，癌症是复发性或难治性三阴性乳腺癌。

[0203] 虽然本文的组合疗法、组合物、药物组合物和试剂盒并不意在限于本文所述的任何特定的实施方案，以下提供了其中可以使用这些试剂的示例性的方法。

[0204] 用于诱导免疫应答的方法

[0205] 本公开的特征在于用于在患有癌症(例如乳腺癌)的受试者中诱导免疫应答的多种方法。用于在患有癌症的受试者中诱导免疫应答的方法可以包括以下的步骤：对受试者施用一种或多种本文所述的任何组合或本文所述的任何药物组合物。免疫应答可以是CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、Th1应答、Th2应答或两种类型应答的组合。

[0206] 本文的组合疗法可以用于多种应用中，如用于在受试者中诱导免疫应答的方法，在受试者中产生抗体的方法以及用于治疗癌症(例如乳腺癌，例如三阴性乳腺癌)的方法。

[0207] 本文的任何方法还可以是，例如，用于在受试者中治疗或预防(防御)癌症(例如乳腺癌，例如三阴性乳腺癌，或任何其他表达XBP1、CD138或CS1的癌症)的方法。当术语“预防”在本文中与用于给定的状况的给定的治疗结合使用时，其意味着所治疗的受试者根本不发展临幊上可观察到的水平的状况(例如，受试者不表现出状况的一种或多种症状，或在实施方案中，受试者不发展可检测水平的癌症)。

[0208] 如本文所用，术语“治疗/处理”患有病症(例如，癌症)的受试者与用于给定的病症的给定的治疗结合使用，其中病症的至少一种症状得以治愈、痊愈、减轻、减缓、改变、矫正、改良或改善。治疗包括施用有效减轻、减缓、改变、矫正、改良、改善或影响病症或病症的症状的一定量的组合物。治疗可以抑制病症的症状的变坏或恶化，或与不存在治疗相比在受试者中可以导致状况发展得更缓慢和/或发展至更低的程度(例如，受试者中更少的症状或

更低数目的癌细胞)。例如,若在状况期间给予治疗,例如,在预期产生状况(晚期癌症)的给定表现的癌症的早期诊断期间(例如,在来自受试者的样品中的少量癌细胞的检测)给予治疗,并导致受试者经历比所预期的更少的和/或更轻微的状况的症状,将认为治疗已经“治疗”了该状况。当受试者仅表现出癌症的轻微的明显症状时,治疗可以“治疗”癌症(例如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌)。

[0209] 在一个实施方案中,癌症是本文所述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色性癌(chromophobie carcinoma)))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性髓样白血病)、神经和胶质细胞癌(例如,多形性胶质母细胞瘤),和头颈癌(例如,鼻咽癌)。

[0210] 施用可以通过周期性注射药物组合物的推注(bolus)来进行,或通过来自外部储库(reservoir)(例如,IV包)或内部储库(例如,生物可蚀性植入物、生物人工器官或植入的试剂产生细胞的集落)的静脉内或腹膜内施用可以是不间断的或是连续的。参见,例如,美国专利号4,407,957、5,798,113和5,800,828,每篇以其整体通过引用并入本文。

[0211] 通常,所需的肽或抗体分子的剂量取决于施用途径的选择;制剂的性质;受试者的疾病的性质或严重性;受试者的免疫状态;受试者的大小、重量、表面积、年龄和性别;正施用的其他药物;和主治医师的判断。

[0212] 用于诱导免疫应答的肽的合适的剂量范围在每kg受试者0.000001mg至10mg的试剂或抗原性/免疫原性组合物。所需的剂量的变化根据各种试剂和各种施用途径的差异效率来预期。例如,鼻施用或直肠施用可能需要比通过静脉内注射的施用更高的剂量。如本领域中熟知,使用用于优化的标准经验程序可以调整这些剂量水平中的变化。施用可以是单个的或多个的(例如,2倍、3倍、4倍、6倍、8倍、10倍、20倍、50倍、100倍、150倍或更高倍)。例如,可以将一种或多种肽作为初始免疫来施用,且随后作为加强免疫施用一次或多次。

[0213] 为了优化治疗功效(例如,一种或多种肽或编码肽的核酸在受试者中诱导免疫应答的功效),可以以不同的给药方案首次施用含有肽的组合物。单位剂量和方案取决于包括以下的因素:例如,哺乳动物的物种、其免疫状态、哺乳动物的体重。

[0214] 药物组合物(例如,本文所述的药物组合物)的给药的频率在技术人员和医疗实践者(例如,医生或护士)的临床判断中。通常,通过可以建立最佳施用参数的临床试验建立施用方案。然而,实践者可以根据受试者的年龄、健康、体重、性别和医学状态改变此类施用方案。

[0215] 在一些实施方案中,可以对受试者施用药物组合物至少两次(例如,三、四、五、六、七、八、九、10、11、12、15或20次或更多次)。例如,可以每月一次对受试者施用药物组合物,持续三个月;每周一次持续一个月;每隔一周,每年一次持续三年,每年一次持续五年;每五年一次;每十年一次;或每三年一次,持续终生。

[0216] 在一些实施方案,可以将试剂与免疫调节剂如Toll受体配体或佐剂一起施用(参见以下)。

[0217] 如本文所定义,肽或编码肽的核酸的“治疗有效量”是能够在经治疗的受试者中产生免疫应答的肽或核酸的量。肽的治疗有效量(即,有效剂量)包括每千克受试者或样品重量毫克、微克、纳克或皮克量的试剂(例如,约每千克1纳克至约每千克500微克、约每千克1微克至约每千克500毫克、约每千克100微克至约每千克5毫克,或约每千克1微克至约每千克50微克)。治疗有效量的核酸还包括每千克受试者或样品重量微克、纳克或皮克量的试剂(例如,约每千克1纳克至约每千克500微克、约每千克约1微克至约每千克500微克、约每千克100微克至约每千克500微克,或约每千克1微克至约每千克50微克)。

[0218] 如本文所定义,肽或编码肽的核酸的“预防有效量”是能够在经治疗的受试者中针对癌细胞(例如,乳腺癌细胞)产生免疫应答的肽或核酸的量,所述免疫应答能够在受试者中预防癌症的发展,或能够实质上降低受试者发展或继续发展癌症的机会(参见以上)。预防有效量的肽(即,有效剂量)包括每千克受试者或样品重量毫克、微克、纳克或皮克量的试剂(例如,约每千克1纳克至约每千克500微克、约每千克1微克至约每千克500毫克、约每千克100微克至约每千克5毫克,或约每千克1微克至约每千克50微克)。核酸的预防有效量还包括每千克受试者或样品重量微克、纳克或皮克量的试剂(例如,约每千克1纳克至约每千克500微克、约每千克1微克至约每千克500微克、约每千克100微克至约每千克500微克,或约每千克1微克至约每千克50微克)。

[0219] 受试者可以是能够对于抗原免疫应答的任何动物,如,但不限于,哺乳动物,例如人(例如,人类患者)或非人灵长类(例如,黑猩猩、狒狒或猴子)、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、沙鼠、仓鼠、马、家畜类型(例如,牛、猪、绵羊或山羊)、狗、猫或鲸鱼。受试者可以是患有实体瘤、疑似患有实体瘤或有发展实体瘤的风险的受试者,所述实体瘤如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌,或表达XBP1、CD138或CS-1的任何类型的实体瘤(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、结肠癌或胰腺癌)。受试者可以是从癌症(例如乳腺癌)缓解的受试者。

[0220] 方法还可以包括以下的步骤:在对受试者施用一种或多种肽(或核酸)之前,确定所述受试者的癌症(例如乳腺癌)的一种或多种癌细胞是否表达XBP1、CD138或CS-1。这些蛋白质的表达包括mRNA和蛋白质表达两者。用于在细胞中检测蛋白质和mRNA表达的方法包括,例如,用于检测蛋白质的酶联免疫吸附测定法(ELISA)、Western点印迹技术或免疫组织化学技术和用于检测mRNA的逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)或northern印迹技术。

[0221] 可以将肽或组合物与其他已知的疗法组合使用。如本文所用,“组合”施用意指在受试者罹患病症的过程期间,将两种(或更多种)不同的治疗递送至受试者,例如,在诊断受试者患有病症之后和在治愈或消除病症或由于其他原因停止治疗之前递送两种或更多种治疗。在一些实施方案,当开始递送第二种治疗时,仍存在一种治疗的递送,从而存在施用的重叠。这在本文中有时称作“同时(simultaneous)”或“并行(concurrent)递送”。在其他实施方案中,一种治疗的递送在另一种治疗的递送开始之前结束。在任一情况的一些实施方案中,由于组合施用,治疗更有效。例如,第二治疗是更有效的,例如,与在不存在第一治疗的情况下施用第二治疗时将观察到的相比,用更少的第二治疗观察到等同的作用,或第二治疗减少症状至更大的程度,或者在第一种治疗中看到类似情况。在一些实施方案中,递送是这样的:与在不存在另一种治疗的情况下用递送的一种治疗所观察到的相比,症状或

与病症相关的其他参数的减少更高。两种治疗的作用可以是部分累加的、全部累加的或大于累加的。递送可以是这样的：当递送第二治疗时，递送的第一治疗的作用仍是可检测的。

[0222] 在一些实施方案中，递送使得与仅用相同剂量的一种或多种肽治疗的患者相比，组合疗法导致观察到更大的免疫应答。在一些实施方案中，递送使得与仅用相同剂量的一种或多种肽治疗的患者相比，组合疗法导致观察到更大的临床反应。在一些实施方案中，递送使得与仅用相同剂量的派姆单抗治疗的患者相比，组合疗法导致观察到更大的临床反应。在一些实施方案中，递送使得组合疗法导致与组合疗法和派姆单抗之间相似的临床反应，其中与作为单一疗法相比，作为组合疗法的一部分的派姆单抗施用频率更低或剂量更低。

[0223] 在一些实施方案中，治疗的方法包括施用：(a)一种或多种本文所述的肽，(b)派姆单抗，和(c)一种或多种另外的治疗。在实施方案中，另外的治疗包括外科手术、化疗(例如，辅助或新辅助化疗)。

[0224] 另外的治疗可以是，例如，外科手术、一种或多种化疗剂、一种或多种形式的电离辐射，和/或一种或多种免疫调节剂。

[0225] 一种或多种形式的电离辐射可以是gamma-辐照、X-辐照或beta-辐照。

[0226] 示例性的化疗剂的种类包括，例如，以下：

[0227] 烷化剂(包括，但不限于，氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脲和三嗪)：氮芥(Aminouracil Mustard®、Chlorethaminacil®、Demethyldopan®、Desmethyldopan®、Haemanthamine®、Nordopan®、Uracil 1-nitrogen mustard®、Uracillost®、Uracilmustaza®、Uramustin®、Uramustine®)、氮芥(chlormethine)(Mustargen®)、环磷酰胺(Cytoxan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Revimmune™)、异环磷酰胺(Mitoxana®)、美法仑(Alkeran®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、溴丙哌嗪(pipobroman)(Amedel®、Vercyte®)、三胺嗪(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三乙烯硫代磷酰胺、替莫唑胺(Temodar®)、噻替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡氮芥(BiCNU®)、环己亚硝脲(CeeNU®)、链脲佐菌素(Zanosar®)和氮烯唑胺(DTIC-Dome®)。

[0228] 抗EGFR抗体(例如，西妥昔单抗(Erbitux®)和帕尼单抗(Vectibix®))。

[0229] 抗HER-2抗体(例如，曲妥单抗(Herceptin®))。

[0230] 抗代谢物(包括，但不限于，叶酸拮抗剂(本文还称作抗叶酸剂)、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂：氨甲喋呤(Rheumatrex®、Trexall®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®、Fluoroplex®)、氟尿苷(FUDR®)、阿糖胞苷(Cytosar-U®、Tarabine PFS)、6-巯基嘌呤(Pru-Nethol®))、6-巯鸟嘌呤(巯代鸟嘌呤Tabloid®)、磷酸氟达拉滨(Fludara®)、喷司他丁(pentostatin)(Nipent®)、培美曲塞(pemetrexed)

(Alimta®)、雷替曲塞 (raltitrexed) (Tomudex®)、克拉屈滨 (cladribine) (Leustatin®)、氯法拉滨 (clofarabine) (Clofarex®、Clolar®)、巯基嘌呤 (mercaptopurine) (Puri-Nethol®)、卡培他滨 (capecitabine) (Xeloda®)、奈拉滨 (nelarabine) (Arranon®)、阿扎胞苷 (azacitidine) (Vidaza®) 和吉西他滨 (gemcitabine) (Gemzar®)。优选的抗代谢物包括,例如,5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®、Fluoroplex®)、氟尿苷(FUDR®)、卡培他滨(Xeloda®)、培美曲塞(Alimta®)、雷替曲塞(Tomudex®)和吉西他滨(Gemzar®)。

[0231] 长春花生物碱:长春碱(Velban®、Velsar®)、长春新碱(Vincasar®、Oncovin®)、长春地辛(Eldisine®)、长春瑞滨(Navelbine®)。

[0232] 基于铂的剂:卡铂(Paraplat®、Paraplatin®)、顺铂(Platinol®)、奥沙利铂(Eloxatin®)。

[0233] 葷环类:柔红霉素(Cerubidine®、Rubidomycin®)、多柔比星(Adriamycin®)、表柔比星(Ellence®)、伊达比星(Idamycin®)、米托蒽醌(Novantrone®)、戊柔比星(Valstar®)。

[0234] 拓扑异构酶抑制剂:拓泊替康(Hycamtin®)、伊立替康(Camptosar®)、依托泊昔(Toposar®、VePesid®)、替尼泊昔(Vumon®)、lamellarin D、SN-38、喜树碱。

[0235] 紫杉醇类:paclitaxel(Taxol®)、多西他赛(Taxotere®)、拉洛他赛(larotaxel)、卡巴他赛(cabazitaxel)。

[0236] 埃博霉素:伊沙匹隆(ixabepilone)、埃博霉素B、埃博霉素D、BMS310705、dehydelone、ZK-Epothilone (ZK-EPO)。

[0237] 聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂:(例如,BSI 201、Olaparib (AZD-2281)、ABT-888、AG014699、CEP 9722、MK 4827、KU-0059436 (AZD2281)、LT-673、3-氨基苯甲酰胺)。

[0238] 抗生素:放线菌素(Cosmegen®)、博来霉素(Blenoxane®)、羟基脲(Droxia®、Hydrea®)、丝裂霉素(Mitozytrex®、Mutamycin®)。

[0239] 免疫调节剂:来那度胺(Revlimid®)、沙利度胺(Thalomid®)。

[0240] 免疫细胞抗体:阿仑单抗(alemtuzamab)(Campath®)、吉姆单抗(gemtuzumab)(Mylotarg®)、美罗华(利妥昔单抗(rituximab))(Rituxan®)、托西莫单抗(Bexxar®)。

[0241] 干扰素(例如,IFN- α (Alferon®、Roferon-A®、Intron®-A) 或 IFN- γ (Actimmune®))。

[0242] 白细胞介素:IL-1、IL-2(Proleukin®)、IL-24、IL-6(Sigoxix®)、IL-12.

[0243] HSP90抑制剂(例如,格尔德霉素(geldanamycin)或任何衍生物)。在某些实施方案中,HSP90抑制剂选自格尔德霉素、17-烷氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(“17-AAG”)或17-

(2-二甲氨基乙基)氨基-17-脱甲氧格尔德霉素(“17-DMAG”)。

[0244] 血管生成抑制剂,其包括,但不限于A6 (Angstrom Pharmacueticals)、ABT-510 (Abbott Laboratories)、ABT-627 (Atrasentan) (Abbott Laboratories/Xinlay)、ABT-869 (Abbott Laboratories)、Actimid (CC4047, 泊马度胺 (Pomalidomide)) (Celgene Corporation)、AdGVPEDF.11D (GenVec)、ADH-1 (Exherin) (Adherex Technologies)、AEE788 (Novartis)、AG-013736 (阿西替尼 (Axitinib)) (Pfizer)、AG3340 (普马司他 (Prinomastat)) (Agouron Pharmaceuticals)、AGX1053 (AngioGenex)、AGX51 (AngioGenex)、ALN-VSP (ALN-VSP 02) (Alnylam Pharmaceuticals)、AMG 386 (Amgen)、AMG706 (Amgen)、Apatinib (YN968D1) (Jiangsu Hengrui Medicine)、AP23573 (Ridaforolimus/MK8669) (Ariad Pharmaceuticals)、AQ4N (Novavea)、ARQ 197 (ArQule)、ASA404 (Novartis/Antisoma)、Atiprimod (Callisto Pharmaceuticals)、ATN-161 (Attenuon)、AV-412 (Aveo Pharmaceuticals)、AV-951 (Aveo Pharmaceuticals)、Avastin (贝伐单抗 (Bevacizumab)) (Genentech)、AZD2171 (西地尼布 (Cediranib) /Recentin) (AstraZeneca)、BAY 57-9352 (特拉替尼 (Telatinib)) (Bayer)、BEZ235 (Novartis)、BIBF1120 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals)、BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals)、BMS-275291 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-582664 (布立尼布 (Brivanib)) (Bristol-Myers Squibb)、BMS-690514 (Bristol-Myers Squibb)、骨化三醇、CCI-779 (Torisel) (Wyeth)、CDP-791 (ImClone Systems)、Ceflatonin (高三尖杉酯碱 (Homoharringtonine) /HHT) (ChemGenex Therapeutics)、Celebrex (塞来昔布 (Celecoxib)) (Pfizer)、CEP-7055 (Cephalon/Sanofi)、CHIR-265 (Chiron Corporation)、NGR-TNF、COL-3 (Metastat) (Collagenex Pharaceuticals)、Combretastatin (Oxigene)、CP-751,871 (Figitumumab) (Pfizer)、CP-547,632 (Pfizer)、CS-7017 (Daiichi Sankyo Pharma)、CT-322 (Angiocept) (Adnexus)、姜黄素、达肝素 (Dalteparin) (Fragmin) (Pfizer)、双硫仑 (Disulfiram) (Antabuse)、E7820 (Eisai Limited)、E7080 (Eisai Limited)、EMD 121974 (西仑吉肽 (Cilengitide)) (EMD Pharmaceuticals)、ENMD-1198 (EntreMed)、ENMD-2076 (EntreMed)、Endostar (Simcere)、Erbitux (ImClone/Bristol-Myers Squibb)、EZN-2208 (Enzon Pharmaceuticals)、EZN-2968 (Enzon Pharmaceuticals)、GC1008 (Genzyme)、染料木素、GSK1363089 (Foretinib) (GlaxoSmithKline)、GW786034 (帕唑帕尼 (Pazopanib)) (GlaxoSmithKline)、GT-111 (Vascular Biogenics Ltd.)、IMC--1121B (雷莫芦单抗 (Ramucirumab)) (ImClone Systems)、IMC-18F1 (ImClone Systems)、IMC-3G3 (ImClone LLC)、INCB007839 (Incyte Corporation)、INGN 241 (Introgen Therapeutics)、Iressa (ZD1839/吉非替尼 (Gefitinib))、LBH589 (Faridak/Panobinostat) (Novartis)、Lucentis (雷尼珠单抗 (Ranibizumab)) (Genentech/Novartis)、LY317615 (恩扎妥林 (Enzastaurin)) (Eli Lilly and Company)、Macugen (培加他尼 (Pegaptanib)) (Pfizer)、MEDI522 (Abegrin) (MedImmune)、MLN518 (坦度替尼 (Tandutinib)) (Millennium)、Neovastat (AE941/Benefin) (Aeterna Zentaris)、Nexavar (Bayer/Onyx)、NM-3 (Genzyme Corporation)、Noscapine (Cougar Biotechnology)、NPI-2358 (Nereus Pharmaceuticals)、OSI-930 (OSI)、Palomid 529 (Paloma Pharmaceuticals, Inc.)、Panzem胶囊 (2ME2) (EntreMed)、Panzem NCD (2ME2)

(EntreMed)、PF-02341066 (Pfizer)、PF-04554878 (Pfizer)、PI-88 (Progen Industries/Medigen Biotechnology)、PKC412 (Novartis)、茶多酚 (Polyphenon) E (绿茶提取物) (Polypheno E International, Inc)、PPI-2458 (Praecis Pharmaceuticals)、PTC299 (PTC Therapeutics)、PTK787 (瓦他拉尼 (Vatalanib)) (Novartis)、PXD101 (贝利司他 (Belinostat)) (CuraGen Corporation)、RAD001 (依维莫司 (Everolimus)) (Novartis)、RAF265 (Novartis)、雷戈非尼 (Regorafenib) (BAY73-4506) (Bayer)、Revlimid (Celgene)、Retaane (Alcon Research)、SN38 (脂质体) (Neopharm)、SNS-032 (BMS-387032) (Sunesis)、SOM230 (帕瑞肽 (Pasireotide)) (Novartis)、角鲨胺 (Genaera)、苏拉明 (Suramin)、Sutent (Pfizer)、Tarceva (Genentech)、TB-403 (Thrombogenics)、Tempostatin (Collard Biopharmaceuticals)、四硫代钼酸盐 (Sigma-Aldrich)、TG100801 (TargeGen)、沙利度胺 (Celgene Corporation)、替扎肝素钠 (Tinzaparin Sodium)、TKI258 (Novartis)、TRC093 (Tracon Pharmaceuticals Inc.)、VEGF Trap (Aflibercept) (Regeneron Pharmaceuticals)、VEGF Trap-Eye (Regeneron Pharmaceuticals)、Veglin (VasGene Therapeutics)、硼替佐米 (Bortezomib) (Millennium)、XL184 (Exelixis)、XL647 (Exelixis)、XL784 (Exelixis)、XL820 (Exelixis)、XL999 (Exelixis)、ZD6474 (AstraZeneca)、Vorinostat (Merck) 和 ZSTK474。

[0245] 抗雄激素,其包括,但不限于尼鲁米特(Nilandron®)和比卡鲁胺(Caxodex®)。

[0246] 抗雌激素,其包括,但不限于他莫西芬(Nolvadex®)、托瑞米芬(Fareston®)、来曲唑(Femara®)、睾内脂(Teslac®)、阿纳托唑(anastrozole)(Arimidex®)、比卡鲁胺(Casodex®)、依西美坦(exemestane)(Aromasin®)、氟他胺(Eulexin®)、氟维司群(fulvestrant)(Faslodex®)、雷洛昔芬(raloxifene)(Evista®、Keoxifene®)和盐酸雷洛昔芬。

[0247] 抗高血钙剂,包括但不限于,硝酸镓(III)水合物(Ganite®)和帕米膦酸二钠(Aredia®)。

[0248] 凋亡诱导剂,包括但不限于,乙醇、2-[[3-(2,3-二氯苯氧基)丙基]氨基-(9Cl)、藤黄酸(gambogic acid)、葱贝素(embelin)和三氧化二砷(Trisenox®)。

[0249] 极光(Aurora)激酶抑制剂,包括但不限于,binucleine 2。

[0250] Bruton酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于土曲霉酸。

[0251] 钙调磷酸酶抑制剂,包括但不限于,氯氰菊酯、溴氰菊酯、氰戊菊酯和酪氨酸磷酸化抑制剂8。

[0252] CaM激酶II抑制剂,包括但不限于,5-异喹啉磺酸、4-[{2S)-2-[(5-异喹啉基磺酰)甲氨基]-3-氧-3-{4-苯基-1-哌嗪基}丙基]苯酯和苯磺酰胺。

[0253] CD45酪氨酸磷酸酶抑制剂,包括但不限于膦酸。

[0254] CDC25磷酸酶抑制剂,包括但不限于,1,4-萘二酮、2,3-双[(2-羟乙基)硫代]-(9Cl)。

[0255] CHK激酶抑制剂,包括但不限于debromohymenialdisine。

[0256] 环氧合酶抑制剂,包括但不限于1H-吲哚-3-乙酰胺、1-(4-氯苯甲酰)-5-甲氧基-

2-甲基-N-(2-苯乙基)-(9C1)、5-烷基取代的2-芳基氨基苯乙酸及其衍生物(例如,塞来考昔(celecoxib)(Celebrex®)、罗非考昔(rofecoxib)(Vioxx®)、艾托考昔(etoricoxib)(Arcoxia®)、罗美昔布(lumiracoxib)(Prexige®)、伐地考昔(valdecoxib)(Bextra®)或5-烷基-2-芳基氨基苯乙酸)。

[0257] cRAF激酶抑制剂,包括但不限于3-(3,5-二溴-4-羟基苯亚甲基)-5-碘-1,3-二羟吲哚-2-酮和苯甲酰胺、3-(二甲氨基)-N-[3-[4-羟基苯甲酰基]氨基]-4-甲苯基]-(9C1)。

[0258] 细胞周期蛋白依赖的抑制剂,包括但不限于奥罗莫星(olomoucine)及其衍生物、purvalanol B、roascovitine(Seliciclib®)、靛红、kenpauilone、purvalanol A和靛红-3'-肟。

[0259] 半胱氨酸蛋白酶抑制剂,包括但不限于4-吗啉羧胺、N-[(1S) -3-氟-2-氧-1-(2-苯乙基)丙基]氨基]-2-氧-1-(苯甲基)乙基]-(9C1)。

[0260] DNA嵌入剂,包括但不限于光神霉素(Mithracin®)和达托霉素(Cubicin®)。

[0261] DNA链断裂剂,包括但不限于博来霉素(Blenoxane®)。

[0262] E3连接酶抑制剂,包括但不限于N-((3,3,3-三氟-2-三氟甲基)丙酰基)磺胺。

[0263] EGF通路抑制剂,包括但不限于,酪氨酸磷酸化抑制剂46、EKB-569、厄洛替尼(erlotinib)(Tarceva®)、吉非替尼(gefitinib)(Iressa®)、拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb®)和以下中一般性地和具体性地公开的那些化合物:WO 97/02266、EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0 520 722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983和WO 96/33980。

[0264] 法呢酰基转移酶抑制剂,包括但不限于A-羟基法呢酰基膦酸、丁酸、2-[(2S)-2-[(2S,3S)-2-[(2R)-2-氨基-3-巯丙基]氨基]-3-甲苯基]氧]-1-氧代-3-苯丙基]氨基]-4-(甲磺酰基)-1-甲基乙基酯(2S)-(9C1)和手霉素A(manumycin A)。

[0265] F1k-1激酶抑制剂,包括但不限于2-丙烯酰胺、2-氰基-3-[4-羟基-3,5-双(1-甲基乙基)苯基]-N-(3-苯丙基)-(2E)-(9C1)。

[0266] 糖原合酶激酶-3(GSK3)抑制剂,包括但不限于,靛红-3'-肟。

[0267] 热休克蛋白90(Hsp90)伴侣蛋白调节剂,包括但不限于AUY922、STA-9090、ATI13387、MCP-3100、IPI-504、IPI-493、SNX-5422、Debio0932、HSP990、DS-2248、PU-H71、17-DMAG(Alvespimycin)和XL888。

[0268] 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,包括但不限于羟肟酸(SAHA)、[4-(2-氨基-苯羰基)-苄基]-氨基甲酸嘧啶-3-基甲基酯及其衍生物,丁酸、pyroxamide、trichostatin A、oxamflatin、apicidin、缩酚酸肽、depudecin、trapoxin和W002/22577中公开的化合物。

[0269] I-kappa B-alpha激酶抑制剂(IKK),包括但不限于2-丙烯腈、3-[4-甲苯基]磺酰基]-(2E)-(9C1)。

[0270] 咪唑四嗪酮类,包括但不限于替莫唑胺(Methazolastone®、Temodar®)及其衍生物(例如,如US 5,260,291中一般地和具体地公开的)和米托唑胺。

[0271] 胰岛素样生长因子途径抑制剂,如IGF抑制剂或IGF受体(IGFR1或IGFR2)抑制剂,包括但不限于,小分子抑制剂,例如,OSI-906;抗-IGF抗体或抗-IGFR抗体,例如,AVE-1642、

- MK-0646、IMC-A12 (cixutumab) 、R1507、CP-751,871 (Figitumumab)。
- [0272] 胰岛素酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于羟基-2-萘甲基膦酸。
- [0273] c-Jun-N-末端激酶 (JNK) 抑制剂,包括但不限于吡唑蒽酮和表儿茶素酸酯。
- [0274] 分裂素-激活的蛋白酶激酶 (MAP) 抑制剂,包括但不限于苯磺酰胺、N-[2-[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]氨基]甲基]苯基]-N-(2-羟乙基)-4-甲氧基-(9C1)。
- [0275] MDM2抑制剂,包括但不限于反式-4-碘代-4'-硼基-查耳酮。
- [0276] MEK抑制剂,包括但不限于丁二腈、双[氨基[2-氨基苯基]硫代]亚甲基]-(9C1)。
- [0277] MMP抑制剂,包括但不限于放线酰胺素、表儿茶素酸酯、胶原肽模拟物和非肽模拟物抑制剂、四环素衍生物马司他 (marimastat) (Marimastat®)、普琳司他 (prinomastat)、incyclinide(Metastat®)、鲨鱼软骨提取物AE-941 (Neovastat®)、坦诺司他 (Tanomastat)、TAA211、MMI270B或AAJ996。
- [0278] mTor抑制剂,包括但不限于雷帕霉素(Rapamune®)及其类似物和衍生物, AP23573(也称作ridaforolimus、deforolimus或MK-8669)、CCI-779(也称作坦西莫司 (temsirolimus))(Torisel®)和SDZ-RAD。
- [0279] NGFR酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂AG 879。
- [0280] p38 MAP激酶抑制剂,包括但不限于苯酚、4-[4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]-(9C1) 和苯酰胺、3-(二甲氨基)-N-[3-[(4-羟基苯甲酰基) 氨基]-4-甲苯基]-(9C1)。
- [0281] p56酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于虎刺醛和酪氨酸磷酸化抑制剂46。
- [0282] PDGF通路抑制剂,包括但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1296、酪氨酸磷酸化抑制剂9,1,3-丁二烯-1,1,3-三碳腈、2-氨基-4-(1H-吲哚-5-基)-(9C1)、伊马替尼(imatinib) (Gleevec®)和吉非替尼(gefitinib) (Iressa®) 和欧洲专利第0564 409号和PCT公布第W0 99/03854号中所一般和具体公开的那些化合物。
- [0283] 磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂,包括但不限于,渥曼青霉素和二水槲皮素。
- [0284] 磷酸酶抑制剂,包括但不限于,斑蝥酸、斑蝥素和L-亮氨酰胺。
- [0285] PKC抑制剂,包括但不限于1-H-吡咯-2,5-二酮、3-[1-[3-(二甲氨基)丙基]-1H-吲哚-3-基]-4-(1H-吲哚-3-基)-(9C1)、双吲哚马来酰亚胺IX、鞘氨醇、十字孢碱和金丝桃素。
- [0286] PKC delta激酶抑制剂,包括但不限于,秋水仙碱。聚胺合成抑制剂,包括但不限于DMFO。
- [0287] 蛋白酶体抑制剂,包括但不限于阿克拉霉素A、胶毒素和硼替佐米(bortezomib) (Velcade®)。
- [0288] 蛋白磷酸酶抑制剂,包括但不限于,斑蝥酸、斑蝥素L-对-溴四咪唑草酸盐、2 (5H)-呋喃酮、4-羟基-5-(羟甲基)-3-(1-氧代十六烷基)-(5R)-(9C1) 和苄基膦酸。
- [0289] 蛋白酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂Ag 216、酪氨酸磷酸化抑制剂Ag 1288、酪氨酸磷酸化抑制剂Ag 1295、格尔德霉素、染料木黄酮(genistein) 和7H-吡咯[2,3-d]嘧啶衍生物。
- [0290] PTP1B抑制剂,包括但不限于L-亮氨酰胺。

- [0291] SRC家族酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于PP1和PP2。
- [0292] Syk酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于白皮杉醇。
- [0293] Janus (JAK-2和/或JAK-3) 酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490和2-萘基乙烯基酮。
- [0294] 类维生素A类,包括但不限于,异维甲酸(Accutane®、Amnesteem®、Cistane®、Claravis®、Sotret®)和维甲酸(Aberel®、Aknoten®、Avita®、Renova®、Retin-A®、Retin-A MICRO®、Vesanoid®)。
- [0295] RNA聚合酶II延伸抑制剂,包括但不限于5,6-二氯-1-β-D-呋喃核糖基苯并咪唑。
- [0296] 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,包括但不限于2-氨基嘌呤。
- [0297] 固醇生物合成抑制剂,包括但不限于,角鲨烯环氧化酶和CYP2D6。VEGF通路抑制剂,包括但不限于抗VEGF抗体,例如,贝伐单抗和小分子,例如,舒尼替尼(Sutent®)、索拉非尼(Nexavar®)、ZD6474(也称作凡德他尼)(ZactimaTM)、SU6668、CP-547632、AV-951(tivozanib)和AZD2171(也称作西地尼布)(Recentin™)。
- [0298] 例如,一种或多种化疗剂可以选自:顺铂、卡铂、甲基苄肼、氮芥、环磷酰胺、喜树碱、阿霉素、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、亚硝基脲、放线菌素D、柔红霉素、多柔比星、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素、依托泊苷、verampil、鬼臼毒素、他莫昔芬、紫杉醇、沙利度胺、来那度胺、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、HSP90抑制剂(例如,tenespinmycin)、反式铂、5-氟尿嘧啶、长春新碱、长春碱、甲氨蝶呤,或上述任何一个的类似物。免疫调节剂包括,例如,多种趋化因子和细胞因子如白细胞介素2(IL-2)、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白细胞介素12(IL-12)。
- [0299] 在一个实施方案中,另外的疗法是一种或多种另外的免疫原性肽,例如,来自WT1的一种或多种免疫原性肽或其衍生物。示例性的WT1免疫原性肽包括,但不限于,WT1类1表位;含有RMFPNAPYL(WT1 126-134)或由之组成的肽;含有YMFPNAPYL或由之组成的肽;含有RSDELVRHHNMHQRNMTKL(WT1 427-445)或由之组成的肽;含有PGCNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(WT1 331-352)或由之组成的肽;含有SGQARMFPNAPYLPSCLES(WT1122-140)或由之组成的肽;和含有SGQAYMFPNAPYLPSCLES或由之组成的肽。其他WT1免疫原性肽描述于美国专利号7,598,221中,其内容通过引用并入本文。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ES01的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。
- [0300] 受试者可以患有癌症,疑似患有癌症或有患发展癌症的风险,如乳腺癌,例如三阴性乳腺癌,例如转移性三阴性乳腺癌。“疑似患有癌症”的受试者是具有癌症的一种或多种症状或具有提示癌症的一种或多种实验室测试结果(例如血液测试结果)的受试者。癌症的症状是本领域技术人员众所周知的,并且通常包括但不限于疼痛、体重减轻、虚弱、过度疲劳、进食困难、食欲不振、慢性咳嗽、呼吸困难、咳血、尿血、便血、恶心、呕吐、腹部饱胀感、腹胀、腹腔积液、阴道出血、便秘、腹部膨胀、结肠穿孔、急性腹膜炎(感染、发烧、疼痛)、疼痛,吐血、大量出汗、发烧、高血压、贫血、腹泻、黄疸、头晕、发冷、肌肉痉挛、吞咽困难等。
- [0301] 如本文所用,“有发展癌症的风险”的受试者是具有发展癌症的倾向的受试者,即

发展癌症的遗传倾向,如肿瘤抑制基因中的突变(例如,BRCA1、p53、RB或APC中的突变)已经暴露于可能导致癌症的状况或目前受到可能导致癌症的状况的影响。因此,当受试者已经暴露于某些化合物(例如,卷烟烟雾中的致癌化合物,如丙烯醛、4-氨基联苯、芳香胺、苯、苯并{a}蒽、苯并{a}芘、甲醛、肼、钋210(氡)、氨基甲酸酯或氯乙烯)的诱变或致癌水平时,该受试者也可能是“有发展癌症的风险”的受试者。当受试者已经暴露于例如大剂量的紫外线或X-辐照,或暴露于(例如感染)致肿瘤/肿瘤相关病毒如乳头瘤病毒、EB病毒、乙型肝炎病毒或人T细胞白血病-淋巴瘤病毒时,该受试者可能“有发展癌症的风险”。另外,当受试者患有炎症(例如,慢性炎症)时,该受试者可能“有发展癌症的风险”。

[0302] 三阴性乳腺癌是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和HER2阴性的乳腺癌。ER、PR和HER2的存在或不存在可以例如通过对活检样品进行免疫组织化学或定量PCR来评价。这类癌症通常用外科手术和化疗的组合进行治疗。

[0303] 在一些实施方案中,患者是人白细胞抗原(HLA)-A2阳性。

[0304] 在一些实施方案中,患者具有0或1的东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)活动状态;或具有足够的骨髓功能,通过血小板计数 $\geq 75 \times 10^9$ 个/L和绝对中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9$ 个/L证明;和/或具有足够的肝功能,通过胆红素 $\leq 2.0\text{mg/dL}$ 以及丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST) $\leq 2.5 \times$ 正常上限(ULN)证明。

[0305] 在实施方案中,以相对于无治疗的预期疾病进程,或与仅用以下(i)或仅用以下(ii)治疗后的预期疾病进程相比,或与用标准护理治疗的预期疾病进程相比,足以增加无进展生存(PFS)的量施用(i)派姆单抗和(ii)一种或多种肽。在实施方案中,以相对于无治疗的预期疾病进程,或与仅用(i)或仅用(ii)治疗后的预期疾病进程相比,或与用标准护理治疗的预期疾病进程相比,足以增加总生存(OS)的量施用(i)和(ii)。在实施方案中,以足以产生与具有派姆单抗的单一疗法一样好的临床反应(例如,通过PFS或OS测量)(例如与具有较少不良反应的临床反应一样好)的量施用(i)派姆单抗和(ii)一种或多种肽。可以根据实体瘤反应评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST)指南(1.1版)确定PFS和OS。在实施方案中,以足以诱导对所施用的一种或多种肽的免疫应答的量施用(i)和(ii),例如,比无治疗或仅用(i)或仅用(ii)治疗后所观察到的免疫应答,或与用标准护理治疗的预期疾病进程相比较更大的免疫应答。免疫应答可以例如通过ELISPOT测定法或如国际申请W02014/071402中所述来测量,该申请以其整体通过引用并入本文。

[0306] 在一些实施方案中,方法还可以包括在对受试者施用本文所述的组合疗法之后确定在受试者中是否发生免疫应答。用于确定受试者中是否发生免疫应答的合适的方法包括使用免疫测定法来检测,例如,对于来自受试者的生物样品中的肽特异性的抗体的存在。例如,在将肽或组合物施用于受试者之后,可以从受试者中获得生物样品(例如,血液样品)并检验对于所述肽特异性的抗体的存在。还可以通过测定样品中活化T细胞的存在或量来检测免疫应答。此类测定法包括,例如,增殖测定法、有限稀释测定法、细胞毒性测定法(例如,淋巴因子释放测定法或 ^{51}Cr 释放测定法)或流式细胞术测定法。

[0307] 在一些实施方案中,方法还可以包括确定受试者是否患有癌症的步骤。用于此类确定的合适的方法取决于受试者中待检测的癌症的类型,但所述方法是本领域中已知的。此类方法可以是定性的或定量的。用于诊断乳腺癌的方法包括乳房X光检查、超声、MRI、活检和分子检测。用于诊断三阴性乳腺癌的方法包括PR、ER和HER2的免疫组织化学。

[0308] 选择疗法的方法

[0309] 用于为患有癌症(例如,乳腺癌或其中表达XBP1、CD138或CS1的任何癌症)的受试者选择疗法的方法包括以下步骤:任选地,确定受试者的癌症的一种或多种细胞(例如乳腺癌细胞)是否表达XBP1;和若一种或多种细胞表达XBP1,选择(i)派姆单抗和(ii)本文所述的肽或组合物(例如,本文所述的XBP1肽或包含XBP1肽的组合物)作为受试者的疗法。

[0310] 用于为患有癌症(例如乳腺癌)的受试者选择疗法的方法可以包括以下步骤:任选地,确定受试者的癌症的一种或多种细胞(例如乳腺癌细胞)是否表达CD138;和若一种或多种细胞表达CD138,选择(i)派姆单抗和(ii)本文所述的肽或组合物(例如,本文所述的CD138肽或包含CD138肽的组合物)作为受试者的疗法。

[0311] 用于为患有癌症(例如乳腺癌)的受试者选择疗法的方法可以包括以下步骤:任选地,确定受试者的癌症的一种或多种细胞(例如乳腺癌细胞)是否表达CS-1;和若一种或多种细胞表达CS-1,选择(i)派姆单抗和(ii)本文所述的肽或组合物(例如,本文所述的CS-1肽或包含CS-1肽的组合物)作为受试者的疗法。

[0312] 理解的是,在受试者的癌症的一种或多种细胞(例如乳腺癌细胞)表达XBP1、CD138和CS-1的两种或更多种时,可以将合适的肽的组合递送至受试者,例如,经由本文所述的组合物来进行,进一步地与派姆单抗组合。用于确定一种或多种细胞是否表达XBP1、CD138或CS-1的方法描述于例如国际申请W02014/071402的第104-107页标题为“选择疗法的方法”的部分中,所述申请以其整体通过引用并入本文。

[0313] 制造商的试剂盒和制品

[0314] 本公开的特征还在于多种试剂盒。试剂盒可以包括,例如,(i)派姆单抗,(ii)本文所述的任何的肽或组合物(或含有编码一种或多种肽的核酸序列的表达载体)的一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种或10种或更多种),和(iii)用于将肽或组合物施用于受试者的说明书。在实施方案中,(ii)包含一下的一种或多种,例如全部:(a)非剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,(b)剪接的XBP1肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,或(c)CD138肽,其长度为35个氨基酸或更少且包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在实施方案中,(iii)包含一下的一种或多种,例如全部:(a)非剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:1的氨基酸序列组成,(b)剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO:2的氨基酸序列组成,或(c)CD138肽,其由SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成。试剂盒可以包括一种或多种药学上可接受的载体和/或一种或多种免疫刺激剂和/或一种或多种免疫调节剂。免疫刺激剂可以是,例如,T辅助表位、改变的肽配体或佐剂。在一个实施方案中,免疫刺激剂可以是以下的组合:羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂(例如聚IC-LC,例如hiltonol);水油乳液(例如montanide);或蛋白质(例如,细胞因子、补体、GCSF或GM-CSF)。在一个实施方案中,另外的药剂可以是蛋白质,例如抗体。在一个实施方案中,另外的药剂是免疫检查点抑制剂。例如,抑制免疫检查点分子的抗体可以是抗CTLA4抗体,例如伊匹单抗或tremelimumab,或抗PD-1抗体或抗PDL-1抗体。在一个实施方案中,另外的药剂可以是小分子佐剂,例如沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如来那度胺。

[0315] 试剂盒还可以含有一种或多种治疗剂、诊断剂或预防剂。一种或多种治疗剂、诊断剂或预防剂包括,但不限于:(i)调节炎症反应的药剂(例如,阿司匹林,吲哚美辛,布洛芬,

甲氧萘丙酸,类固醇,色甘酸钠,或茶碱);(ii)影响肾和/或心血管功能的药剂(例如,利尿磺胺,噻嗪类,阿米洛利(amiloride),螺内酯,卡托普利(captopril),依那普利(enalapril),赖诺普利(lisinopril),硝苯吡啶,异搏定,地高辛,消心痛,多巴酚丁胺,利多卡因,奎尼丁,腺苷,洋地黄,美伐他汀,辛伐他汀,洛伐他汀,或甲羟戊酸);(iii)影响胃肠功能的药物(例如,奥美拉唑(omeprazole)或硫糖铝);(iv)抗生素(例如,四环素、氯林可霉素,两性霉素B,奎宁,甲氧西林,万古霉素,青霉素,阿莫西林,庆大霉素,红霉素,环丙沙星,多西环素,链霉素,庆大霉素,妥布霉素,氯霉素,异烟肼,氟康唑,或金刚烷胺);(v)抗癌药剂(例如,环磷酰胺、甲氨蝶呤,氟尿嘧啶,阿糖胞苷,巯嘌呤,长春碱,长春新碱,博来霉素,阿霉素,丝裂霉素C,羟基脲,泼尼松,他莫昔芬,顺铂,或氮烯咪胺);(vi)免疫调节药剂(例如,白细胞介素、干扰素(例如,干扰素 γ (IFN- γ)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、肿瘤坏死因子 β (TNF β)、环孢霉素、FK506、硫唑嘌呤、类固醇);(ix)对血液和/或血液形成器官起作用的药物(例如,白细胞介素、G-CSF、GM-CSF、促红细胞生成素、肝素、华法林(warfarin)或香豆素);或(vii)激素(例如,生长激素(GH)、促乳素、促黄体生成激素、TSH、ACTH、胰岛素、FSH、CG、抑生长素、雌激素、雄激素、孕酮、促性腺激素释放激素(GnRH)、甲状腺素、三碘甲状腺氨酸);激素拮抗药剂;影响钙化和骨转换的药剂(例如,钙、磷酸、甲状旁腺激素(PTH)、维生素D、二膦酸盐、降血钙素、氟化物)。

[0316] 其他实施方案

[0317] 虽然已结合其详细说明描述了本发明,前述的说明意在阐释而非限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求书的范围所限定。其他方面、优点和修改在所附权利要求书的范围内。