(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114786679 A
(43)申请公布日 2022.07.22

(21)申请号 202080084871.X

(22)申请日 2020.10.20

(30)优先权数据
62/923,921 2019.10.21 US
62/978,261 2020.02.18 US
63/090,235 2020.10.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2020/000866 2020.10.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/079188 EN 2021.04.29

(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 H•门森
P•M•达席尔瓦塞西利奥马尔克斯拉莫斯
M•斯特格特

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 张建 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 31/635(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

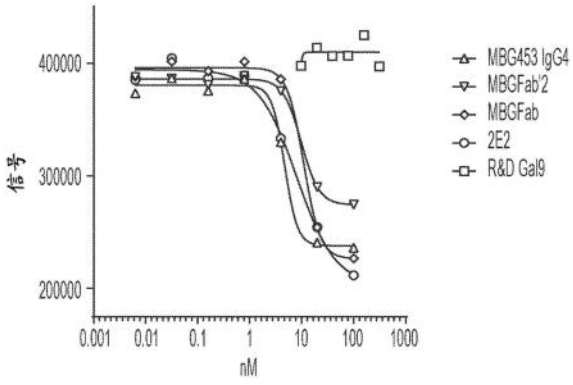
权利要求书7页 说明书112页
序列表136页 附图7页

(54)发明名称

具有维奈托克和TIM-3抑制剂的组合疗法

(57)摘要

本发明公开了包含TIM-3抑制剂的组合疗法。所述组合可用于治疗包括血液癌的癌病症和障碍。



CN 114786679 A

1.用于治疗个体的血液癌的包含TIM-3抑制剂和维奈托克的组合。

2.治疗个体血液癌的方法,其包括向个体施用TIM-3抑制剂和维奈托克的组合。

3.权利要求1使用的组合或权利要求2的方法,其中所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子。

4.权利要求1或3使用的组合,或权利要求2或3的方法,其中所述TIM-3抑制剂包含MBG453。

5.权利要求1或3-4中任一项使用的组合,或权利要求2-4中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂以约700mg至约900mg的剂量施用。

6.权利要求1或3-5中任一项使用的组合,或权利要求2-5中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。

7.权利要求1或3-6中任一项使用的组合,或权利要求2-6中任一项的方法,其中所述TIM-3在28天周期的第8天施用。

8.权利要求1或3-7中任一项使用的组合,或权利要求2-7中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。

9.权利要求1或3-8中任一项使用的组合,或权利要求2-8中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用。

10.权利要求1或3-9中任一项使用的组合或权利要求2-9中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用约15分钟至约45分钟的时段。

11.权利要求1或3-10中任一项使用的组合,或权利要求2-10中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用约30分钟的时段。

12.权利要求1或3-11中任一项使用的组合,或权利要求2-11中任一项的方法,其中维奈托克以约50mg至约500mg的剂量施用。

13.权利要求1或3-12中任一项使用的组合,或权利要求2-12中任一项的方法,其中维奈托克以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。

14.权利要求1或3-13中任一项使用的组合,或权利要求2-13中任一项的方法,其中维奈托克以约400mg的剂量施用。

15.权利要求1或3-14中任一项使用的组合,或权利要求2-14中任一项的方法,其中维奈托克每天施用一次。

16.权利要求1或3-15中任一项使用的组合,或权利要求2-15中任一项的方法,其中维奈托克经口施用。

17.权利要求1或3-16中任一项使用的组合,或权利要求2-16中任一项的方法,其中所述组合物进一步包含低甲基化药物。

18.权利要求17中任一项使用的组合或权利要求17的方法,其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。

19.权利要求17或18使用的组合,或权利要求17或18的方法,其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。

20.权利要求17-19中任一项使用的组合或权利要求17-19中任一项的方法,其中所述低甲基化药物以约50mg/m^2至约100mg/m^2的剂量施用。

21.权利要求17-20中任一项使用的组合或权利要求13-17中任一项的方法,其中所述

低甲基化药物以约75mg/m^2的剂量施用。

22.权利要求17-21中任一项使用的组合物,或权利要求17-21中任一项的方法,其中所述低甲基化药物每天施用一次。

23.权利要求17-22中任一项使用的组合或权利要求17-19中任一项的方法,其中所述低甲基化药物连续施用5-7天。

24.权利要求17-23中任一项使用的组合或权利要求17-23中任一项的方法,其中所述低甲基化药物以如下方式施用:(a)在28天周期的第1-7天连续施用七天,(b)在28天周期第1-5天连续施用五天,休息两天,然后在第8-9天连续施用两天,或(c)在28天周期第1-6天连续施用六天,休息一天,然后任选地在第8天施用一天。

25.权利要求17-24中任一项使用的组合,或权利要求17-21中任一项的方法,其中所述低甲基化药物经皮下或静脉施用。

26.权利要求1或3-25中任一项使用的组合,或权利要求2-25中任一项的方法,其中所述血液癌是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

27.权利要求1或3-25中任一项使用的组合,或权利要求2-25中任一项的方法,其中所述血液癌是急性髓系白血病(AML)。

28.权利要求1或3-25中任一项使用的组合或权利要求2-25中任一项的方法,其中所述血液癌是骨髓增生异常综合征(MDS)。

29.用于治疗个体的急性髓系白血病(AML)的包含TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合。

30.用于治疗个体的骨髓增生异常综合征(MDS)的包含TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合。

31.治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法,其包括向个体施用TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合。

32.治疗个体骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,其包括向个体施用TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合。

33.权利要求29或30使用的组合,或权利要求31或32的方法,其中所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子。

34.权利要求29-30或33使用的组合,或权利要求31-33的方法,其中所述TIM-3抑制剂包含MBG453。

35.权利要求29-30或33-34中任一项使用的组合,或权利要求31-34中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂以约700mg至约900mg的剂量施用。

36.权利要求29-30或33-35中任一项使用的组合,或权利要求31-35中任一项的方法,其中所述的TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。

37.权利要求29-30或33-36中任一项使用的组合,或权利要求31-36中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天施用。

38.权利要求29-30或33-37中任一项使用的组合,或权利要求31-37中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。

39.权利要求29-30或33-38中任一项使用的组合物,或权利要求31-38中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用。

40.权利要求29-30或33-39中任一项使用的组合,或权利要求31-39中任一项的方法,

其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用约15分钟至约45分钟的时段。

41.权利要求29-30或33-40中任一项使用的组合，或权利要求31-40中任一项的方法，其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用约30分钟的时段。

42.权利要求29-30或33-41中任一项使用的组合，或权利要求31-41中任一项的方法，其中所述Bcl-2抑制剂包含维奈托克(ABT-199)、navitoclax(ABT-263)、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)、PNT2258或奥利默森(G3139)。

43.权利要求29-30或33-42中任一项使用的组合，或权利要求31-42中任一项的方法，其中所述Bcl-2抑制剂包含维奈托克。

44.权利要求29-30或33-43中任一项使用的组合或权利要求31-43中任一项的方法，其中所述Bcl-2抑制剂以约50mg至约500mg的剂量施用。

45.权利要求29-30或33-44中任一项使用的组合，或权利要求31-44中任一项的方法，其中所述Bcl-2抑制剂以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。

46.权利要求29-30或33-45中任一项使用的组合，或权利要求31-45中任一项的方法，其中所述Bcl-2抑制剂以约400mg的剂量施用。

47.权利要求29-30或33-46中任一项使用的组合，或权利要求31-46中任一项的方法，其中所述Bcl-2抑制剂每天施用一次。

48.权利要求29-30或33-47中任一项使用的组合，或权利要求31-47中任一项的方法，其中所述Bcl-2抑制剂经口施用。

49.权利要求29-30或33-48中任一项使用的组合，或权利要求31-48中任一项的方法，其中所述组合进一步包含低甲基化药物。

50.权利要求49使用的组合，或权利要求49的方法，其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。

51.权利要求49或50使用的组合，或权利要求49或50的方法，其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。

52.权利要求49-51中任一项使用的组合，或权利要求49-51中任一项的方法，其中所述低甲基化药物以约50mg/m^2至约100mg/m^2的剂量施用。

53.权利要求49-52中任一项使用的组合，或权利要求49-52中任一项的方法，其中所述低甲基化药物以约75mg/m^2的剂量施用。

54.权利要求49-53中任一项使用的组合，或权利要求49-53中任一项的方法，其中所述低甲基化药物每天施用一次。

55.权利要求49-54中任一项使用的组合，或权利要求49-54中任一项的方法，其中所述低甲基化药物连续施用5-7天。

56.权利要求49-55中任一项使用的组合，或权利要求49-55中任一项的方法，其中所述低甲基化药物以下述方式施用：(a)在28天周期的第1-7天连续施用七天，(b)在28天周期第1-5天连续施用五天，休息两天，然后第8-9天连续施用两天，或(c)在28天周期第1-6天连续施用六天，休息一天，然后任选地在第8天施用一天。

57.权利要求49-56中任一项使用的组合，或权利要求49-56中任一项的方法，其中所述低甲基化药物经皮下或静脉施用。

58.用于治疗个体的血液癌的包含TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合，其中所述Bcl-2

抑制剂是navitoclax(ABT-263)和奥利默森以外的药物。

59.治疗个体中的血液癌的方法,其包括向个体施用TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合,其中所述Bcl-2抑制剂是navitoclax(ABT-263)和奥利默森钠以外的药物。

60.权利要求58使用的组合,或权利要求59的方法,其中所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子。

61.权利要求58或60使用的组合,或权利要求59或60的方法,其中所述TIM-3抑制剂包含MBG453。

62.权利要求58或60-61中任一项使用的组合,或权利要求59-61中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂以约700mg至约900mg的剂量施用。

63.权利要求58或60-62中任一项使用的组合,或权利要求59-62中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。

64.权利要求58或60-63中任一项使用的组合,或权利要求59-63中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天施用。

65.权利要求58或60-64中任一项使用的组合,或权利要求59-64中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。

66.权利要求58或60-65中任一项使用的组合,或权利要求59-65中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用。

67.权利要求58或60-66中任一项使用的组合,或权利要求59-66中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂在约15分钟到约45分钟的时段内经静脉施用。

68.权利要求58或60-67中任一项使用的组合,或权利要求59-67中任一项的方法,其中所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时段内经静脉施用。

69.权利要求58或60-68中任一项使用的组合,或权利要求59-68中任一项的方法,其中所述Bcl-2抑制剂为维奈托克(ABT-199)、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)或PNT2258。

70.权利要求58或60-69中任一项使用的组合,或权利要求59-69中任一项的方法,其中所述Bcl-2抑制剂为维奈托克。

71.权利要求58或60-70中任一项使用的组合,或权利要求59-70中任一项的方法,其中所述Bcl-2抑制剂以约50mg至约500mg的剂量施用。

72.权利要求58或60-71中任一项使用的组合,或权利要求59-71中任一项的方法,其中所述Bcl-2抑制剂以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。

73.权利要求58或60-72中任一项使用的组合,或权利要求59-72中任一项的方法,其中所述的Bcl-2抑制剂以约400mg的剂量施用。

74.权利要求58或60-73中任一项使用的组合,或权利要求59-73中任一项的方法,其中所述Bcl-2抑制剂每天施用一次。

75.权利要求58或60-74中任一项使用的组合,或权利要求59-74中任一项的方法,其中所述Bcl-2抑制剂经口施用。

76.权利要求58或60-75中任一项使用的组合,或权利要求59-75中任一项的方法,其中所述组合物进一步包含低甲基化药物。

77.权利要求项76使用的组合,或权利要求76的方法,其中所述低甲基化药物包含阿扎

胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。

78.权利要求76或77使用的组合，或权利要求76或77的方法，其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。

79.权利要求76-78中任一项使用的组合，或权利要求76-78中任一项的方法，其中所述低甲基化药物以约50mg/m^2至约100mg/m^2的剂量施用。

80.权利要求76-79中任一项使用的组合，或权利要求76-79中任一项的方法，其中所述低甲基化药物以约75mg/m^2的剂量施用。

81.权利要求76-80中任一项使用的组合，或权利要求76-80中任一项的方法，其中所述低甲基化药物每天施用一次。

82.权利要求76-81中任一项使用的组合，或权利要求76-81中任一项的方法，其中所述低甲基化药物连续施用5-7天。

83.权利要求76-82中任一项使用的组合，或权利要求76-81中任一项的方法，其中所述低甲基化药物以下述方式施用：(a)在28天周期的第1-7天连续施用七天，(b)在28天周期的第1-5天连续施用五天，休息两天，然后在第8-9天连续施用两天，或(c)在28天周期的第1-6天连续施用六天，休息一天，然后任选地在第8天施用一次。

84.权利要求76-83中任一项使用的组合，或权利要求76-83中任一项的方法，其中所述低甲基化药物经皮下或静脉施用。

85.权利要求58或60-84中任一项使用的组合，或权利要求59-84中任一项的方法，其中所述血液癌是白血病。

86.权利要求58或60-85中任一项使用的组合，或权利要求59-85中任一项的方法，其中所述血液癌是急性髓系白血病(AML)。

87.权利要求58或60-85中任一项使用的组合，或权利要求59-85中任一项的方法，其中所述血液癌是骨髓增生异常综合征(MDS)。

88.权利要求87使用的组合或方法，其中所述MDS是极低风险MDS、低风险MDS、中等风险MDS、高风险MDS或极高风险MDS。

89.用于治疗个体的急性髓系白血病(AML)的包含MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合。

90.用于治疗个体的骨髓增生异常综合征(MDS)的包含MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合。

91.治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法，其包括向个体施用MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合。

92.治疗个体骨髓增生异常综合征(MDS)的方法，其包括向个体施用MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合。

93.权利要求89或90使用的组合，或权利要求91或92的方法，其中MBG453以约700mg至约900mg的剂量施用。

94.权利要求89-90或93使用的组合，或权利要求91-93的方法，其中MBG453以约800mg的剂量施用。

95.权利要求89-90或93-94中任一项使用的组合，或权利要求91-94中任一项的方法，其中MBG453每四周施用一次。

96.权利要求89-90或93-95中任一项的组合，或权利要求91-95中任一项的方法，其中MBG453在28天周期的第8天施用。

97.权利要求89-90或93-96中任一项使用的组合，或权利要求91-96中任一项的方法，其中MBG453每四周施用一次。

98.权利要求89-90或93-97中任一项使用的组合，或权利要求91-97中任一项的方法，其中MBG453经静脉施用。

99.权利要求89-90或93-98中任一项使用的组合，或权利要求91-98中任一项的方法，其中MBG453在约15分钟到约45分钟的时段内经静脉施用。

100.权利要求89-90或93-99中任一项使用的组合，或权利要求91-99中任一项的方法，其中MBG453经静脉施用约30分钟的时段。

101.权利要求89-90或93-100中任一项使用的组合，或权利要求91-100中任一项的方法，其中维奈托克以约50mg至约500mg的剂量施用。

102.权利要求89-90或93-101中任一项使用的组合，或权利要求91-101中任一项的方法，其中维奈托克以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。

103.权利要求89-90或93-102中任一项使用的组合，或权利要求91-102中任一项的方法，其中维奈托克以约400mg的剂量施用。

104.权利要求89-90或93-103中任一项使用的组合物，或权利要求91-103中任一项的方法，其中维奈托克每天施用一次。

105.权利要求89-90或93-104中任一项使用的组合，或权利要求91-104中任一项的方法，其中维奈托克经口施用。

106.权利要求89-90或93-105中任一项使用的组合，或权利要求91-105中任一项的方法，其中阿扎胞苷以约50mg/m^2至约100mg/m^2的剂量施用。

107.权利要求89-90或93-106中任一项使用的组合，或权利要求91-106中任一项的方法，其中阿扎胞苷以约75mg/m^2的剂量施用。

108.权利要求89-90或93-107中任一项的组合，或权利要求91-107中任一项的方法，其中阿扎胞苷每日施用一次。

109.权利要求89-90或93-108中任一项使用的组合，或权利要求91-108中任一项的方法，其中阿扎胞苷连续施用5-7天。

110.权利要求89-90或93-109中任一项的组合，或权利要求91-109中任一项的方法，其中阿扎胞苷以下述方式施用：(a)在28天周期的第1-7天连续施用七天，(b)在28天周期的第1-5天连续施用五天，休息两天，然后在第8-9天连续施用两天，或(c)在28天周期的第1-6天连续施用六天，休息一天，然后任选地在第8天施用一次。

111.权利要求89-90或93-110中任一项使用的组合，或权利要求91-110中任一项的方法，其中阿扎胞苷经皮下或静脉施用。

112.权利要求1、3-30、33-58、60-90或93-111中任一项使用的组合，或权利要求2-28、31-57、59-88或91-111中任一项的方法，其中所述个体不适合化疗。

113.权利要求1、3-30、33-58、60-90或93-112中任一项使用的组合，或权利要求2-28、31-57、59-88或91-112中任一项的方法，其中所述个体不适合进行强化诱导化疗。

114.治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法，其包括向个体施用MBG453、维奈托克和阿

扎胞苷的组合,其中:

a)MBG453在28天给药周期的第8天,约800mg的剂量每四周施用一次;

b)维奈托克施用的剂量约为每天400mg;和

c)阿扎胞苷以约每天75mg/m^2的剂量以下述方式施用:(i)在28天给药周期的第1-7天连续施用七天,(ii)在28天给药周期的第1-5天连续施用五天,休息两天,然后在第8-9天连续施用两天,或(ii)在28天给药周期的第1-6天连续施用六天,休息一天,然后任选地在第8天施用一次。

115.权利要求1、3-30、33-58、60-90或93-113中任一项使用的组合,或权利要求2-28、31-57、59-88或91-114中任一项的方法,其中所述组合导致个体中的可测量残留病(MRD)水平小于1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%或0.01%。

116.权利要求1、3-30、33-58、60-90、93-113或115中任一项使用的组合,或权利要求2-28、31-57、59-88或91-114中任一项的方法,其中所述组合导致个体的MRD水平比参考MRD水平、例如个体在接受组合前的MRD水平低至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200、500或1000倍。

117.权利要求1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-116中任一项使用的组合,或权利要求2-28、31-57、59-88或91-115中任一项的方法,其中所述个体在接受所述组合后具有或被鉴定为具有小于1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%或0.01%的MRD水平。

118.权利要求1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-117中任一项使用的组合,或权利要求2-28、31-57、59-88或91-116中任一项的方法,其中,与参考MRD水平、例如接受组合前的MRD水平相比,个体具有或被鉴定为具有低至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50或100、200、500或1000倍的MRD水平。

119.权利要求1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-118中任一项使用的组合,或权利要求2-28、31-57、59-88或91-117中任一项的方法,还包括测定来自个体的样品中的MRD水平。

120.权利要求1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-119中任一项使用的组合,或权利要求2-28、31-57、59-88或91-118中任一项的方法,还包括确定个体的缓解持续时间。

具有维奈托克和TIM-3抑制剂的组合疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年10月21日提交的美国临时申请号62/923921和2020年2月18日提交的美国临时申请号62/978261和2020年10月11日提交的美国临时申请号63/090235的权益。前述申请的内容因而通过引用的方式完整并入。

[0003] 序列表

[0004] 本临时申请书包含一个序列表,该表已以ASCII格式以电子方式提交,现通过引用的方式完整并入本申请。该ASCII副本创建于2020年10月19日,名为C2160-7024WO_SL.txt,大小为59560字节。

背景技术

[0005] CD4+T辅助幼稚细胞的激活导致至少两种不同的效应细胞群的发育,即Th1细胞和Th2细胞。参见US7470428,Mosmann T R等人(1986),J Immunol 136:2348-57;Mosmann T R等人(1996),Immunol Today 17:138-46;Abbas A K等人(1996),Nature 383:787-793。Th1细胞产生细胞因子(如干扰素-γ、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子-α和淋巴毒素),这些细胞因子通常与针对细胞内病原体的细胞介导免疫反应、迟发型超敏反应(Sher A等人(1992年),Annu Rev Immunol 10:385-409),以及器官特异性自身免疫疾病的诱导有关(Liblau R S等人(1995年),Immunol Today 16:34-38)。Th2细胞产生细胞因子(如IL-4、IL-10和IL-13),这些细胞因子对控制细胞外蠕虫感染和促进特应性和过敏性疾病至关重要(Sher A等人(1992年),Annu Rev Immunol 10:385-409)。除了在疾病中的独特作用外,Th1和Th2细胞交叉调节彼此的扩张和功能。因此,优先诱导Th2细胞可抑制自身免疫性疾病(Kuchroo V K等人(1995),Cell 80:707-18;Nicholson L B等人(1995),Immunity3:397-405),Th1细胞的主要诱导可调节哮喘、特应性和过敏的诱导(Lack G等人(1994),J Immunol 152:2546-54;Hofstra C L等人(1998),J Immunol 161:5054-60)。

[0006] TIM-3是例如在Th1(辅助T细胞1)CD4+细胞和分泌IFN-γ的细胞毒性CD8+T细胞上表达的跨膜受体蛋白。TIM-3通常在幼稚T细胞上不表达而在活化的效应T细胞上面上调。TIM-3在体内具有调节免疫力的作用和耐受性(参见Hastings等人(2009),Eur J Immunol 39(9):2492-501)。因此,需要调节TIM-3功能和TIM-3表达细胞功能的新治疗方法,包括利用抗TIM-3抗体分子治疗疾病诸如癌症的组合疗法。

[0007] 概述

[0008] 本文至少部分地公开了包含T-细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3(TIM-3)抑制剂的组合。在一些实施方案中,该组合包含以高亲和力和特异性结合TIM-3的抗体分子(例如,人源化抗体分子)。在一些实施方案中,该组合进一步包含B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)抑制剂。在一些实施方案中,该组合进一步包含低甲基化药物。还提供了与本文所述组合有关的药物组合物和剂量制剂。本文所述的组合可用于治疗或预防障碍,例如癌症障碍(例如血液癌)。因此,本文公开了使用这些组合治疗各种障碍的方法,包括剂量方案。

[0009] 因此,在一个方面,本发明的特征在于治疗个体血液癌的方法,包括向个体施用

TIM-3抑制剂和维奈托克(venetoclax)的组合。

[0010] 在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂包含MBG453、TSR-022、LY3321367、Sym023、BGB-A425、INCAGN-2390、BMS-986258、RO-7121661、BC-3402、SHR-1702或LY-3415244。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂包含MBG453。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂以约700mg至约900mg的剂量施用。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂以约300mg至约500mg的剂量施用。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天施用。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂每两周施用一次。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天和第22天施用。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂经静脉施用。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂在约15分钟到约45分钟的时间段内静脉施用。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时间内静脉施用。在一些实施方案中,维奈托克以约50mg至约500mg的剂量施用。在一些实施方案中,维奈托克以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。在一些实施方案中,维奈托克以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中,维奈托克每天施用一次。在一些实施方案中,维奈托克经口施用。

[0011] 在一些实施方案中,该组合进一步包含低甲基化药物。在一些实施方案中,所述低甲基化药物包含阿扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。在一些实施方案中,所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。在一些实施方案中,所述低甲基化药物以约50mg/m^2-约100mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中,所述低甲基化药物以约75mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中,所述低甲基化药物每天施用一次。在一些实施方案中,所述低甲基化药物连续5-7天施用。在一些实施方案中,所述低甲基化药物在(a)28天周期的第1-7天连续施用七天,(b)在28天周期的第1-5天连续施用五天,之后休息两天,然后在第8-9天连续施用两天,或(c)在28天周期的第1-6天连续施用六天,之后休息一天,然后任选在第8天施用一次。在一些实施方案中,所述低甲基化药物经皮下或静脉施用。

[0012] 在一些实施方案中,所述血液癌是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施方案中,所述血液癌是急性髓系白血病(AML)。在一些实施方案中,所述血液癌是慢性淋巴细胞白血病(CLL)。在一些实施方案中,血液癌是小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。在一些实施方案中,所述血液癌是多发性骨髓瘤(MM)。

[0013] 在一些实施方案中,个体不适合化疗。在一些实施方案中,个体不适合进行强化诱导化疗。

[0014] 在另一方面,本发明的特征在于治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法,包括向个体施用TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合。在一些实施方案中,本发明的特征在于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)(例如,低风险MDS,例如,极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS,或较高风险骨髓增生异常综合征,例如,高风险MDS或极高风险MDS)的方法。

[0015] 在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂包含MBG453、TSR-022、LY3321367、Sym023、BGB-A425、INCAGN-2390、MBS-986258、RO-7121661、BC-3402、SHR-1702或LY-3415244。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制

剂包含MBG453。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂以约700mg-约900mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂以约300mg-约500mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂每两周施用一次。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天和第22天施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂经静脉施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在约15分钟到约45分钟的时间段内静脉施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时间内静脉施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在约15分钟到约45分钟的时间段内静脉施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时间内静脉施用。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂包含维奈托克(ABT-199或GDC-0199)、navitoclax(ABT-263)、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)、PNT2258或奥利默森(oblimersen,G3139)。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂包含维奈托克。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂以约50mg-约500mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂每天施用一次。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂经口施用。

[0016] 在一些实施方案中，该组合进一步包含低甲基化药物或阿糖胞苷。在一些实施方案中，所述低甲基化药物包含阿扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。

[0017] 在一些实施方案中，所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。在一些实施方案中，所述低甲基化药物以约50mg/m^2-约100mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物以约75mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物每天施用一次。在一些实施方案中，所述低甲基化药物连续5-7天施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物在(a)28天周期的第1-7天连续施用七天，(b)在28天周期的第1-5天连续施用五天，之后休息两天，第8-9天连续施用两天，或(c)在28天周期的第1-6天连续施用六天，之后休息一天，然后任选在第8天施用一次。在一些实施方案中，所述低甲基化药物(例如，阿扎胞苷)经皮下或静脉施用。

[0018] 在一些实施方案中，所述低甲基化药物为地西他滨。在一些实施方案中，所述低甲基化药物以约10mg/m^2-至约20mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物以约15mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物按照三天方案施用，例如，通过连续静脉输注(例如，在约3小时中)施用，每8小时重复一次共3天(例如，每6周重复一次，例如，至少4个周期)。在一些实施方案中，所述低甲基化药物按照五天的方案施用，通过连续静脉输注(例如，在约1小时中)每天一次共5天(例如，每4周重复周期，例如，至少4个周期)。在一些实施方案中，所述低甲基化药物(例如地西他滨)经皮下或静脉施用。

[0019] 在一些实施方案中，阿糖胞苷经静脉输注或注射、皮下或鞘内施用。在一些实施方案中，阿糖胞苷以100mg/m^2/天的剂量通过连续静脉输注或每12小时静脉注射100mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，阿糖胞苷施用7天(例如，在第1至7天)。在一些实施方案中，阿糖胞苷以5-75mg/m^2体表面积的剂量经鞘内施用。在一些实施方案中，阿糖胞苷经鞘内施用

从每4天一次到每天一次，共4天。在一些实施方案中，阿糖胞苷以每4天一次30mg/m^{2}的剂量施用。

[0020] 在一些实施方案中，个体不适合化疗。在一些实施方案中，个体不适合进行强化诱导化疗。

[0021] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗个体中的血液癌的方法，包括向个体施用TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合，其中Bcl-2抑制剂是navitoclax(ABT-263)和奥利默森之外的药物。

[0022] 在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂包含MBG453、TSR-022、LY3321367、Sym023、BGB-A425、INCAGN-2390、MBS-986258、RO-7121661、BC-3402、SHR-1702或LY-3415244。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂包含MBG453。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂以约700mg至约900mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂以约300mg至约500mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂每两周施用一次。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天和第22天施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂经静脉施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在约15分钟到约45分钟的时间段内静脉施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时间内静脉施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在约15分钟到约45分钟的时间段内静脉施用。在一些实施方案中，所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时间内静脉施用。

[0023] 在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂为维奈托克(ABT-199或GDC-0199)、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)或PNT2258。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂为维奈托克。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂以约50mg-约500mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂每天施用一次。在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂经口施用。

[0024] 在一些实施方案中，所述组合进一步包含低甲基化药物或阿糖胞苷。在一些实施方案中，所述低甲基化药物包含阿扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。

[0025] 在一些实施方案中，所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。在一些实施方案中，所述低甲基化药物以约50mg/m^2-约100mg/m^{2}的剂量施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物以约75mg/m^{2}的剂量施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物每天施用一次。在一些实施方案中，所述低甲基化药物连续5-7天施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物在(a)28天周期的第1-7天连续施用七天，(b)在28天周期的第1-5天连续施用五天，之后休息两天，在第8-9天连续施用两天，或(c)在28天周期第1-6天连续施用六天，之后休息一天，任选地在第8天施用一次。在一些实施方案中，所述低甲基化药物(例如，阿扎胞苷)经皮下或静脉施用。

[0026] 在一些实施方案中，所述低甲基化药物为地西他滨。在一些实施方案中，所述低甲

基化药物以约10mg/m^2-约20mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物以约15mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，所述低甲基化药物按照三天方案施用，例如，通过连续静脉输注(例如，在约3小时中)施用，每8小时重复一次，持续3天(例如，每6周重复一次，例如，至少4个周期)。在一些实施方案中，所述低甲基化药物按照五天的方案施用，通过连续静脉输注(例如，在约1小时中)每天一次共5天(例如，每4周重复周期，例如，至少4个周期)。在一些实施方案中，所述低甲基化药物(例如地西他滨)皮下或静脉施用。

[0027] 在一些实施方案中，所述血液癌是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施方案中，所述血液癌是急性髓系白血病(AML)。在一些实施方案中，所述血液癌是慢性淋巴细胞白血病(CLL)。在一些实施方案中，所述血液癌是小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。在一些实施方案中，所述血液癌是多发性骨髓瘤(MM)。在一些实施方案中，所述血液癌是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如，低风险MDS，例如，极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS，或较高风险骨髓增生异常综合征，例如，高风险MDS或极高风险MDS)。

[0028] 在一些实施方案中，个体不适合化疗。在一些实施方案中，个体不适合进行强化诱导化疗。

[0029] 在另一方面，本发明的特征在于治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法，包括向个体施用MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合。在另一方面，本发明的特征在于治疗个体的骨髓增生异常综合征(MDS)(例如，低风险MDS，例如，极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS，或较高风险骨髓增生异常综合征，例如，高风险MDS或极高风险MDS)的方法，包括向个体施用MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合。

[0030] 在一些实施方案中，MBG453以约700mg至约900mg的剂量施用。在一些实施方案中，MBG453以约800mg的剂量施用。在一些实施方案中，MBG453以约300mg至约500mg的剂量施用。在一些实施方案中，MBG453以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，MBG453每四周施用一次。在一些实施方案中，MBG453在28天周期的第8天施用。在一些实施方案中，MBG453每两周施用一次。在一些实施方案中，MBG453在28天周期的第8天和第22天施用。在一些实施方案中，MBG453每四周施用一次。在一些实施方案中，MBG453经静脉施用。在一些实施方案中，MBG453在约15分钟到约45分钟的时间段内经静脉施用。在一些实施方案中，MBG453在约30分钟的时间段内静脉施用。在一些实施方案中，MBG453抑制剂在约15分钟到约45分钟的时间段内静脉施用。在一些实施方案中，MBG453在约30分钟的时间段内静脉施用。

[0031] 在一些实施方案中，维奈托克以约50mg-约500mg的剂量施用。在一些实施方案中，维奈托克以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，维奈托克以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，维奈托克每天施用一次。在一些实施方案中，维奈托克经口施用。

[0032] 在一些实施方案中，阿扎胞苷以约50mg/m^2-约100mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，阿扎胞苷以约75mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，阿扎胞苷每天施用一次。在一些实施方案中，阿扎胞苷连续施用5-7天。在一些实施方案中，阿扎胞苷在(a)在28天周期的第1-7天连续施用七天，(b)在28天周期的第1-5天连续施用五天，之后休息两天，在第8-9天连续施用两天，或(c)在28天周期的第1-6天连续施用六天，之后休息一天，然后任选地在第8天施用一次。在一些实施方案中，阿扎胞苷通过皮下或静脉施用。

[0033] 在一些实施方案中，个体不适合化疗。在一些实施方案中，个体不适合进行强化诱

导化疗。

[0034] 在另一方面，本发明的特征在于治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法，包括向个体施用MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合，其中：a)MBG453在28天给药周期的第8天，每四周施用一次约800mg的剂量；b)维奈托克以每天约400mg剂量施用；和c)阿扎胞苷以每天约75mg/m^2的剂量施用(i)在28天给药周期的第1-7天连续七天，(ii)在28天给药周期第1-5天连续五天，之后休息两天，然后在第8-9天连续施用两天，或(ii)在28天周期中的第1-6天连续施用六天，之后休息一天，任选地在第8天施用一次。

[0035] 在另一方面，本发明的特征在于降低血液癌细胞的活性(例如，生长、存活或活力、或全部)的方法。所述方法包括使细胞与本文所述的组合接触。所述方法可例如作为治疗方案的一部分在个体中实施。所述血液癌细胞可以是，例如，本文所述血液癌的细胞，例如白血病(例如，急性髓系白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)、骨髓增生异常综合征(MDS)(如低风险MDS，如极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS，或高风险骨髓增生异常综合征，如高风险MDS或极高风险MDS)、淋巴瘤(如小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))和骨髓瘤(如多发性骨髓瘤(MM))。

[0036] 在本文所公开方法的某些实施方案中，方法还包括确定个体中肿瘤浸润型淋巴细胞(TIL)内的TIM-3表达水平。在其他实施方案中，在获自个体的样品(例如，肿瘤活检样品)中(例如，使用免疫组织化学)测定TIM-3表达的水平。在某些实施方案中，响应于个体中可检出水平或升高水平的TIM-3，施用所述组合。检测步骤也可以例如用来监测本文所述的治疗药的有效性。例如，检测步骤可以用来监测所述组合的有效性。

[0037] 在另一方面，本发明的特征在于如本文所述的组合物(例如，一种或多种组合物或剂型)，其包括TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂和任选的低甲基化药物。本文还描述了包括TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂和任选低甲基化药物的制剂(例如，剂量制剂)和药盒(例如，治疗药盒)。在某些实施方案中，所述组合物或制剂用于治疗血液癌，例如白血病(例如急性髓系白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL))，骨髓增生异常综合征(MDS)(如较低风险MDS，如极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS，或较高风险骨髓增生异常综合征，如高风险MDS或极高风险MDS)、淋巴瘤(如小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))和骨髓瘤(如多发性骨髓瘤(MM))。

[0038] 本文所述的方法、组合物、剂型和药盒的附加特征或实施方案包括以下一个或多个。

[0039] TIM-3抑制剂

[0040] 在一些实施方案中，本文所述的组合包含TIM-3抑制剂，例如，抗TIM-3抗体。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个互补决定区(或总体上全部CDR序列)，重链可变区和轻链可变区包含表7中所示(例如，来自表7中公开的ABTIM3-hum11或ABTIM3-hum03的重链可变区序列和轻链可变区序列)的氨基酸序列或由表7中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一些实施方案中，根据Kabat定义(例如，如表7中所述)限定CDR。在一些实施方案中，根据Chothia定义(例如，如表7中所述)限定CDR。在一个实施方案中，相对于表7中所示的或由表7中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸置换(例如，保守性氨基酸置换)或缺失。

[0041] 在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，所

述重链可变区包含SEQ ID NO:801的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:802的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:803的VHCDR3氨基酸序列;所述轻链可变区包含SEQ ID NO:810的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:811的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:812的VLCDR3氨基酸序列,其各自在表7中公开。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),所述重链可变区包含SEQ ID NO:801的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:820的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:803的VHCDR3氨基酸序列;所述轻链可变区包含SEQ ID NO:810的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:811的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:812的VLCDR3氨基酸序列,其各自在表7中公开。

[0042] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:806的氨基酸序列或与SEQ ID NO:806具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:816的氨基酸序列或与SEQ ID NO:816具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:822的氨基酸序列或与SEQ ID NO:822具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:826的氨基酸序列或与SEQ ID NO:826具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含VH和VL,所述VH包含SEQ ID NO:806的氨基酸序列,所述VL包含SEQ ID NO:816的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含VH和VL,所述VH包含SEQ ID NO:822的氨基酸序列,所述VL包含SEQ ID NO:826的氨基酸序列。

[0043] 在一个实施方案中,抗体分子包含VH,所述VH由SEQ ID NO:807的核苷酸序列或与SEQ ID NO:807具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,所述VL由SEQ ID NO:817的核苷酸序列或与SEQ ID NO:817具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,抗体分子包含VH,所述VH由SEQ ID NO:823的核苷酸序列或与SEQ ID NO:823具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,抗体分子包含VL,所述VL由SEQ ID NO:827的核苷酸序列或与SEQ ID NO:827具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:807的核苷酸序列编码的VH和由SEQ ID NO:817的核苷酸序列编码的VL。在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:823的核苷酸序列编码的VH和由SEQ ID NO:827的核苷酸序列编码的VL。

[0044] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:808的氨基酸序列或与SEQ ID NO:808具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:818的氨基酸序列或与SEQ ID NO:818具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:824的氨基酸序列或与SEQ ID NO:824具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:828的氨基酸序列或与SEQ ID NO:828具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:808的氨基酸序列,所

述轻链包含SEQ ID NO:818的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:824的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:828的氨基酸序列。

[0045] 在一个实施方案中,抗体分子包含重链,所述重链由SEQ ID NO:809的核苷酸序列或与SEQ ID NO:809具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,抗体分子包含轻链,所述轻链由SEQ ID NO:819的核苷酸序列或与SEQ ID NO:819具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,抗体分子包含重链,所述重链由SEQ ID NO:825的核苷酸序列或与SEQ ID NO:825具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,抗体分子包含轻链,所述轻链由SEQ ID NO:829的核苷酸序列或与SEQ ID NO:829具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:809的核苷酸序列编码的重链和由SEQ ID NO:819的核苷酸序列编码的轻链。在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:825的核苷酸序列编码的重链和由SEQ ID NO:829的核苷酸序列编码的轻链。

[0046] 在一些实施方案中,所述抗TIM3抗体为MBG453,其在WO2015/117002中公开。

[0047] 其他示例性TIM-3抑制剂

[0048] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子是TSR-022(AnaptysBio/Tesaro)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含TSR-022的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含APE5137或APE5121的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者,例如,如表8中公开。WO 2016/161270中公开了APE5137、APE5121和其他抗TIM-3抗体,所述文献通过引用的方式完整并入。

[0049] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子是抗体克隆F38-2E2。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含F38-2E2的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0050] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为LY3321367(Eli Lilly)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含LY3321367的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0051] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为Sym023(Symphogen)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含Sym023的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0052] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为BGB-A425(Beigene)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含BGB-A425的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0053] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为INCAGN-2390(Agenus/Incyte)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含INCAGN-2390的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0054] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为MBS-986258(BMS/Five Prime)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含MBS-986258的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻

链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0055] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为RO-7121661(罗氏)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含RO-7121661的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0056] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为LY-3415244(礼来)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含LY-3415244的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0057] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为BC-3402(Wuxi Zhikanghongyi Biotechnology,无锡智康弘义生物科技有限公司)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含BC-3402的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0058] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为SHR-1702(Medicine Co Ltd.)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含SHR-1702的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。例如,在国际公开号WO2020/038355中公开了SHR-1702。

[0059] 进一步已知的抗TIM-3抗体包括例如WO 2016/111947、WO 2016/071448、WO 2016/144803、US8552156、US8841418和US9163087中所述抗体,通过引用将其整体并入。

[0060] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体是与本文所述的抗TIM-3抗体之一竞争结合和/或结合TIM-3上相同表位的抗体。

[0061] Bcl-2抑制剂

[0062] 在一些实施方案中,本文所述的组合包含B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)的抑制剂。在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂与TIM-3抑制剂(例如,抗TIM-3抗体分子)组合使用。在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂与TIM-3抑制剂(例如,抗TIM-3抗体分子)和低甲基化药物组合使用。在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂与TIM-3抑制剂(例如,抗TIM-3抗体分子)组合使用,任选地进一步与低甲基化药物组合使用,以治疗血液癌。在一些实施方案中,所述血液癌是白血病(例如急性髓系白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL))、淋巴瘤(例如小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))或骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM))。在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂为维奈托克、navitoclax、ABT-737、奥利默森、APG-2575、APG-1252、BP1002、SPC2996、甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)或PNT2258。在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂为维奈托克。在某些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂(例如维奈托克)与抗TIM-3抗体分子(例如MBG453)组合使用,以治疗例如在不适合化疗的个体中的急性髓系白血病(AML)。在某些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂在抗TIM-3抗体分子(例如MBG453)之前施用,例如在抗TIM-3抗体分子(例如MBG453)施用之前至少30分钟。

[0063] 低甲基化药物

[0064] 在一些实施方案中,本文所述的组合包含低甲基化药物。在一些实施方案中,所述低甲基化药物与TIM-3抑制剂(例如,抗TIM-3抗体分子)和Bcl-2抑制剂组合使用。在一些实施方案中,所述低甲基化药物与TIM-3抑制剂(例如,抗TIM-3抗体分子)和Bcl-2抑制剂组合使用以治疗血液癌。在一些实施方案中,所述血液癌是白血病(例如急性髓系白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL))、淋巴瘤(例如小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))或骨髓瘤(例如多发

性骨髓瘤(MM))。在一些实施方案中,所述低甲基化药物为阿扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。在一些实施方案中,所述低甲基化药物为阿扎胞苷。在某些实施方案中,所述低甲基化药物(例如阿扎胞苷)与抗TIM-3抗体分子(例如MBG453)和Bcl-2抑制剂(例如维奈托克)组合使用以在例如不适合化疗的个体中治疗急性髓系白血病(AML)。在某些实施方案中,所述低甲基化药物(例如,阿扎胞苷)在Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)施用后施用,例如,在Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)施用后至少30分钟。在某些实施方案中,所述低甲基化药物在抗TIM-3抗体分子(例如MBG453)之前施用,例如在施用抗TIM-3抗体分子(例如MBG453)之前至少30分钟。在某些实施方案中,所述低甲基化药物在施用第一剂量的抗TIM-3抗体分子(例如MBG453)之前,在给药周期中施用至少5(例如,5、6、7、8、9、10或更多)个剂量。

[0065] 治疗用途

[0066] 在不希望受理论约束的情况下,在一些实施方案中,相信本文所述的组合可抑制、减少或中和TIM-3、Bcl-2或DNA甲基转移酶的一种或多种活性,从而产生例如一种或多种免疫检查点抑制、程序性细胞死亡、低甲基化或细胞毒性。因此,本文所述的组合可在需要增强个体的免疫应答的情况下用于障碍(例如癌症)的治疗或预防。

[0067] 因此,在另一方面,提供了一种调节个体免疫应答的方法。该方法包括向个体施用治疗有效量的本文所述的组合,例如,根据本文所述的剂量方案,从而调节个体的免疫应答。在一个实施方案中,所述组合增强、刺激或增加个体的免疫应答。个体可以是哺乳动物,例如灵长类动物,优选高级灵长类动物,例如人类(例如,患有或有可能患有本文所述障碍的风险的患者)。在一个实施方案中,个体需要增强免疫应答。在一个实施方案中,个体患有或有可能患有本文所述的障碍,例如本文所述的癌症。在某些实施方案中,个体处于或有可能处于免疫损害状态。例如,个体正在或已经接受化疗和/或放射治疗。或者,个体因感染而免疫功能低下,或有免疫功能低下的风险。在某些实施方案中,个体不适合进行化疗,例如,强化诱导化疗。

[0068] 在一个方面,提供了个体中癌症的治疗方法(例如,减少、抑制或延迟进展的一种或多种)。所述该方法包括例如根据本文所述的剂量方案向个体施用治疗有效量的本文公开的组合,从而治疗个体中的癌症。

[0069] 在某些实施方案中,用所述组合治疗的癌症包括但不限于血液癌(例如白血病、淋巴瘤或骨髓瘤)、实体瘤和转移性病变。在一个实施方案中,所述癌症为血液癌。血液癌的例子包括白血病(例如急性髓系白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)、淋巴瘤(例如小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))和骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM))。癌症可能处于早期、中期、晚期或转移性癌症。

[0070] 在某些实施方案中,癌是MSI高癌。在一些实施方案中,癌是转移性癌。在其他实施方案中,癌是晚期癌。在其他实施方案中,癌是复发或难治性癌。

[0071] 在其他实施方案中,个体具有或经鉴定为具有肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)中的TIM-3表达。在一个实施方案中,癌微环境具有升高的TIM-3表达水平。在一个实施方案中,癌微环境具有升高的PD-L1表达水平。或组合地,癌微环境可以具有增加的IFNγ和/或CD8表达。

[0072] 在一些实施方案中,个体具有或经鉴定具有肿瘤,所述肿瘤具有以下一种或多种

情况:高PD-L1水平或表达,或为具有肿瘤浸润型淋巴细胞(TIL)+(例如,具有数目增加的TIL)或前述两种情况。在某些实施方案中,个体患有或被鉴定为患有高PD-L1水平或表达并且呈TIL+的肿瘤。在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括基于患有下述肿瘤鉴定个体,其中所述肿瘤具有以下一种或多种情况:高PD-L1水平或表达,或呈TIL+或前述两种情况。在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括基于患有高PD-L1水平或表达的肿瘤且呈TIL+鉴定个体。在一些实施方案中,TIL+的肿瘤为CD8和IFNγ阳性。在一些实施方案中,个体具有或被鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者为阳性的细胞。在某些实施方案中,个体具有或被鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和IFNγ均为阳性的细胞。

[0073] 在一些实施方案中,本文所述的方法还包括基于具有或被鉴定为高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者为阳性的细胞。在某些实施方案中,本文所述的方法还包括基于具有或被鉴定为高百分数的对PD-L1、CD8和IFNγ全部为阳性的细胞。在一些实施方案中,个体具有或经鉴定为具有PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者,并且患有或经鉴定患有以下一种或多种血液学癌:例如白血病(例如AML或CLL)、淋巴瘤(例如SLL)和/或骨髓瘤(例如MM)。在某些实施方案中,本文描述的方法进一步描述了基于具有PD-L1、CD8和/或IFNγ中的一者、两者或多者,以及白血病(例如AML或CLL)、淋巴瘤(例如SLL)和/或骨髓瘤(例如MM)中的一者或多者来鉴定个体。

[0074] 本文公开的方法、组合物和制剂可用于治疗与前述癌症相关的转移性病变。

[0075] 此外,本发明提供了增强个体对抗原的免疫应答的方法,包括根据本文所述的剂量方案向个体施用:(i)抗原;和(ii)本文所述的组合,以增强个体对抗原的免疫应答。所述抗原可以是例如肿瘤抗原、病毒抗原、细菌抗原或来自病原体的抗原。

[0076] 本文所述的组合可全身(例如,口服、肠外、皮下、静脉内、直肠、肌肉内、腹腔内、鼻内、经皮、或通过吸入或腔内安装)、施用或局部施用于粘膜,例如鼻、喉和支气管。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子以本文所述的平剂量静脉施用。

[0077] 免疫调节剂

[0078] 本文所述的组合(例如,包含治疗有效量的本文所述抗TIM-3抗体分子的组合)可进一步与一种或多种免疫调节剂组合使用。

[0079] 在某些实施方案中,免疫调节剂是免疫检查点分子的抑制剂。在一个实施方案中,免疫调节剂是PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGF-β的抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4或其任意组合。

[0080] 可以在DNA、RNA或蛋白质水平进行对抑制性分子的抑制。在实施方案中,抑制性核酸(例如,dsRNA、siRNA或shRNA)可以用来抑制抑制性分子的表达。在其他实施方案中,抑制性信号的抑制剂是与抑制性分子结合的多肽(例如,可溶性配体)(例如,PD-1-Ig或CTLA-4Ig)或抗体分子;例如,与PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFβ或其组合结合的抗体分子。

[0081] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子处于双特异性或多特异性抗体分子形式。在一个实施方案中,双特异性抗体分子具有针对TIM-3的第一结合特异性和第二结合特异性,

例如,针对PD-1、PD-L1、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、LAG-3或PD-L2的第二结合特异性。在一个实施方案中,双特异性抗体分子与(i)PD-1或PD-L1(ii)和TIM-3结合。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和LAG-3结合。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)结合。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和CEACAM-1结合。在又一个实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和CEACAM-3结合。在又一个实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和CEACAM-5结合。

[0082] 在其他实施方案中,所述组合进一步包含双特异性或多特异性抗体分子。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1结合。在又一个实施方案中,双特异性抗体分子与PD-1和PD-L2结合。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子与CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)和LAG-3结合。

[0083] 可以在多特异性抗体分子(例如,三特异性抗体)中产生前述分子的任何组合,所述三特异性抗体包含针对TIM-3的第一结合特异性和针对以下两者或多者的第二及第三结合特异性:PD-1、PD-L1、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、LAG-3或PD-L2。

[0084] 在某些实施方案中,免疫调节剂是PD-1(例如,人PD-1)的抑制剂。在另一个实施方案中,免疫调节剂是PD-L1(例如,人PD-L1)的抑制剂。在一个实施方案中,PD-1或PD-L1的抑制剂是针对PD-1或PD-L1的抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)。

[0085] PD-1或PD-L1抑制剂与抗TIM-3抗体分子的组合还可以包含一种或多种附加的免疫调节剂,例如,与LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4的抑制剂组合。在一个实施方案中,PD-1或PD-L1的抑制剂(例如,抗PD-1或PD-L1抗体分子)与抗TIM-3抗体分子和LAG-3抑制剂(例如,抗LAG-3抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1的抑制剂(例如,抗PD-1或PD-L1抗体分子)与抗TIM-3抗体分子和CEACAM抑制剂(例如,CEACAM-1、-3和/或-5抑制剂)(例如,抗CEACAM抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1的抑制剂(例如,抗PD-1或PD-L1抗体分子)与抗TIM-3抗体分子和CEACAM-1抑制剂(例如,抗CEACAM-1抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1的抑制剂(例如,抗PD-1或PD-L1抗体分子)与抗TIM-3抗体分子和CEACAM-5抑制剂(例如,抗CEACAM-5抗体分子)组合施用。在另外的其他实施方案中,PD-1或PD-L1的抑制剂(例如,抗PD-1或PD-L1抗体分子)与抗TIM-3抗体分子、LAG-3抑制剂(例如,抗LAG-3抗体分子)和TIM-3抑制剂(例如,抗TIM-3抗体分子)组合施用。免疫调节剂与抗TIM-3抗体分子和PD-1抑制剂(例如,PD-L2、CTLA-4、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFβ中一者或多者)的其他组合也属于本发明范围。本领域已知的或本文公开的任何抗体分子可以用于与检查点分子的抑制剂的前述组合中。

[0086] 在其他实施方案中,免疫调节剂是CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)(例如,人CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5))的抑制剂。在一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-1(例如,人CEACAM-1)的抑制剂。在另一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-3(例如,人CEACAM-3)的抑制剂。在另一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-5(例如,人CEACAM-5)的抑制剂。在一个实施方案中,CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)的抑制剂是针对CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)的抗体分子。CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)抑制剂和抗TIM-3抗体分子的组合还可以包含一种或多种附加的免疫调节剂,例如,与LAG-3、PD-1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂组合。

[0087] 在其他实施方案中，免疫调节剂是LAG-3(例如，人LAG-3)的抑制剂。在一个实施方案中，LAG-3的抑制剂是针对LAG-3的抗体分子。LAG-3抑制剂和抗TIM-3抗体分子的组合还可以包含一种或多种附加的免疫调节剂，例如，与CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、PD-1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂组合。

[0088] 在某些实施方案中，本文公开的组合中所用的免疫调节剂(例如，与选自抗原呈递组合的治疗药组合)是共刺激分子的激活剂或激动剂。在一个实施方案中，共刺激分子的激动物选自以下的激动剂(例如，激动性抗体或其抗原结合片段，或可溶性融合物)：OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[0089] 在其他实施方案中，免疫调节剂是GITR激动剂。在一个实施方案中，GITR激动剂是针对GITR的抗体分子。抗GITR抗体分子和抗TIM-3抗体分子可以处于独立的抗体组合物形式，或作为双特异性抗体分子。GITR激动剂与抗TIM-3抗体分子的组合还可以包含一种或多种附加的免疫调节剂，例如，与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)或LAG-3的抑制剂组合。在一些实施方案中，抗GITR抗体分子是与GITR和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)或LAG-3结合的双特异性抗体。在其他实施方案中，GITR激动剂可以与共刺激分子的一种或多种附加激活物，例如，OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂组合施用。

[0090] 在其他实施方案中，免疫调节剂是OX40激动剂。在一个实施方案中，OX40激动剂是针对OX40的抗体分子。OX40抗体分子和抗TIM-3抗体分子可以处于独立的抗体组合物形式，或作为双特异性抗体分子。OX40激动剂与抗TIM-3抗体分子的组合还可以包含一种或多种附加的免疫调节剂，例如，与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)或LAG-3的抑制剂组合。在一些实施方案中，抗OX40抗体分子是与OX40和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)或LAG-3结合的双特异性抗体。在其他实施方案中，OX40激动剂可以与其他共刺激分子，例如，GITR、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂组合施用。

[0091] 应当指出，本文仅提供了检查点抑制蛋白的抑制剂或共刺激分子的激动剂的示例性组合。这些药物的附加组合处于本发明的范围内。

[0092] 生物标记物

[0093] 在某些实施方案中，本文所公开的任何方法或用途还包括在个体(例如，患有癌症(例如，本文所述癌症)的个体)中评估或监测本文所述的疗法(例如，组合疗法)的有效性。该方法包括采集疗法有效性的值，其中所述值表示疗法的有效性。

[0094] 在实施方案中，疗法有效性的值包括以下一者、二者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者或更多者(例如，全体)的量值：

[0095] (i)肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)表型的参数；

[0096] (ii)髓样细胞群体的参数；

[0097] (iii)表面表达标志物的参数；

[0098] (iv)免疫应答的生物标记物的参数；

[0099] (v)全身性细胞因子调节作用的参数；

[0100] (vi)循环型游离DNA(cfDNA)的参数；

[0101] (vii)全身性免疫-调节作用的参数；

[0102] (viii)微生物屏障(microbiome)的参数；

[0103] (ix)循环型免疫细胞中活化标记物的参数;或

[0104] (x)循环型细胞因子的参数。

[0105] 在一些实施方案中,TIL表型的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,肿瘤样品)中)以下一者、二者、三者、四者或更多者(例如,全体)的水平或活性:用于TIL计数的苏木精和伊红(H&E)染色、CD8、FOXP3、CD4或CD3。

[0106] 在一些实施方案中,髓样细胞群体的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,肿瘤样品)中)CD68或CD163的一或两者的水平或活性。

[0107] 在一些实施方案中,表面表达标志物的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,肿瘤样品)中)以下一者、二者、三者或更多者(例如,全体)的水平或活性:TIM-3、PD-1、PD-L1或LAG-3。在某些实施方案中,通过免疫组织化学(IHC)法测定TIM-3、PD-1、PD-L1或LAG-3的水平。在某些实施方案中,测定TIM-3的水平。

[0108] 在一些实施方案中,免疫应答的生物标记物的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,肿瘤样品)中)一个或多个基于核酸的标志物的水平或序列。

[0109] 在一些实施方案中,全身性细胞因子调节作用的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,血液样品,例如,血浆样品)中)以下一者、二者、三者、四者、五者、六者、七者、八者或更多者(例如,全体)的水平或活性:IL-18、IFN-γ、ITAC(CXCL11)、IL-6、IL-10、IL-4、IL-17、IL-15或TGF-β。

[0110] 在一些实施方案中,cfDNA的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,血液样品,例如,血浆样品)中)一种或多种循环型肿瘤DNA(cfDNA)分子的序列或水平。

[0111] 在一些实施方案中,全身性免疫调节作用的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,血液样品,例如,PBMC样品)中)已活化免疫细胞(例如,表达CD3的细胞、表达CD8的细胞或这两者)的表型表征。

[0112] 在一些实施方案中,微生物屏障的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,粪便样品)中)微生物屏障中一个或多个基因的序列或表达水平。

[0113] 在一些实施方案中,循环型免疫细胞中活化标记物的参数包括样品(例如,血液样品,例如,血浆样品)中以下一者、二者、三者、四者、五者或更多者(例如,全体)的水平或活性:循环型CD8+、HLA-DR+Ki67+、T细胞、IFN-γ、IL-18或表达CXCL11(IFN-γ诱导的CCK)的细胞。

[0114] 在一些实施方案中,循环型细胞因子的参数包括个体中(例如,来自个体的样品(例如,血液样品,例如,血浆样品)中)IL-6的水平或活性。

[0115] 在本文所公开的任何方法的一些实施方案中,疗法包括本文所述的抗TIM-3抗体分子和免疫检查点分子的第二抑制剂(例如,PD-1的抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)或PD-L1的抑制剂(例如,抗PD-L1抗体分子))的组合。

[0116] 在本文所公开的任何方法的一些实施方案中,从获自个体的样品获得(i)-(x)中一者或多者的量值。在一些实施方案中,样品选自肿瘤样品、血液样品(例如,血浆样品或

PBMC样品)或粪便样品。

[0117] 在本文所公开的任何方法的一些实施方案中,在接受治疗之前、其期间或其之后评价个体。

[0118] 在本文所公开的任何方法的一些实施方案中,(i)-(x)中一者或多者的量值评价了基因表达、流式细胞术或蛋白质表达中一者或多者的概况。

[0119] 在本文所公开的任何方法的一些实施方案中,在个体或样品中存在循环型CD8+、HLA-DR+Ki67+、T细胞、IFN-γ、IL-18或表达CXCL11(IFN-γ诱导的CCK)的细胞中一者、二者、三者、四者、五者或更多者(例如,全体)升高的水平或活性,和/或存在降低的IL-6水平或活性,是疗法有效性的正向预测指标。

[0120] 或者,或与本文公开的方法组合,响应于所述值,执行以下一者、二者、三者、四者或更多者(例如,全体):

[0121] (i)向个体施用该疗法;

[0122] (ii)施用该疗法的改变的剂量;

[0123] (iii)改变该疗法的安排或时间过程;

[0124] (iv)向个体施用与该疗法组合的附加活性剂(例如,本文所述的治疗药);或

[0125] (v)向个体施用替代疗法。

[0126] 其他的实施方案

[0127] 在某些实施方案中,本文所公开的任何方法还包括在个体或样品(例如,包含癌细胞和/或免疫细胞如TIL的个体样品)中鉴定TIM-3的存在,因而提供TIM-3的值。该方法还可以包括将TIM-3值与参比值(例如,对照值)比较。如果TIM-3值大于参比值(例如,对照值),则向个体施用治疗有效量的包含本文所述抗TIM-3抗体分子的本文所述组合,并且任选地,与第二治疗药(例如Bcl-2抑制剂,例如维奈托克)和/或第三治疗药(例如低甲基化药物,例如阿扎胞苷)或本文所述的程序或模式组合,因而治疗癌症。

[0128] 在其他实施方案中,本文所公开的任何方法还包括在个体或样品(例如,包含癌细胞和/或免疫细胞如TIL的个体样品)中鉴定PD-L1的存在,因而提供PD-L1的值。该方法还可以包括将PD-L1值与参比值(例如,对照值)比较。如果PD-L1值大于参比值,例如,对照值,则向个体施用治疗有效量的本文所述的抗TIM-3抗体分子,并且任选地,与本文所述的第二治疗药、程序或模式联用,因而治疗癌症。

[0129] 在其他实施方案中,本文所公开的任何方法还包括在个体或样品(例如,包含癌细胞和任选地免疫细胞如TIL的个体样品)中鉴定PD-L1、CD8或IFN-γ中一者、两者或全体的存在,因而提供PD-L1、CD8和IFN-γ中一者、两者或全体的值。该方法还可以包括将PD-L1、CD8和/或IFN-γ值与参比值(例如,对照值)比较。如果PD-L1、CD8和/或IFN-γ值大于参比值,例如,对照值,则向个体施用治疗有效量的本文所述的抗TIM-3抗体分子,并且任选地,与本文所述的第二治疗药、程序或模式联用,因而治疗癌症。

[0130] 个体可能患有本文所述的癌,例如血液癌或实体瘤,例如白血病(例如急性髓系白血病(AML),例如复发或难治性AML或新发AML)、淋巴瘤、骨髓瘤、卵巢癌、肺癌(例如小细胞肺癌(SCLC)或非小细胞肺癌(NSCLC))、间皮瘤,皮肤癌(如默克尔细胞癌(MCC)或黑色素瘤)、肾癌(如肾细胞癌)、膀胱癌、软组织肉瘤(如血管外皮细胞瘤(HPC))、骨癌(如骨肉瘤)、结直肠癌、胰腺癌、鼻咽癌、乳腺癌、十二指肠癌、子宫内膜癌、腺癌(未知腺癌)、肝癌(如肝

细胞癌)、胆管癌、肉瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)(如低风险MDS,如极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS,或高风险骨髓增生异常综合征,如高风险MDS或极高风险MDS)。个体可能患有不适合进行强化化疗的白血病,例如AML。

[0131] 在某些实施方案中,本文公开的组合导致个体中的可测量残余疾病(MRD)水平小于1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%或0.01%。在其他实施方案中,本文所公开的组合导致个体的MRD水平比参考MRD水平低至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200、500或1000倍,例如,个体在接受组合前的MRD水平。在其他实施方案中,本文所述的个体在接收到该组合后具有或被鉴定为具有小于1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%或0.01%的MRD水平。在其他实施方案中,与参考MRD水平(例如,接受组合前的MRD水平)相比,本文公开的对象具有或被鉴定为具有至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50或100、200、500或1000倍更低的MRD水平。在其他实施方案中,本文公开的任何方法还包括确定来自个体的样品中的MRD水平。在其他实施方案中,本文公开的组合还包括确定个体的缓解持续时间。

[0132] 本文所提及的全部出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用的方式完整地并入。

[0133] 本发明的其他特征、目的和优点将从本描述及附图并且从权利要求书中显而易见。

[0134] 附图简述

[0135] 图1显示了MBG453对TIM3和半乳糖凝集素-9之间相互作用的影响。以抗体阻断对TIM-3受体的Gal9-SULFOTag信号的能力作为指标评估竞争作用,示于Y轴上。抗体浓度示于X轴上。

[0136] 图2显示了MBG453介导适度抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)。在MBG453、利妥昔单抗和对照hIgG4单克隆抗体(mAB)的不同测试浓度下,对吞噬百分率进行量化。

[0137] 图3是通过荧光素酶活性测定的FcγR1a的MBG453结合图。MBG453或抗CD20 MabThera对照品与FcγRIa结合诱导的NFAT依赖性报告基因表达的激活通过在不同的受试抗体测试浓度下荧光素酶活性进行量化。

[0138] 图4显示MBG453增强免疫介导的地西他滨预治疗AML细胞的杀伤作用。

[0139] 图5是在AML患者来源的异种移植(PDX)模型HAMLX21432中,MBG453加和不加地西他滨的抗白血病活性曲线图。MBG453以10mg/kg的剂量进行腹腔注射,每周一次(从给药的第6天开始),作为单一药物或与地西他滨以1mg/kg的剂量进行组合,每天一次,共5剂(从给药开始)。初始群体规模:4只动物。在植入后第27天开始的21天给药期间,每周记录体重(AML PDX模型#21432 2x106细胞/动物)。在第56天记录所有最终数据。通过FACS分析,以外周血中人类CD45+细胞的百分比来测量白血病负荷。

[0140] 图6是在AML患者来源的异种移植物(PDX)模型HAMLX5343中,MBG453在含和不含地西他滨的情况下的抗白血病活性曲线图。治疗从植入后第32天开始(200万个细胞/动物)。MBG453以10mg/kg的剂量进行腹腔注射,每周一次(从给药的第6天开始),作为单一药物或与地西他滨以1mg/kg的剂量进行组合,每天一次,共5剂(从给药开始)。初始群体规模:4只动物。在21天给药期间每周记录体重。在第56天记录所有最终数据。通过FACS分析,以外周血中CD45+细胞的百分比来测量白血病负荷。

[0141] 图7为MBG453增强THP-1AML细胞杀伤的图表,该细胞被设计为相对于亲代对照

THP-1细胞过度表达TIM-3。计算表达TIM-3的THP-1细胞与亲代THP-1细胞之间的比率(图中y轴的“倍数”)并将其标准化为无抗CD3/抗CD28珠刺激的条件。图形的x轴表示刺激量,即每个细胞的珠数。数据代表两个独立试验中的一个。

[0142] 发明详述

[0143] T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域3(TIM-3;也称为甲型肝炎病毒细胞受体2)是T细胞的负调节因子。TIM-3最初被描述为在分泌干扰素-γ(IFN-γ)的活化辅助性T细胞(Th)1CD4+和细胞毒性CD8+T细胞上表达的抑制蛋白(Monney等人Nature.2002;415(6871):536-541;Sánchez Fueyo等人,Nat Immunol,2003;4(11):1093-101)。TIM-3在FoxP3+Treg上富集,并在DC、单核细胞/巨噬细胞和NK细胞上组成性表达(Anderson等人Science,2007;318(5853):1141-1143;Ndhlovu等人,Blood,2012;119(16):3734-3743)。此外,TIM-3还被确定为急性髓系白血病(AML)干细胞抗原,存在于白血病母细胞中,但在正常造血干细胞中不存在,抗TIM-3抗体治疗已显示出在小鼠异种移植模型中阻断AML植入的有效性(Kikushige等人,Cell Stem Cell 2010;7(6):708-717)。据报道,TIM-3阻断剂具有良好的临床前和临床抗癌活性(Kikushige等人,Cell Stem Cell 2010;7(6):708-717,Sakuishi等人,J Exp Med 2010;207(10):2187-94,Ngiow等人,Cancer Res 2011;71(10)3540-51,Sakuishi等人,J Immunol 2011;188(1增刊):46.5,Jing等人,Journal for ImmunoTherapy of Cancer,2015;3(2),Asayama等人,2017;8(51):88904-88917)。

[0144] 本文所述的组合包括TIM-3抑制剂,可用于治疗癌症,例如血液癌。例如,急性髓系白血病(AML)是一种恶性疾病,其特征是骨髓、外周血和髓外组织中的髓系母细胞克隆性扩张。AML是成人最常见的急性白血病;据估计,2019年美国将新增21450例AML病例和10920例死亡病例(美国癌症协会2019年)。AML主要是老年患者的一种疾病,约三分的二的患者年龄在60岁以上,发病时的中位年龄为67岁(Noone等人(eds))。SEER癌症统计回顾,1975-2015年,国家癌症研究所,2018年)。65岁及以上的患者通常患有AML,与不良的细胞遗传学特征、较差的表现状态和较低的完全缓解率(CR)有关,此外,与治疗相关的死亡率较高,总生存期(OS)较短。

[0145] 强化化疗(这是一线治疗的标准护理)被认为不适合于许多老年AML患者,因为其毒性更高,尤其是有严重共病和不良细胞遗传学风险的AML患者。AML患者亚群被认为不适合进行强化化疗或造血干细胞移植(HSCT),通常被称为不适合的AML。

[0146] 低剂量阿糖胞苷是第一个被报道可以延长这些不健康AML患者的生存期并改善其生活质量的药物(Burnett等人Cancer.2007;109(6):1114-1124)。根据显示OS临床意义改善的3期临床试验结果(Kantarjian等人J Clin Oncol.2012;30(21):2670-2677;Dombret等人Blood.2015;126(3):291-299)。此外,对于老年或不适合的AML患者,阿扎胞苷的使用包含在NCCN AML治疗指南3.2017版中(O'Donnell等人J Natl Compr Canc Netw.2017;15(7):926-957)。

[0147] 维奈托克是一种BCL-2的小分子抑制剂,其过度表达与AML细胞的维持和存活有关,并与化疗药物的耐药性有关(Konopleva等人Cancer Cell.2006;10(5):375-388),组合阿扎胞苷、地西他滨或小剂量阿糖胞苷治疗75岁以上或不适合强化诱导化疗的成人新诊断AML,已获得FDA的加速批准。据报道,对于使用维奈托克组合阿扎胞苷或地西他滨治疗的患者,完全缓解(CR)和血液学不完全恢复(CRi)的完全缓解率分别为37%和30%,中位观察缓

解时间(CR或CRi)为11.3个月(95%CI,8.9个月未恢复)(DiNardo等人Blood,2019;133(1):7-17)。此外,只有29%的缓解期患者的可测量残留病(MRD)水平低于0.1%,这表明对大多数患者来说,白血病清除率(<0.1%)仍然是一个挑战。因此,尽管这些结果表明不适合的AML人群的治疗取得了进展,但缓解持续时间和白血病清除率到低于0.1%的MRD水平仍然是有限的,对于该患者群体的新治疗方案的需求仍然没有得到满足。

[0148] 来自HSCT和供体淋巴细胞输注的数据已证明免疫系统在白血病治疗中的作用,例如急性髓系白血病(AML)。TIM-3是一种检查点抑制剂,在先天性和适应性免疫反应的负调节中起着复杂的作用。此外,TIM-3在白血病干细胞和白血病祖细胞上表达,但在正常造血干细胞上不表达。这表明TIM-3抑制(例如,通过本文所述的抗TIM-3抗体分子)可以具有免疫调节和直接抗白血病作用。

[0149] Bcl-2抑制因子剥夺细胞的凋亡,但不阻止免疫细胞介导的杀伤的凋亡,表明诱导凋亡的不同机制(Vaux等人.Int Immunol.1992;4(7):821-824)。在不希望受理论约束的情况下,相信在一些实施方案中,抑制促进直接白血病细胞凋亡的Bcl-2和促进免疫细胞介导的杀伤和直接白血病干细胞靶向的TIM-3可通过不同途径诱导癌细胞消除,并提供协同效应。

[0150] 低甲基化药物诱导广泛的表观遗传学效应,例如,下调参与细胞周期、细胞分裂和有丝分裂的基因,上调参与细胞分化的基因。这些抗白血病效应伴随着TIM-3以及PD-1、PD-L1、PD-L2和CTLA4的表达增加,可能会下调免疫介导的抗白血病效应(Yang等人(2014)Leukemia 28(6):1280-8;Ørskov等人(2015)Oncotarget 6(11):9612-9626)。在不希望受到理论约束的情况下,相信在一些实施方案中,本文所述的组合(例如,包含本文所述抗TIM-3抗体分子的组合)可用于减少免疫抑制肿瘤微环境。

[0151] 在不希望受到理论约束的情况下,相信在一些实施方案中,包含TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂(任选地进一步包含低甲基化药物)的组合可以安全地施用,并且TIM-3抑制剂可以提高Bcl-2抑制剂和低甲基化药物的功效,和/或提高反应的持久性。

[0152] 因此,本文至少部分地公开了可用于治疗或预防疾病的组合疗法,例如癌症疾病(例如血液癌)。在某些实施方案中,该组合包含TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂包含以高亲和力和特异性结合TIM-3的抗体分子(例如,人源化抗体分子)。在一些实施方案中,该组合进一步包含低甲基化药物。本文所述的组合可根据本文所述的给药方案使用。还提供了与本文所述组合有关的药物组合物和剂量制剂。

[0153] 定义

[0154] 下文和本申请通篇范围内定义额外的术语。

[0155] 如本文所用,冠词“一个(a)”和“一种(an)”在本文中用来指该冠词的一个或多于一个(例如,至少一个)的语法对象。

[0156] 除非内容明确提示,否则术语“或”在本文中用来意指术语“和/或”并且与其互换使用。

[0157] “约”和“大约”应当通常意指鉴于测量的性质或精度,所测量的量的可接受误差程度。示例性误差程度在所给出的值或值范围的20百分数(%)范围内,一般在其10%范围内和更一般在其5%范围内。

[0158] “某组合”或“与……组合”不意在暗示疗法或治疗药必须在相同的时间施用和/或

配制在一起以递送，不过这些递送方法处于本文所述的范围内。组合中的治疗药可以与一种或多种其它疗法或治疗剂同时施用，在其他疗法之前或之后施用。可以按任意顺序施用治疗药或治疗用方案。通常而言，每种药物将按确定用于该药物的剂量和/或按确定用于该药物的时间安排施用。将进一步领会，这种组合中所用的额外治疗药可以在单一组合物中一起施用或在不同组合物中分别施用。通常而言，预计以组合方式使用的额外治疗药应当按照不超过单独利用它们的水平利用。在一些实施方案中，以组合方式使用的水平将低于单独所用的那些水平。

[0159] 在实施方案中，按治疗剂量或次治疗剂量施用附加的治疗药。在某些实施方案中，当第二治疗药与第一治疗药(例如，抗TIM-3抗体分子)组合施用时，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第二治疗药浓度比单独施用第二治疗药时低。在某些实施方案中，当第一治疗药与第二治疗药组合施用时，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第一治疗药浓度比单独施用第一治疗药时低。在某些实施方案中，在联合疗法中，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第二治疗药浓度比第二治疗药作为单药疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20％、20-30％、30-40％、40-50％、50-60％、60-70％、70-80％或80-90％。在某些实施方案中，在联合疗法中，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第一治疗药浓度比第一治疗药作为单药疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20％、20-30％、30-40％、40-50％、50-60％、60-70％、70-80％或80-90％。

[0160] 术语“抑制”、“抑制剂”或“拮抗剂”包括给定分子(例如，免疫检查点抑制蛋白)的某些参数(例如，活性)降低。例如，这个术语包括抑制至少5％、10％、20％、30％、40％或更多的活性(例如，PD-1或PD-L1活性)。因此，抑制不必是100％。

[0161] 术语“激活”、“激活物”或“激动剂”包括给定分子(例如，刺激分子)的某些参数(例如，活性)升高。例如，这个术语包括升高至少5％、10％、25％、50％、75％或更多的活性，例如，共刺激活性。

[0162] 术语“抗癌作用”指可以通过多种手段展示的生物学效果，包括但不限于，例如，肿瘤体积减少、癌细胞数目减少、转移灶数目减少、预期寿命增加、癌细胞增殖减少、癌细胞存活减少或与癌状况相关的多种生理症状改善。“抗癌作用”也可以通过肽、多核苷酸、细胞和抗体预防癌在首发位置出现的能力展示。

[0163] 术语“抗肿瘤作用”指可以通过多种手段展示的生物学效果，包括但不限于，例如，肿瘤体积减少、肿瘤细胞数目减少、肿瘤细胞增殖减少或肿瘤细胞存活减少。

[0164] 术语“癌症”指以异常细胞快速且失控生长为特征的疾病。癌细胞可以局部地或通过血流和淋巴系统扩散到身体其他部分。本文中描述了各种癌的实例并且它们包括但不限于实体瘤、例如，肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、胰腺癌、结直肠癌、肾癌、肝癌及脑癌和血液学恶性病，例如，淋巴瘤和白血病等。术语“肿瘤”和“癌症”在本文中互换地使用，例如，两种术语涵盖实体瘤和液体肿瘤，例如，弥散型或循环型肿瘤。如本文所用，术语“癌症”或“肿瘤”包括恶变前以及恶性癌症和肿瘤。

[0165] 术语“抗原呈递细胞”或“APC”指在其表面上呈递与主要组织相容性复合体(MHC)复合的外来抗原的免疫系统细胞如附属细胞(例如，B细胞、树状细胞等)。T细胞可以使用其T细胞受体(TCR)识别这些复合物。APC加工抗原并将它们呈递至T细胞。

[0166] 术语“共刺激分子”指T细胞上与共刺激配体特异性结合，因而介导通过T细胞的共

刺激反应(如但不限于增殖)的同族结合配偶体。共刺激分子是有效免疫应答所需的除抗原受体或其配体的外的细胞表面分子。共刺激分子包括但不限于MHC I类分子、TNF受体蛋白、免疫球蛋白样蛋白、细胞因子受体、整联蛋白、信号传导性淋巴细胞激活分子(SLAM蛋白)、NK细胞活化受体,BTLA、Toll配体受体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、4-1BB(CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、(CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(触觉)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a,和与CD83特异性结合的配体。

[0167] 如该术语在本文中所用那样,术语“免疫效应细胞”或“效应细胞”指涉及免疫应答,例如涉及促进免疫效应子反应的细胞。免疫效应细胞的实例包括T细胞,例如,α/βT细胞和γ/δT细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤T(NKT)细胞、肥大细胞和骨髓源性吞噬细胞。

[0168] 如该术语在本文中所用那样,“免疫效应子”或“效应子”、“功能”或“应答”例如指免疫效应细胞的增强或促进免疫攻击靶细胞的功能或应答。例如,免疫效应子功能或应答指促进杀伤靶细胞或抑制靶细胞生长或增殖的T细胞或NK细胞的特性。在T细胞的情况下,初级刺激和共刺激是免疫效应子功能或应答的例子。

[0169] 术语“效应子功能”指细胞的特化功能。T细胞的效应子功能例如可以是溶细胞活性或辅助活性,包括分泌细胞因子。

[0170] 如本文所用,术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指因施用一种或多种疗法而产生减少或改善某疾病(例如,增生性疾病)的进展、严重程度和/或持续时间,或改善该疾病的一个或多个症状(优选地,一个或多个可察觉症状)。在具体实施方案中,“治疗”、“疗法”和“治疗着”指改善增生性疾病的并不必然由患者可察觉的至少一个可度量身体参数,如肿瘤生长。在其他实施方案中,“治疗”、“疗法”和“治疗着”指在身体上(例如,通过稳定可察觉症状)、生理上(例如,通过稳定身体参数)或这两方抑制增生性疾病的进展。在其他实施方案中,“治疗”、“疗法”和“治疗着”指肿瘤尺寸或癌细胞计数减少或稳定。

[0171] 本发明的组合物、制剂和方法涵盖这样的多肽和核酸,它们具有指定的序列或与其基本上相同或相似的序列,例如,与指定的序列至少85%、90%、95%或更高同一性的序列。在氨基酸序列的情况下,术语“基本上相同”在本文中用来指第一氨基酸序列,所述第一氨基酸序列含有足够或最少数目的i)与第二氨基酸序列中对齐的氨基酸残基相同或ii)作为其保守性置换的氨基酸残基,从而第一和第二氨基酸序列可以具有共同的结构域和/或共同的功能活性。例如,含有与参考序列(例如,本文中提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的共同结构域的氨基酸序列。

[0172] 在核苷酸序列的情况下,术语“基本上相同”在本文中用来指第一核苷酸序列,所述第一核苷酸序列含有足够或最少数目的与第二核苷酸序列中对齐的核苷酸相同的核苷酸,从而第一和第二核苷酸序列编码具有共同功能活性的多肽,或编码共同结构的多肽结

构域或共同功能的多肽活性。例如，与参考序列(例如，本文中提供的序列)具有至少约85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的核苷酸序列。

[0173] 术语“功能性变体”指与天然存在序列具有基本上相同氨基酸序列或由基本上相同的核苷酸序列编码并能够具有天然存在序列的一种或多种活性的多肽。

[0174] 如下进行序列之间同源性或序列同一性(这些术语在本文中互换地使用)的计算。

[0175] 为确定两个氨基酸序列或两个核酸序列的同一性百分数，将所述序列出于最佳比较目的比对(例如，可以为最佳比对而在第一和第二氨基酸序列或核酸序列的一或二者中引入空位或可以为比较目的而抛弃非同源序列)。在一个优选实施方案中，为比较目的所比对的参考序列的长度是至少30％、优选地至少40％、更优选地至少50％、60％和甚至更优选地至少70％、80％、90％、100％的参考序列长度。随后比较在对应氨基酸位置或核苷酸位置处的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置由第二序列中对应位置处的相同氨基酸残基或核苷酸占据时，则所述分子在这个位置处是相同的(如本文所用，氨基酸或核酸“同一性”等同于氨基酸或核酸“同源性”)。

[0176] 考虑到为最佳比对这两个序列而需要引入的空位的数目和每个空位的长度，两个序列之间的同一性百分数随所述序列共有的相同位置变化而变化。

[0177] 可以利用数学算法实现两个序列间的序列比较和同一性百分数的计算。在一个优选实施方案中，使用已经集成至GCG软件包的GAP程序中的Needlema和Wunsch((1970)J.Mol.Biol.48:444-453)算法(在www.gcg.com可获得)，使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵和空位权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6，确定两个氨基酸序列之间的同一性百分数。在又一个优选的实施方案中，使用GCG软件包中的GAP程序(在www.gcg.com可获得)，使用NWSgapdna.CMP矩阵和空位权重40、50、60、70或80和长度权重1、2、3、4、5或6，确定两个核苷酸序列之间的同一性百分数。特别优选的参数集合(和除非另外说明否则应当使用的一个参数集合)是采用空位罚分12、空位延伸罚分4和移码空位罚分5的Blossum 62评分矩阵。

[0178] 还可以使用PAM120加权余数表、空位长度罚分12，空位罚分4，利用已经并入ALIGN程序(2.0版)的E.Meyers和W.Miller算法，((1989)CABIOS，4:11-17)确定两个氨基酸序列或核苷酸序列之间的同一性百分数。

[0179] 可以进一步使用本文所述的核酸序列和蛋白质序列作为“查询序列”以针对公共数据库执行检索，以例如鉴定其他家族成员序列或相关序列。例如，可以使用Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST及XBLAST程序(版本2.0)执行此类检索。BLAST核苷酸检索可以用NBLAST程序，评分＝100、字长度＝12执行，以获得与本发明核酸(SEQ ID NO:1)分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可以用XBLAST程序、评分＝50、字长度＝3执行，以获得与本发明蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了出于比较目的获得带空位的比对结果，可以如Altschul等人，(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-3402中所述那样使用空位BLAST。当使用BLAST和空位BLAST程序时，可以使用相应程序(例如，XBLAST和NBLAST)的默认参数。参见www.ncbi.nlm.nih.gov。

[0180] 如本文所用，术语“在低严格性、中等严格性、高严格性或极高严格性条件下杂交”描述了杂交和洗涤条件。开展杂交反应的指导可以在通过引用方式并入的Current Protocols in Molecular Biology，John Wiley&Sons，N.Y.(1989)，6.3.1-6.3.6中找到。

参考文献中描述了含水方法和非含水方法并且可以使用任一方法。本文中提及的特异性杂交条件如下:1)低严格性杂交条件是在约45℃于6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中,随后至少在50℃(对于低严格性条件,可以增加洗涤的温度至55℃)于0.2X SSC,0.1%SDS中洗涤两次;2)中等严格性杂交条件是在约45℃于6X SSC中、随后在60℃在0.2X SSC、0.1%SDS中洗涤一次或多次;3)高严格性杂交条件是在约45℃在6X SSC中、随后在65℃于0.2X SSC、0.1%SDS中洗涤一次或多次;并且优选地4)极高严格性杂交条件是在65℃于0.5M磷酸钠、7%SDS中、随后在65℃于0.2X SSC、1%SDS中洗涤一次或多次。极高严格性条件(4)是优选的条件和除非另外说明,否则应当使用的一个条件。

[0181] 可以理解,本发明的分子可以具有额外的保守性或非必需氨基酸置换,这些置换对其功能没有明显影响。

[0182] 术语"氨基酸"意在包括包含氨基官能团和酸官能团并且能够纳入天然存在氨基酸的聚合物中的全部分子,无论是天然或合成的。示例性氨基酸包括天然存在的氨基酸;其类似物、衍生物和同类物;具有变异侧链的氨基酸类似物;和前述任一者的任一个的全部立体异构体。如本文所用,术语"氨基酸"包括D-光学异构体或L-光学异构体和肽模拟物。

[0183] "保守性氨基酸置换"是其中氨基酸残基以具有相似侧链的氨基酸残基替换的置换。已经在本领域中定义了具有相似侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电的极性侧链的氨基酸(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、具有β-分支的侧链的氨基酸(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸),以及具有芳香族侧链的氨基酸(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0184] 术语"多肽"、"肽"和"蛋白质"(如果为单链)在本文中互换地用来指任意长度的氨基酸聚合物。该聚合物可以是线形或分支的,它可以包含修饰的氨基酸,并且它可以由非氨基酸隔断。该术语也包括已经被修饰(例如,二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作,如以标记组分缀合)的氨基酸聚合物。多肽可以从天然来源分离,可以通过重组技术从真核或原核宿主产生并且可以是合成方法的产物。

[0185] 术语"核酸"、"核酸序列"、"核苷酸序列"或"多核苷酸序列"和"多核苷酸"互换使用。它们指聚合物形式的任何长度的核苷酸(脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)或其类似物。多核苷酸可以是单链或双链,并且如果为单链,可以是编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可以包含修饰的核苷酸,如甲基化核苷酸及核苷酸类似物。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分打断。可以在聚合后进一步修饰多核苷酸,如通过与标记组分缀合。核酸可以是重组多核苷酸或在自然界中不存在或与另一个多核苷酸以非自然布局连接的基因组来源、cDNA来源、半合成来源或合成来源的多核苷酸。

[0186] 如本文所用,术语"分离"指从其原始或原初环境(例如,如果它天然存在,天然环境)取出的物质。例如,活动物中存在的天然存在多核苷酸或多肽不是分离的,然而通过人工干预与该天然系统中一些或全部共存物质分开的相同多核苷酸或多肽是分离的。此类多核苷酸可能是载体的一部分和/或此类多核苷酸或多肽可能是组合物的一部分,并且仍是分离的,在于这种载体或组合物不是自然界中找到它的天然环境的一部分。

[0187] 下文进一步详细描述本发明的多个方面。在整个说明书中列出了其他定义。

[0188] TIM-3抑制剂

[0189] 在某些实施方案中，本文所述的组合包括TIM-3抑制剂，例如，抗TIM-3抗体分子。在一些实施方案中，所述抗TIM-3抗体分子与哺乳动物(例如人类)TIM-3结合。例如，所述抗体分子特异性地与例如TIM-3上的线性或构象表位结合。

[0190] 如本文所用，术语“抗体分子”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”例如包括单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体)。在一个实施方案中，抗体分子包括全长抗体或全长免疫球蛋白链。在一个实施方案中，抗体分子包括全长抗体或全长免疫球蛋白链的抗原结合或功能性片段。在一个实施方案中，抗体分子是多特异性抗体分子，例如，它包含多个免疫球蛋白可变结构域序列，其中多个免疫球蛋白可变结构域序列的第一免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第一表位的结合特异性并且多个免疫球蛋白可变结构域序列的第二免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第二表位的结合特异性。在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子。

[0191] 在一个实施方案中，抗体分子是单特异性抗体分子并且结合单一表位。例如，单特异性抗体分子可以具有各自结合相同表位的多个免疫球蛋白可变结构域序列。

[0192] 在一个实施方案中，抗体分子是多特异性抗体分子，例如，它包含多个免疫球蛋白可变结构域序列，其中多个免疫球蛋白可变结构域序列的第一免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第一表位的结合特异性并且多个免疫球蛋白可变结构域序列的第二免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第二表位的结合特异性。在一个实施方案中，第一和第二表位在相同抗原(例如，相同蛋白质(或多聚体蛋白的亚基))上。在一个实施方案中，第一和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位在不同抗原(例如，不同蛋白质(或多聚体蛋白的不同亚基))上。在一个实施方案中，多特异性抗体分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可变结构域。在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子、三特异性抗体分子或四特异性抗体分子。

[0193] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子。双特异性抗体对不多于两种抗原具有特异性。双特异性抗体分子以针对第一表位具有结合特异性的第一免疫球蛋白可变结构域序列和针对第二表位具有结合特异性的第二免疫球蛋白可变结构域序列为特征。在一个实施方案中，第一和第二表位在相同抗原(例如，相同蛋白质(或多聚体蛋白的亚基))上。在一个实施方案中，第一和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位在不同抗原(例如，不同蛋白质(或多聚体蛋白的不同亚基))上。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序以及针对第二表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的半部分抗体和针对第二表位具有结合特异性的半部分抗体。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的半部分抗体或其片段和针对第二表位具有结合特异性的半部分抗体或其片段。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的scFv或其片段和针对第二表位具有结合特异性的scFv或其片段。在一个实施方案中，第一表位位于TIM-3上并且第二表位位于PD-1、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1和/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2上。

[0194] 产生多特异性(双特异性或三特异性)或异二聚抗体分子的方案是本领域已知的;包括但不限于,例如,“杵入臼”方案,例如在US 5,731,168中描述;静电导引Fc配对,例如,如WO 09/089004、WO 06/106905和WO 2010/129304中所述;链交换工程化的结构域(SEED)异二聚体形成,例如,如WO 07/110205中所述;Fab臂交换,例如,如WO 08/119353、WO 2011/131746和WO 2013/060867中所述;双抗体缀合物,例如,使用具有胺反应基团和硫氢基反应基团的异双官能试剂,通过抗体交联以产生双特异性结构,例如,如US 4,433,059中所述;通过以下方式产生的双特异性抗体决定簇:借助两条重链之间二硫键的还原和氧化循环重组来自不同抗体的半部分抗体(重链-轻链对或Fab),例如,如US 4,444,878中所述;三功能抗体,例如,通过巯基反应基团交联的三个Fab片段,例如,如US 5,273,743中所述;生物合成性结合蛋白,例如,通过C末端尾部、优选地通过二硫键或胺反应性化学交联作用交联的一对scFvs,例如,如US 5,534,254中所述;双功能抗体,例如,通过已经替换恒定结构域的亮氨酸拉链(例如,c-fos和c-jun)二聚化的具有不同结合特异性的Fab片段,例如,如US 5,582,996中所述;双特异性和寡特异性单价和寡价受体,例如,经一种抗体的CH1区和另一种抗体的VH区(一般具有缔合的轻链)之间的多肽间隔团连接的两种抗体(两个Fab片段)的VH-CH1区域,例如,如US 5,591,828中所述;双特异性DNA-抗体缀合物,例如,通过双链DNA片段交联抗体或Fab片段,例如,如US 5,635,602所述;双特异性融合蛋白,例如,在两个scFv和完整恒定区域之间具有亲水螺旋肽接头的含有两个scFv的表达构建体,例如,如US 5,637,481中所述;多价和多特异性结合蛋白,例如,多肽的二聚体,所述多肽具有含有Ig重链可变区的结合区的第一结构域和包含Ig轻链可变区的结合区的第二结构域,总体上称作双体抗体(还公开了产生双特异性、三特异性或四特异性分子的高级结构),例如,如US 5,837,242中所述;VL链和VH链连接的迷你抗体构建体,所述VL链和VH链还借助肽间隔团连接至抗体铰链区和CH3区,所述迷你抗体构建体可以二聚化以形成双特异性/多价分子,例如,如US 5,837,821中所述;在任一个方向用短肽接头(例如,5或10个氨基酸)连接或根本没有接头的VH结构域和VL结构域,所述VH结构域和VL结构域可以形成二聚体以形成双特异性双体抗体;三聚体和四聚体,例如,如US 5,844,094中所述;一系列通过肽键以可交联基团在C末端连接的VH结构域(或家族成员中的VL结构域),所述结构域进一步与VL结构域缔合以形成一系列FV(或scFv),例如,如US 5,864,019中所述;和将VH结构域和VL结构域均通过肽接头连接的单一链结合多肽借助非共价交联或化学交联并入多价结构以使用scFV或双体抗体类型样式,形成例如同源双价、异源双价、三价和四价结构,例如,如US 5,869,620中所述。例如,以下文献中找到其他的示例性多特异性和双特异性分子及其制造方法:例如,US5,910,573、US5,932,448、US5,959,083、US5,989,830、US6,005,079、US6,239,259、US6,294,353、US6,333,396、US6,476,198、US6,511,663、US6,670,453、US6,743,896、US6,809,185、US6,833,441、US7,129,330、US7,183,076、US7,521,056、US7,527,787、US7,534,866、US7,612,181、US2002/004587A1、US2002/076406A1、US2002/103345A1、US2003/207346A1、US2003/211078A1、US2004/219643A1、US2004/220388A1、US2004/242847A1、US2005/003403A1、US2005/004352A1、US2005/069552A1、US2005/079170A1、US2005/100543A1、US2005/136049A1、US2005/136051A1、US2005/163782A1、US2005/266425A1、US2006/083747A1、US2006/120960A1、US2006/204493A1、US2006/263367A1、US2007/004909A1、US2007/087381A1、US2007/128150A1、US2007/141049A1、US2007/154901A1、US2007/

274985A1、US2008/050370A1、US2008/069820A1、US2008/152645A1、US2008/171855A1、US2008/241884A1、US2008/254512A1、US2008/260738A1、US2009/130106A1、US2009/148905A1、US2009/155275A1、US2009/162359A1、US2009/162360A1、US2009/175851A1、US2009/175867A1、US2009/232811A1、US2009/234105A1、US2009/263392A1、US2009/274649A1、EP 346087A2、WO 00/06605A2、WO02/072635A2、WO04/081051A1、WO06/020258A2、WO2007/044887A2、WO2007/095338A2、WO2007/137760A2、WO2008/119353A1、WO2009/021754A2、WO2009/068630A1、WO91/03493A1、WO93/23537A1、WO94/09131A1、WO94/12625A2、WO95/09917A1、WO96/37621A2、WO99/64460A1。上述引用申请的内容全部通过引用并入本文。

[0195] 在其他实施方案中，抗TIM-3抗体分子(例如，单特异性、双特异性或多特异性抗体分子)共价连接于(例如，融合于)另一个配偶体，例如，蛋白质，例如，一种、两种或更多种细胞因子，例如，作为融合分子，例如融合蛋白。在其他实施方案中，融合分子包含一种或多种蛋白质，例如，一种、两种或更多种细胞因子。在一个实施方案中，细胞因子是选自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中一者、两者、三者或更多者的白介素(IL)。在一个实施方案中，双特异性抗体分子具有针对第一靶(例如，针对PD-1)的第一结合特异性、针对第二靶(例如，LAG-3或TIM-3)的第二结合特异性，并且是任选地与白介素(例如，IL-12)结构域(例如，全长IL-12或其部分)连接。

[0196] “融合蛋白”和“融合多肽”指具有共价连接在一起的至少两个部分的多肽，其中每个部分是具有不同特性的多肽。特性可以是生物学特性，如体外或体内活性。特性也可以是简单的化学特性或物理特性，如与靶分子结合、催化反应等。这两个部分可以通过单一肽键直接连接或通过肽接头连接，但是彼此符合可读框。

[0197] 在一个实施方案中，抗体分子包含双体抗体(diabody)和单链分子以及抗体的抗原结合片段(例如，Fab、F(ab')$_2$和Fv)。例如，抗体分子可以包括重链(H)可变结构域序列(本文中缩写为VH)和轻链(L)可变结构域序列(本文中缩写为VL)。在一个实施方案中，抗体分子包含一条重链和一条轻链或由其组成(在本文中称作半部分抗体)。在另一个例子中，抗体分子包含两个重链(H)可变结构域序列和两个轻链(L)可变结构域序列，因而形成两个抗原结合位点，如Fab、Fab'、F(ab')$_2$、Fc、Fd、Fd'、Fv、单链抗体(例如scFv)、单一可变域抗体、双体抗体(Dab)(双价和双特异性)和嵌合(例如，人源化)抗体，它们可以通过修饰完整抗体产生，或使用重组DNA技术从头合成的那些抗体分子。这些功能性抗体片段保留选择性地与其相应抗原或受体结合的能力。抗体和抗体片段可以来自任何抗体类别，包括但不限于IgG、IgA、IgM、IgD和IgE并且来自任何抗体亚类(例如，IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。抗体分子制备物可以是单克隆或多克隆的。抗体分子也可以是人抗体、人源化抗体、CDR移植抗体或体外生成的抗体。抗体可以具有例如选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。抗体还可以具有例如选自κ或λ的轻链。术语“免疫球蛋白”(Ig)在本文中与术语“抗体”互换地使用。

[0198] 抗体分子的抗原结合片段实例包括(i)Fab片段，一种由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段；(ii)F(ab')$_2$片段，一种包含由二硫键在铰链区连接的两个Fab片段的双价片段；(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段；(iv)由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段；(v)由VH域组成的双体抗体(dAb)片段；(vi)驼类或骆驼化可变结构域；(vii)单链Fv

(scFv),参见,例如,Bird等人(1988)Science 242:423-426;和Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883);(viii)单结构域抗体。使用本领域技术人员已知的常规技术,获得这些抗体片段,并且按照与完整抗体相同的方式筛选所述片段的用途。

[0199] 术语"抗体"包括完整分子以及其功能性片段。可以改变(例如,突变)抗体的恒定区,旨在修饰抗体的特性(例如,旨在增加或下降以下一个或多个特性:Fc受体结合作用、抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能或补体功能)。

[0200] 抗体分子也可以是单结构域抗体。单结构域抗体可以包括其互补决定区是单结构域多肽组成部分的抗体。例子包括但不限于重链抗体、天然缺少轻链的抗体、衍生自常规4-链抗体的单结构域抗体、工程化抗体和除衍生自抗体的那些支架的外的单结构域支架。单结构域抗体可以是现有技术的任何抗体,或将来的任何单结构域抗体。单结构域抗体可以衍生自任何物种,包括但不限于小鼠、人、骆驼、羊驼、鱼类、鲨鱼、山羊、兔和牛。根据本发明的另一个方面,单结构域抗体是天然存在的单结构域抗体,称作缺少轻链的重链抗体。这类单结构域抗体例如在WO 94/04678中公开。出于清晰原因,从天然缺少轻链的重链抗体衍生的这种可变结构域在本文中称作VHH或纳米体,以将它与四链免疫球蛋白的常规VH区分。这种VHH分子可以衍生自骆驼属(Camelidae)物种(例如骆驼、羊驼、单峰驼、驼羊和原驼)中产生的抗体。除骆驼的外的其他物种可以产生天然缺少轻链的重链抗体;这类VHH处于本发明的范围内。

[0201] VH区和VL区可以再划分为超变区,称作"互补性决定区"(CDR),其间插有更保守的区域,称作"构架区"(FR或FW)。

[0202] 已经通过许多方法(参见,Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,美国卫生和公众服务部,NIH出版编号91-3242;Chothia,C.等人(1987)J.Mol.Biol.196:901-917;和Oxford Molecular's AbM抗体建模软件所使用的AbM定义)精确地界定构架区和CDR的范围。通常参见,例如,Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.引自:Antibody Engineering Lab Manual(Duebel,S.和Kontermann,R.编著,Springer-Verlag,Heidelberg)。

[0203] 如本文所用,术语"互补决定区"和"CDR"指在抗体可变区内部赋予抗原特异性和结合亲和力的氨基酸序列。通常,在每个重链可变区中存在三个CDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)并且在每个轻链可变区中存在三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

[0204] 可以使用多种熟知方案的任一者,确定给定CDR的精确氨基酸序列界限,所述的熟知方案包括由Kabat等人(1991),"Sequences of Proteins of Immunological Interest",第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD("Kabat"编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948("Chothia"编号方案)描述的那些。如本文所用,"Chothia"编号方案的CDR定义有时还称作"高变环"。

[0205] 例如,根据Kabat,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);并且将在轻链可变结构域(VL)中的CDR氨基酸残基编号为24-34(LCDR1)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)。根据Chothia,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中的氨基酸残基编号为26-32(LCDR1)、50-52(LCDR2)和91-96(LCDR3)。通过组合Kabat和Chothia二者的CDR定义,CDR由人VH中的氨基酸残基26-35(HCDR1)、50-65(HCDR2)和95-102(HCDR3)以及人VL中的氨

基酸残基24-34(LCDR1)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)组成。

[0206] 通常,除非专门指出,否则抗TIM-3抗体分子可包括一种或多种Kabat CDR和/或Chothia高变环(例如,表7中所述)的任何组合。在一个实施方案中,以下定义用于表7中所述的抗TIM-3抗体分子:根据Kabat和Chothia的联合CDR定义的HCDR1,和根据Kabat的CDR定义的HCCDRs 2-3和LCCDRs 1-3。根据全部定义,每个VH和VL一般包含按以下顺序从氨基端至羧基端排列的三个CDR和四个FR:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0207] 如本文所用,"免疫球蛋白可变结构域序列"指可以形成免疫球蛋白可变结构域的结构的氨基酸序列。例如,该序列可以包括天然存在的可变结构域的全部或部分氨基酸序列。例如,该序列可以包括或可以不包括一个、两个或更多个N-或C端氨基酸或可以包括与蛋白质结构的形成相容的其他改变。

[0208] 术语"抗原结合位点"指包含决定簇的抗体分子组成部分,所述决定簇形成与TIM-3多肽或其表位结合的界面。相对于蛋白质(或蛋白质模似物)而言,抗原结合位点一般包括形成与TIM-3多肽结合的界面的一个或多个环(具有至少四个氨基酸或氨基酸模拟物)。一般,抗体分子的抗原结合位点包含至少一个或两个CDR和/或高变环或更一般地至少三、四、五或六个CDR和/或高变环。

[0209] 术语"竞争"或"交叉竞争"在本文中可互换地用来指抗体分子干扰抗TIM-3抗体分子(例如,本文中提供的抗TIM-3抗体分子)与靶(例如,人TIM-3)结合的能力。对结合作用的干扰可以是直接或间接的(例如,通过抗体分子或靶的变构调节作用)。可以使用竞争结合测定法(例如,FACS测定法、ELISA或BIACORE测定法)确定抗体分子能够干扰另一种抗体分子与其靶结合的程度并且是否因此可以称它为竞争。在一些实施方案中,竞争结合测定法是定量性竞争测定法。在一些实施方案中,当第一抗TIM-3抗体分子在竞争结合测定法(例如,本文所述的竞争测定法中)与靶的结合减少10%或更多,例如,20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、98%或更多、99%或更多时,将第一抗TIM-3抗体分子称作与第二抗TIM-3抗体分子竞争结合于靶。

[0210] 如本文所用,术语"单克隆抗体"或"单克隆抗体组合物"指具有单一分子组成的抗体分子的制备物。一种单克隆抗体组合物对特定表位显示单一结合特异性和亲和力。单克隆抗体可以通过杂交瘤技术或通过不使用杂交瘤技术的方法(例如,重组方法)产生。

[0211] "有效人源化(effectively human)"蛋白质是不激发中和抗体反应(例如,人抗鼠抗体例如(HAMA)反应)的蛋白质。例如,如果反复施用抗体分子(例如,在治疗慢性或复发性疾病状况下),则HAMA可以在许多情景下棘手。HAMA反应可以令重复的抗体施用潜在地无效,原因是抗体从血清中的清除增加(参见,例如,Saleh等人(1990)Cancer Immunol.Immunother 32:180-190)并且还因为潜在过敏反应(参见,例如,LoBuglio等人(1986)Hybridoma,5:5117-5123)。

[0212] 抗体分子可以是多克隆或单克隆抗体。在其他实施方案中,可以重组地产生抗体,例如,通过噬菌体展示法或通过组合方法产生。

[0213] 产生抗体的噬菌体展示法和组合方法是本领域已知的(如以下文献中所述,例如,Ladner等人美国专利号5,223,409;Kang等人国际公开号WO 92/18619;Dower等人国际公开号WO 91/17271;Winter等人国际公开WO 92/20791;Markland等人国际公开号WO 92/

15679;Breitling等人国际公开WO 93/01288;McCafferty等人国际公开号WO 92/01047;Garrard等人国际公开号WO 92/09690;Ladner等人国际公开号WO 90/02809;Fuchs等人(1991)Bio/Technology 9:1370-1372;Hay等人(1992)Hum Antibod Hybridomas 3:81-85;Huse等人(1989)Science 246:1275-1281;Griffths等人(1993)EMBO J 12:725-734;Hawkins等人(1992)J Mol Biol 226:889-896;Clackson等人(1991)Nature 352:624-628;Gram等人(1992)PNAS 89:3576-3580;Garrad等人(1991)Bio/Technology 9:1373-1377;Hoogenboom等人(1991)Nuc Acid Res 19:4133-4137;和Barbas等人(1991)PNAS 88:7978-7982,所述全部文献的内容均通过引用的方式并入本文)。

[0214] 在一个实施方案中,抗体是全人抗体(例如,在已经被基因工程化,以从人免疫球蛋白序列产生抗体的小鼠中产生的抗体)或非人类抗体,例如,啮齿类(小鼠或大鼠)抗体、山羊抗体、灵长类(例如,猴)抗体、骆驼抗体。优选地,非人类抗体是啮齿类(小鼠或大鼠)抗体。产生啮齿类抗体的方法是本领域已知的。

[0215] 可以使用携带人免疫球蛋白基因而非小鼠系统的转基因小鼠,产生人单克隆抗体。采用目的抗原免疫的这些转基因小鼠的脾细胞用来产生杂交瘤,所述杂交瘤分泌对来自人蛋白质的表位具有特异性亲和力的人mAb(参见,例如,Wood等人,国际申请WO 91/00906;Kucherlapati等人,PCT公开WO 91/10741;Lonberg等人,国际申请WO 92/03918;Kay等人,国际申请92/03917;Lonberg,N.等人(1994)Nature 368:856-859;Green,L.L.等人(1994)Nature Genet.7:13-21;Morrison,S.L.等人(1994)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等人(1993)Year Immunol 7:33-40;Tuaillon等人(1993)PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等人(1991)Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[0216] 抗体可以是其中可变区或其部分(例如,CDR)在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成的一种抗体。嵌合抗体、CDR移植抗体和人源化抗体处于本发明范围内。在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成并且随后在可变构架或恒定区中修饰以减少人类中抗原性的抗体处于本发明范围内。

[0217] 可以通过本领域已知的重组DNA技术产生嵌合抗体(参见Robinson等人,国际专利公布PCT/US86/02269;Akira等人,欧洲专利申请184,187;Taniguchi.M.,欧洲专利申请171,496;Morrison等人,欧洲专利申请173,494;Neuberger等人,国际申请WO 86/01533;Cabilly等人,美国专利号4,816,567;Cabilly等人,欧洲专利申请125,023;Better等人,(1988Science 240:1041-1043);Liu等人(1987)PNAS 84:3439-3443;Liu等人(1987)J.Immunol.139:3521-3526;Sun等人(1987)PNAS 84:214-218;Nishimura等人(1987)Canc.Res.47:999-1005;Wood等人(1985)Nature 314:446-449;和Shaw等人(1988)J.Natl Cancer Inst.80:1553-1559)。

[0218] 人源化抗体或CDR移植抗体将使得至少一个或两个、但是通常全部三个(免疫球蛋白重链和或轻链的)受者CDR替换为供者CDR。抗体可以更换为非人类CDR的至少一部分或仅一些CDR可以更换为非人类CDR。仅需要更换人源化抗体与TIM-3结合所需要的CDR数目。优选地,供者将是啮齿类抗体,例如,大鼠或小鼠抗体,并且受者将是人类构架或人共有构架。一般,提供CDR的免疫球蛋白称作“供者”并且提供构架的免疫球蛋白称作“接纳体”。在一个实施方案中,供者免疫球蛋白是非人类(例如,啮齿类)的。接纳体构架是天然存在的(例如,人类构架或共有构架或与之约85%或更高、优选地90%、95%、99%或更高同一性的序列)。

[0219] 如本文所用,术语“共有性序列”指从相关序列家族中最频繁出现的氨基酸(或核苷酸)中形成的序列(参见,例如,Winnaker,From Genes to Clones(Verlagsgesellschaft,Weinheim,德国1987))。在蛋白家族中,共有序列中的每个位置由该家族中这个位置处出现最频繁的氨基酸占据。如果两个氨基酸以相同频率出现,则可以在共有序列中包括任一个。“共有性构架”指共有性免疫球蛋白序列中的构架区。

[0220] 抗体可以通过本领域已知的方法人源化(参见,例如,Morrison,S.L.(1985)Science 229:1202-1207;通过Oi等人(1986)BioTechniques 4:214并且通过Queen等人US 5,585,089、US 5,693,761和US 5,693,762,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。

[0221] 可以通过CDR移植或CDR置换产生人源化抗体或CDR移植抗体,其中可以替换免疫球蛋白链一个、两个或全部CDR。参见,例如,美国专利5,225,539;Jones等人(1986)Nature 321:552-525;Verhoeyan等人(1988)Science 239:1534;Beidler等人(1988)J.Immunol.141:4053-4060;Winter US 5,225,539,所述全部文献的内容因而明确地通过引用的方式并入。Winter描述了一种可以用来制备本发明人源化抗体的CDR移植方法(1987年3月26日提交的英国专利申请GB 2188638A;Winter US 5,225,539),所述文献的内容明确地通过引用的方式并入。

[0222] 也处于本发明的范围内是其中已经置换、缺失或添加特定氨基酸的人源化抗体。从供者选择氨基酸的标准在US 5,585,089,例如,US 5,585,089的第12-16栏,例如,US 5,585,089的第12-16栏中描述,所述文献的内容因而通过引用的方式并入。1992年12月23日公开的Padlan等人EP 519596 A1中描述了使抗体人源化的其他技术。

[0223] 抗体分子可以是单链抗体。单链抗体(scFV)可以工程化(参见,例如,Colcher,D.等人(1999)Ann N Y Acad Sci 880:263-80;和Reiter,Y.(1996)Clin Cancer Res 2:245-52)。单链抗体可以二聚化或多聚化以产生对相同靶蛋白的不同表位具有特异性的多价抗体。

[0224] 在另外的其他实施方案中,抗体分子具有例如选自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区中;特别地,例如选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如,人)重链恒定区中的重链恒定区。在另一个实施方案中,抗体分子具有例如选自κ或λ的(例如,人)轻链恒定区中的轻链恒定区。可以改变恒定区,旨在修饰抗体的特性(例如,旨在增加或下降以下一个或多个特性:Fc受体结合作用、抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能和/或补体功能)。在一个实施方案中抗体具有:效应子功能;并且可以固定补体。在其他实施方案中抗体不;招募效应细胞;或不固定补体。在另一个实施方案中,抗体具有结合Fc受体的减弱能力或没有这种能力。例如,它是不支持与Fc受体结合的同种型或亚型、片段或其他突变体,例如,它具有诱变的或缺失的Fc受体结合区域。

[0225] 用于改变抗体恒定区的方法是本领域已知的。可以通过将抗体恒定部分中的至少一个氨基酸残基替换为不同残基,产生功能改变(例如,对效应子配体(如细胞上的FcR或补体C1组分)的亲和力改变)的抗体(参见,例如,EP 388,151A1、美国专利号5,624,821和美国专利号5,648,260,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。可以描述相似类型的改变,其中如果应用于鼠或其他物种免疫球蛋白,所述改变将减少或消除这些功能。

[0226] 抗体分子可以用另一种功能分子(例如,另一种肽或蛋白质)衍生化或与其连接。

如本文所用，“衍生化的”抗体分子是已经被修饰的一种抗体分子。衍生化方法包括但不限于添加荧光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或亲和配体如生物素。因此，本发明的抗体分子意在包括衍生化和否则修饰形式的本文所述抗体，包括免疫黏附分子。例如，抗体分子可以功能性连接(通过化学偶联、遗传融合、非共价结合或其他方式)至一个或多个其他分子实体，如另一种抗体(例如，双特异性抗体或双体抗体)、可检测物质、细胞毒药物、药物活性剂和/或可以介导所述抗体或抗体部分与另一种分子结合的蛋白质或肽(如，链霉亲和素核心区或多组氨酸标签)。

[0227] 通过交联两种或更多种抗体(相同类型或不同类型，例如，以产生双特异性抗体)产生一个类型的衍生化抗体分子。合适的交联剂包括这些试剂，它们是异双官能的，具有由适宜间隔序列分隔的两个不同反应性基团(例如，间-马来酰亚胺基苯甲酰-N-羟基琥珀酰亚胺酯)，或同双官能的(例如，辛二酸二琥珀酰亚胺酯)。这类接头从Pierce Chemical Company,Rockford,Ill可获得。

[0228] 可以用其衍生(或标记)化本发明的抗体分子的可用可检测物质包括荧光化合物、多种酶、辅基、发光物质、生物发光物质、发射荧光的金属原子，例如，铕(Eu)和其他镧系元素和放射性物质(下文描述)。示例性荧光的可检测物质包括荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、5-二甲胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白等。抗体也可以用可检测的酶，如碱性磷酸酶、辣根过氧化酶、β-半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等衍生化。当抗体用可检测的酶衍生化时，通过添加这种酶用来产生可检测反应产物的额外试剂而检测所述抗体。例如，当可检测物质辣根过氧化酶存在时，添加过氧化氢和二氨基联苯胺导致有色的反应产物，其是可检测的。抗体分子也可以用辅基(例如，链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素)衍生化。例如，抗体可以用生物素衍生化并且通过间接测量抗生物素蛋白或链霉亲和素结合作用而检出。合适荧光物质的例子包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白；发光物质的例子包括鲁米诺；和生物发光物质的例子包括萤光素酶、萤光素和水母发光蛋白。

[0229] 标记的抗体分子可以在多种背景下例如诊断性和/或实验性使用，所述背景包括(i)通过标准技术(如亲和色谱或免疫沉淀法)分离预定的抗原；(ii)检测(例如，细胞裂解物或细胞上清液中)的预定抗原，以评价蛋白质的丰度和表达模式；(iii)作为临床检验方法的组成部分，监测组织中的蛋白质水平，例如，以便确定给定治疗方案的功效。

[0230] 抗体分子可以缀合至另一个分子实体，一般为标记物或治疗药(例如，细胞毒或细胞抑制药物)或部分。放射性同位素可以用于诊断应用或治疗应用中。

[0231] 本发明提供放射标记的抗体分子和标记抗体分的方法。在一个实施方案中，公开了一种标记抗体分子的方法。该方法包括使抗体分子与螯合剂接触，因而产生缀合的抗体。

[0232] 如上文讨论，抗体分子可以缀合至治疗药。已经提到有治疗活性的放射性同位素。其他治疗药的例子包括紫杉酚、松胞菌素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、多柔比星、佐柔比星、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、类美登素(maytansinoid)，例如，美登醇(例如，参见美国专利号5,208,020)、CC-1065(例如，参见美国专利号5,475,092、5,585,499、5,846,545)及其类似物或同源物。治疗药包括但不限于抗代谢物(例如，甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、

5-氟尿嘧啶达卡巴嗪)、烷基化剂(例如,氮芥、硫代苯丁酸氮芥、CC-1065、美法仑、卡莫司汀(BSNU)和罗莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲霉素、丝裂霉素C和顺-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如,佐柔比星(以前柔红霉素)和多柔比星)、抗生素(例如,更生霉素(dactinomycin)(前称放线菌素D)、博来霉素、光神霉素和安曲霉素(AMC))和抗有丝分裂剂(例如,长春新碱、长春碱、紫杉醇和类美登素)。

[0233] 在一个方面,本公开提供一种与本文公开的靶(例如,TIM-3)特异性结合的靶结合性分子的方法。例如,靶结合性分子是抗体分子。该方法包括:提供包含非人类蛋白质的至少一部分的靶蛋白,所述部分与人类靶蛋白的相应部分同源(与其至少70%、75%、80%、85%、87%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%相同),但是差异至少一个氨基酸(例如,至少一、二、三、四、五、六、七、八或九个氨基酸);获得与抗原特异性结合的抗体分子;并且评价结合物调节靶蛋白活性的功效。该方法还可以包括施用结合物(例如,抗体分子)或衍生物(例如,人源化抗体分子)至人类个体。

[0234] 本公开提供编码上述抗体分子的分离的核酸分子、其载体和宿主细胞。核酸分子包括但不限于RNA、基因组DNA和cDNA。

[0235] 示例性TIM-3抑制剂

[0236] 在某些实施方案中,本文所述的组合包含抗TIM3抗体分子。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子于2015年8月6日公开的名为“针对TIM3的抗体分子及其用途”的US 2015/0218274中公开,所述文献通过引用的方式完整并入。

[0237] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个互补决定区(或总体上全部CDR),所述重链可变区和轻链可变区包含表7中所示(例如,来自表7中公开的ABTIM3-hum11或ABTIM3-hum03的重链可变区序列和轻链可变区序列)的氨基酸序列或由表7中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一些实施方案中,根据Kabat定义(例如,如表7中所述)限定CDR。在一些实施方案中,根据Chothia定义(例如,如表7中所述)限定CDR。在一个实施方案中,相对于表7中所示的或由表7中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化,例如,氨基酸置换(例如,保守性氨基酸置换)或缺失。

[0238] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),所述重链可变区包含SEQ ID NO:801的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:802的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:803的VHCDR3氨基酸序列;所述轻链可变区包含SEQ ID NO:810的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:811的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:812的VLCDR3氨基酸序列,其各自在表7中公开。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),所述重链可变区包含SEQ ID NO:801的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:820的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:803的VHCDR3氨基酸序列;所述轻链可变区包含SEQ ID NO:810的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:811的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:812的VLCDR3氨基酸序列,其各自在表7中公开。

[0239] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含VH,所述VH包含SEQ ID NO:806的氨基酸序列或与SEQ ID NO:806具有至少85%、90%、95%或99%或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含VL,所述VL包含SEQ ID NO:816的氨基酸序列或

与SEQ ID NO:816具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含VH，所述VH包含SEQ ID NO:822的氨基酸序列或与SEQ ID NO:822具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含VL，所述VL包含SEQ ID NO:826的氨基酸序列或与SEQ ID NO:826具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含VH和VL，所述VH包含SEQ ID NO:806的氨基酸序列，所述VL包含SEQ ID NO:816的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含VH和VL，所述VH包含SEQ ID NO:822的氨基酸序列，所述VL包含SEQ ID NO:826的氨基酸序列。

[0240] 在一个实施方案中，抗体分子包含VH，所述VH由SEQ ID NO:807的核苷酸序列或与SEQ ID NO:807具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，抗体分子包含VL，所述VL由SEQ ID NO:817的核苷酸序列或与SEQ ID NO:817具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，抗体分子包含VH，所述VH由SEQ ID NO:823的核苷酸序列或与SEQ ID NO:823具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，抗体分子包含VL，所述VL由SEQ ID NO:827的核苷酸序列或与SEQ ID NO:827具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，抗体分子包含由SEQ ID NO:807的核苷酸序列编码的VH和由SEQ ID NO:817的核苷酸序列编码的VL。在一个实施方案中，抗体分子包含由SEQ ID NO:823的核苷酸序列编码的VH和由SEQ ID NO:827的核苷酸序列编码的VL。

[0241] 在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:808的氨基酸序列或与SEQ ID NO:808具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:818的氨基酸序列或与SEQ ID NO:818具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:824的氨基酸序列或与SEQ ID NO:824具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:828的氨基酸序列或与SEQ ID NO:828具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:808的氨基酸序列，所述轻链包含SEQ ID NO:818的氨基酸序列。在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:824的氨基酸序列，所述轻链包含SEQ ID NO:828的氨基酸序列。

[0242] 在一个实施方案中，抗体分子包含重链，所述重链由SEQ ID NO:809的核苷酸序列或与SEQ ID NO:809具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，抗体分子包含轻链，所述轻链由SEQ ID NO:819的核苷酸序列或与SEQ ID NO:819具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，抗体分子包含重链，所述重链由SEQ ID NO:825的核苷酸序列或与SEQ ID NO:825具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，抗体分子包含轻链，所述轻链由SEQ ID NO:829的核苷酸序列或与SEQ ID NO:829具有至少85％、90％、95％或99％或更高同一性的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，抗体分子包含由

SEQ ID NO:809的核苷酸序列编码的重链和由SEQ ID NO:819的核苷酸序列编码的轻链。在一个实施方案中,抗体分子包含由SEQ ID NO:825的核苷酸序列编码的重链和由SEQ ID NO:829的核苷酸序列编码的轻链。

[0243] 可以通过US 2015/0218274中描述的载体、宿主细胞和方法产生本文所述的抗体分子,所述文献通过引用的方式完整并入。

[0244] 表7.示例性抗TIM-3抗体分子的氨基酸和核苷酸序列

[0245]

ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH

[0246]

SEQ ID NO: 802 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 805 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEW MGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 807	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCT CTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGC TATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGT GGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCA GAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCA CCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTC TACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC

[0247]

SEQ ID NO: 808	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEW MGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
SEQ ID NO: 809	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCT CTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGC TATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGT GGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCA GAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCA CCGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTC TACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCC GTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCA CCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGT GACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACC TTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGT GGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGA ATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTC CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACAC TTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACG TGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGG

[0248]

		CGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGA CTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCC CCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATG ACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCC ATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAAC AACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTT CCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTA CACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 812 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 814 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 815	LCDR3	SRKDPS

[0249]

(Chothia)		
SEQ ID NO: 816	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPK LLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPS TFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 817	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGG CGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACT ACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGC CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCA GTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
SEQ ID NO: 818	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPK LLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPS TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 819	DNA 轻链	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGG CGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACT ACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGC CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCA GTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAG CGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA

[0250]

		CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum03		
SEQ ID NO: 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 820 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 821 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID	DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCG

[0251]

NO: 823	VH	CTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTTTCACTTCT TATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGT GGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAG AAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTTCTAC CGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGG TCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 824	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEW IGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
SEQ ID NO: 825	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCG CTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTTTCACTTCT TATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGT GGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAG AAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTTCTAC CGTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGG TCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCG TCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCAC CGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCT

[0252]

		TCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGT GGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGA ATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTC CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACAC TTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACG TGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGG CGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGA CTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCC CCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATG ACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCC ATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAAC AACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTT CCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTA CACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 812 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID	LCDR1	SESVEYYGTSL

[0253]

NO: 813 (Chothia)		
SEQ ID NO: 814 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPK LLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDP STFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 827	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGG CGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACT ACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACC CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACT ATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGA GATTAAG
SEQ ID NO: 828	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPK LLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDP STFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 829	DNA 轻链	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGG CGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACT ACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACC CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC

[0254]

		CCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACT ATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGC AGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGA GATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCA GCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGG ACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCG AGTGC

[0255] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括至少一个或两个重链可变结构域(任选地包含恒定区)、至少一个或两个轻链可变结构域(任选地包含恒定区)或这两者,所述可变结构域包含ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23的氨基酸序列;或如US2015/0218274表1-表4所述;或由表1-表4中的核苷酸序列编码;或与上述任何序列基本相同(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)的序列。任选地,抗TIM-3抗体分子包含如US 2015/0218274中所示的来自重链、轻链或这两者的前导序列;或与其基本上相同的序列。

[0256] 在又一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个互补决定区(CDR),所述互补决定区来自本文描述的抗体(例如,选自ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23中任一者的抗体)的重链可变区和/或轻链可变区;或如US 2015/0218274的表1-表4中所述;或由表1-表4中的核苷酸序列编码;或包括与前述任何序列基本相同(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)的序列。

[0257] 在又一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区包含在US2015/0218274的表1-表4中显示或由表1-表4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1-表4中显示或由表1-表4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化,例如,氨基酸置换或缺失。

[0258] 在又一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或

三个CDR(或总体上全部CDR),所述轻链可变区包含在US2015/0218274的表1-表4中显示或由表1-表4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1-表4中显示或由表1-表4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化,例如,氨基酸置换或缺失。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括在轻链CDR中的置换,例如,在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的一个或多个置换。

[0259] 在又一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个五个或六个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区和轻链可变区包含在US 2015/0218274的表1-表4中显示或由表1-表4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1-表4中显示或由表1-表4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化,例如,氨基酸置换或缺失。

[0260] 在另一实施方案中,所述抗TIM3抗体分子为MBG453。在不希望受到理论约束的情况下,通常认为MBG453是一种高亲和力、配体阻断、人源化的抗TIM-3IgG4抗体,可阻断TIM-3与磷脂酰丝氨酸(PtdSer)的结合。

[0261] MBG453在本文中也称为萨巴托利单抗(sabatolimab)。

[0262] 其他示例性TIM-3抑制剂

[0263] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子是TSR-022(AnaptysBio/Tesaro)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含TSR-022的CDR序列的一者或多者(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含APE5137或APE5121的CDR序列的一者或多者(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列,例如,如表8中公开。WO 2016/161270中公开了APE5137、APE5121和其他抗TIM-3抗体,所述文献通过引用的方式完整并入。

[0264] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子是抗体克隆F38-2E2。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含F38-2E2的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0265] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为LY3321367(礼来)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含LY3321367的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0266] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为Sym023(Symphogen)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含Sym023的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0267] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为BGB-A425(Beigene)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含BGB-A425的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0268] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为INCAGN-2390(Agenus/Incyte)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含INCAGN-2390的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0269] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为MBS-986258(BMS/Five Prime)。在一个实

施方案中,抗TIM-3抗体分子包含MBS-986258的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0270] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为RO-7121661(罗氏)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含RO-7121661的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0271] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为LY-3415244(礼来)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含LY-3415244的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0272] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为BC-3402(Wuxi Zhikanghongyi Biotechnology,无锡智康弘毅生物科技有限公司)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含BC-3402(的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0273] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子为SHR-1702(Medicine Co Ltd.,医药有限公司)。在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含SHR-1702的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。例如,在WO2020/038355中公开了SHR-1702。

[0274] 进一步已知的抗TIM-3抗体包括例如WO 2016/111947、WO 2016/071448、WO 2016/144803、US8552156、US8841418和US9163087中所述抗体,所述文献通过引用的方式完整并入。

[0275] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体是与本文所述的抗TIM-3抗体之一竞争结合和/或结合TIM-3上相同表位的抗体。

[0276] 表8.其他示例性抗TIM-3抗体分子的氨基酸序列

[0277]

APE5137		
SEQ ID NO: 830	**VH**	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVSTISGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSA**
SEQ ID NO: 831	**VL**	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGTKVEIKR**
APE5121		
SEQ ID NO: 832	**VH**	**EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKYYVGPADYWGQGTLVTVSSG**
SEQ ID NO: 833	**VL**	**DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPLTFGGGTKIEVK**

[0278] 制剂

[0279] 可以将本文所述的抗TIM-3抗体分子配制成适于施用(例如,静脉内施用)至如本文所述的个体的制剂(例如,剂量制剂或剂型)。本文所述的制剂可以是液态制剂、冻干制剂或复配制剂(reconstituted formulation)。

[0280] 在某些实施方案中,制剂是液态制剂。在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含抗TIM-3抗体分子(例如,本文所述的抗TIM-3抗体分子)和缓冲剂。

[0281] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含以25mg/mL至250mg/mL,例如,50mg/mL至200mg/mL、60mg/mL至180mg/mL、70mg/mL至150mg/mL、80mg/mL至120mg/mL、90mg/mL至110mg/mL、50mg/mL至150mg/mL、50mg/mL至100mg/mL、150mg/mL至200mg/mL或100mg/mL至200mg/mL,例如,50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL或150mg/mL的浓度存在的抗TIM-3抗体分子。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子以80mg/mL至120mg/mL,例如,100mg/mL的浓度存在。

[0282] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含缓冲剂,所述缓冲剂包含组氨酸(例如,组氨酸缓冲剂)。在某些实施方案中,缓冲剂(例如,组氨酸缓冲剂)以1mM至100mM,例如,2mM至50mM、5mM至40mM、10mM至30mM、15至25mM、5mM至40mM、5mM至30mM、5mM至20mM、5mM至10mM、40mM至50mM、30mM至50mM、20mM至50mM、10mM至50mM或5mM至50mM,例如,2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM、35mM、40mM、45mM或50mM的浓度存在。在一些实施方案中,缓冲剂(例如,组氨酸缓冲剂)以15mM至25mM(例如,20mM)的浓度存在。在其他实施方案中,缓冲剂(例如,组氨酸缓冲剂)具有4至7,例如,5至6,例如,5、5.5或6的pH。在一些实施方案中,缓冲剂(例如,组氨酸缓冲剂)具有5至6,例如,5.5的pH。在某些实施方案中,缓冲剂以15mM至25mM(例如,20mM)的浓度包含组氨酸缓冲剂并且具有5至6(例如,5.5)的pH。在某些实施方案中,缓冲剂包括组氨酸和盐酸组氨酸。

[0283] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含以80至120mg/mL(例如,100mg/mL)的浓度存在的抗TIM-3抗体分子;和以15mM至25mM(例如,20mM)的浓度包含组氨酸缓冲液并且具有5至6(例如,5.5)的pH的缓冲剂。

[0284] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)还包含碳水化合物。在某些实施方案中,碳水化合物是蔗糖。在一些实施方案中,碳水化合物(例如,蔗糖)以50mM至500mM,例如,100mM至400mM、150mM至300mM、180mM至250mM、200mM至240mM、210mM至230mM、100mM至300mM、100mM至250mM、100mM至200mM、100mM至150mM、300mM至400mM、200mM至400mM或100mM至400mM,例如,100mM、150mM、180mM、200mM、220mM、250mM、300mM、350mM或400mM的浓度存在。在一些实施方案中,制剂包含以200mM至250mM(例如,220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[0285] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含以80至120mg/mL(例如,100mg/mL)的浓度存在的抗TIM-3抗体分子;以15mM至25mM(例如,20mM)的浓度包含组氨酸缓冲液并具有5至6(例如,5.5)的pH的缓冲剂;和以200mM至250mM(例如,220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[0286] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)还包含表面活性剂。在某些实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯20。在一些实施方案中,表面活性剂或聚山梨醇酯20以0.005%至0.1%(w/w),例如,0.01%至0.08%、0.02%至0.06%、0.03%至0.05%、0.01%至0.06%、0.01%至0.05%、0.01%至0.03%、0.06%至0.08%、0.04%至0.08%或0.02%

至0.08(%w/w)),例如,0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%或0.1%(w/w)的浓度存在。在一些实施方案中,制剂包含以0.03%至0.05%(例如,0.04%)的浓度(w/w)存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0287] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含以80至120mg/mL(例如,100mg/mL)的浓度存在的抗TIM-3抗体分子;以15mM至25mM(例如,20mM)的浓度包含组氨酸缓冲液并且具有5至6(例如,5.5)的pH的缓冲剂;以200mM至250mM(例如,220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖,和以0.03%至0.05%(例如,0.04%(w/w))的浓度存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0288] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含以100mg/mL的浓度存在的抗TIM-3抗体分子;以20mM的浓度包含组氨酸缓冲剂(例如,组氨酸/盐酸组氨酸)并且具有5至6(例如,5.5)的pH的缓冲剂;以220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖,和以0.04%(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0289] 本文所述的制剂可以储存在容器中。用于本文所述的任何制剂的容器可以例如包括小瓶,和任选地,瓶塞、盖或这两者。在某些实施方案中,小瓶是玻璃小瓶,例如,6R白色玻璃小瓶。在其他实施方案中,瓶塞是橡胶瓶塞,例如,灰色橡胶瓶塞。在其他实施方案中,盖是钳口盖,例如,铝钳口盖。在一些实施方案中,容器包括6R白色玻璃小瓶、灰色橡胶瓶塞和铝钳口盖。在一些实施方案中,容器(例如,小瓶)是一次性使用容器。在某些实施方案中,25mg/mL至250mg/mL,例如,50mg/mL至200mg/mL、60mg/mL至180mg/mL、70mg/mL至150mg/mL、80mg/mL至120mg/mL、90mg/mL至110mg/mL、50mg/mL至150mg/mL、50mg/mL至100mg/mL、150mg/mL至200mg/mL或100mg/mL至200mg/mL,例如,50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL或150mg/mL的抗TIM-3抗体分子存在于容器(例如,小瓶)中。

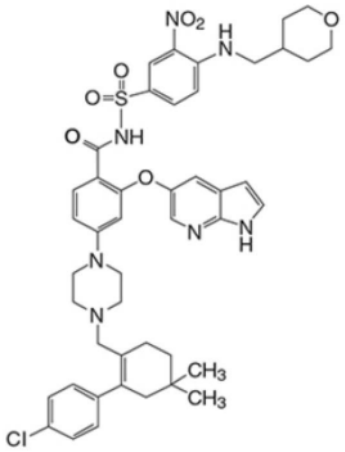
[0290] 在另一方面,本发明的特征在于包括本文所述的抗TIM-3抗体分子、组合物或制剂的治疗药盒,以及例如根据本文所述的剂量方案的使用说明。

[0291] Bcl-2抑制剂

[0292] 在某些实施方案中,本文所述的组合包括Bcl-2抑制剂。在一些实施方案中,Bcl-2抑制剂选自维奈托克、奥利默森(G3139)、APG-2575、APG-1252、navitoclax(ABT-263)、ABT-737、BP1002、SPC2996、甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)或PNT2258。

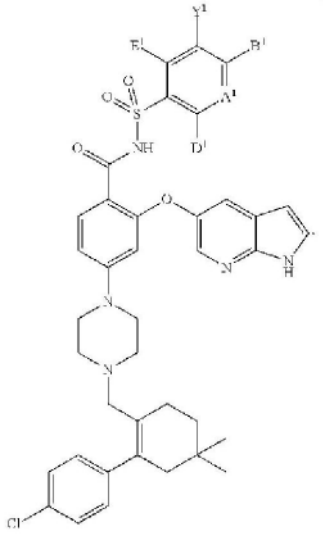
[0293] 示例性的Bcl-2抑制剂

[0294] 在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂包含维奈托克(CAS登记号:1257044-40-8)或美国专利号8546399、9174982和9539251中公开的化合物,其全部通过引用并入。维奈托克也称为venclexta或ABT-0199或4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-{[(噁烷-4-基)甲基]氨基}苯磺酰基)-2-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基}苯甲酰胺。在某些实施方案中,Bcl-2抑制剂为维奈托克。在某些实施方案中,Bcl-2抑制剂(例如维奈托克)具有以下化学结构:

[0295] 

[0296] 或其药学上可接受的盐。

[0297] 在一些实施方案中,Bcl-2抑制剂包含式I化合物:

[0298] 

(式 I)

[0299] 或其药学上可接受的盐,其中

[0300] A^1是C(A^2);

[0301] A^2是H、F、Br、I或Cl;

[0302] B^1是R^1、OR^1、NHR^1、NHC(O)R^1、F、Br、I或Cl;

[0303] D^1是H、F、Br、I或Cl;

[0304] E^1是H;且

[0305] Y^1是H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或C(O)NH_2;

[0306] R^1是R^4或R^5;

[0307] R^4是环烷基或杂环烷基;

[0308] R^5是烷基或炔基,其各自是未取代的或被一个或两个或三个独立地选自R^7、OR^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、CN、OH、F、Cl、Br和I的基团取代;

[0309] R^7是R^8、R^9、R^{10}或R^{11};

[0310] R^8是苯基;

[0311] R^9是杂芳基;

[0312] R^{10}是环烷基、环烯基、或杂环烷基;其各自是非稠合环或与R^{10A}稠合,R^{10A}是杂芳烯;

[0313] R^{11}是烷基，其是未取代的或被独立选自R^{12}、OR^{12}和CF_3的一个或两个或三个取代基取代；

[0314] R^{12}是R^{14}或R^{16}；

[0315] R^{14}是杂芳基；

[0316] R^{16}是烷基；

[0317] R^{17}为烷基或炔基，其各自是未被取代的或被一个或两个或三个独立选自R^{22}、F、Cl、Br和I的取代基取代；

[0318] R^{22}是杂环烷基；

[0319] 其中，由R^4、R^8、R^{10}和R^{22}表示的环状部分独立地未被取代或被一个或两个或三个或四个或五个取代基取代，这些取代基独立地选自R^{57A}、R^{27}、OR^{57}、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$C(O)R^{57}$、$C(O)OR^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、OH、CN、(O)、F、Cl、Br和I；

[0320] R^{57A}为螺烷基或螺杂烷基；

[0321] R^{57}是R^{58}、R^{60}或R^{61}；

[0322] R^{58}是苯基；

[0323] R^{60}为环烷基或杂环烷基；

[0324] R^{61}为烷基，其未被取代或被一个或两个或三个独立选自R^{62}、OR^{62}、$N(R^{62})_2$、$C(O)OH$、CN、F、Cl、Br和I的取代基取代；

[0325] R^{62}是R^{65}或R^{66}；

[0326] R^{65}为环烷基或杂环烷基；

[0327] R^{66}为烷基，其未取代或被OR^{67}取代；

[0328] R^{67}是烷基；

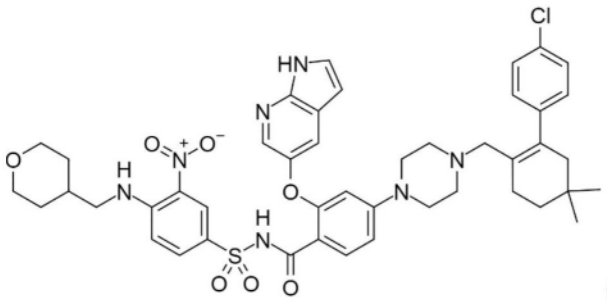
[0329] 其中，由R^{57A}、R^{58}和R^{60}表示的环状部分未被取代或被一个或两个或三个或四个独立地选自R^{68}、F、Cl、Br和I的取代基取代；

[0330] R^{68}是R^{71}或R^{72}；

[0331] R^{71}是杂环烷基；且

[0332] R^{72}是烷基，其未被取代或被一个或两个F取代。

[0333] 在一些实施方案中，Bcl-2抑制剂包含式II化合物：

[0334] 

(式 II)

[0335] 或其药学上可接受的盐。

[0336] 在一些实施方案中，Bcl-2抑制剂包含选自以下的化合物：4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0337] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0338] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0339] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0340] 反式-4-(4-({[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0341] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0342] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0343] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧六环-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并(2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0344] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0345] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲氧基)苯甲酰胺；

[0346] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰)苯甲酰胺；

[0347] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0348] 4-(4-[(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧六环-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0349] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0350] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝

基-4-[(3,3-三氟丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0351] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧六环-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0352] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0353] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧六环-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0354] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0355] 4-(4-{[2-(4-氯苯基-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0356] N-{[3-(氨基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0357] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并(2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0358] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0359] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0360] N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0361] N-({4-[(1-乙酰哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0362] N-({2-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0363] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0364] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0365] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0366] 反式-N-{[4-({4-[双(环丙基甲基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-4-(4-{(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0367] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0368] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-3-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0369] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0370] 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯；

[0371] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(吗啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0372] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0373] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧基四氢-2H-硫吡喃-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0374] N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0375] N-({3-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0376] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0377] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0378] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基]-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0379] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-吗啉-4-基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0380] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0381] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0382] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0383] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0384] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧硫代吗啉-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0385] N-[(4-{[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0386] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0387] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(1S,3R)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0388] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0389] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0390] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0391] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[顺-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0392] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基氮杂环丁-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0393] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基氮杂环丁-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0394] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0395] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反式-4-羟基环己基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰)苯甲酰胺;

[0396] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰)苯甲酰胺;

[0397] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(环丙氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0398] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环己基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0399] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0400] 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0401] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0402] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-

[(3-硝基-4-{(4-(4-四氢-2H-吡喃-4-基哌嗪-1-基)环己基]氨基}苯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0403] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0404] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0405] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(3R)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0406] 4-(4-{[2-(4-氯苯基-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0407] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0408] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0409] N-[(4-{(4-乙酰吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0410] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[(4-([反式-4-(氟甲基)-1-氧杂环丁-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0411] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0412] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0413] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0414] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[{4-([1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0415] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0416] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0417] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0418] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0419] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0420] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲磺酰基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0421] N-[(4-{(1-乙酰哌啶-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0422] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲磺基基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0423] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0424] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲磺基)吡咯烷-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0425] N-[(4-{[(1-乙酰吡咯烷-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0426] N-[(4-{[(3R)-1-乙酰吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0427] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-

基氧基)苯甲酰胺；

[0428] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0429] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0430] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0431] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0432] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3S)-2-氧代哌啶-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺，

[0433] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基氮杂环丁-3-基}甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0434] 4-(4(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(1-氧杂环丁-3-基氮杂环丁-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0435] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(1-氧杂环丁-3-基哌啶-4-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0436] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-环丙基哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0437] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-氟乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0438] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0439] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧杂环丁-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0440] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧杂环丁-3-基吡咯烷-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0441] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0442] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-环丁基吗啉-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0443] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(4-四氢呋喃-3-基吗啉-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0444] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0445] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1]-基)-N-({4-[(1-环丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0446] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0447] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0448] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0449] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0450] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0451] 反式-N-[(4-{[4-(乙酰氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0452] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0453] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0454] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0455] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0456] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3S)-1-氧杂环丁-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0457] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0458] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0459] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0460] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[顺-3-吗啉-4-基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0461] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(甲基磺酰基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0462] 4-(4-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0463] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0464] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0465] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氢呋喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0466] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0467] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-氧杂环丁-3-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0468] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0469] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[3-(二甲氨基)丙氧基]苄基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0470] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0471] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-({[(E)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0472] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(Z)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0473] N-({4-[(1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0474] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0475] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0476] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0477] 4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-氧代环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0478] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0479] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧杂环丁-3-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0480] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3S)-1-氧杂环丁-3-基吡咯烷-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基]苯甲酰胺；

[0481] 4-(4-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吗啉-2-基}甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0482] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(氰基甲基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0483] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0484] (2-{(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}吗啉-4-基)乙酸；

[0485] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[4-(氧杂环丁-3-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0486] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0487] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0488] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0489] 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0490] 4-(4-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0491] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{(3R)-1-(氧杂环丁-3-基)吡咯烷-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0492] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-异丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0493] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0494] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0495] 4-(4-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(氰基甲基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0496] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0497] 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0498] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺，

[0499] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙烷-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0500] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0501] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0502] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-(3R)-四氢呋喃-3-基氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0503] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0504] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0505] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

({[4-(氧杂环丁-3-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0506] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{(4-({[4-(1,3-二氟丙烷-2-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0507] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0508] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘氨酰)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0509] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0510] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0511] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0512] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氰甲基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0513] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氢呋喃-3-氧基)乙氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0514] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-氰基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0515] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(3-呋喃甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0516] N-({3-氯-4-([(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯戊基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0517] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0518] N-({3-氯-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲酰胺；

[0519] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(环丙氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0520] N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0521] N-[(3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0522] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氢)-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0523] N-[(3-氯-4-{[反式-4-(吗啉-4-基)环己基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0524] 4-(4-{[2(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[环丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0525] N-({3-氯-4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0526] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0527] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0528] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-(环丙基(2.2.2-三氟乙基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0529] N-[(3-氯-4-{[1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0530] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0531] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-(环丙基(氧杂环丁-3-基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,

3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0532] N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯氨酰)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0533] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(3,4-二氟-5-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0534] 2-{(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基]氨基]甲基}吗啉-4-甲酸甲酯；

[0535] 2-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺；

[0536] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲基磺酰基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0537] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[环丁基(环丙基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0538] N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0539] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0540] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0541] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0542] N-({3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0543] N-[(3-氯-4-{(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0544] 2-{[(2-氯-4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}苯基)氨基]甲基}-N-乙

基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺；

[0545] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(环丙基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0546] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(顺-4-羟基-4-甲基环己)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0547] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0548] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{(4-({4-[(2,2-二氟环丙基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0549] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0550] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0551] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0552] 4-(4-{(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0553] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0554] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0555] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧杂环丁-3-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0556] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[0557] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(环丙基)氨基]-1-氟环己基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0558] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0559] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0560] N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)吗啉-4-甲酰胺;或

[0561] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲氧基甲基)环己基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或

[0562] 其药学上可接受的盐。

[0563] 在一些实施方案中,Bcl-2抑制剂以下述剂量施用:约10mg至约500mg(例如,约20mg至约400mg,约50mg至约350mg,约100mg至约300mg,约150mg至约250mg,约50mg至约500mg,约100mg至约500mg,约150mg至约500mg,约200mg至约500mg,约250mg至约500mg,约300mg至约500mg),约350mg至约500mg,约400mg至约500mg,约450mg至约500mg,约10mg至约400mg,约10mg至约350mg,约10mg至约300mg,约10mg至约250mg,约10mg至约200mg,约10mg至约150mg,约10mg至约100mg,约10mg至约50mg,约50mg至约150mg,约150mg至约250mg,约250mg至约350mg,或约350mg至约400mg的剂量施用Bcl-2抑制剂。在一些实施方案中,以约20mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg或500mg的剂量施用Bcl-2抑制剂。在一些实施方案中,每天施用一次Bcl-2抑制剂。在一些实施方案中,经口施用Bcl-2抑制剂。

[0564] 在一些实施方案中,以约350mg至约450mg(例如,约400mg)的剂量每天一次口服施用Bcl-2抑制剂,例如在28天周期的每一天施用。在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂的剂量在第一个周期的4天内逐渐增加,以达到约400mg/天的剂量。例如,周期1第1天、第2天、第3天和第4天及以后的剂量分别约为100mg、200mg、300mg和400mg。

[0565] 在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂在递增周期施用,持续例如约5周,随后以固定剂量施用,持续例如至少约24个月。在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂以约10mg-约30mg,例如,约20mg的剂量每天施用一次,持续例如约1周,随后以约40mg-约60mg,例如,约50mg的剂量每天施用一次,持续例如约1周,随后以约80mg-约120mg,例如、约100mg的剂量每天施用一次,持续例如约1周,然后每天施用一次约150mg-约250mg,例如,约200mg,持续例如约1周,然后每天施用一次约350mg-约450mg,例如,约400mg,持续约1周,然后每天施用一次约350mg-约450mg,例如,约400mg,持续例如至少约24个月。

[0566] 其他示例性Bcl-2抑制剂

[0567] 在一些实施方案中,Bcl-2抑制剂包含奥利默森,例如奥利默森钠(CAS注册号:190977-41-4)。奥利默森或奥利默森钠也称为Genasense、Augmerosen、bcl-2反义寡核苷酸G3139或七肽钠;1-[(2R,4S,5R)-5-[[[(2R,3S,5R)-2-[[[(2R,3S,5R)-2-[[[(2R,3S,5R)-2-[[[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)-2-[[[(2R,3S,5R)-2-[[[(2R,3S,

5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)-2-[[[(2R,3S,5R)-2-[[[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)-2-[[[(2R,3S,5R)-2-[[[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)-2-[[[(2R,3S,5R)-2-[[[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-[[[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-[[[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-[[[(2R,3S,5R)-2-[[[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-[[[(2R,3S,5R)-2-(羟基甲基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代嘧啶-1-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代嘧啶-1-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-5-(6-氨基嘌呤-9-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代嘧啶-1-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-5-(6-氨基嘌呤-9-基)氧杂环戊-3-基]氧基-氧膦硫酰基]氧基甲基]-4-羟基氧杂环戊-2-基]-5-甲基嘧啶-2,4-二酮。奥利默森的分子式为$C_{172}H_{221}N_{62}O_{91}P_{17}S_{17}$。奥利默森钠是硫代磷酸反义寡核苷酸的钠盐，其靶向抑制Bcl-2mRNA翻译的Bcl-2mRNA的起始密码子区域，并公开于例如在Banerjee Curr Opin Mol Ther 1999;1(3):404-408中。

[0568] 在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂包含APG-2575。APG-2575也称为Bcl-2抑制剂APG 2575、APG 2575或APG2575。APG-2575是一种选择性Bcl-2抑制剂，具有潜在的促凋亡和抗肿瘤活性。口服施用后，Bcl-2抑制剂APG 2575靶向、结合并抑制Bcl-2的活性。APG-2575在Fang等人Cancer Res.2019(79)(13增刊)2058中公开。在一些实施方案中，APG-2575以约20mg-约800mg(例如，约20mg、50mg、100mg、200mg、400mg、600mg或800mg)的剂量施用。在一些实施方案中，APG-2575每天施用一次。在一些实施方案中，APG-2575是口服施用的。

[0569] 在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂包含APG-1252。APG-1252也称为Bcl-2/Bcl-XL抑制剂APG-1252或APG 1252。APG-1252是Bcl-2和Bcl-XL的Bcl-2同源物(BH)-3模拟和选择性抑制剂，具有潜在的促凋亡和抗肿瘤活性。施用后，APG-1252特异性结合并抑制促生存蛋白Bcl-2和Bcl-XL的活性，后者可恢复凋亡过程并抑制Bcl-2/Bcl-XL依赖性肿瘤细胞的细胞增殖。APG-1252已在Lakhani等人的Journal of Clinical Oncology 2018 36:15_增刊，2594-2594中公开。在一些实施方案中，APG-1252是以约10mg-约400mg(例如，约10mg、约40mg、约160mg或约400mg)的剂量施用的。在一些实施方案中，APG-1252每周施用两次。在一些实施方案中，APG-1252是经静脉施用的。

[0570] 在一些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂包含navitoclax。Navitoclax也被称为ABT-263或4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[(2R)-4-吗啉-4-基-1-苯基硫烷基丁烷-2-基]氨基]-3-(三氟甲基磺酰)苯基]磺酰苯甲酰胺。Navitoclax是一种合成小分子，是Bcl-2蛋白的拮抗剂。它选择性地结合凋亡抑制蛋白Bcl-2、Bcl-XL和Bcl-w，这些蛋白在癌细胞中经常过度表达。抑制这些蛋白可阻止它们与凋亡效

应蛋白Bax和Bak结合,从而触发凋亡过程。Navitoclax在Gandhi等人的J Clin Oncol.2011 29(7):909-916中公开。在一些实施方案中,Navitoclax经口服施用。

[0571] 在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂包含ABT-737。ABT-737也称为4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[(2R)-4-(二甲氨基)-1-苯基硫烷基丁烷-2-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰苯甲酰胺。ABT-737是小分子Bcl-2同源3(BH3)模拟物,具有促凋亡和抗肿瘤活性。ABT-737与抗凋亡Bcl-2蛋白家族多个成员(包括Bcl-2、Bcl-xl和Bcl-w的)的疏水沟结合。通过激活Bak/Bax介导的凋亡,抑制这些促生存蛋白的活性并恢复肿瘤细胞的凋亡过程。ABT-737在Howard等人的Cancer Chemotherapy and Pharmacology,2009 65(1):41-54中公开。在一些实施方案中,ABT-737经口服施用。

[0572] 在一些实施方案中,Bcl-2抑制剂包含BP1002。BP1002是反义治疗药物,由针对Bcl-2mRNA的不带电荷的P-乙氧基反义寡核苷酸组成。BP1002在Ashizawa等人的Cancer Research 2017,77(13)中公开。在一些实施方案中,BP1002被掺入脂质体中以供施用。在一些实施方案中,BP1002经静脉施用。

[0573] 在一些实施方案中,Bcl-2抑制剂包含SPC2996。SPC2996是锁定的核酸硫代磷酸酯反义分子,靶向Bcl-2肿瘤蛋白的mRNA。在例如Durig等人的Leukemia,2011 25(4)638-47中公开了SPC2996。在一些实施方案中,SPC2996经静脉施用。

[0574] 在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂包含奥巴托拉克,例如甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)。甲磺酸奥巴托拉克也被称为(2E)-2-[(5E)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基]吲哚;甲磺酸。它是奥巴托拉克的甲磺酸盐,是Bcl-2蛋白家族的合成小分子抑制剂,具有促凋亡和抗肿瘤活性。奥巴托拉克与Bcl-2蛋白家族成员结合,阻止其与促凋亡蛋白Bax和Bak结合。这促进了Bcl-2过度表达细胞凋亡的激活。甲磺酸奥巴托拉克已在O'Brien等人的Blood,2009 113(2):299-305中公开。在一些实施方案中,甲磺酸奥巴托拉克经静脉施用。

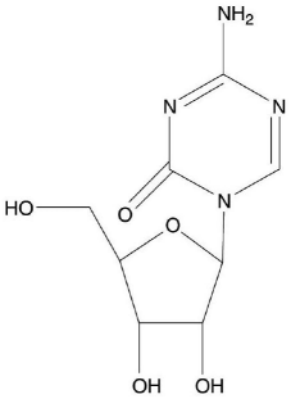
[0575] 在一些实施方案中,所述Bcl-2抑制剂包含PNT2258。PNT225是磷酸二酯DNA寡核苷酸,与BCL2基因5'非翻译区的基因组序列杂交,并通过DNA干扰(DNAi)过程抑制其转录。PNT2258在Harb等人的Blood,(2013)122(21):88中公开。在一些实施方案中,PNT2258经静脉施用。

[0576] 低甲基化药物

[0577] 在某些实施方案中,本文所述的组合包括低甲基化药物。低甲基化药物也称为HMA或去甲基化剂,可抑制DNA甲基化。在某些实施方案中,所述低甲基化药物阻断DNA甲基转移酶的活性。在某些实施方案中,所述低甲基化药物包含阿扎胞苷、地西他滨、CC-486(百时美施贵宝)或ASTX727(Astex)。

[0578] 示例性的低甲基化药物

[0579] 在一些实施方案中,所述低甲基化药物包阿扎胞苷。阿扎胞苷也被称为5-AC、5-阿扎胞苷、阿扎胞苷、拉达克霉素、5-AZC、AZA-CR、U-18496、4-氨基-1-β-D-呋喃核糖基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮、4-氨基-1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-1,3,5-三嗪-2-酮或**VIDAZA®**。阿扎胞苷具有以下结构式:

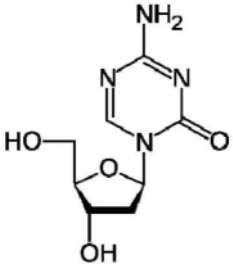
[0580]  或其药学上可接受的盐。

[0581] 阿扎胞苷是胞苷的嘧啶核苷类似物，具有抗肿瘤活性。阿扎胞苷与DNA结合，可逆地抑制DNA甲基转移酶，从而阻止DNA甲基化。阿扎胞苷对DNA的低甲基化可以激活因高甲基化而沉默的抑癌基因，从而产生抗肿瘤作用。阿扎胞苷也可以掺入RNA，从而破坏正常的RNA功能，损害tRNA-胞嘧啶-5-甲基转移酶活性。

[0582] 在一些实施方案中，阿扎胞苷以下面的剂量施用：约25mg/m^2-约150mg/m^2，例如约50mg/m^2-约100mg/m^2，约70mg/m^2-约80mg/m^2，约50mg/m^2-约75mg/m^2，约75mg/m^2-约125mg/m^2，约50mg/m^2，约75mg/m^2，约100mg/m^2，约125mg/m^2或约150mg/m^2。在一些实施方案中，阿扎胞苷每天施用一次。在一些实施方案中，阿扎胞苷是经静脉施用的。在其他实施方案中，阿扎胞苷是经皮下施用的。在一些实施方案中，以约50mg/m^2-约100mg/m^2(例如，约75mg/m^2)的剂量施用阿扎胞苷，例如，连续约5-7天，例如，以28天为周期。例如，阿扎胞苷可在28天周期的第1-7天以约75mg/m^2的剂量连续施用七天。另一个实施例，阿扎胞苷可在28天周期的第1-5天以约75mg/m^2的剂量连续施用五天，之后休息两天，然后在第8-9天连续施用两天。又一个实施例，阿扎胞苷可在28天周期的第1-6天以约75mg/m^2的剂量连续施用6天，之后休息一天，允许在第8天施用一次。

[0583] 其他示例性低甲基化药物

[0584] 在一些实施方案中，所述低甲基化药物包含地西他滨或ASTX727。地西他滨也称为5-氮杂-dCyd、脱氧阿扎胞苷、地佐胞苷、5AZA、DAC、2'-脱氧-5-阿扎胞苷、4-氨基-1-(2-脱氧-β-D-红-戊呋喃基)-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、5-氮杂-2-脱氧胞苷、5-氮杂脱氧胞苷或**DACOGEN®**。地西他滨的结构式如下：

[0585]  或其药学上可接受的盐。

[0586] 地西他滨是具有潜在抗肿瘤活性的胞苷抗代谢类似物。地西他滨与DNA结合并抑制DNA甲基转移酶，导致DNA的低甲基化和DNA复制的S期内阻滞。

[0587] 在一些实施方案中，以约5mg/m^2-约50mg/m^2的剂量施用地西他滨，例如，约10mg/m^2-约40mg/m^2、约20mg/m^2-约30mg/m^2、约5mg/m^2-约40mg/m^2、约5mg/m^2-约30mg/m^2、约5mg/m^2-约20mg/m^2、约5mg/m^2-约10mg/m^2、约10mg/m^2-约50mg/m^2、约20mg/m^2-约50mg/m^2、约30mg/m^2-

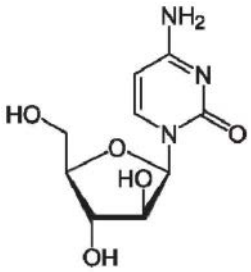
约50mg/m^2、约40mg/m^2-约50mg/m^2、约10mg/m^2-约20mg/m^2、约15mg/m^2-约25mg/m^2、约5mg/m^2、约10mg/m^2、约15mg/m^2、约20mg/m^2、约25mg/m^2、约30mg/m^2、约35mg/m^2、约40mg/m^2、约45mg/m^2或约50mg/m^2。在一些实施方案中，静脉施用地西他滨。在某些实施方案中，地西他滨按三天方案施用，例如，以约10mg/m^2-约20mg/m^2(例如，15mg/m^2)的剂量施用，连续静脉输注超过约3小时，每8小时重复一次，持续3天(每6周重复一次，例如，至少4个周期)。在其他实施方案中，地西他滨按五天方案施用，例如，每天约1小时的连续静脉输注施用约10mg/m^2-约20mg/m^2(例如15mg/m^2)的剂量，持续5天(每4周重复一个周期，例如，至少4个周期)。

[0588] 在一些实施方案中，所述低甲基化药物包含口服阿扎胞苷(例如CC-486)。在一些实施方案中，所述低甲基化药物包含CC-486。CC-486是阿扎胞苷的口服可生物利用制剂，阿扎胞苷是胞苷的嘧啶核苷类似物，具有抗肿瘤活性。口服施用后，细胞吸收阿扎胞苷并代谢为5-氮杂脱氧胞苷三磷酸。将5-氮杂脱氧胞苷三磷酸掺入DNA可以可逆地抑制DNA甲基转移酶，并阻断DNA甲基化。阿扎胞苷对DNA的低甲基化可以重新激活先前因高甲基化而沉默的肿瘤抑制基因，从而产生抗肿瘤作用。将5-阿扎胞苷三磷酸酯掺入RNA会破坏正常的RNA功能并损害tRNA(胞嘧啶-5)-甲基转移酶活性，从而抑制RNA和蛋白质合成。CC-486在以下文献中有描述：Laille等人的J Clin Pharmacol.，2014;54(6):630-639;Mesia等人，European Journal of Cancer,2019 123:138-154。胞苷类似物的口服制剂也在PCT出版物WO 2009/139888和美国专利US 8846628中进行了描述。在一些实施方案中，CC-486是ONUREG。在一些实施方案中，经口施用CC-486。在一些实施方案中，CC-486每天施用一次。在一些实施方案中，以约200mg-约500mg(例如300mg)的剂量施用CC-486。在一些实施方案中，CC-486在例如21天或28天周期连续施用5-15天(例如，第1-14天)。在一些实施方案中，CC-486每天施用一次。

[0589] 在一些实施方案中，低甲基化药物包含CDA抑制剂(例如，赛达苏定(Cedazuridine)/地西他滨组合药物(例如，ASTX727))。在一些实施方案中，所述低甲基化药物包含ASTX727。ASTX727是一种口服组合药物，其包含胞苷脱氨酶(CDA)抑制剂西达苏利定(也称为E7727)和胞苷抗代谢药物地西他滨，具有抗肿瘤活性。口服ASTX727后，CDA抑制剂E7727结合并抑制CDA，CDA是一种主要存在于胃肠道和肝脏的酶，其催化胞苷和胞苷类似物的脱氨基作用。这样可以防止地西他滨的分解，提高其生物利用度和功效，同时降低因服用低剂量地西他滨而引起的胃肠道毒性。地西他滨通过将其三磷酸形式掺入DNA来发挥其抗肿瘤活性，从而抑制了DNA甲基转移酶并导致DNA的低甲基化。进而干扰DNA复制并减少肿瘤细胞的生长。ASTX727在例如Montalaban Bravo等人的Current Opinions in Hematology,25(2):146-153中公开。在一些实施方案中，ASTX727包含例如约50-150mg(例如约100mg)的赛达苏定和例如约300-400mg(例如345mg)的地西他滨。在一些实施方案中，经口施用ASTX727。在一些实施方案中，ASTX727在例如28天周期的连续5-15天(例如，第1-5天)施用。在一些实施方案中，ASTX727每天施用一次。

[0590] 阿糖胞苷

[0591] 在一些实施方案中，本文所述的组合包含阿糖胞苷。阿糖胞苷也称为阿糖胞苷或4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]嘧啶-2-酮。阿糖胞苷具有以下结构式：

[0592] 

[0593] 或其药学上可接受的盐。

[0594] 阿糖胞苷是一种胞苷抗代谢类似物，具有修饰糖部分(阿拉伯糖代替核糖)。阿糖胞苷转化为三磷酸形式，与胞苷竞争以掺入DNA。由于阿拉伯糖的存在，DNA分子的旋转在空间上受到阻碍，DNA复制停止。阿糖胞苷还干扰DNA聚合酶。

[0595] 在一些实施方案中，阿糖胞苷以约5mg/m^2-约75mg/m^2(例如30mg/m^2)的剂量施用。在一些实施方案中，阿糖胞苷以约100mg/m^2-约400mg/m^2，例如100mg/m^2施用。在一些实施方案中，阿糖胞苷通过静脉输注或注射、皮下或鞘内施用。在一些实施方案中，阿糖胞苷以100mg/m^2/天的剂量通过连续静脉输注或每12小时静脉注射100mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，阿糖胞苷施用7天(例如，在第1至7天)。在一些实施方案中，阿糖胞苷以5-75mg/m^2体表面积的剂量经鞘内施用。在一些实施方案中，阿糖胞苷从每4天一次鞘内给药至每天一次，持续4天。在一些实施方案中，阿糖胞苷以每4天30mg/m^2的剂量施用。

[0596] 进一步的组合

[0597] 本文所述的组合可进一步包含一种或多种其他治疗药物、程序或模式。

[0598] 在一个实施方案中，本文所述的方法包括向个体施用维持疗法，包括包含本文所述TIM-3抑制剂和本文所述Bcl-2抑制剂(任选地进一步包括本文所述低甲基化药物)的组合，以及治疗药物、程序或方式，有效治疗或预防本文所述疾病的量。在某些实施方案中，根据本文所述的剂量方案施用或使用组合。在其他实施方案中，组合作为本文所述的组合物或制剂施用或使用。

[0599] TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂、低甲基化药物和治疗药物、程序或方式可同时或按任何顺序施用或使用。可以使用TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂、低甲基化药物和治疗药物、程序或方式(例如，如本文所述)的任何组合和序列。TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂、低甲基化药物和/或治疗药物、程序或方式可在活动性疾病期间，或在缓解期或不太活跃的疾病期间施用或使用。可在使用治疗药物、程序或方式进行治疗之前、同时或之后施用TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂或低甲基化药物。

[0600] 在某些实施方案中，本文所述组合可与一个或多个其他抗体分子、化疗、其他抗癌治疗(例如，靶向抗癌治疗、基因治疗、病毒治疗、RNA治疗、骨髓移植、纳米治疗或溶瘤药物)、细胞毒剂、免疫疗法(如细胞因子或细胞免疫疗法)、外科手术(如肿块切除术或乳腺切除术)或放射治疗，或上述任何一种方法组合施用。所述附加疗法可以是辅助疗法或新辅助疗法。在一些实施方案中，所述附加疗法是酶抑制剂(例如，小分子酶抑制剂)或转移抑制剂。可与组合施用的示例性细胞毒性剂包括抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢物、有丝分裂抑制剂、烷基化剂、蒽环类、长春花生物碱、插层剂、能够干扰信号转导途径的剂、促凋亡剂、蛋白酶体抑制剂、和辐射(例如局部或全身辐射(例如伽马辐射)。在其他实施方案中，所述附加疗法是手术或辐射、或其组合。在其他实施方案中，附加疗法是针对PI3K/AKT/

mTOR通路、HSP90抑制剂或微管蛋白抑制剂中的一种或多种的疗法。

[0601] 或者，或与前述组合组合使用，本文所述化合物和/或组合可与以下一种或多种一起施用或使用：免疫调节剂(例如，共刺激分子的激活剂或抑制分子的抑制剂，例如，免疫检查点分子)；疫苗，例如治疗性癌症疫苗；或其他形式的细胞免疫疗法。

[0602] 或者，或与前述组合组合使用，本文所述组合可与CD47、CD70、NEDD8、CDK9、MDM2、FLT3或KIT的一种或多种抑制剂一起施用或使用。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂与CD47、CD70、NEDD8、CDK9、MDM2、FLT3或KIT的抑制剂一起施用。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂与Bcl-2抑制剂(例如本文所述的Bcl-2)一起施用，进一步与CD47、CD70、NEDD8、CDK9、MDM2、FLT3或KIT的抑制剂组合施用。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂与Bcl-2抑制剂(例如本文所述的Bcl-2)和低甲基化药物(例如本文所述的低甲基化药物)一起施用，进一步与CD47、CD70、NEDD8、CDK9、MDM2、FLT3或KIT的抑制剂组合。

[0603] 或者，或与上述组合组合，本文所述组合可与p53激活剂一起施用或使用。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂与p53激活剂一起施用。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂与Bcl-2抑制剂(例如本文所述的Bcl-2)一起施用，进一步与p53激活剂组合。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂与Bcl-2抑制剂(例如本文所述的Bcl-2)和低甲基化药物(例如本文所述的低甲基化药物)一起施用，进一步与p53激活剂组合。

[0604] 在某些实施方案中，本文所述化合物和/或组合与共刺激分子或抑制分子(例如，共抑制配体或受体)的调节剂一起施用或使用。

[0605] 在一个实施方案中，本文所述化合物和/或组合与共刺激分子的调节剂(例如激动剂)一起施用或使用。在一个实施方案中，所述共刺激分子的激动剂选自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂(例如，激动抗体或其抗原结合片段，或可溶性融合物)。

[0606] 在另一实施方案中，本文所述化合物和/或组合与GITR激动剂(例如，抗GITR抗体分子)一起施用或组合使用。

[0607] 在一个实施方案中，本文所述化合物和/或组合与选自PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGF-β的抑制(或免疫检查点)分子的抑制剂一起施用或使用。在一个实施方案中，抑制剂为可溶性配体(例如CTLA-4-Ig)，或结合PD-1、LAG-3、PD-L1、PD-L2或CTLA-4的抗体或抗体片段。

[0608] 在另一个实施方案中，本文所述化合物和/或组合与PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)组合施用或使用。在另一实施方案中，本文所述的抗TIM-3抗体分子与LAG-3抑制剂(例如，抗LAG-3抗体分子)组合施用或使用。在另一实施方案中，本文所述的抗TIM-3抗体分子与PD-L1抑制剂(例如，抗PD-L1抗体分子)组合施用或使用。

[0609] 在另一实施方案中，本文所述化合物和/或组合与PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)和LAG-3抑制剂(例如，抗LAG-3抗体分子)组合施用或使用。在另一实施方案中，本文所述的抗TIM-3抗体分子与PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)和PD-L1抑制剂(例如，抗PD-L1抗体分子)组合施用或使用。在另一实施方案中，本文所述的抗TIM-3抗体分子与LAG-3抑制剂(例如，抗LAG-3抗体分子)和PD-L1抑制剂(例如，抗PD-L1抗体分子)组合施用或使

用。

[0610] 在另一个实施方案中，本文所述化合物和/或组合与CEACAM抑制剂(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5抑制剂)、例如抗CEACAM抗体分子组合施用或使用。在另一实施方案中，所述抗TIM-3抗体分子与CEACAM-1抑制剂(例如，抗CEACAM-1抗体分子)组合施用或使用。在另一实施方案中，所述抗TIM-3抗体分子与CEACAM-3抑制剂(例如，抗CEACAM-3抗体分子)组合施用或使用。在另一实施方案中，所述抗PD-1抗体分子与CEACAM-5抑制剂(例如，抗CEACAM-5抗体分子)组合施用或使用。

[0611] 本文公开的分子组合可单独施用，例如作为单独的抗体分子，或联接使用，例如作为双特异性或三特异性抗体分子。在一个实施方案中，施用了双特异性抗体，其包括抗TIM-3抗体分子和抗PD-1、抗CEACAM(例如，抗CEACAM-1、CEACAM-3和/或抗CEACAM-5)、抗PD-L1或抗LAG-3抗体分子。在某些实施方案中，本文公开的抗体组合用于治疗癌症，例如，如本文所述的癌症(例如，实体肿瘤或血液系统恶性肿瘤)。

[0612] CD47抑制剂

[0613] 在某些实施方案中，本文所述的抗TIM3抗体，任选地与本文所述的低甲基化药物组合，或任选地与本文所述的Bcl-2抑制剂组合，或任选地与本文所述的低甲基化药物和Bcl-2抑制剂组合，进一步与CD47抑制剂组合施用。在一些实施方案中，CD47抑制剂为莫洛利单抗(Magrolimab)。在一些实施方案中，这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症，包括本文公开的包括AML或MDS血液学适应症。

[0614] 示例性的CD47抑制剂

[0615] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂是抗CD47抗体分子。在一些实施方案中，所述抗CD47抗体包含莫洛利单抗。莫洛利单抗也被称为ONO-7913、5F9或Hu5F9-G4。莫洛利单抗选择性结合肿瘤细胞上表达的CD47，并阻断CD47与其配体信号调节吞噬细胞上表达的蛋白α(SIRPa)的相互作用。这样通常会阻止CD47/SIRPa介导的信号传导，通过钙网蛋白介导的促吞噬信号的诱导，允许巨噬细胞活化，钙网蛋白在肿瘤细胞表面特异性表达，并导致特定的肿瘤细胞吞噬。此外，阻断CD47信号通常会激活抗肿瘤T淋巴细胞免疫反应和T介导的细胞杀伤。莫洛利单抗在Sallaman等人的Blood，2019 134(增刊1)：569中公开。

[0616] 在一些实施方案中，莫洛利单抗经静脉施用。在一些实施方案中，莫洛利单抗在以下时间施用：第1周期的第1天、第4天、第8天、第11天、第15天和第22天(例如28天周期)、第2周期的第1天、第8天、第15天和第22天(例如28天周期)以及第3周期和后续周期的第1天和第15天(例如28天周期)。在一些实施方案中，莫洛利单抗每周至少施用两次，例如28天周期的每周。在一些实施方案中，莫洛利单抗以剂量递增方案施用。在一些实施方案中，莫洛利单抗以1-30mg/kg(例如，每周1-30mg/kg)的剂量施用。

[0617] 其他CD47抑制剂

[0618] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂是选自B6H12.2、CC-90002、C47B157、C47B161、C47B222、SRF231、ALX148、W6/32、4N1K、4N1、TTI-621、TTI-622、PKHB1、SEN177、MiR-708和MiR-155的抑制剂。在一些实施方案中，所述CD47抑制剂是双特异性抗体。

[0619] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为B6H12.2。B6H12.2在Eladl等人(2020)Journal of Hematology&Oncology 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。B6H12.2是一种人源化抗CD74-IgG4抗体，与肿瘤细胞上表达的CD47结合，

并阻断CD47与其配体信号调节蛋白α(SIRPa)的相互作用。

[0620] 在一些实施方案中,所述CD47抑制剂为CC-90002。CC-90002已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology,2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。CC-90002是一种靶向人类细胞表面抗原CD47的单克隆抗体,具有潜在的吞噬诱导和抗肿瘤活性。施用后,抗CD47单克隆抗体CC-90002选择性地与肿瘤细胞上表达的CD47结合,并阻断CD47与吞噬细胞上表达的信号调节蛋白α(SIRPa)的相互作用。这样可以阻止CD47/SIRPa介导的信号传导,并消除CD47/SIRPa介导的吞噬抑制。通过在肿瘤细胞表面特异性表达的钙网蛋白(CRT)与巨噬细胞上表达的低密度脂蛋白(LDL)受体相关蛋白(LRP)的结合,诱导促吞噬信号传导。这导致巨噬细胞活化和肿瘤细胞的特异性吞噬作用。此外,阻断CD47信号激活抗肿瘤T淋巴细胞免疫反应和T细胞介导的对表达CD47的肿瘤细胞的杀伤。在一些实施方案中,CC-90002是经静脉施用的。在一些实施方案中,CC-90002以28天为周期静脉施用。

[0621] 在一些实施方案中,所述CD47抑制剂为C47B157、C47B161或C47B222。C47B157、C47B161和C47B222在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology,2020,13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。C47B157、C47B161和C47B222是人源化抗CD74-IgG1抗体,与肿瘤细胞上表达的CD47结合,并阻断CD47与其配体信号调节蛋白α(SIRPa)的相互作用。

[0622] 在一些实施方案中,所述CD47抑制剂为SRF231。SRF231已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology,2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。SRF231是一种靶向人类细胞表面抗原CD47的人类单克隆抗体,具有潜在的吞噬诱导和抗肿瘤活性。施用后,抗CD47单克隆抗体SRF231选择性地与肿瘤细胞上的CD47结合,并阻断CD47与信号调节蛋白α(SIRPα)的相互作用,后者是巨噬细胞上表达的抑制蛋白。这可以阻止CD47/SIRPα介导的信号传导,并消除CD47/SIRPa介导的吞噬抑制。通过在肿瘤细胞表面特异性表达的钙网蛋白(CRT)与巨噬细胞上表达的低密度脂蛋白(LDL)受体相关蛋白(LRP)的结合,诱导促吞噬信号传导。这导致巨噬细胞活化和肿瘤细胞的特异性吞噬作用。此外,阻断CD47信号激活抗肿瘤T淋巴细胞免疫反应和T细胞介导的对表达CD47的肿瘤细胞的杀伤。

[0623] 在一些实施方案中,所述CD47抑制剂为ALX148。ALX148已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology,2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。ALX148是一种CD47拮抗剂。它是信号调节蛋白α(SIRPa)的变体,可对抗人细胞表面抗原CD47,具有潜在的吞噬诱导、免疫刺激和抗肿瘤活性。施用后,ALX148与肿瘤细胞上表达的CD47结合,并阻止CD47与其配体SIRPa(吞噬细胞上表达的蛋白质)的相互作用。这可以阻止CD47/SIRPa介导的信号传导,并消除CD47/SIRPa介导的吞噬抑制。会通过在肿瘤细胞表面特异性表达的促吞噬细胞信号蛋白钙网蛋白(CRT)与在巨噬细胞上表达的低密度脂蛋白(LDL)受体相关蛋白(LRP)的结合,诱导促吞噬细胞信号。这导致巨噬细胞活化和肿瘤细胞的特异性吞噬作用。此外,阻断CD47信号可激活抗肿瘤细胞毒性T淋巴细胞(CTL)免疫反应和T细胞介导的对表达CD47的肿瘤细胞的杀伤。在一些实施方案中,ALX148是经静脉施用的。在一些实施方案中,ALX148每周至少施用一次。在一些实施方案中,ALX148每周至少施用两次。

[0624] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为W6/32。W6/32在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology，2020 13(96)，https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。W6/32是靶向CD47-MHC-1的抗CD47抗体。

[0625] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为4N1K或4N1。4N1K和4N1已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology，2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。4N1K和4N1是CD47-SIRPα肽激动剂。

[0626] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为TTI-621。TTI-621已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology，2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。TTI-621也被称为SIRPα-IgG1 Fc。TTI-621是可溶性重组抗体样融合蛋白，由与人免疫球蛋白G1(IgG1)的Fc结构域相连的人信号调节蛋白α(SIRPa)的N端CD47结合域组成，具有潜在的免疫检查点抑制和抗肿瘤活性。施用后，所述SIRPa Fc融合蛋白TTI-621选择性靶向并结合肿瘤细胞上表达的CD47，并阻断CD47与内源性SIRPa(巨噬细胞上表达的细胞表面蛋白)的相互作用。这可以阻止CD47/SIRPa介导的信号传导，并消除CD47/SIRPa介导的对巨噬细胞活化和癌细胞吞噬的抑制。会通过在肿瘤细胞表面特异性表达的钙网蛋白(CRT)与在巨噬细胞上表达的低密度脂蛋白(LDL)受体相关蛋白-1(LRP-1)的结合，诱导促吞噬信号，并导致巨噬细胞活化和肿瘤细胞的特异性吞噬。在一些实施方案中，TTI-621是在肿瘤内施用的。

[0627] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为TTI-622。TTI-622已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology，2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。TTI-622也被称为SIRPα-IgG1 Fc。TTI-622是可溶性重组抗体样融合蛋白，由人信号调节蛋白α(SIRPa;CD172a)的N端CD47结合域与来源于人类免疫球蛋白G亚型4(IgG4)的Fc域连接而成，具有潜在的免疫检查点抑制、吞噬诱导和抗肿瘤活性。施用后，SIRPa-IgG4-Fc融合蛋白TTI-622选择性靶向并结合肿瘤细胞上表达的CD47，并阻断CD47与内源性SIRPa(巨噬细胞上表达的细胞表面蛋白)的相互作用。这可以阻止CD47/SIRPa介导的信号传导，并消除CD47/SIRPa介导的巨噬细胞活化抑制。这会通过在肿瘤细胞表面特异性表达的钙网蛋白(CRT)与在巨噬细胞上表达的低密度脂蛋白(LDL)受体相关蛋白-1(LRP-1)的结合，诱导促吞噬信号，并导致巨噬细胞活化和肿瘤细胞的特异性吞噬。

[0628] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为PKHB1。PKHB1已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology，2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。PKHB1是CD47肽激动剂，可结合CD47并阻断与SIRPα的相互作用。

[0629] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为SEN177。SEN177已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology，2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。SEN177是靶向CD47中QPCTL的抗体。

[0630] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为MiR-708。MiR-708已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology，2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。MiR-708是靶向CD47并阻断与SIRPα相互作用的miRNA。

[0631] 在一些实施方案中，所述CD47抑制剂为MiR-155。MiR-155已在Eladl等人的Journal of Hematology&Oncology，2020 13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开。MiR-155是靶向CD47并阻断与SIRPα相互作用的miRNA。

[0632] 在一些实施方案中,所述CD47抑制剂是抗CD74、抗PD-L1双特异性抗体或抗CD47、抗CD20双特异性抗体,如Eladl等人在Journal of Hematology&Oncology,2020,13(96)https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1中公开的。

[0633] 在一些实施方案中,所述CD74抑制剂为LicMAB,如Ponce等人,Oncotarget 2017 8(7):11284-11301所述。

[0634] CD70抑制剂

[0635] 在某些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体,任选地与本文所述的低甲基化药物组合,或任选地与本文所述的Bcl-2抑制剂组合,或任选地与本文所述的低甲基化药物和Bcl-2抑制剂组合,进一步与CD70抑制剂组合施用。在一些实施方案中,CD70抑制剂为库沙单抗(cusatuzumab)。在一些实施方案中,这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症,包括本文公开的包括AML或MDS血液学适应症。

[0636] 示例性CD70抑制剂

[0637] 在一些实施方案中,所述CD70抑制剂是抗CD70抗体分子。在一些实施方案中,所述抗CD70抗体包含库沙单抗。库沙单抗也被称为ARGX-110或JNJ-74494550。库沙单抗选择性结合并中和CD70的活性,这也可能诱导针对表达CD70的肿瘤细胞的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)反应。库沙单抗已在Riether等人的Nature Medicine,2020,26:1459-1467中公开。

[0638] 在一些实施方案中,库沙单抗经静脉施用。在一些实施方案中,库沙单抗经皮下施用。在一些实施方案中,库沙单抗以1-20mg/kg,例如1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg或20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,库沙单抗每两周施用一次。在一些实施方案中,库沙单抗每两周以10mg/kg的剂量施用一次。在一些实施方案中,库沙单抗每两周以20mg/kg的剂量施用一次。在一些实施方案中,库沙单抗在例如28天周期的第3天和第17天施用。

[0639] p53激活剂

[0640] 在某些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体,任选地与本文所述的低甲基化药物组合,或任选地与本文所述的Bcl-2抑制剂组合,或任选地与本文所述的低甲基化药物和Bcl-2抑制剂组合,进一步与p53激活剂组合施用。在一些实施方案中,p53激活剂为APR-246。在一些实施方案中,这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症,包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0641] 示例性的p53激活剂

[0642] 在一些实施方案中,所述p53激活剂为APR-246。APR-246是PRIMA-1的甲基化衍生物和结构类似物(p53再激活和诱导大规模凋亡)。APR-246也被称为Eprenetapopt、PRIMA-1MET。APR-246通过巯基的烷基化,共价修饰突变形式的细胞肿瘤p53的核心结构域。这些修饰可以恢复突变型p53的野生型构象和功能,从而重建内源性p53活性,导致肿瘤细胞的细胞周期停滞和凋亡。APR-246在例如,Zhang等人的Cell Death and Disease,2018,9(439)中公开。

[0643] 在一些实施方案中,APR-246在例如28天周期的第1-4天施用,例如共12个周期。在一些实施方案中,APR-246以每天4-5g(例如4.5g)的剂量施用。

[0644] NEDD8抑制剂

[0645] 在某些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体,任选地与本文所述的低甲基化药物组合,或任选地与本文所述的Bcl-2抑制剂组合,或任选地与本文所述的低甲基化药物和

Bcl-2抑制剂组合，进一步与NEDD8抑制剂组合施用。在一些实施方案中，NEDD8抑制剂是NEDD8激活酶(NAE)的抑制剂。在一些实施方案中，NEDD8抑制剂为培伏尼司他(pevonedistat)。在一些实施方案中，这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症，包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0646] 示例性的NEDD抑制剂

[0647] 在一些实施方案中，所述NEDD8抑制剂是小分子抑制剂。在一些实施方案中，所述NEDD8抑制剂为培伏尼司他。培伏尼司他也被称为TAK-924、NAE抑制剂MLN4924、Nedd8激活酶抑制剂MLN4924、MLN4924或((1S,2S,4R)-4-(4-((1S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)-7H吡咯并(2,3-d)嘧啶-7-基)-2-羟基环戊基)氨基磺酸甲酯。培伏尼司他可结合并抑制NAE，从而抑制肿瘤细胞的增殖和存活。NAE激活Nedd8(神经前体细胞表达，发育下调8)，Nedd8是泛素样(UBL)蛋白，其通过与泛素-蛋白酶体途径(UPP)平行但不同的途径修饰细胞靶点。培伏尼司他在Swords等人的Blood,(2018)131(13)1415-1424中公开。

[0648] 在一些实施方案中，培伏尼司他经静脉施用。在一些实施方案中，培伏尼司他以10-50mg/m^2，例如10mg/m^2、20mg/m^2、25mg/m^2、30mg/m^2或50mg/m^2的剂量施用。在一些实施方案中，培伏尼司他在例如28天周期的第1天、第3天和第5天施用，例如最多16个周期。在一些实施方案中，培伏尼司他以固定剂量施用。在一些实施方案中，培伏尼司他以递增给药时间表施用。在一些实施方案中，培伏尼司他例如每28天一个周期，在第1天以25mg/m^2和第8天以50mg/m^2的剂量施用。

[0649] CDK9抑制剂

[0650] 在某些实施方案中，本文所述的抗TIM3抗体，任选地与本文所述的低甲基化药物组合，或任选地与本文所述的Bcl-2抑制剂组合，或任选地与本文所述的低甲基化药物和Bcl-2抑制剂组合，进一步与细胞周期素依赖性激酶抑制剂组合施用。在一些实施方案中，本文所述的组合进一步与CDK9抑制剂组合施用。在一些实施方案中，CDK9抑制剂选自艾维昔布(Alvocidib)或艾维昔布前药TP-1287。在一些实施方案中，这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症，包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0651] 示例性CDK9抑制剂

[0652] 在一些实施方案中，所述CDK9抑制剂为艾维昔布。艾维昔布也被称为黄吡哆醇(flavopiridol)、FLAVO、HMR 1275、L-868275或(-)-2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(3R,4S)-3-羟基-1-甲基-4-哌啶基]-4H-1-苯并吡喃-4-酮盐酸盐。艾维昔布是一种合成的N-甲基哌啶基氯苯黄酮化合物。作为细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂，艾维昔布通过阻止细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的磷酸化和下调细胞周期蛋白D1和D3的表达诱导细胞周期停滞，导致G1细胞周期停滞和凋亡。该药物也是三磷酸腺苷活性的竞争性抑制剂。艾维昔布在例如，Gupta等人的Cancer Sensistizing Agents for Chemotherapy，2019，125-149页中公开。

[0653] 在一些实施方案中，艾维昔布经静脉施用。在一些实施方案中，艾维昔布在例如28天周期的第1、2和/或3天施用。在一些实施方案中，艾维昔布以固定剂量施用。在一些实施方案中，艾维昔布以递增给药计划施用。在一些实施方案中，艾维昔布施用4周，然后是2周的休息期，例如最多6个周期(例如28天周期)。在一些实施方案中，艾维昔布以30-50mg/m^2(例如，30mg/m^2或50mg/m^2)施用。在一些实施方案中，以30mg/m^2的剂量、30分钟的静脉(IV)

输注方式施用，然后以30mg/m^{2}的剂量连续输注4小时。在一些实施方案中，以30mg/m^{2}剂量、在30分钟内施用，然后在4小时内以50mg/m^{2}的剂量施用。在一些实施方案中，以30mg/m^{2}的第一剂量、30分钟的静脉(IV)输注形式施用艾维昔布，然后以30mg/m^{2}的剂量连续输注4小时，以及在30分钟内以30mg/m^{2}的一个或多个后续剂量施用，然后在4小时内以50mg/m^{2}的剂量施用。

[0654] 其他CDK9抑制剂

[0655] 在一些实施方案中，所述CDK9抑制剂为TP-1287。TP-1287也被称为磷酸艾维昔布TP-1287或磷酸艾维昔布。TP-1287是一种可口服生物利用、可溶性强的艾维昔布磷酸前药，是一种有效的细胞周期蛋白依赖性激酶-9(CDK9)抑制剂，具有潜在的抗肿瘤活性。在施用磷酸盐前药TP-1287后，所述前药在肿瘤部位被酶切，活性部分艾维昔布被释放。艾维昔布靶向并结合CDK9，从而降低CDK9靶基因(如抗凋亡蛋白MCL-1)的表达，并在CDK9过度表达的癌细胞中诱导G1细胞周期阻滞和凋亡。TP-1287在Kim等人的Cancer Research(2017)摘要5133中公开;Proceeding:2017年AACR年会。在一些实施方案中，TP-1287是经口施用的。

[0656] MDM2抑制剂

[0657] 在某些实施方案中，本文所述的抗TIM3抗体，任选地与本文所述的低甲基化药物组合，或任选地与本文所述的Bcl-2抑制剂组合，或任选地与本文所述的低甲基化药物和Bcl-2抑制剂组合，进一步与MDM2抑制剂组合施用。在一些实施方案中，MDM2抑制剂选自依达奴林(Idasanutlin)、KRT-232、米拉地坦或APG-115。在一些实施方案中，这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症，包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0658] 示例性的MDM2抑制剂

[0659] 在一些实施方案中，所述MDM2抑制剂是小分子抑制剂。在一些实施方案中，所述MDM2抑制剂为依达奴林。依达奴林也称为RG7388或RO 5503781。依达奴林是一种口服的小分子MDM2拮抗剂(小鼠双微粒体2,mouse double minute 2;MDM2 p53结合蛋白同源物)，具有潜在的抗肿瘤活性。依达奴林与MDM2结合，阻断MDM2蛋白与肿瘤抑制蛋白p53转录激活域之间的相互作用。通过阻止MDM2-p53相互作用，p53不会被酶降解，p53的转录活性得以恢复，因此可能导致p53介导的肿瘤细胞凋亡诱导。依达奴林在Mascarenhas等人Blood(2019)134(6):525-533中公开。在一些实施方案中，依达奴林经口施用。在一些实施方案中，依达奴林在例如28天周期的第1-5天施用。在一些实施方案中，依达奴林以400-500mg(例如300mg)施用。在一些实施方案中，依达奴林每天施用一次或两次。在一些实施方案中，依达奴林在第1周期(例如,28天周期)中以300mg每天两次或在第2和/或3周期(例如,28天周期)中每天一次的剂量施用，每个治疗周期(例如,28天周期)共施用例如5天。

[0660] 在一些实施方案中，所述MDM2抑制剂为KRT-232。KRT-232也称为(3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基-1-((1S)-2-甲基-1-((1-甲基乙基)磺酰基)甲基)丙基)-2-氧代-3-哌啶乙酸或AMG-232。KRT-232是口服可利用的MDM2(小鼠双微粒体2)抑制剂，具有潜在的抗肿瘤活性。口服施用后，MDM2抑制剂KRT-232与MDM2蛋白结合，并阻止其与肿瘤抑制蛋白p53的转录激活域结合。通过阻止这种MDM2-p53相互作用，p53的转录活性得以恢复。KRT-232在Garcia Delgado等人，Blood，(2019)134(增刊_1):2945中公开。在一些实施方案中，KRT-232经口施用。在一些实施方案中，KRT-232每天施用一次。在一些实施方案中，KRT-232在例如28天周期的第1-7天施用。在一些实施方案中，KRT-232在例如28天周

期的第4-10天和第18-24天施用,可施用最长达例如4个周期。

[0661] 在一些实施方案中,MDM2抑制剂为米拉地坦(milademetan)。米拉地坦也被称为HDM2抑制剂DS-3032b或DS-3032b。米拉地坦是口服可利用的MDM2(小鼠双微粒体2)拮抗剂,具有潜在的抗肿瘤活性。口服施用后,米拉地坦对甲苯磺酸酯结合并阻止MDM2蛋白与肿瘤抑制蛋白p53的转录激活域结合。通过阻止这种MDM2-p53相互作用,蛋白体介导的p53酶降解被抑制,p53的转录活性被恢复。这使得p53信号转导得以恢复,并导致p53介导的诱导肿瘤细胞凋亡。米拉地坦在DiNardo等人Blood,(2019)134(增刊_1):3932中公开。在一些实施方案中,米拉地坦经口施用。在一些实施方案中,米拉地坦以5-200mg的剂量(例如5mg、20mg、30mg、80mg、100mg、90mg和/或200mg)施用。在一些实施方案中,米拉地坦以单粒胶囊或多粒胶囊的形式施用。在一些实施方案中,米拉地坦以固定剂量施用。在一些实施方案中,米拉地坦以剂量递增方案施用。在一些实施方案中,米拉地坦与奎扎替尼(quizartinib,FLT3抑制剂)进一步组合施用。在一些实施方案中,米拉地坦以5-200mg(例如,5mg、20mg、80mg或200mg)的剂量施用,而奎扎替尼以20-30mg(例如,20mg或30mg)的剂量施用。

[0662] 在一些实施方案中,所述MDM2抑制剂为APG-115。APG-115是口服可利用的人同源蛋白2(human homologminute 2,HDM2;小鼠双微粒体2同源物;MDM2)抑制剂,具有潜在的抗肿瘤活性。经口施用后,p53-HDM2蛋白-蛋白相互作用抑制剂APG-115与HDM2结合,阻止HDM2蛋白与肿瘤抑制蛋白p53的转录激活域结合。通过阻止这种HDM2-p53相互作用,蛋白酶体介导的p53酶降解被抑制,p53的转录活性被恢复。这可能导致p53信号转导的恢复,并导致诱导p53介导的肿瘤细胞凋亡。APG-115在例如,方等人Journal for ImmunoTherapy of Cancer(2019)7(327)中被公开。在一些实施方案中,APG-115经口施用。在一些实施方案中,APG-115以100-250mg,例如100mg、150mg、200mg和/或250mg的剂量施用。在一些实施方案中,APG-115在例如28天周期的第1-5天施用。在一些实施方案中,APG-115在例如28天周期的第1-7天施用。在一些实施方案中,APG-115以平剂量施用。在一些实施方案中,APG-115按照剂量递增时间表施用。在一些实施方案中,APG-115在28天周期的第1-5天以100mg/天的剂量施用。在一些实施方案中,APG-115在28天周期的第1-5天以每天150mg的剂量施用。在一些实施方案中,APG-115在28天周期的第1-5天以200mg/天的剂量施用。在一些实施方案中,APG-115在28天周期的第1-5天以每天250mg的剂量施用。

[0663] FLT3抑制剂

[0664] 在某些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体,任选地与本文所述的低甲基化药物组合,或任选地与本文所述的Bcl-2抑制剂组合,或任选地与本文所述的低甲基化药物和Bcl-2抑制剂组合,进一步与FTL3抑制剂组合施用。在一些实施方案中,FLT3抑制剂选自吉瑞替尼(gilteritinib)、奎扎替尼或克伦诺兰尼(crenolanib)。在一些实施方案中,这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症,包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0665] 示例性的FLT3抑制剂

[0666] 在一些实施方案中,FLT3抑制剂为吉瑞替尼。吉瑞替尼也被称为ASP2215。吉瑞替尼是口服可生物利用的受体酪氨酸激酶(RTK)、FMS相关酪氨酸激酶3(FLT3、STK1或FLK2)、AXL(UFO或JTK11)和间变性淋巴瘤激酶(ALK或CD246)抑制剂,具有潜在的抗肿瘤活性。吉瑞替尼结合并抑制野生型和突变型FLT3、AXL和ALK。可抑制FLT3、AXL和ALK介导的信号转导途

径,并减少过度表达这些RTK的癌细胞类型中的肿瘤细胞增殖。吉瑞替尼在Perl等人N Engl J Med(2019)381:1728-1740中公开。在一些实施方案中,吉瑞替尼经口施用。

[0667] 在一些实施方案中,FLT3抑制剂为奎扎替尼。奎扎替尼也被称为AC220或1-(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)-3-[4-[6-(2-吗啉-4-基乙氧基)咪唑[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基]脲。奎扎替尼在Cortes等人的Lancet(2019)20(7):984-997中公开。在一些实施方案中,奎扎替尼经口施用。在一些实施方案中,奎扎替尼以20-60mg,例如20mg、30mg、40mg和/或60mg的剂量施用。在一些实施方案中,奎扎替尼每天施用一次。在一些实施方案中,奎扎替尼以固定剂量施用。在一些实施方案中,奎扎替尼以每天20mg的剂量施用。在一些实施方案中,奎扎替尼每天一次以30mg的剂量施用。在一些实施方案中,奎扎替尼每天一次以40mg的剂量施用。在一些实施方案中,奎扎替尼以剂量递增方案施用。在一些实施方案中,奎扎替尼在例如28天周期的第1-14天以每天30mg的剂量施用,并且在例如28天周期的第15-28天以每天60mg的剂量施用。在一些实施方案中,奎扎替尼在例如28天周期的第1-14天以每天20mg的剂量施用,以及在例如28天周期的第15-28天以每天30mg的剂量施用。

[0668] 在一些实施方案中,所述FLT3抑制剂为克伦兰尼。克伦兰尼是一种口服可生物利用的小分子,靶向血小板衍生生长因子受体(PDGFR),具有潜在的抗肿瘤活性。克伦兰尼结合并抑制PDGFR,这可能导致PDGFR相关信号转导通路的抑制,从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖。克伦兰尼也被称为CP-868596。克伦兰尼在Zimmerman等人,Blood(2013)122(22):3607-3615中公开。在一些实施方案中,克伦兰尼经口施用。在一些实施方案中,克伦兰尼每天施用。在一些实施方案中,克伦兰尼以100-200mg(例如100mg或200mg)施用。在一些实施方案中,克伦兰尼每天施用一次、两次或三次。在一些实施方案中,克伦兰尼以三个相同剂量(例如每8小时)以200mg/d的剂量施用。

[0669] KIT抑制剂

[0670] 在某些实施方案中,本文所述的抗TIM3抗体,任选地与本文所述的低甲基化药物组合,或任选地与本文所述的Bcl-2抑制剂组合,或任选地与本文所述的低甲基化药物和Bcl-2抑制剂组合,进一步与KIT抑制剂组合施用。在一些实施方案中,KIT抑制剂选自瑞普替尼(Ripretinib)或阿伐替尼。在一些实施方案中,这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症,包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0671] 示例性的KIT抑制剂

[0672] 在一些实施方案中,KIT抑制剂为瑞普替尼。瑞普替尼是口服生物可利用的开关口袋控制抑制剂,具有潜在的抗肿瘤活性,包括野生型和突变型肿瘤相关抗原(TAA)肥大/干细胞因子受体(SCFR)KIT和血小板衍生生长因子受体α(PDGFRα;PDGFRa)。口服施用后,瑞普替尼靶向并结合KIT和PDGFRa的野生型和突变型,并在其开关口袋结合位点特异性结合,从而防止这些激酶从非活性构象转换为活性构象,并使其野生型和突变型失活。这消除了KIT/PDGFRa介导的肿瘤细胞信号传导,并防止KIT/PDGFRa驱动的癌症中的增殖。DCC-2618还抑制其他几种激酶,包括血管内皮生长因子受体2型(VEGFR2;KDR)、血管生成素-1受体(TIE2;TEK)、PDGFR-β和巨噬细胞集落刺激因子1受体(FMS;CSF1R),从而进一步抑制肿瘤细胞生长。瑞普替尼也被称为DCC2618,QINLOCK™或1-N'-[2,5-二氟-4-[2-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶-4-基]氧基苯基]-1-N'-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺。在一些实施方案中,瑞普替尼经口施用。在一些实施方案中,瑞普替尼以100-200mg(例如150mg)的剂量施用。在一些实施

方案中,瑞普替尼以三片50mg片剂的形式施用。在一些实施方案中,每天一次以150mg的剂量施用瑞普替尼。在一些实施方案中,瑞普替尼以每天一次的三片50mg片剂的形式施用。

[0673] 在一些实施方案中,所述KIT抑制剂为阿伐替尼。阿伐替尼也被称为BLU-285或AYVAKIT™(Blueprint Medicines,蓝图药物)。阿伐替尼是口服可生物利用的血小板衍生生长因子受体α(PDGFRα;PDGFRa)和肥大/干细胞因子受体c-Kit(SCFR)特异突变型抑制剂,具有潜在的抗肿瘤活性。口服施用后,阿伐替尼特异性结合并抑制PDGFRa和c-Kit的特定突变形式,包括PDGFRa D842V突变体和各种Kit外显子17突变体。这导致PDGFRa和c-Kit介导的信号转导途径受到抑制,并抑制表达这些PDGFRa和c-Kit突变体的肿瘤细胞的增殖。在一些实施方案中,阿伐替尼经口施用。在一些实施方案中,阿伐替尼每日施用。在一些实施方案中,阿伐替尼以100-300mg(例如100mg、200mg、300mg)的剂量施用。在一些实施方案中,阿伐替尼每天施用一次。在一些实施方案中,阿伐替尼每天一次以300mg的剂量施用。在一些实施方案中,阿伐替尼每天一次以200mg的剂量施用。在一些实施方案中,阿伐替尼每天一次以100mg的剂量施用。在一些实施方案中,阿伐替尼以例如28天周期连续施用。

[0674] PD-1抑制剂

[0675] 在某些实施方案中,本文所述的组合物和组合进一步与PD-1抑制剂组合施用。在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自斯巴达利珠单抗(spartalizumab,PDR001,诺华)、尼伐单抗(Nivolumab,百时美施贵宝)、彭布罗利珠单抗(Pembrolizumab,默克公司)、匹迪利珠单抗(Pidilizumab,CureTech)、MEDI0680(Medimune)、REGN2810(Regenzeron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(辉瑞)、BGB-A317(百济神州)、BGB-108(百济神州)、INCSHR1210(Incyte)或AMP-224(Amplimmune)。在一些实施方案中,这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症,包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0676] 示例性PD-1抑制剂

[0677] 在一个实施方案中,所述PD-1抑制剂是抗PD-1抗体分子。在一个实施方案中,所述PD-1抑制剂是2015年7月30日出版的US2015/0210769中所述抗PD-1抗体分子,如,标题为“PD-1抗体分子及其用途”,通过引用将其整体并入。本文所述的抗体分子可通过US2015/0210769中所述的载体、宿主细胞和方法制备,其全文通过引用并入。

[0678] 其他示例性PD-1抑制剂

[0679] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为尼伐单抗(百时美施贵宝),也被称为MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或**OPDIVO®**。尼伐单抗(克隆5C4)和其他抗PD-1抗体在US8008449和WO 2006/121168中公开,其全部内容通过引用并入。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含尼伐单抗的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0680] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为彭布罗利珠单抗(默克公司),也被称为Lambrolizumab、MK-3475、MK03475、SCH-900475或**KEYTRUDA®**。彭布罗利珠单抗和其他抗PD-1抗体在Hamid,O.等人(2013)的New England Journal of Medicine,369(2):134-44,US8354509和WO 2009/114335中公开,全部通过引用并入。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含彭布罗利珠单抗的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0681] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为匹迪利珠单抗(CureTech),也称为CT-

011。匹迪利珠单抗和其他抗PD-1抗体在Rosenblatt,J.等人(2011)J Immunotherapy 34(5):409-18,US7695715,US7332582和US8686119中公开,其全部内容通过引用并入。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含匹迪利珠单抗的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0682] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为MEDI0680(Medimune),也被称为AMP-514。MEDI0680和其他抗PD-1抗体在US9205148和WO 2012/145493中公开,其全部内容通过引用并入。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含MEDI0680的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0683] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为REGN2810(Regeneron)。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含REGN2810的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0684] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为PF-06801591(辉瑞)。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含PF-06801591的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0685] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为BGB-A317或BGB-108(Beigene)。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含BGB-A317或BGB-108的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0686] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为INCSHR1210(Incyte),也被称为INCSHR01210或SHR-1210。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含INCSHR1210的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0687] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子为TSR-042(Tesaro),也被称为ANB011。在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体分子包含TSR-042的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0688] 进一步已知的抗PD-1抗体包括例如,WO 2015/112800、WO 2016/092419、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2014/194302、WO 2014/209804、WO 2015/200119、US8735553、US7488802、US8927697、US8993731和US9102727中的所述抗体,通过引用将其整体并入。

[0689] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体是与本文所述的抗PD-1抗体之一竞争结合和/或结合PD-1上相同表位的抗体。

[0690] 在一个实施方案中,所述PD-1抑制剂是抑制PD-1信号通路的肽,例如,如US8907053所述,通过引用将其整体并入。在一个实施方案中,所述PD-1抑制剂是免疫粘附素(例如,免疫粘附素,其包含PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分,融合到恒定区域(例如,免疫球蛋白序列的Fc区域)。在一个实施方案中,所述PD-1抑制剂为AMP-224(B7 DCIg(Amplimmune),例如,WO 2010/027827和WO 2011/066342中公开的,通过引用将其整体并入)。

[0691] PD-L1抑制剂

[0692] 在某些实施方案中,本文所述化合物和组合进一步与PD-L1抑制剂组合施用。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自FAZ053(诺华)、阿替唑珠单抗(Atezolizumab,基因泰克/罗氏)、阿维鲁单抗(Avelumab,默克-塞隆和辉瑞)、杜瓦鲁单抗(Durvalumab,MedImmune/阿斯利康)或BMS-936559(百时美施贵宝)。在一些实施方案中,这些组合用于治疗本文公开的

癌症适应症,包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0693] 示例性PD-L1抑制剂

[0694] 在一个实施方案中,所述PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体分子。在一个实施方案中,所述PD-L1抑制剂是如2016年4月21日出版的US2016/0108123中公开的抗PD-L1抗体分子,标题为“PD-L1抗体分子及其用途”,通过引用将其整体并入。本文所述的抗体分子可通过US2016/0108123中所述的载体、宿主细胞和方法制备,通过引用将其整体并入。

[0695] 其他示例性PD-L1抑制剂

[0696] 在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体分子为阿替唑珠单抗(基因泰克/罗氏),也被称为MPDL3280A、RG7446、41267、YW243.55.S70或Tecentreq™。阿替唑珠单抗和其他抗PD-L1抗体在US8217149中公开,通过引用将其整体并入。在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体分子包含阿替唑珠单抗的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0697] 在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体分子为阿维鲁单抗(默克Serono和辉瑞),也被称为MSB0010718C。阿维鲁单抗和其他抗PD-L1抗体在WO 2013/079174中公开,通过引用将其整体并入。在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体分子包含阿维鲁单抗的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0698] 在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体分子为杜瓦鲁单抗(Medimune/阿斯利康),也被称为MEDI4736。杜瓦鲁单抗和其他抗PD-L1抗体在US8779108中公开,通过引用将其整体并入。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含杜瓦鲁单抗的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0699] 在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体分子为BMS-936559(百时美施贵宝),也被称为MDX-1105或12A4。BMS-936559和其他抗PD-L1抗体在US7943743和WO 2015/081158中公开,通过引用将其整体并入。在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体分子包含BMS-936559的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0700] 进一步已知的抗PD-L1抗体包括例如WO 2015/181342、WO 2014/100079、WO 2016/000619、WO 2014/022758、WO 2014/055897、WO 2015/061668、WO 2013/079174、WO 2012/145493、WO 2015/112805、WO 2015/109124、WO 2015/195163、US8168179、US8552154、US8460927和US9175082中所述的抗体,这些抗体全部通过引用并入。

[0701] 在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体是与本文所述的抗PD-L1抗体之一竞争结合和/或结合PD-L1上相同表位的抗体。

[0702] LAG-3抑制剂

[0703] 在某些实施方案中,本文所述化合物和组合进一步与LAG-3抑制剂组合施用。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂选自LAG525(诺华)、BMS-986016(百时美施贵宝)或TSR-033(特萨罗)。在一些实施方案中,这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症,包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0704] 示例性的LAG-3抑制剂

[0705] 在一个实施方案中,LAG-3抑制剂是抗LAG-3抗体分子。在一个实施方案中,LAG-3抑制剂是一种抗LAG-3抗体分子,如2015年9月17日出版的US 2015/0259420中所公开,标题

为“LAG-3的抗体分子及其用途”,通过引用将其整体并入。本文所述抗体分子可通过US 2015/0259420中所述的载体、宿主细胞和方法制备,其全部通过引用并入。

[0706] 其他示例性LAG-3抑制剂

[0707] 在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子为BMS-986016(百时美施贵宝),也被称为BMS986016。BMS-986016和其他抗LAG-3抗体在WO 2015/116539和US 9505839中公开,通过引用将其整体并入。在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子包含BMS986016的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0708] 在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子为TSR-033(Tesaro)。在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子包含TSR-033的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0709] 在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子为IMP731或GSK2831781(GSK和Prima BioMed)。IMP731和其他抗LAG-3抗体在WO 2008/132601和US9244059中公开,通过引用将其整体并入。在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子包含IMP731的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子包含GSK2831781的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0710] 在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子为IMP761(Prima BioMed)。在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体分子包含IMP761的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0711] 进一步已知的抗LAG-3抗体包括例如WO 2008/132601、WO 2010/019570、WO 2014/140180、WO 2015/116539、WO 2015/200119、WO 2016/028672、US9244059、US9505839中所述抗体,通过引用将其整体并入。

[0712] 在一个实施方案中,所述抗LAG-3抗体是与本文所述的抗LAG-3抗体之一竞争结合和/或结合LAG-3上相同表位的抗体。

[0713] 在一个实施方案中,所述抗LAG-3抑制剂为可溶性LAG-3蛋白质,例如IMP321(Prima BioMed),例如,如WO 2009/044273中所公开,通过引用将其整体并入。

[0714] GITR激动剂

[0715] 在某些实施方案中,本文所述的组合物和组合与GITR激动剂组合施用。在一些实施方案中,GITR激动剂为GWN323(NVS)、BMS-986156、MK-4166或MK-1248(默克)、TRX518(Leap Therapeutics)、INCAGN1876(Incyte/Agenus)、AMG 228(Amgen)或INBRX-110(Inhibrx)。在一些实施方案中,这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症,包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0716] 示例性的GITR激动剂

[0717] 在一个实施方案中,GITR激动剂是抗GITR抗体分子。在一个实施方案中,GITR激动剂是一种抗GITR抗体分子,如2016年4月14日公开的WO 2016/057846中所述,标题为“增强免疫应答和癌症治疗的使用组合物和方法”,通过引用将其整体并入。本文所述的抗体分子可通过WO 2016/057846中所述的载体、宿主细胞和方法制备,其全文通过引用并入。

[0718] 其他示例性的GITR激动剂

[0719] 在一个实施方案中,所述抗GITR抗体分子为BMS-986156(百时美施贵宝),也被称

为BMS 986156或BMS986156。BMS-986156和其他抗GITR抗体被公开在，例如，US 9228016和WO 2016/196792中，通过引用将其整体并入。在一个实施方案中，所述抗GITR抗体分子包含BMS 986156的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0720] 在一个实施方案中，所述抗GITR抗体分子为MK-4166或MK-1248(默克)。MK-4166、MK-1248和其他抗GITR抗体公开在，例如，US8709424、WO 2011/028683、WO2015/026684和Mahne等人，Cancer Res.2017;77(5):1108-1118中，通过引用将其整体并入。在一个实施方案中，所述抗GITR抗体分子包含MK-4166或MK-1248的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0721] 在一个实施方案中，所述抗GITR抗体分子为TRX518(Leap Therapeautics)。TRX518和其他抗GITR抗体在US7812135、US8388967、US9028823、WO 2006/105021和Ponte J等人(2010)Clinical Immunology，135:S96中公开，通过引用将其整体并入。在一个实施方案中，上述抗GITR抗体分子包含TRX518的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0722] 在一个实施方案中，所述抗GITR抗体分子为INCAGN1876(Incyte/Agenus)。INCAGN1876和其他抗GITR抗体被公开在，例如，US2015/0368349和WO 2015/184099中，通过引用将其整体并入。在一个实施方案中，上述抗GITR抗体分子包含INCAGN1876的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0723] 在一个实施方案中，所述抗GITR抗体分子为AMG 228(Amgen)。AMG 228和其他抗GITR抗体被公开在，例如，US 9464139和WO 2015/031667中，通过引用将其整体并入。在一个实施方案中，上述抗GITR抗体分子包含AMG 228的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0724] 在一个实施方案中，所述抗GITR抗体分子为INBRX-110(Inhibrx)。INBRX-110和其他抗GITR抗体被公开在，例如US2017/002284和WO 2017/015623中，通过引用将其整体并入。在一个实施方案中，所述GITR激动剂包含INBRX-110的CDR序列(或总体上全部CDR序列)、重链或轻链可变区序列或重链或轻链序列中一者或多者。

[0725] 在一个实施方案中，所述GITR激动剂(例如，融合蛋白)为MEDI 1873(MedImmune)，也被称为MEDI1873。MEDI 1873和其他GITR激动剂公开在US2017/0073386、WO 2017/025610和Ross等人的Cancer Research，2016，76(14增刊):第561页中，通过引用将其整体并入。在一个实施方案中，所述GITR激动剂包含MEDI 1873的糖皮质激素诱导的TNF受体配体(GITRL)的IgG Fc结构域、功能性多聚化结构域和受体结合结构域中的一者或多者。

[0726] 进一步已知的GITR激动剂(例如，抗GITR抗体)包括WO 2016/054638中所述的那些，通过引用将其整体并入。

[0727] 在一个实施方案中，所述抗GITR抗体是与本文所述的抗GITR抗体之一竞争结合和/或结合GITR上相同表位的抗体。

[0728] 在一个实施方案中，所述GITR激动剂是激活GITR信号通路的肽。在一个实施方案中，所述GITR激动剂是融合到恒定区域(例如免疫球蛋白序列的Fc区域)的免疫粘附素结合片段(例如，包含GITRL的细胞外或GITR结合部分的免疫粘附素结合片段)。

[0729] IL-15/IL-15Ra复合物

[0730] 在某些实施方案中，本文所述的化合物和/或组合进一步与IL-15/IL-15Ra复合物组合施用。在一些实施方案中，所述IL-15/IL-15Ra复合物选自NIZ985(诺华)、ATL-803(Altor)或CYP0150(Cytune)。在一些实施方案中，这些组合用于治疗本文公开的癌症适应症，包括本文公开的包括AML或MDS的血液学适应症。

[0731] 示例性IL-15/IL-15Ra复合物

[0732] 在一个实施方案中，所述IL-15/IL-15Ra复合物包含人IL-15与可溶性形式的人IL-15Ra复合物。所述复合物可包含共价或非共价结合到可溶性形式IL-15Ra的IL-15。在特定实施方案中，所述人IL-15与可溶性形式的IL-15Ra非共价结合。在特定实施方案中，所述组合物的人IL-15包含WO 2014/066527中所述的完整氨基酸序列，通过引用将其整体并入，和人IL-15Ra的可溶性形式包含WO 2014/066527中所述的完整氨基酸序列，通过引用将其完整并入。本文所述的分子可通过WO 2007/084342中所述的载体、宿主细胞和方法制备，通过引用将其完整并入。

[0733] 其他示例性IL-15/IL-15Ra复合物

[0734] 在一个实施方案中，所述IL-15/IL-15Ra复合物是ALT-803，IL-15/IL-15Ra Fc融合蛋白(IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc可溶性复合物)。ALT-803在WO 2008/143794中公开，通过引用将其完整并入。

[0735] 在一个实施方案中，所述IL-15/IL-15Ra复合物包含融合到IL-15Ra的Sushi结构域(CYP0150,Cytune)的IL-15。所述IL-15Ra的Sushi结构域是指从IL-15Ra的信号肽之后的第一个半胱氨酸残基开始，至所述信号肽之后的第四个半胱氨酸残基结束的结构域。与IL-15Ra的Sushi结构域融合的IL-15复合物在WO 2007/04606和WO 2012/175222中公开，通过引用将其完整并入。

[0736] 药物组合物、制剂和药盒

[0737] 在另一个方面，本公开提供了组合物，例如，可药用组合物，所述组合物包含与可药用载体配制在一起的本文所述的组合。如本文所用，“可药用载体”包括生理上相容的任何和全部溶剂、分散介质、等渗剂和吸收延迟剂等。载体可以适于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、直肠、脊髓或表皮施用(例如，通过注射或输注)。

[0738] 本文所述的组合物可以处于多种形式。这些形式例如包括液体、半固体和固体剂型，如液态溶液剂(例如，可注射用溶液剂和可输注溶液剂)、分散体剂或混悬剂、脂质体剂和栓剂。优选的形式取决于预期的施用模式和治疗用途。常见的优选组合物处于可注射用溶液剂或可输注溶液剂形式。优选的施用模式是肠胃外施用(例如，静脉内、皮下、腹内、肌内)。在一个优选实施方案中，通过静脉内输注或注射施用抗体。在另一个优选实施方案中，通过肌内或皮下注射施用抗体。

[0739] 如本文所用的短语“肠胃外施用”和“肠胃外方式施用”意指除了肠内和局部施用的外的施用模式，通常通过注射施用，并且包括，而不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、角皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、椎管内、硬膜外和胸骨内注射和输注。

[0740] 治疗性组合物一般应当是无菌的并且在制造和储存条件下稳定。可以将组合物配制为溶液、微乳液、分散体、脂质体或适合高抗体浓度的其他有序结构。可以通过将活性化合物(例如，抗体或抗体部分)以要求的量连同上文所列举的一种成分或成分组合在适宜的

溶剂中并入，根据需要，随后过滤消毒，制备无菌可注射溶液剂。通常，通过将所述活性化合物并入无菌溶媒中来制备分散体，所述无菌溶媒含有基础分散介质和来自上文所列举那些成分中的所要求的其他成分。在用于制备无菌注射溶液剂的无菌粉末情况下，优选的制备方法是从其先前无菌过滤的溶液产生有效成分外加任何额外所需成分的的粉末的真空干燥和冷冻干燥。可以例如通过使用衣层(如卵磷脂)，在分散体的情况下通过维持要求的粒度和通过使用表面活性剂，维持溶液剂的适宜流动性。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中包含延迟吸收的物质例如单硬脂酸盐和明胶而引起。

[0741] 可以将本文所述的组合或组合物配制成适于施用(例如，静脉施用)至如本文所述的个体的制剂(例如，剂量制剂或剂型)。本文所述的制剂可以是液态制剂、冻干制剂或复配制剂。

[0742] 在某些实施方案中，所述制剂为液态制剂。在一些实施方案中，制剂(例如，液态制剂)包含TIM-3抑制剂(例如，本文所述的抗TIM-3抗体分子)和缓冲剂。

[0743] 在一些实施方案中，制剂(例如，液态制剂)包含以25mg/mL至250mg/mL，例如50mg/mL至200mg/mL，60mg/mL至180mg/mL，70mg/mL至150mg/mL，80mg/mL至120mg/mL，90mg/mL至110mg/mL，50mg/mL至150mg/mL，50mg/mL至100mg/mL，150mg/mL至200mg/mL，或100mg/mL至200mg/mL，例如50mg/mL，60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL或150mg/mL的浓度存在的抗TIM-3抗体分子。在某些实施方案中，抗TIM-3抗体分子以80mg/mL至120mg/mL，例如100mg/mL的浓度存在。

[0744] 在一些实施方案中，制剂(例如，液态制剂)包含缓冲剂，所述缓冲剂包含组氨酸(例如，组氨酸缓冲液)。在某些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲液)以1mM至100mM，例如2mM至50mM，5mM至40mM，10mM至30mM，15mM至25mM，5mM至40mM，5mM至30mM，5mM至20mM，5mM至10mM，40mM至50mM，30mM至50mM，20mM至50mM，10mM至50mM，或5mM至50mM，例如2mM，5mM，10mM，15mM，20mM，25mM，30mM，35mM，40mM，45mM，或者50mM的浓度存在。在一些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)以15mM至25mM(例如20mM)的浓度存在。在其他实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲液)具有4至7，例如5至6，例如5、5.5或6的pH。在一些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)具有5至6，例如5.5的pH。在某些实施方案中，缓冲剂以15mM至25mM(例如20mM)的浓度包含组氨酸缓冲液并具有5至6(例如5.5)的pH。在某些实施方案中，缓冲剂包含组氨酸和盐酸组氨酸。

[0745] 在一些实施方案中，制剂(例如，液态制剂)包含以80至120mg/mL(例如，100mg/mL)的浓度存在的抗TIM-3抗体分子；和以15mM至25mM(例如，20mM)的浓度包含组氨酸缓冲液并且具有5-6(例如，5.5)的pH值的缓冲剂。

[0746] 在一些实施方案中，制剂(例如，液态制剂)进一步包含碳水化合物。在某些实施方案中，碳水化合物为蔗糖。在一些实施方案中，碳水化合物(例如蔗糖)以50mM至500mM，例如100mM至400mM，150mM至300mM，180mM至250mM，200mM至240mM，210mM至230mM，100mM至300mM，100mM至250mM，100mM至200mM，100mM至150mM，300mM至400mM，200mM至400mM，或100mM至400mM，例如100mM，150mM，180mM，200mM，220mM，250mM，300mM，350mM，或者400mM的浓度存在。在一些实施方案中，制剂包含以200mM至250mM(例如220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[0747] 在一些实施方案中，制剂(例如，液态制剂)包含以80至120mg/mL(例如，100mg/mL)

的浓度存在的抗TIM-3抗体分子;以15mM至25mM(例如20mM)的浓度包含组氨酸缓冲液并具有5至6(例如,5.5)pH的缓冲剂;和以200mM至250mM(例如220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[0748] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)还包含表面活性剂。在某些实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯20。在一些实施方案中,表面活性剂或聚山梨醇酯20以0.005%至0.1%(w/w),例如,0.01%至0.08%、0.02%至0.06%、0.03%至0.05%、0.01%至0.06%、0.01%至0.05%、0.01%至0.03%、0.06%至0.08%、0.04%至0.08%或0.02%至0.08(%w/w)),例如,0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%或0.1%(w/w)的浓度存在。在一些实施方案中,制剂包含以0.03%至0.05%(例如,0.04%)的浓度(w/w)存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0749] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含以80至120mg/mL(例如,100mg/mL)的浓度存在的抗TIM-3抗体分子;以15mM至25mM(例如,20mM)的浓度包含组氨酸缓冲液并且具有5至6(例如,5.5)的pH的缓冲剂;以200mM至250mM(例如,220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖,和以0.03%至0.05%(例如,0.04%(w/w))的浓度存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0750] 在一些实施方案中,制剂(例如,液态制剂)包含以100mg/mL的浓度存在的抗TIM-3抗体分子;以20mM的浓度包含组氨酸缓冲剂(例如,组氨酸/盐酸组氨酸)并且具有5.5的pH的缓冲剂;以220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖,和以0.04%(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0751] 在一些实施方案中,通过稀释包含本文所述的抗TIM-3抗体分子的制剂,制备液态制剂。例如,可以用包含一种或多种赋形剂(例如,浓缩赋形剂)的溶液稀释原料药制剂。在一些实施方案中,溶液包含组氨酸,蔗糖,或聚山梨醇酯20中一者、两者或全体。在某些实施方案中,溶液包含与原料药制剂相同的赋形剂。示例性赋形剂包括但不限于氨基酸(例如,组氨酸)、碳水化合物(例如,蔗糖)或表面活性剂(例如,聚山梨醇酯20)。在某些实施方案中,液态制剂不是复配的冻干制剂。在其他实施方案中,液态制剂是复配的冻干制剂。在一些实施方案中,制剂作为液体储存。在其他实施方案中,在储存之前,将制剂作为液体配制并且随后干燥,例如,通过冻干或喷雾干燥法干燥。

[0752] 在某些实施方案中,每个容器(例如,小瓶)灌装0.5mL至10mL(例如,0.5mL至8mL、1mL至6mL或2mL至5mL,例如,1mL、1.2mL、1.5mL、2mL、3mL、4mL、4.5mL或5mL)液态制剂。在其他实施方案中,将液态制剂灌装入容器(例如,小瓶),从而每个容器(例如,小瓶)可以抽出至少1mL(例如,至少1.2mL、至少1.5mL、至少2mL、至少3mL、至少4mL或至少5mL)可提取量的液态制剂。在某些实施方案中,在临床场所不稀释的情况下从容器(例如,小瓶)提取液态制剂。在某些实施方案中,在临床场所,将液态制剂从原料药制剂稀释并且从容器(例如,小瓶)提取。在某些实施方案中,开始向患者输注之前,将制剂(例如,液态制剂)注射入输液袋,例如,在1小时内(例如,在45分钟、30分钟或15分钟内)。

[0753] 本文所述的制剂可以储存在容器中。用于本文所述的任何制剂的容器可以例如包括小瓶,和任选地,瓶塞、盖或这两者。在某些实施方案中,小瓶是玻璃小瓶,例如,6R白色玻璃小瓶。在其他实施方案中,瓶塞是橡胶瓶塞,例如,灰色橡胶瓶塞。在其他实施方案中,盖是钳口盖,例如,铝钳口盖。在一些实施方案中,容器包括6R白色玻璃小瓶、灰色橡胶瓶塞和

铝钳口盖。在一些实施方案中，容器(例如，小瓶)是一次性使用容器。在某些实施方案中，25mg/mL至250mg/mL，例如，50mg/mL至200mg/mL、60mg/mL至180mg/mL、70mg/mL至150mg/mL、80mg/mL至120mg/mL、90mg/mL至110mg/mL、50mg/mL至150mg/mL、50mg/mL至100mg/mL、150mg/mL至200mg/mL或100mg/mL至200mg/mL，例如，50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL或150mg/mL的抗TIM-3抗体分子存在于容器(例如，小瓶)中。

[0754] 在一些实施方案中，制剂是冻干制剂。在某些实施方案中，冻干制剂冻干或干燥自包含本文所述的抗TIM-3抗体分子的液态制剂。例如，可以每个容器(例如，小瓶)灌装1至5mL，例如(1至2mL)的液态制剂并冻干。

[0755] 在一些实施方案中，制剂是复配制剂。在某些实施方案中，复配制剂复配自包含本文所述的抗TIM-3抗体分子的冻干制剂。例如，可以通过在稀释剂中溶解冻干制剂，配制复配制剂，从而蛋白质分散于复配制剂中。在一些实施方案中，用1mL至5mL(例如，1mL至2mL，例如，1.2mL)水或注射用缓冲液复配冻干制剂。在某些实施方案中，用1mL至2mL注射用水复配冻干制剂，例如，在临床场所复配。

[0756] 在一些实施方案中，复配制剂包含抗TIM-3抗体分子(例如，本文所述的抗TIM-3抗体分子)和缓冲剂。

[0757] 在一些实施方案中，复配制剂包含以25mg/mL至250mg/mL，例如，50mg/mL至200mg/mL、60mg/mL至180mg/mL、70mg/mL至150mg/mL、80mg/mL至120mg/mL、90mg/mL至110mg/mL、50mg/mL至150mg/mL、50mg/mL至100mg/mL、150mg/mL至200mg/mL或100mg/mL至200mg/mL，例如，50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL或150mg/mL的浓度存在的抗TIM-3抗体分子。在某些实施方案中，抗TIM-3抗体分子以80mg/mL至120mg/mL，例如，100mg/mL的浓度存在。

[0758] 在一些实施方案中，复配制剂包含缓冲剂，所述缓冲剂包含组氨酸(例如，组氨酸缓冲剂)。在某些实施方案中，缓冲剂(例如，组氨酸缓冲剂)以1mM至100mM，例如，2mM至50mM、5mM至40mM、10mM至30mM、15至25mM、5mM至40mM、5mM至30mM、5mM至20mM、5mM至10mM、40mM至50mM、30mM至50mM、20mM至50mM、10mM至50mM或5mM至50mM，例如，2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM、35mM、40mM、45mM或50mM的浓度存在。在一些实施方案中，缓冲剂(例如，组氨酸缓冲剂)以15mM至25mM(例如，20mM)的浓度存在。在其他实施方案中，缓冲剂(例如，组氨酸缓冲剂)具有4至7，例如，5至6，例如，5、5.5或6的pH。在一些实施方案中，缓冲剂(例如，组氨酸缓冲剂)具有5至6，例如，5.5的pH。在某些实施方案中，缓冲剂以15mM至25mM(例如，20mM)的浓度包含组氨酸缓冲剂并且具有5至6(例如，5.5)的pH。在某些实施方案中，缓冲剂包括组氨酸和盐酸组氨酸。

[0759] 在一些实施方案中，复配制剂包含以80至120mg/mL(例如，100mg/mL)的浓度存在的抗TIM-3抗体分子；和以15mM至25mM(例如，20mM)的浓度包含组氨酸缓冲剂并且具有5至6(例如，5.5)的pH的缓冲剂。

[0760] 在一些实施方案中，复配制剂还包含碳水化合物。在某些实施方案中，碳水化合物是蔗糖。在一些实施方案中，碳水化合物(例如，蔗糖)以50mM至500mM，例如，100mM至400mM、150mM至300mM、180mM至250mM、200mM至240mM、210mM至230mM、100mM至300mM、100mM至250mM、100mM至200mM、100mM至150mM、300mM至400mM、200mM至400mM或100mM至400mM，例如，

100mM、150mM、180mM、200mM、220mM、250mM、300mM、350mM或400mM的浓度存在。在一些实施方案中，制剂包含以200mM至250mM(例如，220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[0761] 在一些实施方案中，复配制剂包含以80至120mg/mL(例如，100mg/mL)的浓度存在的抗TIM-3抗体分子；以15mM至25mM(例如，20mM)的浓度包含组氨酸缓冲剂并具有5至6(例如，5.5)的pH的缓冲剂；和以200mM至250mM(例如，220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[0762] 在一些实施方案中，复配制剂还包含表面活性剂。在某些实施方案中，表面活性剂是聚山梨醇酯20。在一些实施方案中，表面活性剂或聚山梨醇酯20以0.005％至0.1％(w/w)，例如，0.01％至0.08％、0.02％至0.06％、0.03％至0.05％、0.01％至0.06％、0.01％至0.05％、0.01％至0.03％、0.06％至0.08％、0.04％至0.08％或0.02％至0.08(％w/w))，例如，0.01％、0.02％、0.03％、0.04％、0.05％、0.06％、0.07％、0.08％、0.09％或0.1％(w/w)的浓度存在。在一些实施方案中，制剂包含以0.03％至0.05％(例如，0.04％)的浓度(w/w)存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0763] 在一些实施方案中，复配制剂包含以80至120mg/mL(例如，100mg/mL)的浓度存在的抗TIM-3抗体分子；以15mM至25mM(例如，20mM)的浓度包含组氨酸缓冲剂并且具有5至6(例如，5.5)的pH的缓冲剂；以200mM至250mM(例如，220mM)的浓度存在的碳水化合物或蔗糖和以0.03％至0.05％(例如，0.04％(w/w))的浓度存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0764] 在一些实施方案中，复配制剂包含以100mg/mL的浓度存在的抗TIM-3抗体分子；以20mM的浓度包含组氨酸缓冲剂(例如，组氨酸/盐酸组氨酸)并且具有5.5的pH的缓冲剂；以220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖，和以0.04％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨醇酯20。

[0765] 在一些实施方案中，如此复配制剂，从而可以从含有复配制剂的容器(例如，小瓶)抽出至少1mL(例如，至少1.2mL、1.5mL、2mL、2.5mL或3mL)可提取量的复配制剂。在某些实施方案中，在临床场所从容器(例如，小瓶)复配和/或提取制剂。在某些实施方案中，开始向患者输注之前，将制剂(例如，复配制剂)注射入输液袋，例如，在1小时内(例如，在45分钟、30分钟或15分钟内)。

[0766] 可以在本文所述的制剂中使用的其他示例性缓冲剂包括但不限于精氨酸缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂或磷酸盐缓冲液。可以在本文所述的制剂中使用的其他示例性碳水化合物包括但不限于海藻糖、甘露糖醇、山梨醇或其组合。本文所述的制剂还可以含有张度剂，例如，氯化钠，和/或稳定剂，例如，氨基酸(例如，甘氨酸、精氨酸、甲硫氨酸或其组合)。

[0767] 可以通过本领域已知的多种方法施用抗体分子，但是对于许多治疗用途，优选的施用途径/模式是静脉内注射或输注。例如，可以按超过20mg/分钟，例如，20-40mg/分钟和一般大于或等于40mg/分钟的速率，通过静脉内输注施用抗体分子，以达到约35至440mg/m^2、一般约70至310mg/m^2和更一般约110至130mg/m^2的剂量。在实施方案中，可以按小于10mg/分钟；优选地小于或等于5mg/分钟的速率，通过静脉内输注施用抗体分子，以达到约1至100mg/m^2、优选地约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2和更优选地，约10mg/m^2的剂量。如熟练技术人员将理解，施用的途径和/或模式将取决于所想要的结果而变动。在某些实施方案中，活性化合物可以连同将保护化合物免于快速释放的载体一起制备，如控释制剂，包括植入物、经皮贴剂和微囊化输送系统。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、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的多种方法是专

利授权的或总体上是本领域技术人员已知的。参见，例如，Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,编著,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0768] 在某些实施方案中，可以将抗体分子口服施用，例如随惰性稀释剂或可吸收性可食用载体一起口服施用。化合物(和其他成分，如果需要)也可以封闭在硬壳或软壳明胶胶囊剂中、压缩成片剂或直接掺入个体的膳食中。对于口服治疗施用，所述化合物可以随赋形剂一起掺入并且以可摄取的片剂、颊用片剂、药锭剂(troche)、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂(wafer)等形式使用。为了通过非肠胃外施用方法施用本发明的化合物，可以需要将化合物用防止其失活的材料包衣或随这种材料共施用。还可以用本领域已知的医疗装置施用治疗组合物。

[0769] 调整给药方案以提供最佳的所需反应(例如，治疗反应)。例如，可以施用单次快速浓注，可以随时间推移施用几个分开的剂量，或可以如治疗情况的危急性所示，按比例减少或增加该剂量。特别有利的是按剂量单位形式配制肠胃外组合物以易于剂量的施用和均匀性。如本文所用的剂量单位形式指适合作为用于待治疗个体的单一剂量的物理分立的单元；每个单元含有预定量的活性化合物，所述的预定量经计算与所要求的药用载体结合时产生所需的治疗效果。用于本发明剂量单位形式的规定由以下决定并且直接取决于此：(a)活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗作用决定，及(b)针对个体中治疗敏感性配制这种活性化合物供治疗个体的现有技术中固有的限制作用。

[0770] 抗体分子的治疗有效量或预防有效量的示例性非限制性范围是50mg至1500mg、一般100mg至1000mg。在某些实施方案中，通过注射(例如，皮下或静脉内)按约300mg至约500mg(例如，约400mg)、或约700mg至约900mg(例如，约800mg)的剂量(例如，近平剂量)施用抗TIM-3抗体分子。给药方案(例如，近平给药方案)可以从例如一周一次变动至每2、3、4、5或6周一次。在一个实施方案中，将抗TIM-3抗体分子按约300mg至约500mg(例如，约400mg)的剂量每两周一次或每四周一次施用。在一个实施方案中，将抗TIM-3抗体分子按约700mg至约900mg(例如，约800mg)的剂量每两周一次或每四周一次施用。尽管不希望受理论约束，在一些实施方案中，近平给药或固定给药可能有益于患者，例如，以保存药物补给和减少药房差错。

[0771] 可以按超过20mg/分钟，例如，20-40mg/分钟和一般大于或等于40mg/分钟的速率，通过静脉内输注施用抗体分子，以达到约35至440mg/m^2、一般约70至310mg/m^2和更一般约110至130mg/m^2的剂量。在实施方案中，约110至130mg/m^2的输注速率实现约3mg/kg的水平。在其他实施方案中，可以按小于10mg/分钟，例如，小于或等于5mg/分钟的速率，通过静脉内输注施用抗体分子，以达到约1至100mg/m^2，例如，约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2或约10mg/m^2的剂量。在一些实施方案中，经约30分钟时间输注抗体。应当指出，剂量值可以随待减轻的病状的类型和严重性变化。应进一步理解，对于任何特定的个体，应当根据个体需要和施用组合物或监督其施用的人的专业判断，随时间推移调节特定给药方案，并且本文中所述的剂量范围仅是示例性和不意在限制要求保护的组合物的范围或实施。

[0772] 在一些实施方案中，所述抗TIM3抗体与本文所述的Bcl-2抑制剂组合施用。在某些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂经口施用。所述Bcl-2抑制剂的治疗或预防有效量的示例性非限制范围为50mg至500mg，通常为100mg至450mg。在某些实施方案中，所述Bcl-2抑制剂以

约50至约150mg(例如100mg)、约150至约250mg(例如200mg)、约250mg至约350mg(例如300mg)、约350mg至约450mg(例如400mg)或约450mg至约500mg(例如500mg)的剂量(例如,平剂量)经口施用,例如,每天一次。在一些实施方案中,Bcl-2抑制剂在例如第1天以约50至约150mg(例如100mg)的剂量(例如递增剂量)施用,在例如第2天以约150至约250mg(例如200mg)的剂量施用,在例如第3天以约250mg至约350mg(例如300mg)的剂量施用,在例如第4天至第28天以约350mg至约450mg(例如400mg)的剂量施用。

[0773] 在一些实施方案中,抗TIM3抗体与本文所述的低甲基化药物组合施用。低甲基化药物的治疗或预防有效量的示例性非限制范围为50mg/m^2至约100mg/m^2,通常为60mg/m^2至80mg/m^2。在某些实施方案中,低甲基化药物以约50mg/m^2至约60mg/m^2(约75mg/m^2)、约60mg/m^2至约70mg/m^2(约75mg/m^2)、约70mg/m^2至约80mg/m^2(约85mg/m^2)、约80mg/m^2至约90mg/m^2(约95mg/m^2)或约90mg/m^2至约100mg/m^2(约95mg/m^2)的剂量通过注射(例如皮下或静脉注射)施用。在一些实施方案中,给药时间表(例如,近平给药方案)在28天周期内可以变化,从例如,第1-7天每天一次,第1-5、8和9天每天一次,或第1-6和8天每天一次。

[0774] 在一个实施方案中,阿扎胞苷在第1至5天、第8和第9天(或分别在第1至7天、或第1至6天和第8天)以75mg/m^2的剂量静脉或皮下施用,维奈托克每天以400mg的剂量口服施用(从患者第一个周期的第1天开始剂量逐渐增加),MBG453在每28天周期的第8天(Q4W)以800mg的剂量静脉施用。

[0775] 在一些实施方案中,对于获得完全应答(CR)且已接受至少18个周期治疗的患者,可停止使用维奈托克和阿扎胞苷的治疗,患者仅继续接受单药MBG453。

[0776] 本发明的药物组合物可以包含“治疗有效量”或“预防有效量”的本发明抗体或抗体部分。“治疗有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段,有效实现所需治疗结果的量。修饰的抗体或抗体片段的治疗有效量可以根据多种因素如疾病状态、个体的年龄、性别和重量和抗体或抗体部分在个体中激发所需反应的能力而变动。治疗有效量也是这样的一个量,其中修饰的抗体或抗体片段的任何有毒或有害作用不及治疗有益作用。相对于未治疗的个体,“治疗有效的剂量”优选地抑制可度量参数(例如肿瘤生长率)至少约20%、更优选地至少约40%、甚至更优选地至少约60%和仍更优选地至少约80%。可以在预示人肿瘤中的功效的动物模型系统中评价化合物抑制可度量参数(例如,癌症)的能力。或者,可以通过检验化合物抑制(依据熟练技术人员已知的测定法测定的这种体外抑制作用)的能力评价组合物的这种特性。

[0777] “预防有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段,有效实现所需预防结果的量。通常,由于在个体中在疾病较早阶段之前或在疾病较早阶段使用预防性剂量,故预防有效量将小于治疗有效量。

[0778] 也处于本公开的范围内是一种包含本文所述的组合、组合物或制剂的药盒。该药盒可以包含一种或多种其他要素,所述要素包括:(例如,根据本文所述给药方案的)使用说明书;其他试剂,例如,可用于螯合或否则偶联的标记物、治疗药或试剂、针对标记物或治疗药的抗体或放射防护组合物;配制抗体以便施用的装置或其他材料;可药用载体;和用于施用至个体的装置或其他材料。

[0779] 组合的用途

[0780] 本文所述的组合可用于调整个体的免疫应答。在一些实施方案中,增强、刺激或上

调免疫应答。在某些实施方案中，抑制、降低或下调免疫应答。例如，可将所述组合施用于培养中的细胞(例如体外或离体)，或施用于个体(例如体内)，以治疗、预防和/或诊断多种疾病，例如癌和免疫疾病。在一些实施方案中，所述组合产生协同效应。在其他实施方案中，所述组合产生相加效应。

[0781] 如本文所用，术语“个体”意在包括人和非人类动物。在一些实施方案中，个体是人类个体，例如，患有以TIM-3功能异常为特征的疾病或病症的人类患者。通常，个体至少具有某种TIM-3蛋白，包括抗体分子结合的TIM-3表位，例如，足够高水平的支持抗体与TIM-3结合的蛋白质和表位。术语“非人类动物”包括哺乳动物和非哺乳动物，如非人灵长类。在一些实施方案中，个体是人。在一些实施方案中，个体是需要增强免疫应答的人类患者。本文所述的组合适于治疗患有疾病的人类患者，其中可以通过调节(例如，增进或抑制)免疫应答，治疗所述疾病。在某些实施方案中，患者患有本文所述的疾病或具有风险，例如，本文所述的癌。

[0782] 在一些实施方案中，所述组合用于治疗白血病(例如急性髓系白血病(AML))，例如复发或难治性AML或新发AML；或慢性淋巴细胞白血病(CLL)、淋巴瘤(如T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))、骨髓瘤(如多发性骨髓瘤)、肺癌(如非小细胞肺癌(NSCLC)(如有鳞状和/或非鳞状组织学的NSCLC，或NSCLC腺癌)或小细胞肺癌(SCLC))，皮肤癌(如默克尔细胞癌或黑色素瘤(如晚期黑色素瘤))、卵巢癌、间皮瘤、膀胱癌、软组织肉瘤(如血管外皮细胞瘤(HPC))、骨癌(骨肉瘤)、肾癌(如肾癌(如肾细胞癌))、肝癌(如肝细胞癌)、胆管癌、肉瘤，骨髓增生异常综合征(MDS)(如低风险MDS、极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS，或较高风险骨髓增生异常综合征，如高风险MDS或极高风险MDS)、前列腺癌、乳腺癌(如不表达一种、两种或全部雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu的乳腺癌，如三阴性乳腺癌)，结直肠癌、鼻咽癌、十二指肠癌、子宫内膜癌、胰腺癌、头颈癌(如头颈鳞状细胞癌、肛门癌、胃食管癌、甲状腺癌(如甲状腺未分化癌)、宫颈癌或神经内分泌肿瘤(如非典型肺类癌)。

[0783] 在一些实施方案中，癌是血液癌，例如白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。例如，本文所述的组合可用于治疗癌、恶性肿瘤和相关疾病，包括但不限于急性白血病，例如B细胞急性淋巴细胞白血病(BALL)、T细胞急性淋巴细胞白血病(TALL)、急性髓细胞白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)；慢性白血病，如慢性粒细胞白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)；其他血液癌或血液系统疾病，如B细胞前淋巴细胞白血病、母细胞浆细胞样树突状细胞肿瘤、伯基特淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病、小细胞或大细胞滤泡性淋巴瘤、恶性淋巴增生性疾病、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常和骨髓增生异常综合征(如低风险MDS，如极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS，或较高风险骨髓增生异常综合征，如高风险MDS或极高风险MDS)、非霍奇金淋巴瘤、浆细胞性淋巴瘤、浆细胞样树突状细胞肿瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、骨髓纤维化、淀粉样轻链淀粉样变性、慢性中性粒细胞白血病、原发性血小板增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病、里克特综合征、混合表型急性白血病、急性双表型白血病和“白血病前症”，这些疾病是由髓系血细胞的无效产生(或发育不良)结合而成的多种血液病集合，等等。

[0784] 在一些实施方案中，该组合用于治疗白血病，例如急性髓系白血病(AML)或慢性淋

巴细胞白血病(CLL)。在一些实施方案中,该组合用于治疗淋巴瘤,例如小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。在一些实施方案中,该组合用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)(例如,低风险MDS,例如,极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS,或高风险骨髓增生异常综合征,例如,高风险MDS或极高风险MDS)。在一些实施方案中,该组合用于治疗骨髓瘤,例如多发性骨髓瘤(MM)。在某些实施方案中,患者不适合具有本文所述血液癌患者的既定益处的标准治疗方案。在一些实施方案中,个体不适合化疗。在一些实施方案中,所述化疗是强化诱导化疗。例如,本文所述的组合可用于治疗患有慢性淋巴细胞白血病(CLL)或小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)的成年患者。例如,本文所述的组合可用于治疗75岁或以上的成年人新诊断的急性髓系白血病(AML),或患有排除使用强化诱导化疗的并存病的成年人。

[0785] 本文所述的组合可用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)。骨髓增生异常综合征(MDS)通常被认为是一组异质性血液恶性肿瘤,其特征是造血异常和无效,临床表现为骨髓衰竭、外周血细胞减少。MDS分为亚组,包括但不限于极低风险MDS、低风险MDS、中等风险MDS、高风险MDS或极高风险MDS。在一些实施方案中,MDS的特征是细胞发生异常、骨髓母细胞和细胞减少。

[0786] 在某些实施方案中,癌是骨髓增生异常综合征,例如,低风险MDS(例如,极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS)或高风险MDS(例如,高风险MDS或极高风险MDS))。在某些实施方案中,癌是低风险骨髓增生异常综合征(MDS)(例如,极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS)。在某些实施方案中,癌是高风险骨髓增生异常综合征(MDS)(例如,高风险MDS或非常高风险MDS)。

[0787] 在一些实施方案中,MDS是低风险MDS,例如,极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS。在一些实施方案中,MDS是高风险MDS,例如,高风险MDS或非常高风险MDS。在一些实施方案中,国际预后评分系统(IPSS-R)上小于或等于1.5分的分数被分类为极低风险MDS。在一些实施方案中,在国际预后评分系统(IPSS-R)上大于2但小于或等于3分的分数被分类为低风险MDS。在一些实施方案中,在国际预后评分系统(IPSS-R)上大于3但小于或等于4.5分的分数被分类为中等风险MDS。在一些实施方案中,在国际预后评分系统(IPSS-R)上大于4.5但小于或等于6分的分数被分类为高风险MDS。在一些实施方案中,国际预后评分系统(IPSS-R)上大于6分的分数被分类为非常高风险MDS。在某些实施方案中,已确定个体在肿瘤浸润淋巴细胞中具有TIM-3表达。在其他实施方案中,个体在肿瘤浸润淋巴细胞中不具有可检测水平的TIM-3表达。

[0788] 在一些实施方案中,本文所公开的组合导致个体(例如,缓解中的患者)的缓解持续时间和/或白血病清除率的改善。例如,个体治疗后的可测量残留病(MRD)水平可能低于约1%,通常低于0.1%。Schuurhuis等人的Blood(2018)131(12):1275-1291;Ravandi等人,Blood Adv(2018);2(11):1356-1366,DiNardo等人,Blood(2019),133(1):7-17中描述了测定可测量残留疾病的方法,例如,包括急性髓系白血病的多参数流式细胞术。MRD可以在患者基线检查时(即治疗前)、治疗期间、治疗结束时和/或直到疾病进展时进行测量。

[0789] AML中的微小残留疾病或可测量残留疾病(MRD)指的是白血病细胞的存在,其检测灵敏度低于常规形态学方法的阈值。根据形态学评估(<5%的骨髓母细胞)经历CR的患者仍可能在骨髓中含有大量白血病细胞,这可能导致不良预后。在几项研究中,AML中MRD的检测已显示出预后相关性(Freeman等人2013年、Terwijn等人2013年、Ivey等人2016年、Jongen

Lavrencic等人2018年、Freeman等人2018年)，这表明白血病清除深度应被视为该背景下的相关预后终点。最近一项调查维奈托克组合HMA治疗不适AML疗效的研究表明，尽管形态学缓解率令人印象深刻(CR/CRi为68％)，但根据多参数流式细胞术(MFC)测定，只有部分缓解患者(29％)的MRD水平低于0.1％(DiNardo等人2019年)。总的来说，这表明在HMA中添加维奈托克，虽然延缓了AML的进展，但似乎并不能在大多数有反应的患者中有效地根除白血病疾病。

[0790] 为了详细研究白血病清除的深度，本文公开的方法包括使用表型和分子方法的MRD评估。目前，MFC代表了大多数AML患者(约90％)中最充分、经临床验证的MRD监测技术，这是欧洲白血病网络(ELN)2018年MRD指导原则(Schuurhuis等人2018)中推荐的。因此，MFC-MRD数据可作为次要疗效终点。MRD的分子方法(在分析时使用最充分的标记物和技术)也将作为探索性生物标记物计划的一部分进行研究，因为与MFC相比，它们有可能实现更高的敏感性，并允许鉴定与药物疗效和/或复发相关的分子生物标记物。MRD的监测将在基线检查时、治疗期间、EOT和/或直到疾病进展时进行，如适用，以敏感地评估反应的深度和持续时间，并提供复发风险的预后信息。

[0791] 癌症的治疗方法

[0792] 在一个方面，本发明涉及使用本文所述的组合，或包含本文所述组合的组合物或制剂在体内治疗个体，从而抑制或减少癌性肿瘤的生长。

[0793] 在某些实施方案中，该组合包含TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂和任选的低甲基化药物。在一些实施方案中，根据本文公开的剂量方案施用或使用TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂和/或低甲基化药物。在某些实施方案中，所述组合以有效治疗癌症或其症状的量施用。

[0794] 本文所述的组合、组合物或制剂可单独用于抑制癌性肿瘤的生长。或者，本文所述的组合、组合物或制剂可与以下一种或多种组合使用：癌的标准治疗、其另一抗体或抗原结合片段、免疫调节剂(例如，共刺激分子的激活剂或抑制分子的抑制剂)；疫苗，例如治疗性癌疫苗；或本文所述的其他形式的细胞免疫疗法。

[0795] 因此，在一个实施方案中，本发明提供了一种抑制个体体内肿瘤细胞生长的方法，包括向个体施用治疗有效量的本文所述的组合，例如，根据本文所述的剂量方案。在一个实施方案中，以本文所述的组合物或制剂的形式施用该组合物。

[0796] 在一个实施方案中，所述组合物适于在体内治疗癌症。为了实现抗原特异性免疫增强，可将所述组合与感兴趣的抗原一起施用。当施用本文所述的组合时，可按顺序或同时施用该组合。

[0797] 在另一方面，提供了一种治疗个体的方法，例如减少或改善个体中的过度增殖状态或疾病(例如癌)，例如实体瘤、血液癌、软组织肿瘤或转移性病变。所述方法包括根据本文公开的给药方案向个体施用本文所述的组合或包含本文所述组合的组合物或制剂。

[0798] 如本文所用，术语“癌”意指包括所有类型的癌生长或致癌过程、转移组织或恶性转化的细胞、组织或器官，而不论其组织病理学类型或侵袭阶段。癌疾病的例子包括但不限于血液癌、实体瘤、软组织肿瘤和转移性病变。

[0799] 在某些实施方案中，该癌症是血液学癌。血液癌的实例包括但不限于急性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、瓦尔登斯特罗姆巨球蛋白血症、

B细胞淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤、前体B淋巴细胞白血病/淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、B细胞前淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤(有或没有绒毛淋巴细胞)、毛细胞白血病、浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤、MALT型结外边缘区B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(含或不含单核细胞B细胞)、伯基特淋巴瘤、前体T淋巴细胞淋巴瘤/白血病、T细胞前淋巴细胞白血病、T细胞颗粒淋巴细胞白血病、侵袭性NK细胞白血病、成人T细胞淋巴瘤/白血病(HTLV 1阳性)、鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾γ-δT细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿/Sézary综合征、间变性大细胞淋巴瘤(T/null细胞、原发性皮肤型)、间变性大细胞淋巴瘤(T-/null细胞、原发性全身型)、无其他特征的外周T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、真性红细胞增多症(PV)、骨髓增生异常综合征(MDS)(如低风险MDS、如极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS、或高风险骨髓增生异常综合征、如高风险MDS或极高风险MDS)、惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)和侵袭性非霍奇金淋巴瘤(aNHL)。

[0800] 在一些实施方案中,血液癌是白血病(例如急性髓系白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL))、淋巴瘤(例如小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))或骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM))。

[0801] 在一些实施方案中,血液癌是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如,低风险MDS,例如,极低风险MDS、低风险MDS或中等风险MDS,或高风险骨髓增生异常综合征,例如,高风险MDS或极高风险MDS)。

[0802] 实体瘤的例子包括但不限于各种器官系统的恶性肿瘤,例如肉瘤和癌(包括腺癌和鳞状细胞癌),例如影响肝、肺、乳腺、淋巴、胃肠(例如结肠)、肛门、生殖器和泌尿生殖道(例如肾、尿路上皮、膀胱)、前列腺、中枢神经系统(如大脑、神经细胞或胶质细胞)、头颈部、皮肤、胰腺和咽部。腺癌包括恶性肿瘤,如大多数结肠癌、直肠癌、肾癌(如肾细胞癌(如透明细胞或非透明细胞肾癌)、肝癌、肺癌(如非小细胞肺癌(如鳞状或非鳞状非小细胞肺癌))、小肠癌和食道癌。鳞状细胞癌包括恶性肿瘤,如肺、食道、皮肤、头颈部、口腔、肛门和宫颈。在一个实施方案中,癌症是黑色素瘤,例如晚期黑色素瘤。癌症可能处于早期、中期、晚期或转移性癌症。上述癌症的转移病灶也可以使用本文所述的组合来治疗或预防。

[0803] 在某些实施方案中,所述癌是实体瘤。在一些实施方案中,癌是卵巢癌。在其他实施方案中,癌是肺癌,例如小细胞肺癌(SCLC)或非小细胞肺癌(NSCLC)。在其他实施方案中,癌是间皮瘤。在其他实施方案中,癌是皮肤癌,例如默克尔细胞癌或黑色素瘤。在其他实施方案中,癌是肾癌,例如肾细胞癌(RCC)。在其他实施方案中,癌是膀胱癌。在其他实施方案中,癌是软组织肉瘤,例如血管外皮细胞瘤(HPC)。在其他实施方案中,癌是骨癌,例如骨肉瘤。在其他实施方案中,所述癌是结直肠癌。在其他实施方案中,癌是胰腺癌。在其他实施方案中,所述癌是鼻咽癌。在其他实施方案中,所述癌是乳腺癌。在其他实施方案中,该癌是十二指肠癌。在其他实施方案中,癌是子宫内膜癌。在其他实施方案中,癌是腺癌,例如未知腺癌。在其他实施方案中,癌是肝癌,例如肝细胞癌。在其他实施方案中,该癌是胆管癌。在其他实施方案中,癌是肉瘤。在某些实施方案中,癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如,高风险MDS)。

[0804] 在另一实施方案中,所述癌是癌(例如,晚期或转移癌)、黑色素瘤或肺癌(例如,非小细胞肺癌)。在一个实施方案中,癌是肺癌,例如非小细胞肺癌或小细胞肺癌。在一些实施方案中,非小细胞肺癌是I期(例如,Ia或Ib期)、II期(例如,IIa或IIb期)、III期(例如,IIIa

或IIIb期)或IV期非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌是黑色素瘤,例如晚期黑色素瘤。在一个实施方案中,癌是对其他疗法无反应的晚期或不可切除的黑色素瘤。在其他实施方案中,癌是具有BRAF突变(例如BRAF V600突变)的黑色素瘤。在另一个实施方案中,癌是肝癌,例如晚期肝癌,具有或不具有病毒感染,例如慢性病毒性肝炎。在另一个实施方案中,癌是前列腺癌,例如晚期前列腺癌。在另一个实施方案中,癌是骨髓瘤,例如多发性骨髓瘤。在又一个实施方案中,癌是肾癌,例如肾细胞癌(RCC)(例如转移性RCC、非透明细胞肾细胞癌(nccRCC)或透明细胞肾细胞癌(CCRCC))。

[0805] 在一些实施方案中,癌是高MSI癌。在一些实施方案中,癌是转移性癌。在其他实施方案中,癌是晚期癌。在其他实施方案中,癌是复发或难治性癌。

[0806] 使用本文所公开的组合、组合物或制剂可抑制其生长的示例性癌包括通常对免疫治疗有反应的癌。此外,难治性或复发性恶性肿瘤可使用本文所述的组合进行治疗。

[0807] 其他可以治疗的癌包括但不限于基底细胞癌、胆道癌;膀胱癌;骨癌;脑和中枢神经系统癌;原发性中枢神经系统淋巴瘤;中枢神经系统肿瘤;乳腺癌;宫颈癌;绒毛膜癌;结直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌;子宫内膜癌;食管癌;眼癌;头颈部癌;胃癌;上皮内肿瘤;肾癌;喉癌;白血病(包括急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性或急性白血病);肝癌;肺癌(如小细胞和非小细胞肺癌);淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;淋巴细胞性淋巴瘤;黑色素瘤,例如皮肤或眼内恶性黑色素瘤;骨髓瘤;神经母细胞瘤;口腔癌(如唇、舌、口和咽);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;视网膜母细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌;肉瘤;皮肤癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫癌;泌尿系统癌、肝癌、肛门癌、输卵管癌、阴道癌、外阴癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体瘤、脊柱轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱发的癌,包括石棉诱发的癌,以及其他癌和肉瘤,以及上述癌的组合。

[0808] 如本文所用,术语“个体”旨在包括人类和非人类动物。在一些实施方案中,个体是人类个体,例如,患有以TIM-3功能异常为特征的疾病或状况的人类患者。通常,个体至少有一些TIM-3蛋白,包括与抗体分子结合的TIM-3表位,例如,足够高水平的支持抗体与TIM-3结合的蛋白质和表位。“非人类动物”包括哺乳动物和非哺乳动物,如非人灵长类。在一些实施方案中,个体是人。在一些实施方案中,个体是需要增强免疫应答的人类患者。本文所述的方法和组合物适于治疗患有疾病的人类患者,其中可以通过调节(例如,增进或抑制)免疫应答,治疗所述疾病。

[0809] 本文公开的方法和组合物可用于治疗与上述癌症相关的转移性病变。

[0810] 在一些实施方案中,所述方法还包括确定肿瘤样本是否对PD-L1、CD8和IFN-γ中的一种或多种呈阳性,并且如果肿瘤样本对一种或多种(例如两种或全部三种)标记物呈阳性,则向患者施用治疗有效量的抗TIM-3抗体分子,任选地与如本文所述的一种或多种其他免疫调节剂或抗癌剂组合。

[0811] 在一些实施方案中,本文所述的组合用于治疗表达TIM-3的癌。表达TIM-3的癌包括但不限于宫颈癌(Cao等人(2013),PLoS One.;8(1):e53834)、肺癌(Zhuang等人(2012),Am J Clin Pathol.;137(6):978-985)(例如非小细胞肺癌)、急性髓系白血病(Kikushige等人(2010),Cell Stem Cell.2010年12月3日;7(6):708-17)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、黑色

素瘤(Fourcade等人(2010),JEM;207(10):2175)、肾癌(例如肾细胞癌(RCC),例如肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌或转移性肾细胞癌)、鳞状细胞癌、食管鳞状细胞癌、鼻咽癌、结直肠癌、乳腺癌(例如,一种、两种或全部雌激素受体、孕激素受体或Her2/neu不表达的乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌)、间皮瘤、肝细胞癌和卵巢癌。表达TIM-3的癌可能是转移癌。

[0812] 在其他实施方案中,本文所述的组合用于治疗以巨噬细胞活性或巨噬细胞细胞标记物的高表达为特征的癌症。在一个实施方案中,该组合用于治疗以以下一种或多种巨噬细胞标记物的高表达为特征的癌症:LILRB4(巨噬细胞抑制受体)、CD14、CD16、CD68、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX、ITGAM、CD11b或CD11c。此类癌症包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤、多形性胶质母细胞瘤、肾-肾透明细胞癌、胰腺癌、肉瘤、肝细胞癌、肺腺癌、肾-肾乳头状细胞癌、皮肤黑色素瘤、脑低级胶质瘤、肺鳞状细胞癌、卵巢严重囊腺癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、急性髓系白血病、宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺癌、子宫癌、结直肠癌、子宫体子宫内膜癌、甲状腺癌、膀胱尿路上皮癌、肾上腺皮质癌、肾嫌色症和前列腺癌。

[0813] 本文所述的组合疗法可包括与一种或多种治疗药(例如,一种或多种抗癌剂、细胞毒性或细胞抑制剂、激素治疗、疫苗和/或其他免疫疗法)共同配制和/或共同施用的组合物。在其他实施方案中,抗体分子与其他治疗方式(包括手术、辐射、冷冻手术和/或热疗)组合施用。此类组合疗法可有利地利用较低剂量的施用治疗药,从而避免与各种单药疗法相关的可能毒性或并发症。

[0814] 本文所述的组合、组合物和制剂可进一步与其他药物或治疗方式组合使用,例如,选自WO 2017/019897表6中所列的一种或多种药物中的第二治疗药,其内容通过引用整体并入。在一个实施方案中,本文所述的方法包括向个体施用如WO2017/019897所述的抗TIM-3抗体分子(任选地与PD-1、PD-L1、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)或CTLA-4的一种或多种抑制剂组合),进一步包括施用选自WO2017/019897表6中所列的一种或多种药物中的第二治疗药,其量可有效治疗或预防疾病,例如本文所述的疾病,例如癌。当组合施用时,TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂、低甲基化药物、一种或多种附加药物或全部可以高于、低于或等于单独使用的每种药物的量例如作为单药疗法的剂量施用。在某些实施方案中,TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂、低甲基化药物、一种或多种附加药物或全部的施用量或剂量低于(例如,至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)单独使用的每种药物例如,作为单药疗法的量或剂量。在其他实施方案中,得到期望效果(例如,癌治疗)的TIM-3抑制剂、Bcl-2抑制剂、低甲基化药物、一种或多种附加药物或全部的量或剂量较低(例如,至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。

[0815] 在其他实施方案中,附加治疗药选自本文公开和/或WO 2017/019897表6中列出的一种或多种药物。在一些实施方案中,附加治疗药选自以下一种或多种:1)蛋白激酶C(PKC)抑制剂;2)热休克蛋白90(HSP90)抑制剂;3)磷酸肌醇3-激酶(PI3K)和/或雷帕霉素(mTOR)靶点的抑制剂;4)细胞色素P450的抑制剂(例如CYP17抑制剂或17α羟化酶/C17-20裂解酶抑制剂);5)铁螯合剂;6)芳香化酶抑制剂;7)p53的抑制剂,例如p53/Mdm2相互作用的抑制剂;8)凋亡诱导剂;9)血管生成抑制剂;10)醛固酮合酶抑制剂;11)平滑(SMO)受体抑制剂;12)催乳素受体(PRLR)抑制剂;13)Wnt信号抑制剂;14)CDK4/6抑制剂;15)成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)/成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)抑制剂;16)巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)抑制剂;17)一种或多种c-KIT、组胺释放、Flt3(例如FLK2/STK1)或PKC的抑制剂;18)一

种或多种VEGFR-2(例如FLK-1/KDR)、PDGFRbeta、c-KIT或Raf激酶c的抑制剂;19)生长抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂;20)间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂;21)胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)抑制剂;22)P-糖蛋白1抑制剂;23)血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂;24)BCR-ABL激酶抑制剂;25)FGFR抑制剂;26)CYP11B2抑制剂;27)HDM2抑制剂,例如HDM2-p53相互作用的抑制剂;28)酪氨酸激酶抑制剂;29)c-MET抑制剂;30)JAK抑制剂;31)DAC抑制剂;32)11β-羟化酶抑制剂;33)IAP抑制剂;34)PIM激酶抑制剂;35)豪猪抑制剂;36)BRAF抑制剂,例如BRAF V600E或野生型BRAF;37)HER3抑制剂;38)MEK抑制剂;或39)脂质激酶抑制剂,如WO2017/019897表6所述。

[0816] WO2017/019897中描述了包含本文所述的抗TIM-3抗体分子的组合疗法的其他实施方案,其全文通过引用并入。

[0817] 核酸

[0818] 在一些实施方案中,本文所述的组合包含抗TIM-3抗体。本文所述的抗TIM-3抗体分子可由本文所述的核酸编码。核酸可用于产生本文所述的抗TIM-3抗体分子。

[0819] 在某些实施方案中,核酸包含编码抗TIM-3抗体分子的重链和轻链可变区和CDR的核苷酸序列,如本文所述。例如,本发明的特征在于分别编码从本文所公开的一个或多个抗体分子中选择的抗TIM-3抗体分子的重链可变区和轻链可变区的第一和第二核酸,例如US2015/0218274的表1-表4中的抗体。所述核酸可包含编码本文表格中任一氨基酸序列的核苷酸序列,或与之基本相同的序列(例如,与其至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,或与表1-表4中提供的序列不超过3、6、15、30或45个核苷酸不同的序列。例如,本文公开的是分别编码抗TIM-3抗体分子的重链和轻链可变区的第一和第二核酸,该抗体分子选自一个或多个,例如汇总于表1-表4中的ABTIM3中的任何一个,ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-21、ABTIM3-22、ABTIM3-23,或与之基本相同的序列。

[0820] 在某些实施方案中,核酸可包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR的核苷酸序列,该重链可变区具有如表1-表4所述的氨基酸序列,或与之基本同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同,和/或具有一个或多个置换,例如保守性置换的序列)。在一些实施方案中,核酸可包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR的核苷酸序列,该轻链可变区具有如表1-表4所述的氨基酸序列,或与之基本同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同,和/或具有一个或多个置换,例如保守性置换的序列)。在一些实施方案中,核酸可包含编码来自重链和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR的核苷酸序列,其具有如表1-表4所述的氨基酸序列,或与之基本同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同,和/或具有一个或多个置换,例如保守性置换的序列)。

[0821] 在某些实施方案中,核酸可包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR的核苷酸序列,该重链可变区具有如表1-表4所述、与之基本同源的核苷酸序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,和/或能够在本文所述严格条件下杂交的序列)。在一些实施方案中,核酸可包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR的

核苷酸序列，该轻链可变区具有如表1-表4所述的核苷酸序列，或与之基本同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多相同的序列，和/或能够在本文所述严格条件下杂交的序列)。在某些实施方案中，核酸可包含编码来自重链和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR的核苷酸序列，其具有如表1-表4所述、或与之基本同源的核苷酸序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多相同的序列，和/或能够在本文所述严格条件下杂交的序列)。本文公开的核酸包括脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸，或其类似物。多核苷酸可以是单链或双链，如果是单链，则可以是编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可包含修饰核苷酸，例如甲基化核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸序列可能被非核苷酸成分打断。聚合后可进一步修饰多核苷酸，例如通过与标记组分结合。核酸可以是重组多核苷酸，或基因组、cDNA、半合成或合成来源的多核苷酸，其在自然界中不存在或以非自然排列与另一多核苷酸相连。

[0822] 在某些实施方案中，编码抗TIM-3抗体分子的核苷酸序列是密码子优化的。

[0823] 在一些实施方案中，公开了包含编码如本文所述的抗TIM-3抗体分子的重链和轻链可变区和CDR的核苷酸序列的核酸。例如，本发明提供分别编码根据表1-表4的抗TIM-3抗体分子的重链可变区和轻链可变区的第一和第二核酸或与之基本相同的序列。例如，核酸可包含编码表1-表4所述抗TIM-3抗体分子的核苷酸序列，或与该核苷酸序列基本相同的序列(例如，与其至少约85％、90％、95％、99％或更多相同的序列，或与前述核苷酸序列相差不超过3、6、15、30或45个核苷酸的序列)。

[0824] 在某些实施方案中，核酸可包含编码至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列，其来自具有表1-表4中所述氨基酸序列的重链可变区，或与之基本同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多相同的序列，和/或具有一个、两个、三个或更多置换、插入或删除，例如保守性置换)。

[0825] 在某些实施方案中，核酸可包含编码至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列，其来自具有表1-表4中所述氨基酸序列的轻链可变区，或与之基本同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多相同的序列，和/或具有一个、两个、三个或更多置换、插入或删除，例如保守性置换)。

[0826] 在一些实施方案中，核酸可包含编码至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或高变环的核苷酸序列，这些CDR或高变环来自具有表1-表4中所述氨基酸序列的重链和轻链可变区，或与之基本同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多相同的序列，和/或具有一个、两个、三个或更多置换、插入或删除，例如保守性置换)。

[0827] 在一些实施方案中，所述抗TIM-3抗体分子是分离的或重组的。

[0828] 在一些方面，本申请的特征在于宿主细胞和含有本文所述核酸的载体。如本文更详细地描述，核酸可存在于同一宿主细胞或单独宿主细胞中的单个载体或单独载体中。

[0829] 载体和宿主细胞

[0830] 在一些实施方案中，本文所述的组合包含抗TIM-3抗体分子。使用含有本文所述的核酸的宿主细胞和载体，可以产生本文所述的抗TIM-3抗体分子。核酸可以存在于单一载体或分立载体中，所述载体存在于相同的宿主细胞或分立的宿主细胞中。

[0831] 在一个实施方案中，载体包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸。在一个实施方案中，载体包含本文所述的核苷酸序列。载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、λ噬菌体或酵

母人工染色体(YAC)。

[0832] 可以使用众多载体系统。例如,一个类别的载体利用衍生自动物病毒的DNA元件,所述病毒例如牛乳头瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘苗病毒、杆状病毒、逆转录病毒(劳斯肉瘤病毒、MMTV或MOMLV)或SV40病毒。另一类载体利用衍生自RNA病毒的RNA元件,所述RNA病毒如Semliki森林病毒、东方马脑炎病毒和黄病毒。

[0833] 另外,可以通过引入允许选择已转染宿主细胞的一个或多个标记,选出已经稳定集成DNA至其染色体中的细胞。标记可以例如向营养缺陷型宿主提供原养型、提供杀生物抗性(例如,抗生素)或提供重金属(如铜)抗性等。选择标记基因可以与待表达的DNA序列直接连接或通过共转化引入相同的细胞中。也可能需要额外元件以便最佳合成mRNA。这些单元可以包括剪接信号,以及转录启动子、增强子和终止信号。

[0834] 一旦已经制备了用于表达的含有表达载体或DNA序列的构建体,则可以将表达载体转染或引入适宜的宿主细胞中。多种技术可以用来实现这个目的,如,例如,原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒的转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他常规技术。在原生质体融合的情况下,将细胞在培养基中培育并且筛选适宜的活性。用于培养所产生的转染细胞和用于回收产生的抗体分子的方法和条件是本领域技术人员已知的,并且可以基于本说明书,根据使用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞变动或优化。

[0835] 在某些实施方案中,宿主细胞包含核酸,所述核酸编码本文所述的抗TIM-3抗体分子。在其他实施方案中,将宿主细胞基因工程化以包含一种编码抗TIM-3抗体分子的核酸。

[0836] 在一个实施方案中,通过使用表达盒,将宿主细胞基因工程化。短语“表达盒”指能够在与这类序列相容的宿主中影响基因表达的核苷酸序列。这类盒可以包含启动子、附带或不附带内含子的可读框和终止信号。也可以使用在实现表达时必需或有益的额外因子,如,例如,诱导型启动子。在某些实施方案中,宿主细胞包含本文所述的载体。

[0837] 细胞可以是但不限于真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞或人细胞。合适的真核细胞包括但不限于Vero细胞、HeLa细胞、COS细胞、CHO细胞、HEK293细胞、BHK细胞和MDCKII细胞。合适的昆虫细胞包括但不限于Sf9细胞。

[0838] 在一些实施方案中,宿主细胞是真核细胞,例如,哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞或原核细胞,例如,大肠杆菌。例如,哺乳动物细胞可以是培养的细胞或细胞系。示例性哺乳动物细胞包括淋巴细胞系(例如,NSO)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO)、COS细胞、卵母细胞和来自转基因动物的细胞,例如,乳腺上皮细胞。

实施例

[0839] 实施例1-MBG453的临床前活性

[0840] MBG453是一种高亲和力的人源化抗TIM-3IgG4抗体(Ab)(稳定铰链,S228P),可阻断TIM-3与磷脂酰丝氨酸(PtdSer)的结合。对高危MDS患者进行的一项多中心、开放标签Ib期剂量递增研究(CPDR001X2105)的最新结果显示,总体反应率为58%,包括47%的CR/mCR,初步疗效令人鼓舞,应答者持续研究长达两年(Borate等人ASH2019)。进行了临床前实验,以确定地西他滨和抗TIM-3组合用药在AML和MDS中观察到的临床活性的作用机制。

[0841] 在基于平板的分析中,MBG453被确定为部分阻断TIM-3/半乳糖凝集素-9相互作用,这也得到了之前确定的人类TIM-3晶体结构的支持(Sabatos Peyton等人,AACR年会摘

要2016)。MBG453被确定为介导中度抗体依赖性细胞吞噬(ADCP),这是通过测定在MBG453存在下工程化TIM-3过度表达细胞系相对于对照的吞噬摄取来测量的。用地西他滨预处理AML细胞系(Thp-1)可增强MBG453存在下T细胞对免疫介导杀伤的敏感性。在免疫缺陷宿主的患者来源异种移植研究中,MBG453没有增强地西他滨的抗白血病活性。

[0842] 总之,这些结果支持MBG453的直接抗白血病作用和免疫介导调节。重要的是,MBG453的体外活性定义了增强T细胞介导的AML细胞杀伤的能力。

[0843] 实施例2-MBG453部分阻断TIM-3和半乳糖凝集素9(Galectin 9)之间的相互作用

[0844] 半乳糖凝集素-9是TIM-3的配体。Asayama等人(Oncotarget 8(51):88904-88971(2017)通过TIM-3-半乳糖凝集素9途径证明与MDS的发病机制和疾病进展相关。本实施例说明了MBG453部分阻断TIM-3和半乳糖凝集素9之间相互作用的能力。

[0845] TIM-3融合蛋白(研发系统)以2μg/ml的浓度在PBS(磷酸盐缓冲盐水)中以标准的MesoScale 96孔板(Meso Scale Discovery)上涂覆,并在室温下孵育6小时。板子用PBST(含有0.05%吐温-20的PBS缓冲液)清洗三次,并在4℃下用含有5%Probumin(Millipore)的PBS阻断过夜。孵育后,板子用PBST和未标记抗体(F38-2E2(BioLegend))清洗三次;MBG453;MBG453 F(ab')2;MBG453 F(ab);或对照重组人半乳糖凝集素-9蛋白)在分析稀释液(2%Probumin、0.1%吐温-20、0.1%Triton X-100(Sigma)和10%StabilGuard(SurModics))中稀释,以连续稀释的方式加至平板上,并在室温下在轨道振动器上孵育1小时。板子用PBST清洗三次,并按照生产商的说明,将标记有MSD SULFOTag(Meso Scale Discovery)的半乳糖凝集素-9,用分析稀释剂稀释至100nM,将稀释好的半乳糖凝集素-9溶液加至板上,在室温下在轨道振动器上一小时。平板用PBST再次洗涤三次,并向板中添加读取缓冲液T(1x)。在MA600成像仪上读取平板,评估竞争作用作为抗体对TIM-3受体的Gla9-SULFOTag信号的阻断能力的指标。如图1所示,MBG453 IgG4、MBG453 F(ab')2、MBG453 F(ab)和2E2部分阻断TIM-3和半乳糖凝集素-9之间的相互作用,而对照半乳糖凝集素-9蛋白没有。

[0846] 实施例3-MBG453通过FcγR1的结合介导抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)

[0847] THP-1效应细胞(人单核细胞AML细胞系)通过在37℃、5%CO2下用20ng/ml佛波醇12肉豆蔻酸13醋酸酯(PMA)刺激2至3天而分化为吞噬细胞。PMA刺激的THP-1细胞被洗涤在烧瓶中的FACS缓冲液(含有2mM EDTA的PBS)中,然后通过Accutase(Innovative Cell Technologies)处理分离。按照制造商的说明,用5.5μM CellTrace CFSE(ThermoFisherScientific)标记靶TIM-3过度表达的Raji细胞。将THP-1细胞和TIM-3过度表达的CFSE+Raji细胞与MBG453、MabThera抗CD20(Roche)阳性对照或阴性对照抗体(hIgG4抗体与Raji TIM-3+未表达的靶细胞)的稀释液以效应物与靶细胞(E:T)1:5的比例在96孔板中共同培养(在分析开始时在室温下以100x g旋转1分钟)。共培养物在37℃、5%CO2下孵育30-45分钟。然后用4%的甲醛固定液(从16%储备液稀释,Thermo Fisher Scitific)停止吞噬,并用APC结合的抗CD11c抗体(BD Bioscific)对细胞进行染色。ADCP通过基于BD FACS Canto II的流式细胞术测定。吞噬作用以THP-1(效应物)群体中CFSE(代表被吞噬的Raji细胞靶点)和CD11c双阳性的THP-1细胞百分比进行评估。如图2所示,MBG453(方块)以剂量依赖性方式增强TIM-3+Raji细胞的THP-1细胞吞噬作用,然后相对于抗CD20阳性对照(空心圆圈)达到平台。阴性对照IgG4以三角形显示。

[0848] 表达TIM-3的Raji细胞被用作靶细胞，与稳定转染的工程效应器Jurkat细胞共同培养，以在NFAT(活化T细胞的核因子)反应元件(NFAT-RE;Promega)的控制下过度表达FcγRIa(CD64)和荧光素酶报告基因。靶TIM-3+Raji细胞与Jurkat FcγRIa报告细胞以6:1的E:T比和分级浓度(500ng/ml至6pg/ml)的MBG453或抗CD20 MabThera对照品(Roche)在96孔板中共同孵育。分析开始时，在室温下以300x g离心培养板5分钟，并在37℃、5％CO2增湿培养箱中培养6小时。通过细胞裂解和添加底物溶液(Bio-GLO)后的荧光素酶活性来量化与FcγRIa结合诱导的NFAT依赖性报告基因表达的激活。如图3所示，通过荧光素酶活性测定，MBG453显示FcγRIa报告细胞系具有适度的剂量反应的结合。在独立的试验中，MBG453未与FcγRIIa(CD32a)结合。

[0849] 实施例4-MBG453增强免疫介导的地西他滨预处理AML细胞杀伤

[0850] 将THP-1细胞接种在完整的RPMI-1640(Gibco)培养基(补充2mM谷氨酰胺、100U/ml Pen-Strep、10mM HEPES、1mM NaPyr和10％胎牛血清)板中。加入地西他滨(250或500nM;每天一次添加到培养基中，共五天)或二甲基亚砜对照，在37℃、5％CO2下孵育五天。在THP-1细胞铺板两天后，在1800x g的柠檬酸钠CPT管中离心20分钟，从全血中分离健康的人类供体外周血单核细胞(PBMC;Medcor)。旋转完成后，将试管翻转10次，以使血浆和PBMC层混匀。细胞在2倍体积的PBS/MACS缓冲液(Miltenyi)中洗涤，并以250x g离心5分钟。吸取上清液，加入1mL PBS/MACS缓冲液，然后通过移液管清洗细胞颗粒。加入19mL PBS/MACS缓冲液进行洗涤，然后重复离心。吸取上清液，将细胞颗粒重新悬浮在1ml完全培养基中，然后移液至单细胞悬浮液中，并用完全RPMI将体积定容至10ml。100ng/mL抗CD3(eBioscience)加入培养基中，在37℃、5％CO2下刺激48小时。在与地西他滨或二甲基亚砜培养5天后，按照制造商的说明，收获THP-1细胞并用CellTracker™深红色染料(ThermoFisher)标记。

[0851] 标记的THP-1细胞(地西他滨预处理的或二甲基亚砜对照处理的)与刺激的PBMC以1:1、1:2和1:3的效应物:靶细胞(E:T)比率(对每个供体优化，靶细胞数恒定在10,000个细胞/孔(Costar 96孔平底板)共培养。用1μg/mL的hIgG4同型对照或MBG453处理微孔。将培养板放置在Incucyte S3中，每4小时捕获一次图像期(image phase)红色荧光通道，持续5天。在完成分析时，使用Incucyte图像分析软件将靶细胞数(红色事件)标准化为第一个成像时间点。

[0852] 如图4所示，THP-1细胞与抗CD3激活的PBMC的共培养导致THP-1细胞的杀伤，在试验终点，与hIgG4同型对照相比，MBG453(底部小提琴曲线中的条形图，每个点代表一个健康的PBMC供体)的存在增强了THP-1细胞的杀伤。用地西他滨预处理THP-1细胞(顶部小提琴曲线中的条形图，每个点代表一个健康的PBMC供体)，进一步增强了这种杀伤作用。综上所述，这些数据表明，MBG453阻断TIM-3增强的免疫介导的THP-1AML细胞杀伤，而地西他滨预处理进一步增强了这种活性。

[0853] 实施例5-MBG453和地西他滨介导的在免疫缺陷宿主中患者来源的异种移植物杀伤的研究

[0854] 在两名AML患者来源的异种移植物(PDX)模型HAMLX2143和HAMLX5343中，评估了含和不含地西他滨的MBG453的活性。地西他滨(TCI America)在每次给药前以5％葡萄糖水溶液(D5W)配制，每天施用一次共5天。以10ml/kg腹腔注射(i.p.)施用，最终剂量体积为1mg/kg。MBG453配制在PBS中的最终浓度为1mg/mL。每周一次以10mL/kg的体积进行i.p.施用，最

终剂量为10mg/kg，治疗从给药第6天开始，在末剂地西他滨后24小时开始。通过对两种模型的体重变化监测和健康状况的目视检查，MBG453和地西他滨的组合用药耐受性良好。

[0855] 在一项研究中，小鼠被静脉注射2x10^{6}细胞，这些细胞是从携带IDH1R132H突变的AML PDX#21432模型体内第5代分离出来的。动物一旦达到平均39％的白血病负担，即被随机分至治疗组。从随机化当天开始处理，持续21天。动物继续进行研究，直到各自达到终点，即循环白血病负担超过90％的人类CD45+细胞、体重减轻>20％、后肢瘫痪迹象或身体状况不佳。单独使用地西他滨处理的HAML21432植入小鼠表现出中等的抗肿瘤活性，在植入后约49天或治疗后第14天达到峰值(图5)。此时，单药和与MBG453联合使用，地西他滨治疗组的hCD45+细胞平均含量分别为51％和47％(图5)。同时，未治疗组和MBG453治疗组的白血病负担分别为81％和77％。在植入后第56天，地西他滨治疗组的白血病负担增加到66％，循环中的hCD45+细胞增加到61％。在该模型中，当地西他滨与MBG453组合时，未观察到任何组合活性(图5)。未治疗组和MBG453单药治疗组均在第56天达到90％白血病负荷的终点截止时间。

[0856] 在另一项研究中，向小鼠静脉注射2x10^{6}细胞，这些细胞是从AML PDX#5343模型体内第4代分离出来的，伴有KRASG12D、WT1和PTPN11突变。一旦达到平均20％的白血病负担，动物被随机分至治疗组。从随机化当天开始处理，持续3周。动物继续进行研究，直到各自达到终点，即循环白血病负担超过90％的人CD45+细胞，体重减轻>20％，后肢瘫痪或身体状况不佳。单独使用地西他滨处理的HAML5343植入小鼠显示出显著的抗肿瘤活性，峰值约为植入后53天或处理后21天。此时，地西他滨治疗组的hCD45+细胞平均含量分别为1％和1.3％，单药和与MBG453组合使用(图6)。同时，未治疗组的白血病负担为91％。到第53天，MBG453治疗组只剩下一只动物。在该模型中，当地西他滨与MBG453组合时，未观察到任何组合活性(图6)。在该模型中，地西他滨单药组和地西他滨/MBG453组合用药组的肿瘤负荷显著降低具有可比性。

[0857] AML PDX植入的Nod scid gamma(NSG;Nod.Cg prkdc<scid>Il2rg<tm1wjl>/SzJ，Jackson)模型缺乏免疫细胞，诸如表达TIM-3的T细胞、NK细胞和髓系细胞，这表明在小鼠模型中MBG453可能需要某些免疫细胞功能来增强地西他滨活性。

[0858] 实施例6-MBG453增强对过度表达TIM-3的Thp-1 AML细胞的杀伤作用

[0859] THP-1细胞表达TIM-3mRNA，但细胞表面TIM-3蛋白含量较低或不表达。THP-1细胞通过慢病毒载体编码的Flag标签稳定过度表达TIM-3，而亲代THP-1细胞表面不表达TIM-3蛋白。根据制造商说明，TIM-3标记的THP-1细胞用2μM CFSE(Thermo Fisher Scientific)标记，THP-1亲代细胞用2μM CTV(Thermo Fisher Scientific)标记。共培养分析在96孔圆形底板中进行。将THP-1细胞以1:1的比例混合，每孔总计100000个THP-1细胞(50000个表达TIM-3的THP-1细胞和50000个THP-1亲代细胞)，并与100000个T细胞共培养三天，这些T细胞使用人Pan T细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotec)从健康人供体PBMC(BioreClation)纯化，是在不同数量的抗CD3/抗CD28 T细胞活化珠(Thermofisherscitific)和25μg/ml MBG453(全抗体)、MBG453 F(抗体)或hIgG4同种型对照的情况下。然后用流式细胞仪检测和计数细胞。计算表达TIM-3的THP-1细胞与亲代THP-1细胞之间的比率(图中y轴的“倍数”)并将其标准化为无抗CD3/抗CD28珠刺激的条件。图形的x轴表示刺激量，即每个细胞的珠子数。数据代表两个独立实验中的一个。如图7所示，MBG453(三角形)增强了T细胞介导的对过度表达TIM-3的THP-1细胞的杀伤作用，MBG453 F(ab)(空心方块)则未增强，这表明MBG453的Fc部

分对于MBG453增强的T细胞介导的对THP-1AML细胞的杀伤作用非常重要。

[0860] 实施例7:MBG453与阿扎胞苷和维奈托克组合治疗不适合化疗的成人急性髓系白血病(AML)的II期多中心、单臂、安全性和疗效研究

[0861] 本项MBG453组合阿扎胞苷和维奈托克治疗不适合强化化疗的AML成年受试者的II期、开放标签、单臂、多中心研究将分两部分进行。第1部分是安全性导入,以评估MBG453与阿扎胞苷和维奈托克合用时是否安全。一旦所需的可评估受试者数量得到确认,将停止招募,直到可评估受试者至少观察了2个治疗周期。观察期结束后,将召开安全性审查会议。如果未发现任何安全性问题,诺华将向研究现场发出通知,第2部分(扩展)开放招募。

[0862] 研究治疗将按计划持续28天的周期进行,研究治疗可能会持续至受试者出现疾病进展(如ELN 2017 **Döhner** 等人2017所定义)或不可接受的毒性。

[0863] 在每个周期中,阿扎胞苷将在第1天至第5天、第8天和第9天(或分别在第1天至第7天或第1天至第6天和第8天由研究者自行决定)以75mg/m^2的剂量静脉或皮下施用,维奈托克将以每天400mg的剂量口服(从第1天开始逐渐增加)。MBG453将在每28天周期的第8天(Q4W)静脉施用800mg。

[0864] 在研究期间的任何时候,不能耐受一种或两种研究治疗药物的患者可以仅使用耐受药物继续研究治疗。此外,对于达到CR并接受了至少18个周期的研究治疗的患者,研究人员可自行决定停止使用维奈托克和阿扎胞苷的治疗,并且患者仅接受单一药物MBG453继续进行研究。

[0865] 将MBG453与阿扎胞苷和维奈托克组合的理由如下:

[0866] 来自异基因HSCT和供体淋巴细胞输注的数据已证明免疫系统在AML治疗中的作用。然而,最佳的免疫疗法尚未确定,迄今为止,PD-1抑制剂的单药活性最低。

[0867] TIM-3是一种检查点抑制剂,在先天性和适应性免疫应答的负调节中起着复杂的作用。此外,TIM-3在白血病干细胞和白血病祖细胞上表达,但在正常造血干细胞上不表达。MBG453抑制TIM-3可能具有免疫调节和直接抗白血病作用。

[0868] 低甲基化药物诱导广泛的表观遗传学效应,包括下调参与细胞周期、细胞分裂和有丝分裂的基因,以及上调参与细胞分化的基因。然而,这些潜在的抗白血病作用伴随着TIM-3以及PD-1、PD-L1、PD-L2和CTLA4的表达增加,从而可能下调免疫介导的抗白血病作用。后面的这些效应证明了探索新的检查点抑制剂以减少免疫抑制肿瘤微环境的合理性(Yang等人2014年,**Ørskov** 等人2015年)。

[0869] 维奈托克是BCL-2的抑制剂。BCL-2抑制因子剥夺细胞的凋亡,但不阻止免疫细胞介导的杀伤的凋亡,表明诱导凋亡的不同机制(Vaux等人1992年)。因此,Bcl-2阻断促进直接白血病细胞凋亡,TIM-3促进免疫细胞介导的杀伤和直接白血病干细胞靶向,二者组合可能通过不同途径诱导癌细胞消除,并可能产生协同效应。

[0870] 研究[CPDR001X2105]已经证明,MBG453可以与HMA、地西他滨组合安全地施用,并且这种组合证实了其初步疗效,包括对AML和高危MDS患者的持久反应。

[0871] 此外,作为一种单克隆抗体,MBG453不会被细胞色素P450(CYP450)酶代谢,也不会被P-糖蛋白(Pgp)或相关的ABC膜转运蛋白转运,因此预期MBG453的PK不会受到阿扎胞苷或维奈托克的DDI影响。活化淋巴细胞产生的细胞因子可能会影响Pgp水平和CYP450酶的活性(Renton 2005,Dumais等人2008,Harvey和Morgan 2014);对MBG453的临床相关性尚不清

楚。但是，来自临床研究[CPDR001X2105]的初步数据显示，MBG453与地西他滨的组合施用并未导致其PK参数发生变化。因此，认为不太可能出现临床相关的DDI效应。

[0872] 综上所述，这些数据表明，MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合可以安全施用，而MBG453几乎没有贡献重叠毒性，并且MBG453可能会提高阿扎胞苷和维奈托克的疗效。

[0873] 本申请的实施方案

[0874] 以下是本申请中公开的实施方案。实施方案包括但不限于：

[0875] 1.用于治疗个体血液癌的包含TIM-3抑制剂和维奈托克的组合。

[0876] 2.治疗个体血液癌的方法，其包括向个体施用TIM-3抑制剂和维奈托克的组合。

[0877] 3.实施方案1使用的组合或实施方案2的方法，其中TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子(例如，本文所述的抗TIM-3抗体分子)。

[0878] 4.实施方案1或3使用的组合，或实施方案2或3的方法，其中所述TIM-3抑制剂包含MBG453。

[0879] 5.实施方案1或3-4中任一个使用的组合，或实施方案2-4中任一个的方法，其中所述TIM-3抑制剂以约700mg至约900mg的剂量施用。

[0880] 6.实施方案1或3-5中任一个使用的组合，或实施方案2-5中任一个的方法，其中所述TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。

[0881] 7.实施方案1或3-6中任一个使用的组合，或实施方案2-6中任一个的方法，其中所述TIM-3在28天周期的第8天施用。

[0882] 8.实施方案1或3-7中任一个使用的组合，或实施方案2-7中任一个的方法，其中所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。

[0883] 9.实施方案1或3-8中任一个使用的组合，或实施方案2-8中任一个的方法，其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用。

[0884] 10.实施方案1或3-9中任一个使用的组合，或实施方案2-9中任一个的方法，其中所述TIM-3抑制剂在约15分钟至约45分钟的时段内经静脉施用。

[0885] 11.实施方案1或3-10中任一个使用的组合，或实施方案2-10中任一个的方法，其中所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时段内经静脉施用。

[0886] 12.实施方案1或3-11中任一个使用的组合，或实施方案2-11中任一个的方法，其中维奈托克以约50mg至约500mg的剂量施用。

[0887] 13.实施方案1或3-12中任一个使用的组合，或实施方案2-12中任一个的方法，其中维奈托克以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。

[0888] 14.实施方案1或3-13中任一个使用的组合，或实施方案2-13中任一个的方法，其中维奈托克以约400mg的剂量施用。

[0889] 15.实施方案1或3-14中任一个使用的组合，或实施方案2-14中任一个的方法，其中维奈托克每天施用一次。

[0890] 16.实施方案1或3-15中任一个使用的组合，或实施方案2-15中任一个的方法，其中维奈托克经口施用。

[0891] 17.实施方案1或3-16中任一个使用的组合，或实施方案2-16中任一个的方法，其中所述组合进一步包含低甲基化药物。

[0892] 18.实施方案17使用的组合，或实施方案17的方法，其中所述低甲基化药物包含阿

扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。

[0893] 19.实施方案17或18使用的组合，或实施方案17或18的方法，其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。

[0894] 20.实施方案17-19中任一个使用的组合，或实施方案17-19中任一个的方法，其中所述低甲基化药物以约50mg/m^2至约100mg/m^2的剂量施用。

[0895] 21.实施方案17-20中任一个使用的组合，或实施方案13-17中任一个的方法，其中所述低甲基化药物以约75mg/m^2的剂量施用。

[0896] 22.实施方案17-21中任一个使用的组合，或实施方案17-21中任一个的方法，其中所述低甲基化药物每天施用一次。

[0897] 23.实施方案17-22中任一个使用的组合，或实施方案17-19中任一个的方法，其中所述低甲基化药物连续施用5-7天。

[0898] 24.实施方案17-23中任一个使用的组合，或实施方案17-23中任一个的方法，其中所述低甲基化药物被施用(a)在28天周期的第1-7天连续七天，(b)在28天周期的第1-5天连续五天，休息两天，第8-9天连续两天，或(c)在28天周期的第1-6天连续六天，休息一天，任选第8天施用一次。

[0899] 25.实施方案17-24中任一个使用的组合，或实施方案17-21中任一个的方法，其中所述低甲基化药物皮下或静脉施用。

[0900] 26.实施方案1或3-25中任一个使用的组合，或实施方案2-25中任一个的方法，其中所述血液癌是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

[0901] 27.实施方案1或3-25中任一个使用的组合，或实施方案2-25中任一个的方法，其中所述血液癌为急性髓系白血病(AML)。

[0902] 28.实施方案1或3-25中任一个使用的组合，或实施方案2-25中任一个的方法，其中所述血液癌为骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0903] 29.包含TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合，其用于治疗个体的急性髓系白血病(AML)。

[0904] 30.包含TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合，其用于治疗个体的骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0905] 31.治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法，其包括向个体施用TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合。

[0906] 32.治疗个体骨髓增生异常综合征(MDS)的方法，包括向个体施用TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合。

[0907] 33.实施方案29或30使用的组合，或实施方案31或32的方法，其中所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子(例如，本文所述的抗TIM-3抗体分子)。

[0908] 34.实施方案29-30或33使用的组合，或实施方案31-33的方法，其中所述TIM-3抑制剂包含MBG453。

[0909] 35.实施方案29-30或33-34中任一个使用的组合，或实施方案31-34中任一个的方法，其中所述TIM-3抑制剂以约700mg至约900mg的剂量施用。

[0910] 36.实施方案29-30或33-35中任一个使用的组合，或实施方案31-35中任一个的方法，其中所述TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。

[0911] 37.实施方案29-30或33-36中任一个使用的组合,或实施方案31-36中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天施用。

[0912] 38.实施方案29-30或33-37中任一个使用的组合,或实施方案31-37中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。

[0913] 39.实施方案29-30或33-38中任一个使用的组合,或实施方案31-38中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用。

[0914] 40.实施方案29-30或33-39中任一个使用的组合,或实施方案31-39中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂在约15分钟至约45分钟的时段内经静脉施用。

[0915] 41.实施方案29-30或33-40中任一个使用的组合,或实施方案31-40中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时段内经静脉施用。

[0916] 42.实施方案29-30或33-41中任一个使用的组合,或实施方案31-41中任一个的方法,其中Bcl-2抑制剂包含维奈托克(ABT-199)、navitoclax(ABT-263)、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)、PNT2258或奥利默森(G3139)。

[0917] 43.实施方案29-30或33-42中任一个使用的组合,或实施方案31-42中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂包含维奈托克。

[0918] 44.实施方案29-30或33-43中任一个使用的组合,或实施方案31-43中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂以约50mg至约500mg的剂量施用。

[0919] 45.实施方案29-30或33-44中任一个使用的组合,或实施方案31-44中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。

[0920] 46.实施方案29-30或33-45中任一个使用的组合,或实施方案31-45中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂以约400mg的剂量施用。

[0921] 47.实施方案29-30或33-46中任一个使用的组合,或实施方案31-46中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂每天施用一次。

[0922] 48.实施方案29-30或33-47中任一个使用的组合,或实施方案31-47中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂经口施用。

[0923] 49.实施方案29-30或33-48中任一个使用的组合,或实施方案31-48中任一个的方法,其中所述组合进一步包含低甲基化药物。

[0924] 50.实施方案49使用的组合,或实施方案49的方法,其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。

[0925] 51.实施方案49或50使用的组合,或实施方案49或50的方法,其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。

[0926] 52.实施方案49-51中任一个使用的组合,或实施方案49-51中任一个的方法,其中所述低甲基化药物以约50mg/m^2至约100mg/m^2的剂量施用。

[0927] 53.实施方案49-52中任一个使用的组合,或实施方案49-52中任一个的方法,其中所述低甲基化药物以约75mg/m^2的剂量施用。

[0928] 54.实施方案49-53中任一个使用的组合,或实施方案49-53中任一个的方法,其中每天施用一次低甲基化药物。

[0929] 55.实施方案49-54中任一个使用的组合,或实施方案49-54中任一个的方法,其中所述低甲基化药物连续施用5-7天。

[0930] 56.实施方案49-55中任一个使用的组合,或实施方案49-55中任一个的方法,其中所述低甲基化药物按以下方式施用:(a)在28天周期的第1-7天连续七天,(b)在28天周期的第1-5天连续五天,休息两天,第8-9天连续两天,或(c)在28天周期的第1-6天连续六天,休息一天,任选第8天施用一次。

[0931] 57.实施方案49-56中任一个使用的组合,或实施方案49-56中任一个的方法,其中所述低甲基化药物经皮下或静脉施用。

[0932] 58.包含TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合,其用于治疗个体的血液癌,其中所述Bcl-2抑制剂是navitoclax(ABT-263)和奥利默森以外的药物。

[0933] 59.个体中血液癌的治疗方法,包括向个体施用TIM-3抑制剂和Bcl-2抑制剂的组合,其中所述Bcl-2抑制剂是navitoclax(ABT-263)和奥利默森钠以外的药物。

[0934] 60.实施方案58使用的组合,或实施方案59的方法,其中所述TIM-3抑制剂包含抗TIM-3抗体分子(例如,本文所述的抗TIM-3抗体分子)。

[0935] 61.实施方案58或60使用的组合,或实施方案59或60的方法,其中所述TIM-3抑制剂包含MBG453。

[0936] 62.实施方案58或60-61中任一个使用的组合,或实施方案59-61中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂以约700mg至约900mg的剂量施用。

[0937] 63.实施方案58或60-62中任一个使用的组合,或实施方案59-62中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂以约800mg的剂量施用。

[0938] 64.实施方案58或60-63中任一个使用的组合,或实施方案59-63中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂在28天周期的第8天施用。

[0939] 65.实施方案58或60-64中任一个使用的组合,或实施方案59-64中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂每四周施用一次。

[0940] 66.实施方案58或60-65中任一个使用的组合,或实施方案59-65中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂经静脉施用。

[0941] 67.实施方案58或60-66中任一个使用的组合,或实施方案59-66中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂在约15分钟至约45分钟的时段内经静脉施用。

[0942] 68.实施方案58或60-67中任一个使用的组合,或实施方案59-67中任一个的方法,其中所述TIM-3抑制剂在约30分钟的时段内经静脉施用。

[0943] 69.实施方案58或60-68中任一个使用的组合,或实施方案59-68中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂为维奈托克(ABT-199)、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、甲磺酸奥巴托拉克(GX15-070MS)或PNT2258。

[0944] 70.实施方案58或60-69中任一个使用的组合,或实施方案59-69中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂为维奈托克。

[0945] 71.实施方案58或60-70中任一个使用的组合,或实施方案59-70中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂以约50mg至约500mg的剂量施用。

[0946] 72.实施方案58或60-71中任一个使用的组合,或实施方案59-71中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。

[0947] 73.实施方案58或60-72中任一个使用的组合,或实施方案59-72中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂以约400mg的剂量施用。

[0948] 74.实施方案58或60-73中任一个使用的组合,或实施方案59-73中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂每天施用一次。

[0949] 75.实施方案58或60-74中任一个使用的组合,或实施方案59-74中任一个的方法,其中所述Bcl-2抑制剂经口施用。

[0950] 76.实施方案58或60-75中任一个使用的组合,或实施方案59-75中任一个的方法,其中所述组合进一步包含低甲基化药物。

[0951] 77.实施方案76使用的组合,或实施方案76的方法,其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷、地西他滨、CC-486或ASTX727。

[0952] 78.实施方案76或77使用的组合,或实施方案76或77的方法,其中所述低甲基化药物包含阿扎胞苷。

[0953] 79.实施方案76-78中任一个使用的组合,或实施方案76-78中任一个的方法,其中所述低甲基化药物以约50mg/m^2至约100mg/m^2的剂量施用。

[0954] 80.实施方案76-79中任一个使用的组合,或实施方案76-79中任一个的方法,其中所述低甲基化药物以约75mg/m^2的剂量施用。

[0955] 81.实施方案76-80中任一个使用的组合,或实施方案76-80中任一个的方法,其中所述低甲基化药物每天施用一次。

[0956] 82.实施方案76-81中任一个使用的组合,或实施方案76-81中任一个的方法,其中所述低甲基化药物连续施用5-7天。

[0957] 83.实施方案76-82中任一个使用的组合,或实施方案76-81中任一个的方法,其中所述低甲基化药物以下面的方式施用:(a)在28天周期的第1-7天连续七天,(b)在28天周期的第1-5天连续五天,休息两天,第8-9天连续两天,或(c)在28天周期的第1-6天连续六天,休息一天,然后任选在第8天施用一次。

[0958] 84.实施方案76-83中任一个使用的组合,或实施方案76-83中任一个的方法,其中所述低甲基化药物经皮下或静脉施用。

[0959] 85.实施方案58或60-84中任一个使用的组合,或实施方案59-84中任一个的方法,其中所述血液癌是白血病。

[0960] 86.实施方案58或60-85中任一个使用的组合,或实施方案59-85中任一个的方法,其中所述血液癌为急性髓系白血病(AML)。

[0961] 87.实施方案58或60-85中任一个使用的组合,或实施方案59-85中任一个的方法,其中所述血液癌是骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0962] 88.实施方案87使用的组合或方法,其中所述MDS为极低风险MDS、低风险MDS、中度风险MDS、高风险MDS或极高风险MDS。

[0963] 89.包含MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合,其用于治疗个体的急性髓系白血病(AML)。

[0964] 90.包含MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合,其用于治疗个体的骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0965] 91.治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法,包括向个体施用MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合。

[0966] 92.治疗个体骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,包括向个体施用MBG453、维奈托

克和阿扎胞苷的组合。

[0967] 93.实施方案89或90的组合，或实施方案91或92的方法，其中MBG453以约700mg至约900mg的剂量施用。

[0968] 94.实施方案89-90或93的组合，或实施方案91-93的方法，其中MBG453以约800mg的剂量施用。

[0969] 95.实施方案89-90或93-94中任一个使用的组合，或实施方案91-94中任一个的方法，其中MBG453每四周施用一次。

[0970] 96.实施方案89-90或93-95中任一个使用的组合，或实施方案91-95中任一个的方法，其中MBG453在28天周期的第8天施用。

[0971] 97.实施方案89-90或93-96中任一个使用的组合，或实施方案91-96中任一个的方法，其中MBG453每四周施用一次。

[0972] 98.实施方案89-90或93-97中任一个使用的组合，或实施方案91-97中任一个的方法，其中MBG453经静脉施用。

[0973] 99.实施方案89-90或93-98中任一个使用的组合，或实施方案91-98中任一个的方法，其中MBG453在约15分钟至约45分钟的时段内经静脉施用。

[0974] 100.实施方案89-90或93-99中任一个使用的组合，或实施方案91-99中任一个的方法，其中MBG453在约30分钟的时段内经静脉施用。

[0975] 101.实施方案89-90或93-100中任一个使用的组合，或实施方案91-100中任一个的方法，其中维奈托克以约50mg至约500mg的剂量施用。

[0976] 102.实施方案89-90或93-101中任一个使用的组合，或实施方案91-101中任一个的方法，其中维奈托克以约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的剂量施用。

[0977] 103.实施方案89-90或93-102中任一个使用的组合，或实施方案91-102中任一个的方法，其中维奈托克以约400mg的剂量施用。

[0978] 104.实施方案89-90或93-103中任一个使用的组合，或实施方案91-103中任一个的方法，其中维奈托克每天施用一次。

[0979] 105.实施方案89-90或93-104中任一个使用的组合，或实施方案91-104中任一个的方法，其中维奈托克经口施用。

[0980] 106.实施方案89-90或93-105中任一个使用的组合，或实施方案91-105中任一个的方法，其中阿扎胞苷以约50mg/m^2至约100mg/m^2的剂量施用。

[0981] 107.实施方案89-90或93-106中任一个使用的组合，或实施方案91-106中任一个的方法，其中阿扎胞苷以约75mg/m^2的剂量施用。

[0982] 108.实施方案89-90或93-107中任一个使用的组合，或实施方案91-107中任一个的方法，其中阿扎胞苷每天施用一次。

[0983] 109.实施方案89-90或93-108中任一个使用的组合，或实施方案91-108中任一个的方法，其中阿扎胞苷连续施用5-7天。

[0984] 110.实施方案89-90或93-109中任一个使用的组合，或实施方案91-109中任一个的方法，其中阿扎胞苷以如下方式施用：(a)在28天周期的第1-7天连续施用七天，(b)在28天周期的第1-5天连续施用五天，休息两天，然后在第8-9天连续施用两天，或(c)在28天周期的第1-6天连续施用六天，休息一天，然后任选在第8天施用一次。

[0985] 111.实施方案89-90或93-110中任一个使用的组合，或实施方案91-110中任一个的方法，其中阿扎胞苷经皮下或静脉施用。

[0986] 112.实施方案1、3-30、33-58、60-90或93-111中任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-111中任一个的方法，其中个体不适合化疗。

[0987] 113.实施方案1、3-30、33-58、60-90或93-112中任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-112中任一个的方法，其中个体不适合进行强化诱导化疗。

[0988] 114.治疗个体急性髓系白血病(AML)的方法，其包括向个体施用MBG453、维奈托克和阿扎胞苷的组合，其中：

[0989] a)在28天给药周期的第8天，每四周施用一次约800mg剂量的MBG453；

[0990] b)维奈托克的施用剂量约为每天400mg；和

[0991] c)阿扎胞苷每天施用剂量约75mg/m^2，以下面的方式施用：(i)28天给药周期的第1-7天连续七天，(ii)28天给药周期的第1-5天连续五天，休息两天，然后第8-9天连续两天，或(iii)28天给药周期的第1-6天连续六天，休息一天，然后在第8天任选地施用一次。

[0992] 115.实施方案1、3-30、33-58、60-90或93-113的任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-114任一个的方法，其中所述组合进一步包括施用Bcl-2抑制剂、CD47抑制剂、CD70抑制剂、NEDD8抑制剂、CDK9抑制剂、FLT3抑制剂、KIT抑制剂或p53激活剂，或其任意组合，例如，CD47抑制剂、CD70抑制剂、NEDD8抑制剂、CDK9抑制剂、FLT3抑制剂、KIT抑制剂或p53激活剂，全部如本文所述、按照本文所述的方法。

[0993] 116.实施方案1、3-30、33-58、60-90、93-113或115中任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-115中任一个的方法，其中所述组合在个体中导致小于1％、0.5％、0.2％、0.1％、0.05％、0.02％或0.01％的可测量残余疾病(MRD)水平。

[0994] 117.实施方案1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-116中任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-116中任一个的方法，其中所述组合导致个体的MRD水平比参考MRD水平、例如个体在接受组合前的MRD水平低至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200、500或1000倍。

[0995] 118.实施方案1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-117中任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-117中任一个的方法，其中所述个体在接受所述组合后具有或被鉴定为具有小于1％、0.5％、0.2％、0.1％、0.05％、0.02％或0.01％的MRD水平。

[0996] 119.实施方案1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-118中任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-118中任一个的方法，其中，与参考MRD水平、例如接受组合前的MRD水平相比，个体具有或被鉴定为具有至少低1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50或100、200、500或1000倍的MRD水平。

[0997] 120.实施方案1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-119中任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-119中任一个的方法，还包括测定所述个体样品中的MRD水平。

[0998] 121.实施方案1、3-30、33-58、60-90、93-113或115-120中任一个使用的组合，或实施方案2-28、31-57、59-88或91-120中任一个的方法，还包括确定所述个体的缓解持续时间。

[0999] 通过引用并入

[1000] 本文提及的所有出版物、专利和注册号在此通过引用整体并入，就好像每个单独的出版物或专利被明确和单独地指示通过引用并入一样。

[1001] 等价物

[1002] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案，但上述说明书是说明性的而非限制性的。本发明的许多变体将在审阅本说明书和以下权利要求后对本领域技术人员变得显而易见。本发明的全部范围应通过参考权利要求书及其等效物的全部范围、以及说明书及其变体来确定。

序列表

<110> 诺华股份有限公司

<120> 具有维奈托克和 TIM-3 抑制剂的组合疗法

<130> C2160-7024WO

<140>
<141>

<150> 63/090,235
<151> 2020-10-11

<150> 62/978,261
<151> 2020-02-18

<150> 62/923,921
<151> 2019-10-21

<160> 833

[0001]

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<400> 1
000

<210> 2

<400> 2
000

<210> 3

<400> 3
000

<210> 4

<400> 4
000

<210> 5

<400> 5
000

<210> 6

<400> 6
000

<210> 7

<400> 7
000

[0002]

<210> 8

<400> 8
000

<210> 9

<400> 9
000

<210> 10

<400> 10
000

<210> 11

<400> 11
000

<210> 12

<400> 12
000

<210> 13

<400> 13
000

<210> 14

<400> 14
000

<210> 15

[0003]

<400> 15
000

<210> 16

<400> 16
000

<210> 17

<400> 17
000

<210> 18

<400> 18
000

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20

<400> 20
000

<210> 21

<400> 21
000

<210> 22

<400> 22
000

[0004]

<210> 23

<400> 23
000

<210> 24

<400> 24
000

<210> 25

<400> 25
000

<210> 26

<400> 26
000

<210> 27

<400> 27
000

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

[0005]

<210> 30

<400> 30
000

<210> 31

<400> 31
000

<210> 32

<400> 32
000

<210> 33

<400> 33
000

<210> 34

<400> 34
000

<210> 35

<400> 35
000

<210> 36

<400> 36
000

<210> 37

[0006]

<400> 37
000

<210> 38

<400> 38
000

<210> 39

<400> 39
000

<210> 40

<400> 40
000

<210> 41

<400> 41
000

<210> 42

<400> 42
000

<210> 43

<400> 43
000

<210> 44

<400> 44
[0007] 000

<210> 45

<400> 45
000

<210> 46

<400> 46
000

<210> 47

<400> 47
000

<210> 48

<400> 48
000

<210> 49

<400> 49
000

<210> 50

<400> 50
000

<210> 51

<400> 51
000

[0008]

<210> 52

<400> 52
000

<210> 53

<400> 53
000

<210> 54

<400> 54
000

<210> 55

<400> 55
000

<210> 56

<400> 56
000

<210> 57

<400> 57
000

<210> 58

<400> 58
000

<210> 59

[0009]

<400> 59
000

<210> 60

<400> 60
000

<210> 61

<400> 61
000

<210> 62

<400> 62
000

<210> 63

<400> 63
000

<210> 64

<400> 64
000

<210> 65

<400> 65
000

<210> 66

<400> 66
[0010] 000

<210> 67

<400> 67
000

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70

<400> 70
000

<210> 71

<400> 71
000

<210> 72

<400> 72
000

<210> 73

<400> 73
000

[0011]

<210> 74

<400> 74
000

<210> 75

<400> 75
000

<210> 76

<400> 76
000

<210> 77

<400> 77
000

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80

<400> 80
000

<210> 81

[0012]

<400> 81
000

<210> 82

<400> 82
000

<210> 83

<400> 83
000

<210> 84

<400> 84
000

<210> 85

<400> 85
000

<210> 86

<400> 86
000

<210> 87

<400> 87
000

<210> 88

<400> 88
[0013] 000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

[0014]

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101

<400> 101
000

<210> 102

<400> 102
000

<210> 103

[0015]

<400> 103
000

<210> 104

<400> 104
000

<210> 105

<400> 105
000

<210> 106

<400> 106
000

<210> 107

<400> 107
000

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

<210> 110

<400> 110
[0016] 000

<210> 111

<400> 111
000

<210> 112

<400> 112
000

<210> 113

<400> 113
000

<210> 114

<400> 114
000

<210> 115

<400> 115
000

<210> 116

<400> 116
000

<210> 117

<400> 117
000

[0017]

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

<400> 121
000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123

<400> 123
000

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125

[0018]

<400> 125
000

<210> 126

<400> 126
000

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130

<400> 130
000

<210> 131

<400> 131
000

<210> 132

<400> 132
[0019] 000

<210> 133

<400> 133
000

<210> 134

<400> 134
000

<210> 135

<400> 135
000

<210> 136

<400> 136
000

<210> 137

<400> 137
000

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

[0020]

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141

<400> 141
000

<210> 142

<400> 142
000

<210> 143

<400> 143
000

<210> 144

<400> 144
000

<210> 145

<400> 145
000

<210> 146

<400> 146
000

<210> 147

[0021]

<400> 147
000

<210> 148

<400> 148
000

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150

<400> 150
000

<210> 151

<400> 151
000

<210> 152

<400> 152
000

<210> 153

<400> 153
000

<210> 154

<400> 154
[0022] 000

<210> 155

<400> 155
000

<210> 156

<400> 156
000

<210> 157

<400> 157
000

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160

<400> 160
000

<210> 161

<400> 161
000

[0023]

<210> 162

<400> 162
000

<210> 163

<400> 163
000

<210> 164

<400> 164
000

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166

<400> 166
000

<210> 167

<400> 167
000

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

[0024]

<400> 169
000

<210> 170

<400> 170
000

<210> 171

<400> 171
000

<210> 172

<400> 172
000

<210> 173

<400> 173
000

<210> 174

<400> 174
000

<210> 175

<400> 175
000

<210> 176

<400> 176
[0025] 000

<210> 177

<400> 177
000

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180

<400> 180
000

<210> 181

<400> 181
000

<210> 182

<400> 182
000

<210> 183

<400> 183
000

[0026]

<210> 184

<400> 184
000

<210> 185

<400> 185
000

<210> 186

<400> 186
000

<210> 187

<400> 187
000

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

[0027]

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
[0028] 000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201

<400> 201
000

<210> 202

<400> 202
000

<210> 203

<400> 203
000

<210> 204

<400> 204
000

<210> 205

<400> 205
000

[0029]

<210> 206

<400> 206
000

<210> 207

<400> 207
000

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210

<400> 210
000

<210> 211

<400> 211
000

<210> 212

<400> 212
000

<210> 213

[0030]

<400> 213
000

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

<400> 216
000

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220

<400> 220
[0031] 000

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<400> 223
000

<210> 224

<400> 224
000

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

[0032]

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

[0033]

<400> 235
000

<210> 236

<400> 236
000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
[0034] 000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

<210> 246

<400> 246
000

<210> 247

<400> 247
000

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

[0035]

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255

<400> 255
000

<210> 256

<400> 256
000

<210> 257

[0036]

<400> 257
000

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<400> 260
000

<210> 261

<400> 261
000

<210> 262

<400> 262
000

<210> 263

<400> 263
000

<210> 264

<400> 264
[0037] 000

<210> 265

<400> 265
000

<210> 266

<400> 266
000

<210> 267

<400> 267
000

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270

<400> 270
000

<210> 271

<400> 271
000

[0038]

<210> 272

<400> 272
000

<210> 273

<400> 273
000

<210> 274

<400> 274
000

<210> 275

<400> 275
000

<210> 276

<400> 276
000

<210> 277

<400> 277
000

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

[0039]

<400> 279
000

<210> 280

<400> 280
000

<210> 281

<400> 281
000

<210> 282

<400> 282
000

<210> 283

<400> 283
000

<210> 284

<400> 284
000

<210> 285

<400> 285
000

<210> 286

<400> 286
[0040] 000

<210> 287

<400> 287
000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292

<400> 292
000

<210> 293

<400> 293
000

[0041]

<210> 294

<400> 294
000

<210> 295

<400> 295
000

<210> 296

<400> 296
000

<210> 297

<400> 297
000

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<400> 300
000

<210> 301

[0042]

<400> 301
000

<210> 302

<400> 302
000

<210> 303

<400> 303
000

<210> 304

<400> 304
000

<210> 305

<400> 305
000

<210> 306

<400> 306
000

<210> 307

<400> 307
000

<210> 308

<400> 308
[0043] 000

<210> 309

<400> 309
000

<210> 310

<400> 310
000

<210> 311

<400> 311
000

<210> 312

<400> 312
000

<210> 313

<400> 313
000

<210> 314

<400> 314
000

<210> 315

<400> 315
000

[0044]
<210> 316

<400> 316
000

<210> 317

<400> 317
000

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320

<400> 320
000

<210> 321

<400> 321
000

<210> 322

<400> 322
000

<210> 323

[0045]

<400> 323
000

<210> 324

<400> 324
000

<210> 325

<400> 325
000

<210> 326

<400> 326
000

<210> 327

<400> 327
000

<210> 328

<400> 328
000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330

<400> 330
[0046] 000

<210> 331

<400> 331
000

<210> 332

<400> 332
000

<210> 333

<400> 333
000

<210> 334

<400> 334
000

<210> 335

<400> 335
000

<210> 336

<400> 336
000

<210> 337

<400> 337
000

[0047]

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343

<400> 343
000

<210> 344

<400> 344
000

<210> 345

[0048]

<400> 345
000

<210> 346

<400> 346
000

<210> 347

<400> 347
000

<210> 348

<400> 348
000

<210> 349

<400> 349
000

<210> 350

<400> 350
000

<210> 351

<400> 351
000

<210> 352

<400> 352
[0049] 000

<210> 353

<400> 353
000

<210> 354

<400> 354
000

<210> 355

<400> 355
000

<210> 356

<400> 356
000

<210> 357

<400> 357
000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359

<400> 359
000

[0050]

<210> 360

<400> 360
000

<210> 361

<400> 361
000

<210> 362

<400> 362
000

<210> 363

<400> 363
000

<210> 364

<400> 364
000

<210> 365

<400> 365
000

<210> 366

<400> 366
000

<210> 367

[0051]

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
[0052] 000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380
000

<210> 381

<400> 381
000

[0053]

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384

<400> 384
000

<210> 385

<400> 385
000

<210> 386

<400> 386
000

<210> 387

<400> 387
000

<210> 388

<400> 388
000

<210> 389

[0054]

<400> 389
000

<210> 390

<400> 390
000

<210> 391

<400> 391
000

<210> 392

<400> 392
000

<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
[0055] 000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400

<400> 400
000

<210> 401

<400> 401
000

<210> 402

<400> 402
000

<210> 403

<400> 403
000

[0056]

<210> 404

<400> 404
000

<210> 405

<400> 405
000

<210> 406

<400> 406
000

<210> 407

<400> 407
000

<210> 408

<400> 408
000

<210> 409

<400> 409
000

<210> 410

<400> 410
000

<210> 411

[0057]

<400> 411
000

<210> 412

<400> 412
000

<210> 413

<400> 413
000

<210> 414

<400> 414
000

<210> 415

<400> 415
000

<210> 416

<400> 416
000

<210> 417

<400> 417
000

<210> 418

<400> 418
[0058] 000

<210> 419

<400> 419
000

<210> 420

<400> 420
000

<210> 421

<400> 421
000

<210> 422

<400> 422
000

<210> 423

<400> 423
000

<210> 424

<400> 424
000

<210> 425

<400> 425
000

[0059]

<210> 426

<400> 426
000

<210> 427

<400> 427
000

<210> 428

<400> 428
000

<210> 429

<400> 429
000

<210> 430

<400> 430
000

<210> 431

<400> 431
000

<210> 432

<400> 432
000

<210> 433

[0060]

<400> 433
000

<210> 434

<400> 434
000

<210> 435

<400> 435
000

<210> 436

<400> 436
000

<210> 437

<400> 437
000

<210> 438

<400> 438
000

<210> 439

<400> 439
000

<210> 440

<400> 440
[0061] 000

<210> 441

<400> 441
000

<210> 442

<400> 442
000

<210> 443

<400> 443
000

<210> 444

<400> 444
000

<210> 445

<400> 445
000

<210> 446

<400> 446
000

<210> 447

<400> 447
000

[0062]

<210> 448

<400> 448
000

<210> 449

<400> 449
000

<210> 450

<400> 450
000

<210> 451

<400> 451
000

<210> 452

<400> 452
000

<210> 453

<400> 453
000

<210> 454

<400> 454
000

<210> 455

[0063]

<400> 455
000

<210> 456

<400> 456
000

<210> 457

<400> 457
000

<210> 458

<400> 458
000

<210> 459

<400> 459
000

<210> 460

<400> 460
000

<210> 461

<400> 461
000

<210> 462

<400> 462
[0064] 000

<210> 463

<400> 463
000

<210> 464

<400> 464
000

<210> 465

<400> 465
000

<210> 466

<400> 466
000

<210> 467

<400> 467
000

<210> 468

<400> 468
000

<210> 469

<400> 469
000

[0065]

<210> 470

<400> 470
000

<210> 471

<400> 471
000

<210> 472

<400> 472
000

<210> 473

<400> 473
000

<210> 474

<400> 474
000

<210> 475

<400> 475
000

<210> 476

<400> 476
000

<210> 477

[0066]

<400> 477
000

<210> 478

<400> 478
000

<210> 479

<400> 479
000

<210> 480

<400> 480
000

<210> 481

<400> 481
000

<210> 482

<400> 482
000

<210> 483

<400> 483
000

<210> 484

<400> 484
[0067] 000

<210> 485

<400> 485
000

<210> 486

<400> 486
000

<210> 487

<400> 487
000

<210> 488

<400> 488
000

<210> 489

<400> 489
000

<210> 490

<400> 490
000

<210> 491

<400> 491
000

[0068]

<210> 492

<400> 492
000

<210> 493

<400> 493
000

<210> 494

<400> 494
000

<210> 495

<400> 495
000

<210> 496

<400> 496
000

<210> 497

<400> 497
000

<210> 498

<400> 498
000

<210> 499

[0069]

<400> 499
000

<210> 500

<400> 500
000

<210> 501

<400> 501
000

<210> 502

<400> 502
000

<210> 503

<400> 503
000

<210> 504

<400> 504
000

<210> 505

<400> 505
000

<210> 506

<400> 506
[0070] 000

<210> 507

<400> 507
000

<210> 508

<400> 508
000

<210> 509

<400> 509
000

<210> 510

<400> 510
000

<210> 511

<400> 511
000

<210> 512

<400> 512
000

<210> 513

<400> 513
000

[0071]

<210> 514

<400> 514
000

<210> 515

<400> 515
000

<210> 516

<400> 516
000

<210> 517

<400> 517
000

<210> 518

<400> 518
000

<210> 519

<400> 519
000

<210> 520

<400> 520
000

<210> 521

[0072]

<400> 521
000

<210> 522

<400> 522
000

<210> 523

<400> 523
000

<210> 524

<400> 524
000

<210> 525

<400> 525
000

<210> 526

<400> 526
000

<210> 527

<400> 527
000

<210> 528

<400> 528
[0073] 000

<210> 529

<400> 529
000

<210> 530

<400> 530
000

<210> 531

<400> 531
000

<210> 532

<400> 532
000

<210> 533

<400> 533
000

<210> 534

<400> 534
000

<210> 535

<400> 535
000

[0074]

<210> 536

<400> 536
000

<210> 537

<400> 537
000

<210> 538

<400> 538
000

<210> 539

<400> 539
000

<210> 540

<400> 540
000

<210> 541

<400> 541
000

<210> 542

<400> 542
000

<210> 543

[0075]

<400> 543
000

<210> 544

<400> 544
000

<210> 545

<400> 545
000

<210> 546

<400> 546
000

<210> 547

<400> 547
000

<210> 548

<400> 548
000

<210> 549

<400> 549
000

<210> 550

<400> 550
[0076] 000

<210> 551

<400> 551
000

<210> 552

<400> 552
000

<210> 553

<400> 553
000

<210> 554

<400> 554
000

<210> 555

<400> 555
000

<210> 556

<400> 556
000

<210> 557

<400> 557
000

[0077]

<210> 558

<400> 558
000

<210> 559

<400> 559
000

<210> 560

<400> 560
000

<210> 561

<400> 561
000

<210> 562

<400> 562
000

<210> 563

<400> 563
000

<210> 564

<400> 564
000

<210> 565

[0078]

<400> 565
000

<210> 566

<400> 566
000

<210> 567

<400> 567
000

<210> 568

<400> 568
000

<210> 569

<400> 569
000

<210> 570

<400> 570
000

<210> 571

<400> 571
000

<210> 572

<400> 572
[0079] 000

<210> 573

<400> 573
000

<210> 574

<400> 574
000

<210> 575

<400> 575
000

<210> 576

<400> 576
000

<210> 577

<400> 577
000

<210> 578

<400> 578
000

<210> 579

<400> 579
000

[0080]

<210> 580

<400> 580
000

<210> 581

<400> 581
000

<210> 582

<400> 582
000

<210> 583

<400> 583
000

<210> 584

<400> 584
000

<210> 585

<400> 585
000

<210> 586

<400> 586
000

<210> 587

[0081]

<400> 587
000

<210> 588

<400> 588
000

<210> 589

<400> 589
000

<210> 590

<400> 590
000

<210> 591

<400> 591
000

<210> 592

<400> 592
000

<210> 593

<400> 593
000

<210> 594

<400> 594
[0082] 000

<210> 595

<400> 595
000

<210> 596

<400> 596
000

<210> 597

<400> 597
000

<210> 598

<400> 598
000

<210> 599

<400> 599
000

<210> 600

<400> 600
000

<210> 601

<400> 601
000

[0083]

<210> 602

<400> 602
000

<210> 603

<400> 603
000

<210> 604

<400> 604
000

<210> 605

<400> 605
000

<210> 606

<400> 606
000

<210> 607

<400> 607
000

<210> 608

<400> 608
000

<210> 609

[0084]

<400> 609
000

<210> 610

<400> 610
000

<210> 611

<400> 611
000

<210> 612

<400> 612
000

<210> 613

<400> 613
000

<210> 614

<400> 614
000

<210> 615

<400> 615
000

<210> 616

<400> 616
[0085] 000

<210> 617

<400> 617
000

<210> 618

<400> 618
000

<210> 619

<400> 619
000

<210> 620

<400> 620
000

<210> 621

<400> 621
000

<210> 622

<400> 622
000

<210> 623

<400> 623
000

[0086]

<210> 624

<400> 624
000

<210> 625

<400> 625
000

<210> 626

<400> 626
000

<210> 627

<400> 627
000

<210> 628

<400> 628
000

<210> 629

<400> 629
000

<210> 630

<400> 630
000

<210> 631

[0087]

<400> 631
000

<210> 632

<400> 632
000

<210> 633

<400> 633
000

<210> 634

<400> 634
000

<210> 635

<400> 635
000

<210> 636

<400> 636
000

<210> 637

<400> 637
000

<210> 638

<400> 638
[0088] 000

<210> 639

<400> 639
000

<210> 640

<400> 640
000

<210> 641

<400> 641
000

<210> 642

<400> 642
000

<210> 643

<400> 643
000

<210> 644

<400> 644
000

<210> 645

<400> 645
000

[0089]

<210> 646

<400> 646
000

<210> 647

<400> 647
000

<210> 648

<400> 648
000

<210> 649

<400> 649
000

<210> 650

<400> 650
000

<210> 651

<400> 651
000

<210> 652

<400> 652
000

<210> 653

[0090]

<400> 653
000

<210> 654

<400> 654
000

<210> 655

<400> 655
000

<210> 656

<400> 656
000

<210> 657

<400> 657
000

<210> 658

<400> 658
000

<210> 659

<400> 659
000

<210> 660

<400> 660
[0091] 000

<210> 661

<400> 661
000

<210> 662

<400> 662
000

<210> 663

<400> 663
000

<210> 664

<400> 664
000

<210> 665

<400> 665
000

<210> 666

<400> 666
000

<210> 667

<400> 667
000

[0092]

<210> 668

<400> 668
000

<210> 669

<400> 669
000

<210> 670

<400> 670
000

<210> 671

<400> 671
000

<210> 672

<400> 672
000

<210> 673

<400> 673
000

<210> 674

<400> 674
000

<210> 675

[0093]

<400> 675
000

<210> 676

<400> 676
000

<210> 677

<400> 677
000

<210> 678

<400> 678
000

<210> 679

<400> 679
000

<210> 680

<400> 680
000

<210> 681

<400> 681
000

<210> 682

<400> 682
[0094] 000

<210> 683

<400> 683
000

<210> 684

<400> 684
000

<210> 685

<400> 685
000

<210> 686

<400> 686
000

<210> 687

<400> 687
000

<210> 688

<400> 688
000

<210> 689

<400> 689
000

[0095]

<210> 690

<400> 690
000

<210> 691

<400> 691
000

<210> 692

<400> 692
000

<210> 693

<400> 693
000

<210> 694

<400> 694
000

<210> 695

<400> 695
000

<210> 696

<400> 696
000

<210> 697

[0096]

<400> 697
000

<210> 698

<400> 698
000

<210> 699

<400> 699
000

<210> 700

<400> 700
000

<210> 701

<400> 701
000

<210> 702

<400> 702
000

<210> 703

<400> 703
000

<210> 704

<400> 704
[0097] 000

<210> 705

<400> 705
000

<210> 706

<400> 706
000

<210> 707

<400> 707
000

<210> 708

<400> 708
000

<210> 709

<400> 709
000

<210> 710

<400> 710
000

<210> 711

<400> 711
000

[0098]

<210> 712

<400> 712
000

<210> 713

<400> 713
000

<210> 714

<400> 714
000

<210> 715

<400> 715
000

<210> 716

<400> 716
000

<210> 717

<400> 717
000

<210> 718

<400> 718
000

<210> 719

[0099]

<400> 719
000

<210> 720

<400> 720
000

<210> 721

<400> 721
000

<210> 722

<400> 722
000

<210> 723

<400> 723
000

<210> 724

<400> 724
000

<210> 725

<400> 725
000

<210> 726

<400> 726
[0100] 000

<210> 727

<400> 727
000

<210> 728

<400> 728
000

<210> 729

<400> 729
000

<210> 730

<400> 730
000

<210> 731

<400> 731
000

<210> 732

<400> 732
000

<210> 733

<400> 733
000

[0101]

<210> 734

<400> 734
000

<210> 735

<400> 735
000

<210> 736

<400> 736
000

<210> 737

<400> 737
000

<210> 738

<400> 738
000

<210> 739

<400> 739
000

<210> 740

<400> 740
000

<210> 741

[0102]

<400> 741
000

<210> 742

<400> 742
000

<210> 743

<400> 743
000

<210> 744

<400> 744
000

<210> 745

<400> 745
000

<210> 746

<400> 746
000

<210> 747

<400> 747
000

<210> 748

<400> 748
[0103] 000

<210> 749

<400> 749
000

<210> 750

<400> 750
000

<210> 751

<400> 751
000

<210> 752

<400> 752
000

<210> 753

<400> 753
000

<210> 754

<400> 754
000

<210> 755

<400> 755
000

[0104]

<210> 756

<400> 756
000

<210> 757

<400> 757
000

<210> 758

<400> 758
000

<210> 759

<400> 759
000

<210> 760

<400> 760
000

<210> 761

<400> 761
000

<210> 762

<400> 762
000

<210> 763

[0105]

<400> 763
000

<210> 764

<400> 764
000

<210> 765

<400> 765
000

<210> 766

<400> 766
000

<210> 767

<400> 767
000

<210> 768

<400> 768
000

<210> 769

<400> 769
000

<210> 770

<400> 770
[0106] 000

<210> 771

<400> 771
000

<210> 772

<400> 772
000

<210> 773

<400> 773
000

<210> 774

<400> 774
000

<210> 775

<400> 775
000

<210> 776

<400> 776
000

<210> 777

<400> 777
000

[0107]

<210> 778

<400> 778
000

<210> 779

<400> 779
000

<210> 780

<400> 780
000

<210> 781

<400> 781
000

<210> 782

<400> 782
000

<210> 783

<400> 783
000

<210> 784

<400> 784
000

<210> 785

[0108]

<400> 785
000

<210> 786

<400> 786
000

<210> 787

<400> 787
000

<210> 788

<400> 788
000

<210> 789

<400> 789
000

<210> 790

<400> 790
000

<210> 791

<400> 791
000

<210> 792

<400> 792
[0109] 000

<210> 793

<400> 793
000

<210> 794

<400> 794
000

<210> 795

<400> 795
000

<210> 796

<400> 796
000

<210> 797

<400> 797
000

<210> 798

<400> 798
000

<210> 799

<400> 799
000

[0110]

<210> 800

<400> 800
000

<210> 801
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 801
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 802
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 802
Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 803
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0111]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 803
Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr
1 5

<210> 804
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 804
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 805
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 805
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5

<210> 806
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0112] <223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 806
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 807
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

[0113] <400> 807
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtt 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagc 354

<210> 808
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 808

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

[0114] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

[0115]

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
[0116] 435 440

<210> 809
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 809
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtt 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

[0117]

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 810
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 810
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln
1 5 10 15

<210> 811
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 811
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5

[0118]

<210> 812
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 812
Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr
1 5

<210> 813
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 813
Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 814
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 814
Ala Ala Ser
1

<210> 815
<211> 6
[0119] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 815
Ser Arg Lys Asp Pro Ser
1 5

<210> 816
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 816

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
[0120] 85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 817
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 817
gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240

agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag 333

<210> 818
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 818

Ala	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		

[0121]

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Glu	Tyr	Tyr
			20					25					30		

Gly	Thr	Ser	Leu	Met	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro
		35					40					45			

Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Val	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
	50					55					60				

Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65					70					75					80

Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser	Arg
				85					90					95	

Lys	Asp	Pro	Ser	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
			100					105					110		

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[0122] 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 819
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 819
gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240

agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 820
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0123]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 820
Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 821
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 821
Tyr Pro Gly Gln Gly Asp
1 5

<210> 822
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 822
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0124] 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 823
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 823
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60

agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240

[0125]

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc caatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 824
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 824
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

```
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

[0126]

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205
```

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

[0127]

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 825
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

[0128] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 825
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60

agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc caatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

[0129] tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 826
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 826
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0130] 100 105 110

<210> 827
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 827
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag 333

<210> 828
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 828
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

[0131] Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[0132] 210 215

<210> 829
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 829
gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgggg ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 830
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0133] <223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 830

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser
			20					25					30		

Tyr	Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp
		35					40					45			

Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Asp	Ser
	50					55					60				

Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu
65					70					75					80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala

<210> 831
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

[0134]

<400> 831
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 832
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 832
Glu Val Gln Val Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Tyr Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser
20 25 30

[0135]

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Lys Lys Tyr Tyr Val Gly Pro Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120

<210> 833
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 833
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

[0136]

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Ile Glu Val
100 105 110

Lys

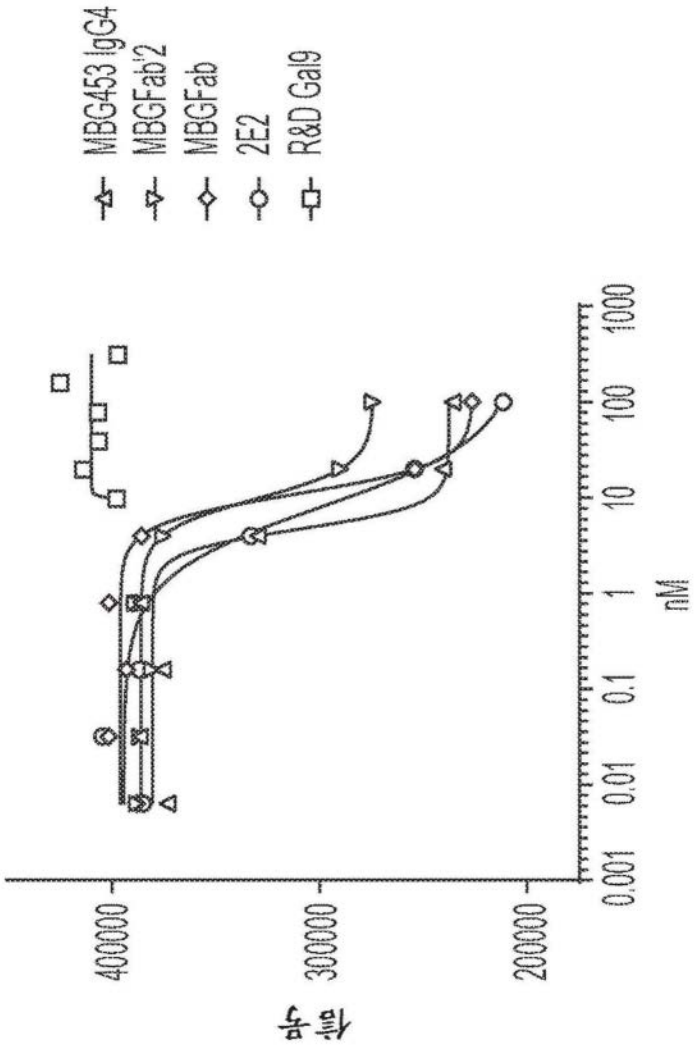

MBG453 IgG4
MBGFab'2
MBGFab
2E2
R&D Gal9
400000
300000
200000
信号
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
nM

图1

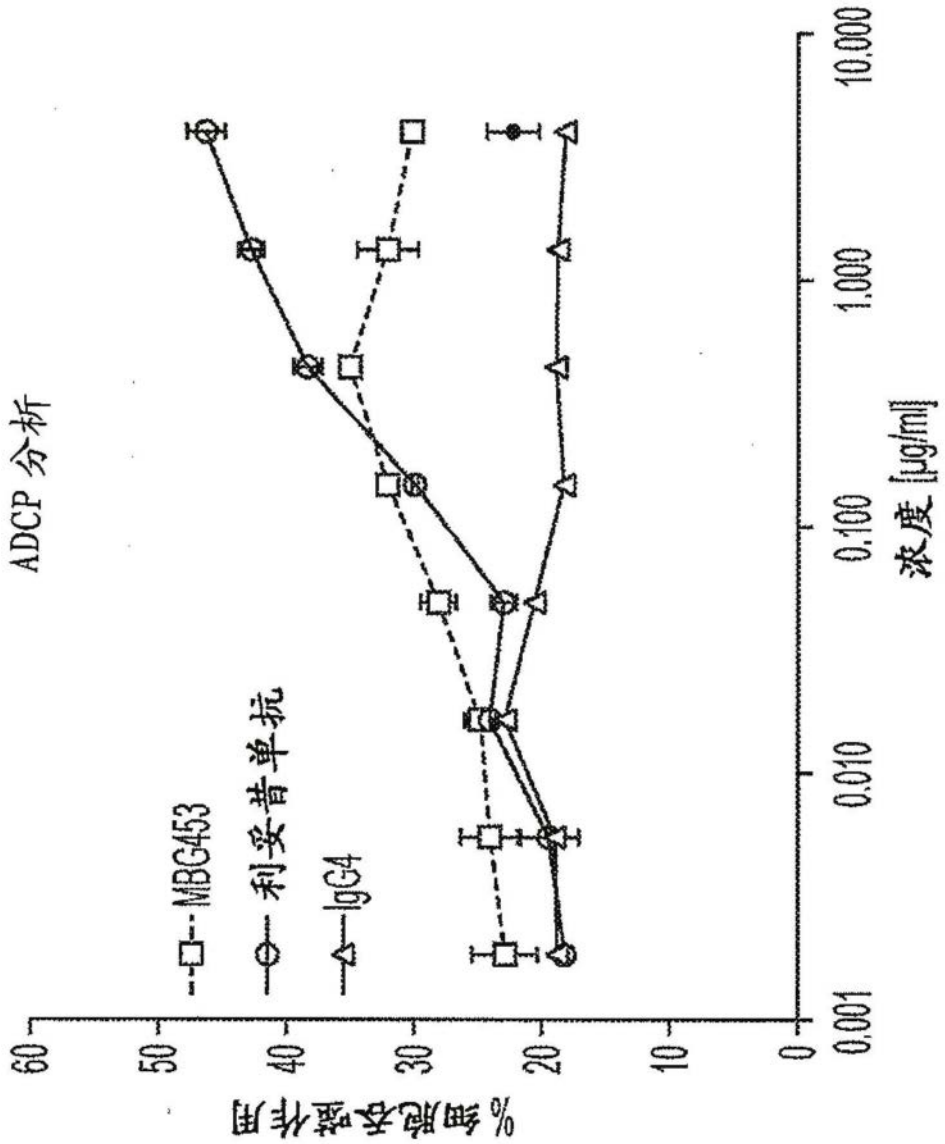

ADCP 分析
% 细胞吞噬作用
浓度 [μg/ml]
MBG453
利妥昔单抗
IgG4
0
10
20
30
40
50
60
0.001
0.010
0.100
1.000
10.000

图2

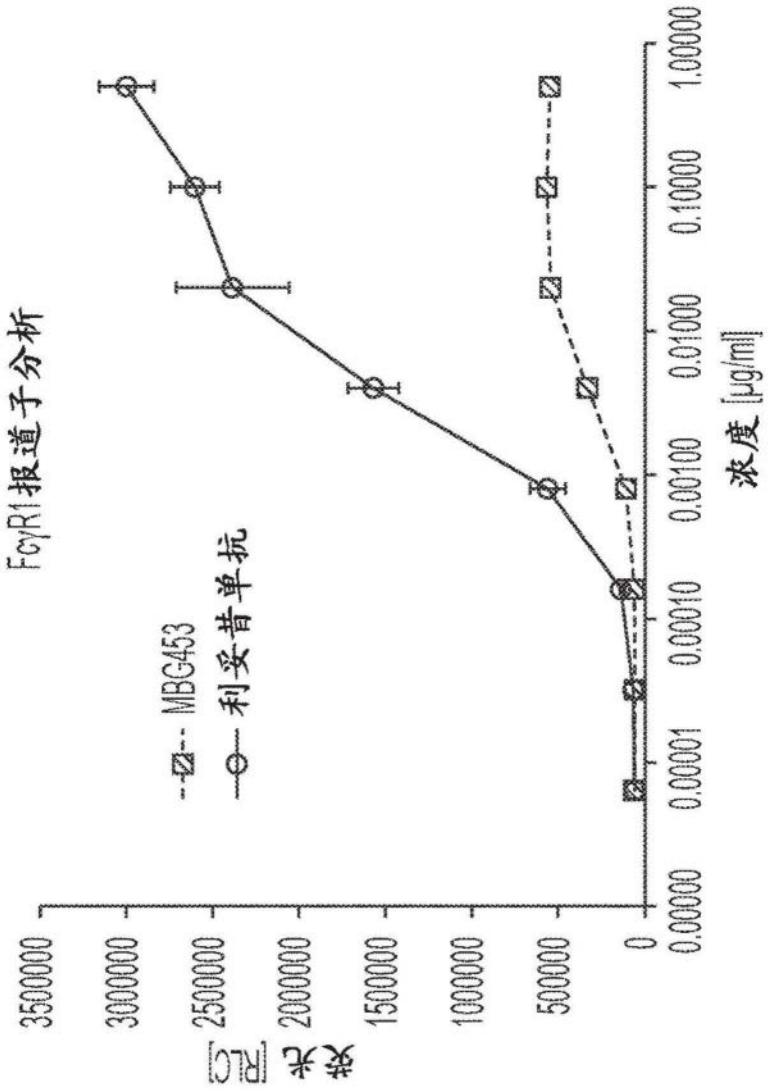

FcγR1报道子分析
MBG453
利妥昔单抗
RLU
浓度 [μg/ml]
3500000
3000000
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
0.00000
0.00001
0.00010
0.00100
0.01000
0.10000
1.00000

图3

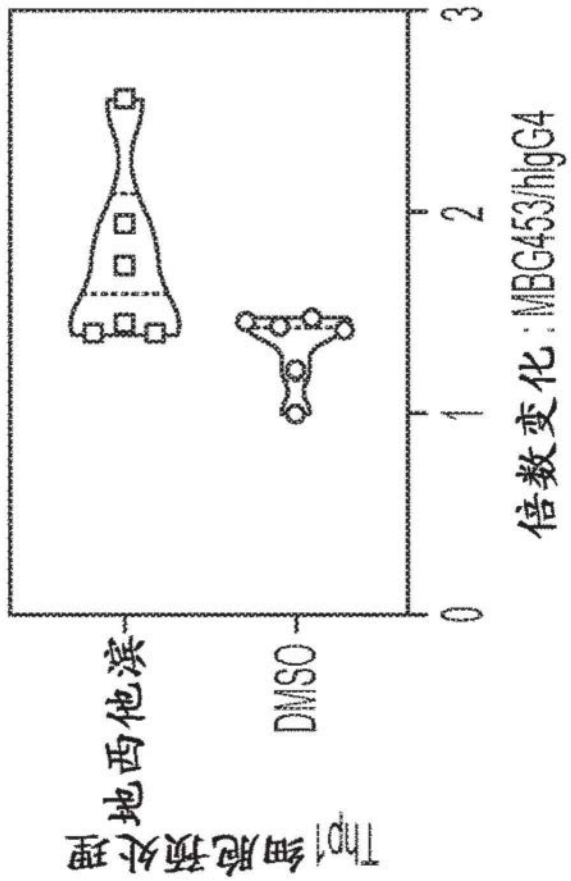


图4

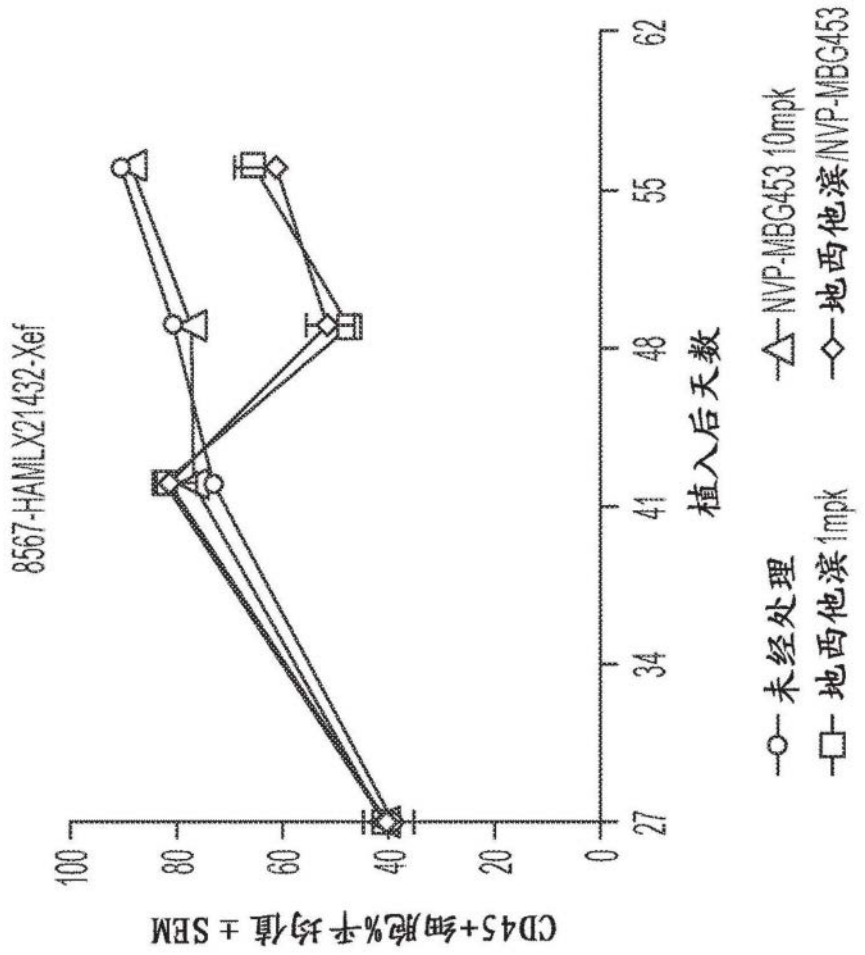

8567-HAMLX21432-Xef
CD45+细胞%平均值 ± SEM
100
80
60
40
20
0
27
34
41
48
55
62
植入后天数
未经处理
地西他滨1mpk
NVP-MBG453 10mpk
地西他滨/NVP-MBG453

图5

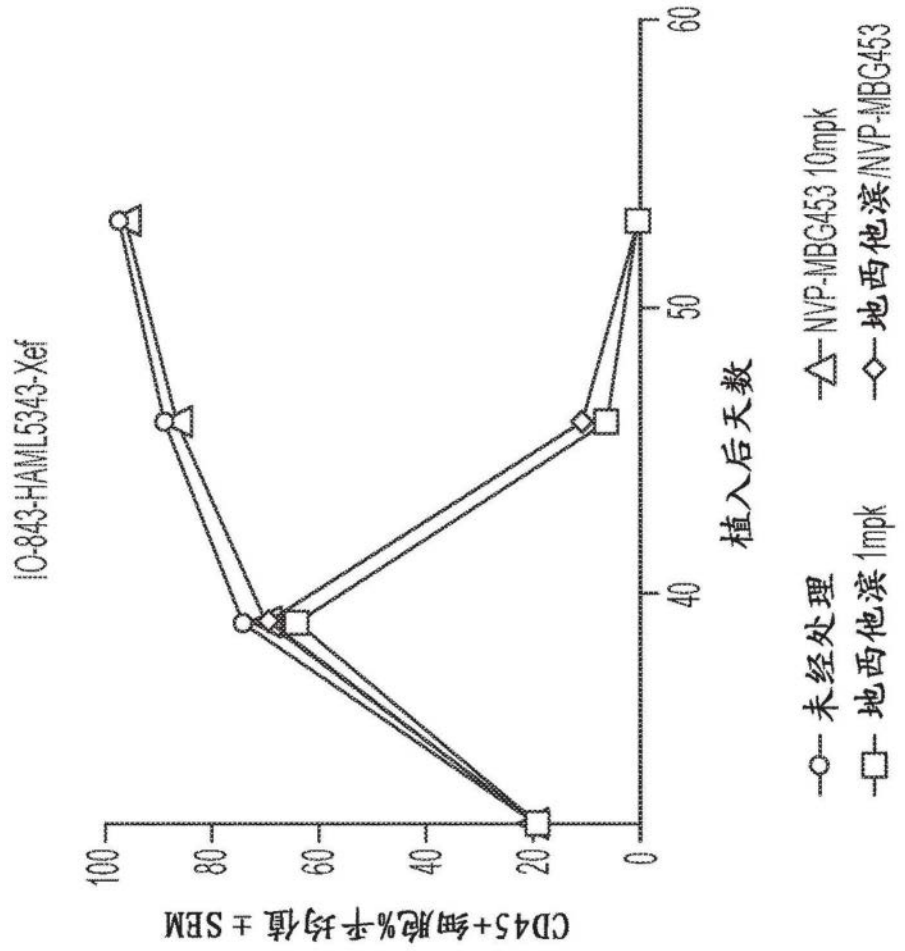

IO-843-HAML5343-Xef
CD45+细胞%平均值 ± SEM
100
80
60
40
20
0
0
40
50
60
植入后天数
未经处理
地西他滨 1mpk
NVP-MBG453 10mpk
地西他滨/NVP-MBG453

图6

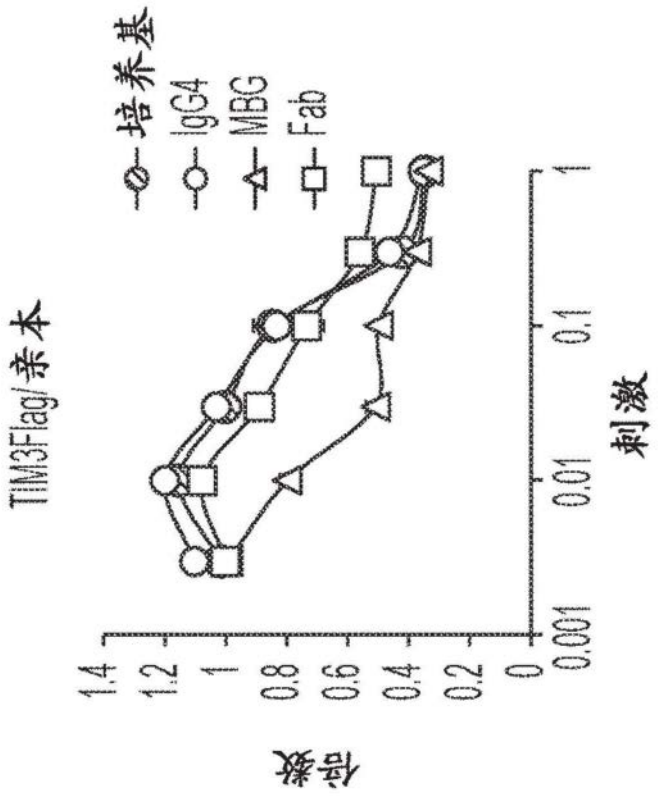

培养基
IgG4
MBG
Fab
TIM3Flag/亲本
倍数
刺激
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0.001
0.01
0.1
1

图7