(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118660715 A
(43)申请公布日 2024.09.17

(21)申请号 202380021043.5
(22)申请日 2023.02.10
(30)优先权数据
63/309,220 2022.02.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/062374 2023.02.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/154855 EN 2023.08.17
(71)申请人 合作伙伴治疗有限公司
地址 美国
(72)发明人 E·洛克 I·乔希 T·博伊德
(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所 11313
专利代理师 陈艳娟 王艳波
(51)Int.Cl.
A61K 38/19(2006.01)
C07K 14/535(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
C12N 9/48(2006.01)
G01N 33/53(2006.01)

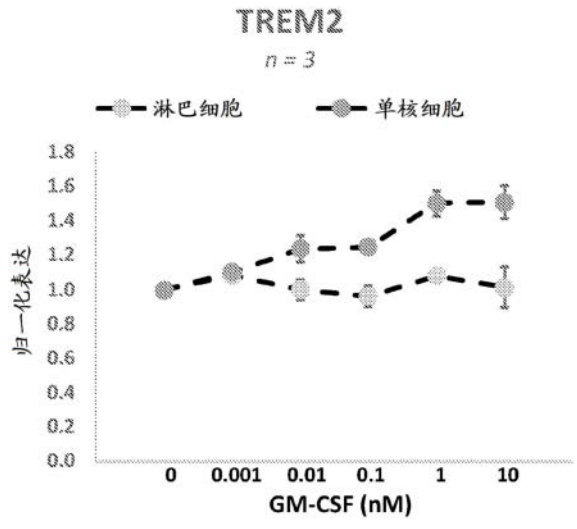
权利要求书6页 说明书17页
序列表（电子公布） 附图4页

(54)发明名称

用于神经退行性或神经系统疾病或病症的基于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的治疗

(57)摘要

本公开涉及用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗神经退行性或神经系统疾病或病症。



CN 118660715 A

1.一种选择患者以用有效量的针对神经退行性或神经系统疾病或病症的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)剂治疗的方法,所述方法包括:确定来自所述患者的样品中分化簇26(CD26)的存在、不存在或量,其中如果所述患者相对于治疗前和/或未患病状态表现出CD26的增加的表达和/或活性或高表达和/或活性,则所述患者适合于所述治疗。

2.一种选择患者以用有效量的针对神经退行性或神经系统疾病或病症的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)剂治疗的方法,所述方法包括:确定来自所述患者的样品中任选地选自Musashi-1(MSI-1)或Musashi-2(MSI-2)的Musashi(MSI)家族蛋白的存在、不存在或量,其中如果所述患者相对于治疗前和/或未患病状态表现出MSI家族蛋白MSI-1或MSI-2中的一者的增加的表达和/或活性或高表达和/或活性,则所述患者适合于所述治疗。

3.一种选择患者以用有效量的针对神经退行性或神经系统疾病或病症的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)剂治疗的方法,所述方法包括:确定来自所述患者的样品中髓系细胞上表达的触发受体2(TREM2)的存在、不存在或量,其中如果所述患者相对于治疗前和/或未患病状态表现出TREM2的降低的表达和/或活性或低表达和/或活性,则所述患者适合于所述治疗。

4.一种选择患者以用有效量的针对神经退行性或神经系统疾病或病症的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)剂治疗的方法,所述方法包括:确定来自所述患者的样品中干扰素调控因子4(IRF4)的存在、不存在或量,其中如果所述患者相对于治疗前和/或未患病状态表现出IRF4的降低的表达和/或活性或低表达和/或活性,则所述患者适合于所述治疗。

5.如权利要求1-4所述的方法,其中用一种或多种另外的剂治疗所述患者,包括:施用有效量的一种或多种药物或治疗剂来治疗神经退行性或神经系统疾病或病症。

6.一种用于治疗或预防神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:

(a)鉴定正在经历或已经历使用针对神经退行性或神经系统疾病或病症的剂的治疗,并且对使用针对神经退行性或神经系统疾病或病症的所述剂的所述治疗表现为失败、不耐受、抗药或难治的患者;

(b)确定来自所述患者的样品中CD26、一种或多种MSI家族蛋白、TREM2和/或IRF4的存在、不存在或量;以及

(c)向患者施用有效量的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)剂,所述患者

(i)相对于治疗前和/或未患病状态表现出CD26和/或MSI家族蛋白的增加的表达和/或活性或高表达和/或活性;并且/或者

(ii)相对于治疗前和/或未患病状态表现出TREM2和/或IRF4的降低的表达和/或活性或低表达和/或活性。

7.如权利要求1-6所述的方法,其中所述神经退行性或神经系统疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、进行性核上性麻痹(PSP)、多系统萎缩(MSA)、路易体痴呆、帕金森病痴呆癫痫、中风、亨廷顿舞蹈病或亨廷顿病(HD)、脑缺氧、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、新生血管性青光眼、视神经病变、脊髓性肌萎缩(SMA)、脊髓小脑性共济失调(SCA)和周围神经病变。

8.如权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述患者患有慢性进行性神经系统病症。

9.如权利要求1-8所述的方法,其中所述患者的特征在于具有氧化应激、神经突完整性

丧失、细胞凋亡、神经元丧失或/和炎症反应、认知障碍、认知能力下降、行为和性格改变、震颤、运动迟缓、强直、姿势和平衡受损、自动运动丧失、运动协调性下降、言语变化、畏光、眼部肌肉控制困难、眼球扫视运动减慢、吞咽困难、眼睑痉挛、直立性低血压引起的昏厥或头晕、眩晕、膀胱控制问题、形成良好的幻觉和妄想、记忆力、注意力和判断力的变化、记忆丧失、抑郁、易怒、焦虑、快速眼动(REM)睡眠障碍、癫痫发作、感觉迟钝、麻木或刺痛、痉挛、咀嚼或吞咽困难、肌肉抽搐和四肢无力、和/或脚或手扎疼或刺痛中的一种或多种。

10.如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中通过检测蛋白质和/或核酸来确定CD26、一种或多种MSI家族蛋白、TREM2和/或IRF4的存在、不存在或量。

11.如权利要求10所述的方法,其中通过ELISA、免疫组织化学染色、蛋白质印迹、细胞内蛋白质印迹、免疫荧光染色或荧光活化细胞分选(FACS)来确定CD26、一种或多种MSI家族蛋白、TREM2和/或IRF4的存在、不存在或量。

12.如权利要求1-11所述的方法,其中所述样品是生物样品,所述生物样品是/或包括血液、皮肤样品或组织样品、血浆、血清、脓液、尿液、汗液、泪液、粘液、痰、唾液、脑脊液(CSF)和/或其他体液。

13.如权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述方法预防、治疗和/或减轻所述患者的所述神经退行性或神经系统疾病或病症的进展和/或发展。

14.如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述组合物引发疾病修饰反应。

15.如权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述组合物引发暂时或永久减缓认知能力下降。

16.如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述组合物引起所述神经退行性或神经系统疾病或病症症状的改善。

17.如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述组合物减缓所述神经退行性或神经系统疾病或病症的发作和/或发展。

18.如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述方法逆转或预防中枢神经系统(CNS)中的慢性炎症。

19.如权利要求18所述的方法,其中所述方法减少或减轻内源性或外源性CNS免疫细胞的功能障碍。

20.如权利要求17所述的方法,其中所述方法减少或减轻CNS星形胶质细胞和单核吞噬细胞的活化。

21.如权利要求20所述的方法,其中所述单核吞噬细胞包括血管周围巨噬细胞和/或小胶质细胞。

22.如权利要求18-21所述的方法,其中所述方法减少或减轻或逆转星形胶质细胞病。

23.如权利要求18-22所述的方法,其中所述方法调节或维持或支持CNS中的谷氨酰胺-谷氨酸平衡。

24.如权利要求18-23所述的方法,其中所述方法减少或减轻或逆转慢性小胶质细胞活化。

25.如权利要求18-24所述的方法,其中所述方法减少或逆转轴突损伤。

26.如权利要求18-25所述的方法,其中所述方法减少或预防一种或多种炎性细胞因子和/或蛋白质的过量产生和/或信号传导。

27.如权利要求1-26所述的方法,其中所述方法减少或预防淀粉样蛋白病理。

28.如权利要求1-26所述的方法,其中所述方法引起减少或预防tau蛋白病。

29.如权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述方法引起所述CD26和/或一种或多种MSI家族蛋白的表达和/或活性降低。

30.如权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述方法引起所述TREM2和/或IRF4的表达和/或活性增加。

31.如权利要求1-30中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列,或与所述氨基酸序列具有约90%、或约93%、或约95%、或约97%、或约98%同一性的变体。

32.如权利要求1-30中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF具有SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4中的一个的氨基酸序列,或与所述氨基酸序列具有约90%、或约93%、或约95%、或约97%、或约98%同一性的变体。

33.如权利要求1-32中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF是莫拉司亭、沙格司亭和瑞拉司亭中的一种。

34.如权利要求33所述的方法,其中所述GM-CSF是沙格司亭。

35.如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF以约125μg、约150μg、或约200μg、或约250μg、或约300μg、或约350μg的总剂量施用。

36.如权利要求35所述的方法,其中所述GM-CSF以约250μg的总剂量施用。

37.如权利要求35或36中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF以每月一次、或每月两次、或每周一次、或每周两次、或每日一次或每日两次的给药方案施用。在实施方案中,所述GM-CSF每周一次施用。

38.如权利要求37所述的方法,其中所述GM-CSF是以约125μg的剂量每周一次施用的沙格司亭。

39.如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF经由静脉内途径施用。

40.如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用一种或多种另外的治疗剂,所述一种或多种另外的治疗剂选自多巴胺前体,如左旋多巴;胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐(ARICEPT)、卡巴拉汀(EXELON)、加兰他敏(RAZADYNE);非典型抗精神病药物/第二代抗精神病药物,包括血清素-多巴胺拮抗剂(SDA)、多作用受体靶向抗精神病药物(MARTA)和D_2部分激动剂(例如ABILIFY/阿立哌唑);NMDA受体拮抗剂美金刚、利鲁唑(RILUTEK);NSAID(非甾体抗炎药);咖啡因A2A受体拮抗剂和CERE-120(腺相关病毒血清型2-神经秩蛋白);深部脑刺激;TNF-α拮抗剂,包括依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗;IFN-γ抑制剂;TGF-β调节剂;IL-33抑制剂;IL-18抑制剂;VEGF抑制剂;IL-1抑制剂;病理性β-淀粉样蛋白(Aβ)斑块抑制剂,如Aβ定向单克隆抗体,如阿杜卡奴单抗(ADUHELM);NSAID,如间醋氨酚和阿司匹林;抗糖尿病药物;如利格列汀;tau活化抑制剂,如利拉鲁肽;靶向Aβ斑块形成和tau蛋白磷酸化的miRNA;α-分泌酶增强剂,如银杏和丹参;β-分泌酶抑制剂,如黄连和远志。

41.一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:

(a)选择患者,所述患者患有神经退行性或神经系统疾病或病症并且具有以下中的一项或多项:

(i)相对于未患病状态CD26的表达和/或活性增加;

(ii)相对于未患病状态一种或多种MSI家族蛋白的表达和/或活性增加;

(iii)相对于未患病状态TREM2的表达和/或活性降低;

(iv)相对于未患病状态IRF4的表达和/或活性降低;以及

(b)向所述患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物。

42.如权利要求41所述的方法,其中所述方法还包括在治疗过程期间监测CD26的表达和/或活性的步骤。

43.如权利要求42所述的方法,其中CD26的增加的表达和/或活性指导GM-CSF的继续施用。

44.如权利要求43所述的方法,其中CD86的降低的表达和/或活性指导GM-CSF的施用中断。

45.如权利要求41所述的方法,其中所述方法还包括在治疗过程期间监测一种或多种Musashi(MSI)家族蛋白,包括Musashi-1和/或Musashi-2的表达和/或活性的步骤。

46.如权利要求45所述的方法,其中一种或多种MSI家族蛋白的增加的表达和/或活性指导GM-CSF的继续施用。

47.如权利要求45所述的方法,其中一种或多种MSI家族蛋白的降低的表达和/或活性指导GM-CSF的施用中断。

48.如权利要求41所述的方法,其中所述方法还包括在治疗过程期间监测TREM2的表达和/或活性的步骤。

49.如权利要求48所述的方法,其中TREM2的降低的表达和/或活性指导GM-CSF的继续施用。

50.如权利要求48所述的方法,其中TREM2的增加的表达和/或活性指导GM-CSF的施用中断。

51.如权利要求41所述的方法,其中所述方法还包括在治疗过程期间监测IRF4的表达和/或活性的步骤。

52.如权利要求51所述的方法,其中IRF4的降低的表达和/或活性指导GM-CSF的继续施用。

53.如权利要求51所述的方法,其中IRF4的增加的表达和/或活性指导GM-CSF的施用中断。

54.如权利要求41-53所述的方法,其中施用于患者的GM-CSF的剂量取决于CD26和/或一种或多种MSI家族蛋白和/或TREM2和/或IRF4的表达和/或活性。

55.如权利要求41-54中任一项所述的方法,其中测定来自所述患者的生物样品中CD26、MSI家族蛋白、TREM2和/或IRF4的水平。

56.如权利要求55所述的方法,其中所述生物样品包括血液、组织样品、血浆、血清、脓液、尿液、汗液、泪液、粘液、痰、唾液、脑脊液(CSF)和/或其他体液。

57.如权利要求41-56中任一项所述的方法,其中所述神经退行性或神经系统疾病或病症是阿尔茨海默病、帕金森病、进行性核上性麻痹(PSP)、多系统萎缩(MSA)、路易体痴呆、帕金森病痴呆癫痫、中风、亨廷顿舞蹈病或亨廷顿病(HD)、脑缺氧、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、新生血管性青光眼、视神经病变、脊髓性肌萎缩(SMA)、脊髓小脑性共济失

调(SCA)和周围神经病变中的一种或多种。

58.如权利要求57所述的方法,其中所述患者患有阿尔茨海默病或帕金森病。

59.如权利要求41-58中任一项所述的方法,其中所述患者的特征在于具有氧化应激、神经突完整性丧失、细胞凋亡、神经元丧失或/和炎症反应、认知障碍、认知能力下降、行为和性格改变、震颤、运动迟缓、强直、姿势和平衡受损、自动运动丧失、运动协调性下降、言语变化、畏光、眼部肌肉控制困难、眼球扫视运动减慢、吞咽困难、眼睑痉挛、直立性低血压引起的昏厥或头晕、眩晕、膀胱控制问题、形成良好的幻觉和妄想、记忆力、注意力和判断力的变化、记忆丧失、抑郁、易怒、焦虑、快速眼动(REM)睡眠障碍、癫痫发作、感觉迟钝、麻木或刺痛、痉挛、咀嚼或吞咽困难、肌肉抽搐和四肢无力、和/或脚或手扎疼或刺痛。

60.如权利要求41-59中任一项所述的方法,其中所述方法预防、治疗和/或减轻所述神经退行性或神经系统疾病或病症的进展和/或发展。

61.如权利要求41-60中任一项所述的方法,其中所述方法改善所述患者的所述神经退行性或神经系统疾病或病症。

62.如权利要求41-61中任一项所述的方法,其中所述方法调节一种或多种细胞因子和/或蛋白质的表达。

63.如权利要求62所述的方法,其中所述细胞因子和/或蛋白质是IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、IL-33、IFN-γ、IP-10、M-CSF、TGF-β、VEGF和TNFα中的一种或多种。

64.如权利要求41-63中任一项所述的方法,其中所述方法引起所述患者的神经退行性或神经系统疾病或病症的后遗症相对于治疗前减少。

65.如权利要求41-64中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列,或与所述氨基酸序列具有约90%、或约93%、或约95%、或约97%、或约98%同一性的变体。

66.如权利要求41-65中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF具有SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4中的一个的氨基酸序列,或与所述氨基酸序列具有约90%、或约93%、或约95%、或约97%、或约98%同一性的变体。

67.如权利要求41-66中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF是莫拉司亭、沙格司亭和瑞拉司亭中的一种。

68.如权利要求67所述的方法,其中所述GM-CSF是沙格司亭。

69.如权利要求41-68中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF以约125μg、约150μg、或约200μg、或约250μg、或约300μg、或约350μg的总剂量施用。

70.如权利要求69所述的方法,其中所述GM-CSF以约250μg的总剂量施用。

71.如权利要求41-70中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF以约125μg、约150μg、或约200μg、或约250μg、或约300μg、或约350μg的剂量施用。

72.如权利要求41-71中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF以每月一次、或每月两次、或每周一次、或每周两次、或每日一次或每日两次的给药方案施用。在实施方案中,所述GM-CSF每周一次施用。

73.如权利要求72所述的方法,其中所述GM-CSF是以约125μg的剂量每周一次施用的沙格司亭。

74.如权利要求65-73中任一项所述的方法,其中所述GM-CSF经由静脉内途径施用。

75.如权利要求41-74中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用一种或多种另外的治疗剂,所述一种或多种另外的治疗剂选自多巴胺前体,如左旋多巴;胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐(ARICEPT)、卡巴拉汀(EXELON)、加兰他敏(RAZADYNE);非典型抗精神病药物/第二代抗精神病药物,包括血清素-多巴胺拮抗剂(SDA)、多作用受体靶向抗精神病药物(MARTA)和D_2部分激动剂(例如ABILIFY/阿立哌唑);NMDA受体拮抗剂美金刚、利鲁唑(RILUTEK);NSAID(非甾体抗炎药);咖啡因A2A受体拮抗剂和CERE-120(腺相关病毒血清型2-神经秩蛋白);深部脑刺激;TNF-α拮抗剂,包括依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗;IFN-γ抑制剂;TGF-β调节剂;IL-33抑制剂;IL-18抑制剂;VEGF抑制剂;IL-1抑制剂;病理性β-淀粉样蛋白(Aβ)斑块抑制剂,如Aβ定向单克隆抗体,如阿杜卡奴单抗(ADUHELM);NSAID,如间醋氨酚和阿司匹林;抗糖尿病药物;如利格列汀;tau活化抑制剂,如利拉鲁肽;靶向Aβ斑块形成和tau蛋白磷酸化的miRNA;α-分泌酶增强剂,如银杏和丹参;β-分泌酶抑制剂,如黄连和远志。

用于神经退行性或神经系统疾病或病症的基于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的治疗

技术领域

[0001] 本公开部分涉及神经退行性或神经系统疾病或病症的治疗和/或缓解,以及诊断、预后和患者选择方法。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2022年2月11日提交的美国临时专利申请号63/309,220的权益,所述临时专利申请的全部内容特此通过引用以其整体并入。

[0004] 以电子方式提交的文本文件的描述

[0005] 本申请含有通过专利中心以电子方式随同提交的XML格式的序列表。XML副本的内容创建于2023年2月9日,名称为"PNR-008PC 127114-5008.xml",并且大小为8,192字节。序列表通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0006] 神经退行性或神经系统疾病或病症越来越被认为是全世界死亡和伤残(包括伤残调整寿命年(DALY;寿命损失年[YLL]和伤残损失寿命年[YLD]的总和))的主要原因。在全球范围内,在2016年,神经系统病症是DALY的主要原因(约2.76亿),并且是第二大死亡原因(约900万)。在1990年与2016年间,来自所有神经系统病症的组合的死亡和DALY的绝对数量有所增加(死亡增加39%并且DALY增加15%),而它们的年龄标准化率有所下降(死亡下降28%并且DALY下降27%)。死亡和DALY的比率和绝对数量下降的唯一神经系统病症是破伤风、脑膜炎和脑炎。神经系统DALY的四大贡献者是中风(42.2%)、偏头痛(16.3%)、阿尔茨海默病和其他痴呆(10.4%)以及脑膜炎(7.9%)。这些神经系统病症包括但不限于破伤风、脑膜炎、脑炎、中风、脑和其他CNS癌症、创伤性脑损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默病(AD)和其他痴呆、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、帕金森病(PD)、原型神经炎症性疾病多发性硬化症(MS)、亨廷顿病(HD)或亨廷顿舞蹈症、运动神经元疾病、特发性癫痫、偏头痛、紧张型头痛和其他不太常见的神经系统病症的剩余类别。参见Global Burden of Diseases,Injuries,and Risk Factors Study(GBD).Lancet Neurol 2019;18:459-80。

[0007] 神经退行性或神经系统疾病或病症可根据它们的临床表现进行大致分类,其中锥体外系和锥体运动障碍以及认知或行为障碍是最常见的。很少有患者具有单纯的综合征,大多数患者具有混合的临床特征。尽管神经退行性或神经系统疾病或病症通常由特定的蛋白质积累和解剖易损性来定义,但这些神经退行性或神经系统疾病或病症共有许多与进行性神经元功能障碍和死亡相关的基本过程,诸如蛋白毒性应激及其伴随的泛素异常:蛋白酶体和自噬体/溶酶体系统、氧化应激、程序性细胞死亡和神经炎症。参见Dugger BN和Dickson DW.Cold Spring Harb Perspect Biol.2017.9(7):a028035。

[0008] 越来越多的人认识到,炎症在CNS的神经退行性或神经系统疾病或病症中起关键作用。在神经退行性或神经系统疾病或病症的各个阶段,已经观察到适应性免疫反应与先天性免疫反应。这些差异性免疫反应不仅可驱动疾病进程,还可充当治疗靶标。对在疾病起

因和进展中发挥作用的特定炎症机制的持续研究揭示了有关炎症驱动的神经变性的经验，从而了解这些疾病的出现以及治疗这些疾病的疗法。越来越多已在MS中取得成功的免疫治疗策略现在正应用于其他神经退行性或神经系统疾病或病症。一些方法抑制CNS免疫机制，而另一些方法利用免疫系统以清除有害产物和细胞。参见Mamun AA和Liu F.Neurol Neurother.2017.2(1);Chitnas T和Weiner HL.J Clin Invest.2017.127(10):3577-3587。并非所有CNS中的免疫反应都是有害的，并且在许多情况下，它们实际上有助于修复和再生。例如，小胶质细胞在髓鞘损伤后清除碎片，并且当这受到阻碍时，发生延迟再生。免疫活化对于限制嗜神经病毒感染也至关重要，并且在缺血后清除坏死细胞。因此，小胶质细胞能够在神经变性中发挥双重作用，既作为损伤的发起者，又作为大脑稳态的守卫者。除了小胶质细胞之外，T细胞还能够在神经退行性或神经系统疾病或病症期间帮助恢复，尽管T细胞的这种有益作用的确切机制尚不清楚。在细胞和分子水平上对神经免疫相互作用的详细研究揭示了复杂的相互作用，证明了免疫细胞能够分泌神经毒性分子和神经保护分子两者。因此，神经系统障碍中免疫反应的调节具有治疗价值。参见Neumann H等人Brain.2009.132:288-95;Schwartz M等人Neuroscience.2009.158:1133-42;Amor S等人Immunology.2010.129(2):154-69。

[0009] 由于治疗反应可基于异质性临床和分子表型而异，因此向个性化或精准医学方法(包括生物标志物开发和验证)的转变被认为可以改善对许多神经退行性或神经系统疾病或病症的管理。近年来，分子免疫学的实质性进展，加上对转化研究和个性化医学的日益关注，导致了免疫生物标志物领域的快速扩张。此类生物标志物可用作正常过程与致病过程的客观量度或对治疗发明的药理反应的指标。参见生物标志物定义工作组.Clin Pharmacol Ther.2001.69(3):89-95;Willis JCD和Lord GM.Nat Rev Immunol.2015.15:323-329;Renert-Yuval Y等人JAllergy Clin Immunol.2021.147(4):1174-1190。

[0010] 分化簇-26(CD26)是110kD的细胞表面糖蛋白并且是已知的T细胞活化分子。CD26在其细胞外结构域中具有已知的二肽基-肽酶IV(DPP-IV)活性。这种胞外酶能够从倒数第二位置具有L-脯氨酸或L-丙氨酸的多肽中裂解氨基末端二肽。在人T细胞上，CD26表达出现在胸腺分化晚期，并且优先限于CD4+辅助/记忆细胞群体，并且CD26可传递强效共刺激T细胞活化信号。CD26也存在于各种组织(包括肝、肾和肠道)的上皮细胞中。对人CD4+淋巴细胞亚群的详细分析表明，CD26似乎比大多数其他辅助分子更受限制，因为它仅在CD4记忆/辅助(CD45RO+CD29+)群体上表达。这种独特的人CD4细胞群体是唯一能够对回忆抗原作出反应、诱导免疫球蛋白G(IgG)合成并活化MHC限制性细胞毒性T细胞的细胞群体。在诸如类风湿性关节炎(RA)的炎症性疾病中，炎症部位的T细胞在表面上强烈表达CD26分子。参见Morimoto C和Schlossman SF.Immunol Rev.1998.161:55-70。

[0011] Musashi(MSI)蛋白是在物种间进化保守的RNA结合蛋白(RBP)家族。在哺乳动物中，该家族的两个成员Musashi1(MSI1)和Musashi2(MSI2)在神经前体细胞(包括CNS干细胞)中强烈共表达。MSI1和MSI2是RNA结合蛋白，其特征在于两个RNP型RNA识别基序(RRM)并且在它们的一级结构和它们的体外RNA结合特异性方面显示出显著相似性。在哺乳动物中，MSI1和MSI2表达受到发育调控。MSI1和MSI2主要在增殖性胚胎多能神经前体中以及据信为出生后和成人CNS干细胞的来源的细胞群体中共表达。在大脑皮层中，MSI1和MSI2的表达在新产生的有丝分裂后神经元中迅速下调，但一些GABA能中间神经元除外，所述中间神经元

继续专门表达MSI2。尽管MSI家族成员的分子功能仍不清楚,但它们的表达谱表明它们可通过转录后基因调控在CNS干细胞的发育和维持中发挥类似作用。哺乳动物MSI1在胎儿和成人NSC和成熟神经元中表达。MSI2的CNS表达模式在神经干细胞/祖细胞中的高表达水平方面类似于MSI1,并且已经假定MSI1和MSI2发挥相互重叠的作用,但仍有待阐明。尽管如此,MSI2在CNS神经元的亚群,特别是GABA能神经元中持续表达。已经在阿尔茨海默病(AD)中报告了tau和RNA结合蛋白(RBP)Musashi(MSI)的寡聚组装。据发现,MSI1蛋白存在于AD和皮克氏病(PiD)中的鞋带tau包涵体的神经元中。此外,已显示这两种RBP以其可溶性聚集形式(即寡聚体形式)存在于离体人AD脑中。这些寡聚体已在可与寡聚tau共定位的成熟神经元中检测到。参见Sakakibara S等人Dev.Biol.1996.176:230-242;Sakakibara S和Okano H.J Neurosci.1997.17:8300-8312;Sakakibara S等人J Neurosci.2001.21:8091-8107;Keyoung HM等人Nat.Biotechnol.2001.19:843-850;Okano H等人J Cell Sci.2002,115:1355-1359;Sakakibara S等人PNAS.2002.99(23):15194-15199;Lovell MA,和MarkesberyWR.J Neuropathol Exp Neurol.2005.64:675-680;Sengupta U等人Acta Neuropathol Commun.2018.6(1):113;Montalbano M等人Nat Commun.2020.11(1):4305。

[0012] 髓系细胞上表达的触发受体2(TREM2)属于具有V-免疫球蛋白胞外结构域和胞质尾区的细胞表面跨膜糖蛋白的TREM家族。TREM2基因在髓系细胞亚群中表达,包括树突状细胞、粒细胞和组织特异性巨噬细胞,如破骨细胞、库普弗细胞和肺泡巨噬细胞。在脑中,TREM2仅由小胶质细胞表达。TREM2的表达因中枢神经系统(CNS)的特定区域而异,在海马、脊髓和白质中具有较高表达。抗炎分子的表达已显示增强TREM2表达,而促炎分子(如TNFα、IL1β或脂多糖(LPS))的表达已显示降低体外TREM2表达。TREM2表达在诸如帕金森病(PD)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、中风、创伤性脑损伤和AD的病理性疾患中上调。在AD中,TREM2的表达增加已在患者和淀粉样蛋白和tau病理的小鼠模型中证实,并且似乎与小胶质细胞向淀粉样斑块的募集相关。此外,在小鼠和人类中均显示出衰老相关的TREM2表达增加。参见Gratuze M等人Mol Neurodegener.2018.13(1):66;Carmona S等人Lancet Neurol.2018.17(8):721-730。

[0013] 干扰素调控因子4(IRF4)是九个IRF家族成员之一。所有IRF蛋白共有含N末端DBD的相似结构,并且除IRF1和IRF2外,都带有C末端IRF相关结构域(IAD),所述IAD负责与其他家族成员或其他转录因子(包括ETS因子和AP1(活化因子蛋白1)家族成员)相互作用。IRF4是B细胞和T细胞分化以及细胞代谢的许多方面的关键调控因子。在DC中,Irf4在$CD4^+$亚群和部分pDC中高度表达。与这种表达模式一致,组织驻留$CD4^+$DC和近一半的pDC群体在$Irf4^{-/-}$小鼠的脾中不存在。IRF-4是对小胶质细胞/巨噬细胞的激活和炎症反应的调节至关重要的造血转录因子。IRF4信号传导对炎症的影响是多效性的,并且根据免疫细胞类型以及受促炎性细胞因子和抗炎细胞因子两者调控的病理微环境而变化。从机制上讲,IRF4是典型的“背景依赖性”转录因子,其以不同的方式调控不同的炎症介质组,这取决于它们在不同细胞类型(包括吞噬细胞、T细胞亚型和神经元细胞)中的活化。参见Seillet C和Belz GT Advances in Immunology.2013.V120:185-210;Mamun AA和Liu F.Neurol Neurother.2017.2(1)。

[0014] 粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子(GM-CSF)是调控造血细胞的产生、迁移、增殖、分化和功能的血液生长因子。它首先被鉴定为能够在体外诱导骨髓祖细胞增殖和分化为粒细

胞和巨噬细胞。为了响应炎症刺激,由包括T淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞在内的多种细胞类型释放GM-CSF。然后GM-CSF活化并增强中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的产生和存活。天然GM-CSF通常在其调节造血祖细胞的体外增殖、分化和存活的作用位点附近产生,但仅以皮摩尔浓度(10^{-10}至10^{-12}M)存在于循环血液中。多项研究证明,GM-CSF在不同组织中在对髓系细胞的作用方面具有广泛的功能,并且GM-CSF缺失/耗尽方法已表明其作为多种炎症和自身免疫性病症中的重要治疗靶标的潜力。参见A Metcalf D.Immunol Cell Biology.1987,65:35-43;Gasson JC.Blood.1991,77:1131-1145;Shannon MF等人Crit Rev Immunol.1997,17:301-323;Alexander WS.Int Rev Immunol.1998,16:651-682;Barreda DR等人Dev Comp Immunol.2004,28:509-554;Lee KMC等人Immunotargets Ther.2020.9:225-240。

[0015] 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(rhu GM-CSF)已被FDA批准与化学疗法组合用于治疗中性粒细胞减少症、血质不调(blood dyscrasia)和恶性肿瘤(如白血病)。在临床上,用于治疗化学疗法后的中性粒细胞减少症和再生障碍性贫血的GM-CSF大大降低与骨髓移植相关的感染风险。它在髓系白血病治疗和作为疫苗佐剂方面的效用也已得到充分证实。参见Dorr RT.Clin Therapeutics.1993.15(1):19-29;Armitage JO.Blood 1998,92:4491-4508;Kovacic JC等人J Mol Cell Cardiol.2007,42:19-33;Jacobs PP等人Microbial Cell Factories 2010,9:93。

[0016] 特定生物标志物的鉴定可用于神经退行性或神经系统疾病或病症的诊断、预后或诊疗(theranosis)。它们还可用于鉴定对单独单一疗法无反应的神经退行性或神经系统疾病或病症和病痛(ailments),以及可能受益于组合疗法的那些疾病。此类组合疗法可潜在增加对治疗有反应的患者的百分比。因此,仍然需要神经退行性或神经系统疾病或病症的新的且更有效的生物标志物和组合治疗。

发明内容

[0017] 因此,在一个方面,本公开涉及一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:向有需要的患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物,其中所述患者的特征在于分化簇26(CD26)的增加的表达和/或活性或高表达和/或活性。

[0018] 在一个方面,本公开涉及一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:向有需要的患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物,其中所述患者的特征在于一种或多种MSI家族蛋白MSI-1或MSI-2的增加的表达和/或活性或高表达和/或活性。

[0019] 在一个方面,本公开涉及一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:向有需要的患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物,其中所述患者的特征在于TREM2的降低的表达和/或活性或低表达和/或活性。

[0020] 在一个方面,本公开涉及一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:向有需要的患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物,其中所述患者的特征在于IRF-4的降低的表达和/或活性或低表达和/或活性。

[0021] 在一个方面,本公开提供了一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:(a)鉴定正在经历或已经历使用针对神经退行性或神经系统疾病或病症

的剂的治疗,并且对使用免疫调节或神经剂的治疗表现为失败、不耐受、抗药或难治的患者;(b)确定来自所述患者的样品中CD26和/或一种或多种MSI家族蛋白和/或TREM2和/或IRF-4的存在、不存在或量;以及(c)向患者施用有效量的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)剂,所述患者(i)相对于治疗前和/或未患病状态表现出CD26和/或MSI家族蛋白的增加的表达和/或活性或高表达和/或活性;并且/或者(ii)相对于治疗前和/或未患病状态表现出TREM2和/或IRF4的降低的表达和/或活性或低表达和/或活性。

[0022] 在一个方面,本公开提供了一种基于来自患者的样品中CD26和/或一种或多种MSI蛋白和/或TREM2和/或IRF-4的存在、不存在或量来选择患者以用针对神经退行性或神经系统疾病或病症的GM-CSF治疗的方法。

附图说明

[0023] 图1示出描绘由沙格司亭(LEUKINE)诱导的CD26的表达动力学的图表。将来自多个人供体(n=3)的单核细胞和淋巴细胞用0.001pM至10nM的不同浓度的沙格司亭(LEUKINE)处理。在第1天评估单核细胞和淋巴细胞两者上CD26的表达。作为参考,在X轴上的10nM处,上曲线是淋巴细胞,并且下曲线是单核细胞。

[0024] 图2示出描绘由沙格司亭(LEUKINE)诱导的Musashi-2(MSI-2)的表达动力学的图表。将来自人供体的单核细胞用1pM至10^3pM的不同浓度的沙格司亭(LEUKINE)处理。在第1天评估单核细胞上Musashi-2(MSI-2)的表达(如图上的曲线所示)。

[0025] 图3A示出描绘由沙格司亭(LEUKINE)诱导的TREM2的表达动力学的图表。将来自多个人供体(n=3)的单核细胞和淋巴细胞用0.001nM至10nM的不同浓度的沙格司亭(LEUKINE)处理。在第1天评估单核细胞和淋巴细胞两者上TREM2的表达。作为参考,在X轴上的10nM处,上曲线是单核细胞,并且下曲线是淋巴细胞。

[0026] 图3B示出描绘由沙格司亭(LEUKINE)诱导的TREM2的表达动力学的图表。将来自人供体的单核细胞用0.001nM至10nM的不同浓度的沙格司亭(LEUKINE)处理。在第1天、第2天和第3天评估单核细胞上TREM2的表达。作为参考,在X轴上的10nM处,顶部曲线是第3天的TREM2表达,中间曲线是第2天的TREM2表达,并且底部曲线是第1天的TREM2表达。

[0027] 图4示出描绘由沙格司亭(LEUKINE)诱导的IRF-4的表达动力学的图表。将来自多个人供体(n=3)的单核细胞和淋巴细胞用0.03nM至100nM的不同浓度的沙格司亭(LEUKINE)处理。在第1天评估单核细胞和淋巴细胞两者上IRF-4的表达。作为参考,在X轴上的10nM处,上曲线是单核细胞,并且下曲线是淋巴细胞。

具体实施方式

[0028] 本公开部分地涉及GM-CSF作为特定神经退行性或神经系统疾病或病症的有效治疗的用途,所述特定神经退行性或神经系统疾病或病症使用CD26和/或一种或多种MSI蛋白和/或TREM2和/或IRF-4作为疾病后遗症和对当前疗法(例如使用治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的剂)的反应性的预测标志物来选择。

[0029] 在方面中,本公开涉及用于患者的神经退行性或神经系统疾病或病症的改进的治疗,所述患者对使用中的当前治疗失败、不耐受、抗药或难治。例如,在实施方案中,对CD26、一种或多种MSI蛋白、TREM2和/或IRF-4的存在、不存在、水平或活性的评价告知或预测患者

的疾病状态,并且不受限制,GM-CSF的施用将对神经学适应症的一种或多种当前治疗失败、不耐受、抗药或难治的患者转变为对神经学适应症的一种或多种当前治疗有反应的患者。在实施方案中,GM-CSF调节CD26或表达CD26的细胞,以改善患者的治疗结果。在实施方案中,GM-CSF调节一种或多种MSI蛋白(例如MSI-1或MSI-2)或表达一种或多种MSI蛋白的细胞,以改善患者的治疗结果。在实施方案中,GM-CSF调节TREM-2或表达TREM-2的细胞,以改善患者的治疗结果。在实施方案中,GM-CSF调节IRF-4或表达IRF-4的细胞,以改善患者的治疗结果。

[0030] 因此,在方面中,本公开提供了用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法。在实施方案中,神经退行性或神经系统疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、进行性核上性麻痹(PSP)、多系统萎缩(MSA)、路易体痴呆、帕金森病痴呆癫痫、中风、亨廷顿舞蹈病或亨廷顿病(HD)、脑缺氧、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、新生血管性青光眼、视神经病变、脊髓性肌萎缩(SMA)、脊髓小脑性共济失调(SCA)和周围神经病变。

[0031] 免疫调节剂和/或神经剂的组合物

[0032] 在实施方案中,本公开涉及包含组合物的药物组合物,所述组合物是例如GM-CSF和/或用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的另外的治疗剂。

[0033] 在实施方案中,另外的免疫调节或神经剂选自多巴胺前体,如左旋多巴;胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐(ARICEPT)、卡巴拉汀(EXELON)、加兰他敏(RAZADYNE);非典型抗精神病药物/第二代抗精神病药物,包括血清素-多巴胺拮抗剂(SDA)、多作用受体靶向抗精神病药物(MARTA)和D_2部分激动剂(例如ABILIFY/阿立哌唑);NMDA受体拮抗剂美金刚、利鲁唑(RILUTEK);NSAID(非甾体抗炎药);咖啡因A2A受体拮抗剂和CERE-120(腺相关病毒血清型2-神经秩蛋白);深部脑刺激;TNF-α拮抗剂,包括依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗;IFN-γ抑制剂;TGF-β调节剂;IL-33抑制剂;IL-18抑制剂;VEGF抑制剂;IL-1抑制剂;病理性β-淀粉样蛋白(Aβ)斑块抑制剂,如Aβ定向单克隆抗体,如阿杜卡奴单抗(ADUHELM);NSAID,如间醋氨酚和阿司匹林;抗糖尿病药物;如利格列汀;tau活化抑制剂,如利拉鲁肽;靶向Aβ斑块形成和tau蛋白磷酸化的miRNA;α-分泌酶增强剂,如银杏和丹参;β-分泌酶抑制剂,如黄连和远志。

[0034] 在实施方案中,免疫调节或神经剂是抗体或抗体型式,其选自以下中的一种或多种:单克隆抗体、多克隆抗体、抗体片段、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2、Fv、单链Fv、双抗体、线性抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体和包含抗体的抗原结合部分的融合蛋白。

[0035] GM-CSF的组合物

[0036] 在实施方案中,GM-CSF包括任何药学上安全且有效的GM-CSF,或其具有GM-CSF的生物活性的任何衍生物。在实施方案中,GM-CSF是rhu GM-CSF,诸如沙格司亭(LEUKINE)。沙格司亭是生物合成的、酵母来源的重组人GM-CSF,具有单一127个氨基酸的糖蛋白,其与内源性人GM-CSF的不同之处在于在位置23处具有亮氨酸而不是脯氨酸。具有天然人GM-CSF的生物活性的其他天然和合成GM-CSF及其衍生物同样可用于实施方案中。

[0037] 在实施方案中,GM-CSF在细菌、酵母、植物、昆虫细胞和哺乳动物细胞中产生或可产生。在实施方案中,GM-CSF在大肠杆菌细胞中产生或可产生。在实施方案中,GM-CSF在酵母细胞中产生或可产生。在实施方案中,GM-CSF在中国仓鼠卵巢细胞(CHO)中产生或可产

生。在实施方案中,GM-CSF不在大肠杆菌细胞中产生。在实施方案中,GM-CSF在允许糖基化的细胞中产生,例如酵母或CHO细胞。

[0038] 在实施方案中,GM-CSF具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列,或与所述氨基酸序列具有至少约90%、或至少约93%、或至少约95%、或至少约97%、或至少约98%同一性的变体。在实施方案中,GM-CSF具有SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的氨基酸序列,或与所述氨基酸序列具有至少约90%、或至少约93%、或至少约95%、或至少约97%、或至少约98%同一性的变体。在实施方案中,GM-CSF是沙格司亭、莫拉司亭和瑞拉司亭中的一种。在实施方案中,GM-CSF是沙格司亭。

[0039] 不希望受理论束缚,hGM-CSF的核心由四个成角度排列的螺旋组成。rhGM-CSF的晶体结构和诱变分析(Rozwarski D A等人,Proteins26:304-13,1996)表明,除了蛋白质核心中的非极性侧链外,10个掩埋的氢键合残基涉及与主链原子的分子内氢键合,所述主链原子相较于与其他侧链原子氢键合的残基更保守;在不对称单元中的两个分子中的等效位置处观察到24个溶剂化位点,并且这些之中最强的位于二级结构元件之间的间隙中。疏水性侧链的两个表面簇位于预期的受体结合区附近。螺旋A/螺旋C面上残基的诱变证实了某些Glu、Gly和Gln残基的重要性。因此,这些残基不会在用于本公开的hGM-CSF的功能性取代变体中被取代,并且这些螺旋将保留在用于本公开的hGM-CSF的功能性片段或缺失变体中。此外,在实施方案中,普通技术人员可参考UniProtKB条目P04141的结构信息以告知变体的同一性。

[0040] hGM-CSF的N末端螺旋控制与其受体的高亲和力结合(Shanafelt A B等人,EMBO J 10:4105-12,1991)。GM-CSF的生物学效应的转导需要与至少两种细胞表面受体组分(其中一者与细胞因子IL-5共享)的相互作用。上述研究通过在一系列人-小鼠杂交GM-CSF细胞因子上定位独特的受体结合结构域而鉴定了GM-CSF中的受体结合决定簇。GM-CSF与其高亲和力受体复合物的共享亚基的相互作用受肽链的一小部分控制。N末端α-螺旋中几个关键残基的存在足以赋予相互作用特异性。

[0041] 在实施方案中,氨基酸突变是氨基酸取代,并且可包括保守性取代和/或非保守性取代。

[0042] “保守性取代”可例如基于所涉及的氨基酸残基的极性、电荷、大小、溶解度、疏水性、亲水性和/或两亲性质来进行。20种天然存在的氨基酸可分为以下六个标准氨基酸组:(1)疏水性:Met、Ala、Val、Leu、Ile;(2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr;Asn、Gln;(3)酸性:Asp,Glu;(4)碱性:His、Lys、Arg;(5)影响链取向的残基:Gly、Pro;以及(6)芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0043] 如本文所用,“保守性取代”被定义为氨基酸被上面所示的六个标准氨基酸组中的同一组中列出的另一种氨基酸交换。例如,Asp被Glu交换在这样修饰的多肽中保留一个负电荷。另外,基于甘氨酸和脯氨酸破坏α-螺旋的能力,其可彼此取代。

[0044] 如本文所用,“非保守性取代”定义为氨基酸被上面所示的六个标准氨基酸组(1)至(6)中的不同组中列出的另一种氨基酸交换。

[0045] 在实施方案中,取代还可包括非经典氨基酸(例如硒代半胱氨酸、吡咯赖氨酸、N-甲酰甲硫氨酸β-丙氨酸、GABA和δ-氨基乙酰丙酸、4-氨基苯甲酸(PABA)、常见氨基酸的D-异构体、2,4-二氨基丁酸、α-氨基异丁酸、4-氨基丁酸、Abu、2-氨基丁酸、γ-Abu、ε-Ahx、6-氨

基己酸、Aib、2-氨基异丁酸、3-氨基丙酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、磺基丙氨酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、β-丙氨酸、氟代氨基酸、设计氨基酸(designer amino acid)诸如β甲基氨基酸、Cα-甲基氨基酸、Nα-甲基氨基酸和一般的氨基酸类似物)。

[0046] 氨基酸序列的修饰可使用本领域中的任何已知技术(例如定点诱变或基于PCR的诱变)来实现。此类技术描述于例如Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Press,Plainview,N.Y.,1989和Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1989中。不希望受理论束缚,生物合成GM-CSF的糖基化程度似乎影响半衰期、分布和消除。(Lieschke和Burgess,N.Engl.J.Med.327:28-35,1992;Dorr,R.T.,Clin.Ther.15:19-29,1993;Horgaard等人,Eur.J.Hematol.50:32-36,1993)。在实施方案中,本公开的GM-CSF分子是糖基化的。

[0047] 生物标志物

[0048] 在一些方面,本发明方法涉及预测性生物标志物用于确定GM-CSF在治疗神经退行性或神经系统疾病或病症中的用途的效用。

[0049] 在一个方面,本公开涉及治疗需要治疗的患者的方法,其中所述患者的特征在于对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治。在其他方面,评估对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治的患者包括测量患者的样品中的生物标志物。

[0050] 在实施方案中,评估对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治的患者包括测量多种患者参数。在实施方案中,可使用例如免疫组织化学来分析患者样品,或者可使用免疫荧光技术来评价免疫浸润,例如免疫亚群,诸如$CD4^+$Th细胞(T辅助细胞)、产生IL-17的$CD4^+$Th细胞(Th17细胞)、$CD8^+$T细胞(细胞毒性T细胞)和全身或循环中间单核细胞。在实施方案中,多色流式细胞术可用于测量多种表面和细胞内标志物,从而允许表征细胞表型和活化状态。在实施方案中,全血可用于评价治疗引起的细胞计数的变化或细胞因子水平的变化,例如IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、IL-33、IFN-γ、IP-10、M-CSF、TGF-β、VEGF和TNFα。在实施方案中,深度测序技术可用于产生个体细胞克隆型(clonotype)的变化的定量。

[0051] 在实施方案中,评估对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治的患者包括测量患者的样品中分化簇26(CD26)同种型的存在、不存在或量。

[0052] 在实施方案中,评估对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治的患者包括测量患者的样品中一种或多种MSI家族蛋白同种型的存在、不存在或量。

[0053] 在实施方案中,评估对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治的患者包括测量患者的样品中TREM2同种型的存在、不存在或量。

[0054] 在实施方案中,评估对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治的患者包括测量患者的样品中IRF-4同种型的存在、不存在或量。

[0055] 在实施方案中,本公开涉及用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,其中CD26用作预测或确定对用GM-CSF治疗的需要的生物标志物。

[0056] 在实施方案中,本公开涉及用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,其中一种或多种MSI家族蛋白用作预测或确定对用GM-CSF治疗的需要的生物标志物。

[0057] 在实施方案中,本公开涉及用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,其中TREM2用作预测或确定对用GM-CSF治疗的需要的生物标志物。

[0058] 在实施方案中,本公开涉及用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,其中IRF-4用作预测或确定对用GM-CSF治疗的需要的生物标志物。

[0059] 在实施方案中,通过检测患者的样品中的蛋白质和/或核酸来确定CD26、一种或多种MSI蛋白、TREM2和/或IRF-4的存在、不存在或量。

[0060] 在实施方案中,通过ELISA、免疫组织化学染色、蛋白质印迹、细胞内蛋白质印迹、免疫荧光染色或荧光活化细胞分选(FACS)等来确定患者的样品中CD26、一种或多种MSI蛋白、TREM2和/或IRF-4的存在、不存在或量。

[0061] 在实施方案中,用于确定CD26、一种或多种MSI蛋白、TREM2和/或IRF-4的存在、不存在或量的方法是表征患者或选择患者进行包含GM-CSF的治疗的方法。

[0062] 在实施方案中,确定CD26、MSI家族蛋白、TREM2和/或IRF4的水平的方法涉及测定来自患者的生物样品中CD26、MSI家族蛋白、TREM2和/或IRF4的水平。

[0063] 在实施方案中,本发明的方法(例如为了患者选择的目的确定CD26、一种或多种MSI家族蛋白、TREM2和/或IRF-4的存在、不存在、水平或活性的方法)采用样品,所述样品选自血液、皮肤样品或组织样品、血浆、血清、脓液、尿液、汗液、泪液、粘液、痰、唾液、脑脊液(CSF)和/或其他体液。

[0064] 在实施方案中,使用患者的样品进行患者选择的方法,其中样品选自血液、皮肤样品或组织样品、组织活检、福尔马林固定或石蜡包埋的组织样本、细胞学样品、培养的细胞、血浆、血清、脓液、尿液、汗液、泪液、粘液、痰、唾液、脑脊液(CSF)和/或其他体液。

[0065] 在实施方案中,本发明的方法指导患者治疗决策。例如,在实施方案中,所述方法包括在治疗过程期间监测CD26和/或一种或多种MSI蛋白的表达和/或活性的步骤。在实施方案中,所述方法可检测高或增加的CD26和/或一种或多种MSI蛋白表达或活性,并且这与患者对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治相关。在此类实施方案中(但不受限制),这指导用GM-CSF剂治疗患者。在实施方案中,具有CD26和/或一种或多种MSI蛋白的增加的表达和/或活性的患者指导GM-CSF的继续施用。在实施方案中,具有CD26和/或一种或多种MSI蛋白的增加的表达或活性或高表达或活性的患者接受例如更大剂量的GM-CSF和/或另外的神经疗法。在实施方案中,具有CD26和/或一种或多种MSI蛋白的降低的表达和/或活性的患者指导GM-CSF的施用中断。

[0066] 在实施方案中,本发明的方法包括在治疗过程期间监测TREM2和/或IRF-4的表达和/或活性的步骤。在实施方案中,所述方法可检测低或降低的TREM2和/或IRF-4表达或活性,并且这与患者对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治相关。在此类实施方案中(但不受限制),这指导用GM-CSF剂治疗患者。在实施方案中,具有TREM2和/或IRF-4的降低的表达和/或活性的患者指导GM-CSF的继续施用。在实施方案中,具有TREM2和/或IRF-4的降低的表达或活性或低表达或活性的患者接受例如更大剂量的GM-CSF和/或另外的神经疗法。在实施方案中,具有TREM2和/或IRF-4的增加的表达和/或活性的患者指导GM-CSF的施用中断。

[0067] 在实施方案中,如本文所述的GM-CSF剂增强使用免疫调节或神经剂的治疗。在实施方案中,如本文所述的GM-CSF剂用于例如通过降低或增加CD26、一种或多种MSI蛋白、

TREM2和/或IRF-4的表达和/或活性而调节患者的免疫系统。

[0068] 治疗方法

[0069] 在一个方面,本公开涉及一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:向有需要的患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物。

[0070] 在另一方面,本公开涉及一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:与免疫调节或神经剂结合向有需要的患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物,其中所述患者的特征在于患者的样品中CD26、一种或多种MSI蛋白、TREM2和/或IRF-4的存在、不存在或量。

[0071] 在方面中,本公开涉及用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:(a)鉴定正在经历或已经历使用针对神经问题的剂的治疗,并且对使用免疫调节或神经剂的治疗表现为失败、不耐受、抗药或难治的患者;(b)确定来自所述患者的样品中CD26、一种或多种MSI家族蛋白、TREM2和/或IRF-4的存在、不存在或量;以及(c)(i)向相对于治疗前和/或未患病状态表现出CD26和/或一种或多种MSI蛋白的增加的表达和/或活性或高表达和/或活性的患者施用有效量的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)剂,或(c)(ii)向相对于治疗前和/或未患病状态表现出TREM2和/或IRF-4的降低的表达和/或活性或低表达和/或活性的患者施用有效量的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)剂。

[0072] 在方面中,本公开涉及治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:(a)选择患有神经退行性或神经系统疾病或病症并且具有以下中的一项或多项的患者:(i)相对于未患病状态CD26的表达和/或活性增加;(ii)相对于未患病状态一种或多种MSI蛋白的表达和/或活性增加;(iii)相对于未患病状态TREM2的表达和/或活性降低;(iv)相对于未患病状态IRF-4的表达和/或活性降低;以及(b)向所述患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物。

[0073] 在实施方案中,本公开涉及一种用于治疗神经退行性或神经系统疾病或病症的方法,所述方法包括:单独或与免疫调节或神经剂结合向有需要的患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物,其中所述患者的特征在于对神经治疗为部分反应者或无反应者。

[0074] 在实施方案中,本公开涉及一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括:单独或与免疫调节或神经剂结合向有需要的患者施用有效量的包含GM-CSF的组合物,其中所述患者的特征在于对使用免疫调节或神经剂的治疗失败或不耐受或难治。

[0075] 在实施方案中,治疗方法引起CD26的表达和/或活性降低。在实施方案中,治疗方法引起一种或多种MSI蛋白的表达和/或活性降低。

[0076] 在实施方案中,治疗方法引起TREM2的表达和/或活性增加。在实施方案中,治疗方法引起IRF-4的表达和/或活性增加。

[0077] 在实施方案中,治疗方法预防、治疗和/或减轻患者的神经退行性或神经系统疾病或病症的进展和/或发展。在实施方案中,治疗方法改善患者的神经退行性或神经系统疾病或病症。在实施方案中,治疗方法在患者中引发疾病修饰反应。在其他实施方案中,治疗方法引发暂时或永久减缓患者的认知能力下降。在又其他实施方案中,治疗方法引起神经退行性或神经系统疾病或病症症状的改善。在又其他实施方案中,治疗方法减缓神经退行性或神经系统疾病或病症的发作和/或发展。

[0078] 在实施方案中,治疗方法减少或减轻、逆转或预防中枢神经系统(CNS)中的慢性炎

症。在实施方案中,治疗方法减少或减轻内源性或外源性CNS免疫细胞的功能障碍。在实施方案中,所述方法减少或减轻CNS星形胶质细胞和单核吞噬细胞(例如血管周围巨噬细胞和小胶质细胞)的活化。

[0079] 在实施方案中,治疗方法减少或减轻或逆转星形胶质细胞病(astrogliopathy)。在实施方案中,治疗方法调节一种或多种细胞因子和/或蛋白质的表达。

[0080] 在实施方案中,治疗方法调节或维持或支持CNS中的谷氨酰胺-谷氨酸平衡。在实施方案中,治疗方法减少或减轻或逆转慢性小胶质细胞活化。在实施方案中,治疗方法减少或逆转轴突损伤。

[0081] 在实施方案中,治疗方法减少或预防淀粉样蛋白病理。在实施方案中,治疗方法引起减少或预防tau蛋白病。

[0082] 在实施方案中,治疗方法引起患者的神经退行性或神经系统疾病或病症的后遗症相对于治疗前减少。

[0083] 在实施方案中,治疗方法逆转或预防一种或多种炎性细胞因子,如IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、IL-33、IFN-γ、IP-10、M-CSF、TGF-β、VEGF和TNFα的过量产生和/或信号传导。

[0084] 在实施方案中,治疗方法减少或预防淀粉样蛋白病理。在实施方案中,治疗方法引起减少或预防tau蛋白病。

[0085] 在实施方案中,刺激中性粒细胞、巨噬细胞和/或树突状细胞的存活、增殖和活化的剂在选自以下的时间施用:(i)与免疫调节或神经剂同时;(ii)在施用所述神经剂后约1小时、约2小时、约4小时、约8小时、约12小时、约24小时、约36小时、约48小时、约72小时、或约96小时、或约1周、或约2周内;(iii)在施用所述神经剂之前至少约1小时、约2小时、约4小时、约8小时、约12小时、约24小时、约48小时、约36小时、约72小时、或约96小时、或约1周、或约2周;和/或(iv)在细胞外标志物如CD86、CD109和/或CD122的表达降低至少约10%、约20%、约30%、约40%或约50%之后。

[0086] 在实施方案中,神经退行性或神经系统疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、进行性核上性麻痹(PSP)、多系统萎缩(MSA)、路易体痴呆、帕金森病痴呆癫痫、中风、亨廷顿舞蹈病或亨廷顿病(HD)、脑缺氧、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、新生血管性青光眼、视神经病变、脊髓性肌萎缩(SMA)、脊髓小脑性共济失调(SCA)和周围神经病变中的一种或多种。在实施方案中,患者患有阿尔茨海默病或帕金森病。

[0087] 在实施方案中,患者患有慢性进行性神经系统病症。

[0088] 在实施方案中,患者的特征在于具有氧化应激、神经突完整性丧失、细胞凋亡、神经元丧失或/和炎症反应、认知障碍、认知能力下降、行为和性格改变、震颤、运动迟缓、强直、姿势和平衡受损、自动运动丧失、运动协调性下降、言语变化、畏光、眼部肌肉控制困难、眼球扫视运动减慢、吞咽困难、眼睑痉挛、直立性低血压引起的昏厥或头晕、眩晕、膀胱控制问题、形成良好的幻觉和妄想、记忆力、注意力和判断力的变化、记忆丧失、抑郁、易怒、焦虑、快速眼动(REM)睡眠障碍、癫痫发作、感觉迟钝、麻木或刺痛、痉挛、咀嚼或吞咽困难、肌肉抽搐和四肢无力、和/或脚或手扎疼或刺痛。

[0089] 在实施方案中,所述方法还包括施用一种或多种另外的治疗剂,所述一种或多种另外的治疗剂选自多巴胺前体,如左旋多巴;胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐(ARICEPT)、卡巴

拉汀(EXELON)、加兰他敏(RAZADYNE);非典型抗精神病药物/第二代抗精神病药物,包括血清素-多巴胺拮抗剂(SDA)、多作用受体靶向抗精神病药物(MARTA)和D_2部分激动剂(例如ABILIFY/阿立哌唑);NMDA受体拮抗剂美金刚、利鲁唑(RILUTEK);NSAID(非甾体抗炎药);咖啡因A2A受体拮抗剂和CERE-120(腺相关病毒血清型2-神经秩蛋白);深部脑刺激;TNF-α拮抗剂,包括依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗;IFN-γ抑制剂;TGF-β调节剂;IL-33抑制剂;IL-18抑制剂;VEGF抑制剂;IL-1抑制剂;病理性β-淀粉样蛋白(Aβ)斑块抑制剂,如Aβ定向单克隆抗体,如阿杜卡奴单抗(ADUHELM);NSAID,如间醋氨酚和阿司匹林;抗糖尿病药物;如利格列汀;tau活化抑制剂,如利拉鲁肽;靶向Aβ斑块形成和tau蛋白磷酸化的miRNA;α-分泌酶增强剂,如银杏和丹参;β-分泌酶抑制剂,如黄连和远志。

[0090] 药学上可接受的盐和赋形剂

[0091] 本文所述的组合物可具有可与无机酸或有机酸反应的足够碱性官能团,或者可与无机碱或有机碱反应的羧基,以形成药学上可接受的盐。如本领域众所周知的,药学上可接受的酸加成盐由药学上可接受的酸形成。此类盐包括例如在Journal of Pharmaceutical Science,66,2-19(1977)和The Handbook of Pharmaceutical Salts;Properties,Selection,and Use.P.H.Stahl和C.G.Wermuth(编著),Verlag,Zurich(Switzerland)2002中列出的药学上可接受的盐,所述文献特此通过引用整体并入。

[0092] 药学上可接受的盐作为非限制性实例包括硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖二酸盐(saccharate)、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、双羟萘酸盐、苯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、异丁酸盐、苯丁酸盐、α-羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二羧酸盐、己炔-1,4-二羧酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、苹果酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1,5-磺酸盐、二甲苯磺酸盐以及酒石酸盐。

[0093] 术语“药学上可接受的盐”也指具有酸性官能团(诸如羧酸官能团)和碱的本公开的组合物的盐。合适的碱包括但不限于碱金属(诸如钠、钾和锂)的氢氧化物;碱土金属(诸如钙和镁)的氢氧化物;其他金属(诸如铝和锌)的氢氧化物;氨和有机胺,诸如未取代的或羟基取代的单-、二-或三-烷基胺、二环己胺;三丁胺;吡啶;N-甲基、N-乙基胺;二乙胺;三乙胺;单-、双-或三-(2-OH-低级烷基胺),诸如单-、双-或三-(2-羟基乙基)胺、2-羟基-叔-丁胺或者三-(羟基甲基)甲胺;N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺,诸如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺或三-(2-羟基乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;以及氨基酸,诸如精氨酸、赖氨酸等。

[0094] 在实施方案中,本文所述的组合物呈药学上可接受的盐的形式。

[0095] 药物组合物和制剂

[0096] 在实施方案中,本公开涉及包含组合物(例如GM-CSF和/或另外的治疗剂,例如本

文描述的治疗剂)以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0097] 在实施方案中,另外的治疗剂包含和/或选自多巴胺前体,如左旋多巴;胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐(ARICEPT)、卡巴拉汀(EXELON)、加兰他敏(RAZADYNE);非典型抗精神病药物/第二代抗精神病药物,包括血清素-多巴胺拮抗剂(SDA)、多作用受体靶向抗精神病药物(MARTA)和D_2部分激动剂(例如ABILIFY/阿立哌唑);NMDA受体拮抗剂美金刚、利鲁唑(RILUTEK);NSAID(非甾体抗炎药);咖啡因A2A受体拮抗剂和CERE-120(腺相关病毒血清型2-神经秩蛋白);深部脑刺激;TNF-α拮抗剂,包括依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗;IFN-γ抑制剂;TGF-β调节剂;IL-33抑制剂;IL-18抑制剂;VEGF抑制剂;IL-1抑制剂;病理性β-淀粉样蛋白(Aβ)斑块抑制剂,如Aβ定向单克隆抗体,如阿杜卡奴单抗(ADUHELM);NSAID,如间醋氨酚和阿司匹林;抗糖尿病药物;如利格列汀;tau活化抑制剂,如利拉鲁肽;靶向Aβ斑块形成和tau蛋白磷酸化的miRNA;α-分泌酶增强剂,如银杏和丹参;β-分泌酶抑制剂,如黄连和远志;以及上述中任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0098] 本文所述的任何药物组合物可作为包含药学上可接受的载体或媒介物的组合物的组分施用于患者。此类组合物可任选地包含适合量的药学上可接受的赋形剂以便提供用于适当施用的形式。

[0099] 在实施方案中,药物赋形剂可以是液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物赋形剂可以是例如盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、硅胶、尿素等。此外,可使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中,当向患者施用时,药学上可接受的赋形剂是无菌的。当静脉内施用本文所述的任何剂时,水是有用的赋形剂。盐水溶液和右旋糖水溶液以及甘油溶液也可用作液体赋形剂,特别是对于可注射溶液而言。适合的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂乳粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。如果需要,本文所述的任何剂还可包含少量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。合适的药物赋形剂的其他实例描述于Remington'sPharmaceutical Sciences 1447-1676(Alfonso R.Gennaro编,第19版1995)中,其通过引用并入本文。

[0100] 本公开包括在各种制剂中的所描述的药物组合物(和/或另外的治疗剂)。本文所述的任何本发明药物组合物(和/或另外的治疗剂)可采取溶液、混悬液、乳液、滴剂、片剂、丸剂、小丸、胶囊、含液体的胶囊、明胶胶囊、粉末、持续释放制剂、栓剂、乳液、气雾剂、喷雾剂、混悬液、冻干粉末、冷冻混悬液、干燥粉末的形式,或任何其他适合使用的形式。在一个实施方案中,组合物呈胶囊形式。在另一个实施方案中,组合物呈片剂形式。在又一个实施方案中,药物组合物被配制成软凝胶胶囊的形式。在实施方案中,药物组合物被配制成明胶胶囊的形式。在又一个实施方案中,药物组合物被配制为液体。

[0101] 必要时,本发明的药物组合物(和/或另外的治疗剂)还可包含增溶剂。此外,可用本领域已知的合适的媒介物或递送装置来递送剂。本文概述的组合疗法可在单一递送媒介物或递送装置中共同递送。

[0102] 本公开的包含本本发明的药物组合物(和/或另外的治疗剂)的制剂可方便地以单位剂型呈现,并且可通过药学领域众所周知的任何方法来制备。此类方法通常包括使治疗剂与载体缔合的步骤,所述载体构成一种或多种辅助成分。通常,通过将治疗剂与液体载

体、细分的固体载体或两者均匀且紧密地缔合在一起,然后如果需要,将产品成型为所需制剂的剂型(例如,湿或干法制粒、粉末共混物等,然后使用本领域已知的常规方法压片)来制备制剂。

[0103] 在实施方案中,本文所述的任何药物组合物(和/或另外的治疗剂)根据常规程序配制为适合于本文所述的施用方式的组合物。

[0104] 施用途径包括例如:局部、口服、皮内、透皮、皮下、肌肉内、腹膜内、静脉内、鼻内、硬膜外、舌下、鼻内、脑内、阴道内、直肠或通过吸入。施用可为局部或全身性的。在实施方案中,施用是通过静脉内途径进行的。施用方式可由专业人员自行决定,并且部分取决于医学病状的部位。在大多数情况下,施用导致本文所述的任何剂释放到受影响部位之上或之内。

[0105] 在具体实施方案中,GM-CSF(和/或另外的治疗剂)通过静脉内途径施用。

[0106] 在一个实施方案中,根据常规程序将本文所述的药物组合物(和/或另外的治疗剂)配制为适于施用的组合物。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor ELTM(BASF,Parsippany,NJ)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。载体应该在制造和储存条件下稳定并且应该抗微生物保存。载体可为溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其合适的混合物。

[0107] 适用于肠胃外施用(例如静脉内、肌内、腹膜内、皮下和关节内注射和输注)的剂型包括例如溶液、混悬液、分散液、乳液等。它们也可以无菌固体组合物(例如冻干组合物)的形式制造,所述无菌固体组合物可在使用前立即溶解或悬浮于无菌可注射介质中。它们可含有例如本领域已知的悬浮剂或分散剂。适合于肠胃外施用的制剂组分包括无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗细菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如EDTA;缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节张力的剂如氯化钠或右旋糖。

[0108] 用于口服递送的组合物可呈例如片剂、锭剂、水性或油性混悬液、颗粒、粉末、乳液、胶囊、糖浆或酏剂的形式。口服施用的组合物可包含一种或多种剂,例如增甜剂,诸如果糖、阿斯巴甜或糖精;调味剂,诸如薄荷、冬青油或樱桃;着色剂;以及防腐剂,以提供药学上可口的制剂。

[0109] 用于局部递送的组合物可以是例如霜剂、凝胶、软膏、洗剂、喷雾剂、水性或油性混悬液、粉末或乳液的形式。增加的皮肤透过率和渗透性可通过非侵入性方法来实现,例如,使用与本文描述的任何药物组合物(和/或另外的治疗剂)组合的任何纳米载体。皮肤可充当储库,并且可用于以持续的方式递送本文描述的组合物(和/或另外的治疗剂)更长时间。

[0110] 本文所述的任何本发明的药物组合物(和/或另外的治疗剂)可通过受控释放或持续释放方式或通过本领域普通技术人员熟知的递送装置来施用。实例包括但不限于美国专利号3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;和5,733,556中描述的那些,所述专利各自通过引用以其整体并入本文。此类剂型可用于使用例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、其他聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体或其组合提供一种或多种活性成分的受控释放或持续释放,以提供不同比例的所需释放曲线。可容易地选择本领域技术人员已知的合适受控释放或持续释放制剂(包括本文所述的那些)来与本文所述剂的活性成分一起使用。本公开因此提供适合于口服施

用的单一单位剂型,诸如但不限于适合于受控释放或持续释放的片剂、胶囊、胶囊锭和囊片。

[0111] 可通过各种条件刺激活性成分的受控释放或持续释放,所述条件包括但不限于pH的变化、温度的变化、通过适当波长的光的刺激、酶的浓度或利用度、水的浓度或利用度或其他生理学条件或化合物。

[0112] 在另一个实施方案中,受控释放系统可邻近待治疗的靶区域放置,由此仅需要全身剂量的一部分(参见例如,Goodson,Medical Applications of Controlled Release,同上,第2卷,第115-138页(1984))。可使用在Langer,1990,Science 249:1527-1533)的综述中讨论的其他受控释放系统。

[0113] 药物制剂优选地是无菌的。灭菌可例如通过经由无菌滤膜的过滤来完成。在组合物是冻干的情况下,过滤灭菌可在冻干和重构之前或之后进行。

[0114] 施用和剂量

[0115] 应当理解,根据本公开施用的组合物的实际剂量将根据特定剂型和施用方式而变化。本领域技术人员可考虑许多可改变组合物作用的因素(例如,体重、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、患者的状况、药物组合、遗传倾向和反应敏感性)。施用可在最大耐受剂量范围内连续进行或者以一个或多个离散剂量进行。本领域技术人员可使用常规剂量施用测试来确定一组给定条件下的最佳施用速率。

[0116] 在实施方案中,GM-CSF以约125μg、约150μg、或约200μg、或约250μg、或约300μg、或约350μg的总剂量施用。在实施方案中,GM-CSF以约250μg的总剂量施用。

[0117] 在实施方案中,GM-CSF以约125μg、约150μg、或约200μg、或约250μg、或约300μg、或约350μg的剂量施用。

[0118] 在实施方案中,GM-CSF以每月一次、或每月两次、或每周一次、或每周两次、或每日一次或每日两次的给药方案施用。在实施方案中,GM-CSF每周一次施用。

[0119] 在实施方案中,GM-CSF是以约125μg的剂量每周一次施用的沙格司亭。

[0120] 组合疗法和另外的治疗剂

[0121] 在实施方案中,本公开的药物组合物与一种或多种另外的剂(例如免疫调节或神经剂,如检查点抑制剂)结合共同施用。共同施用可以是同时的或顺序的。

[0122] 在一个实施方案中,同时向患者施用另外的免疫调节或神经剂和本公开的GM-CSF。如本文所用,术语“同时”是指免疫调节或神经剂和GM-CSF以不超过约60分钟,诸如不超过约30分钟、不超过约20分钟、不超过约10分钟、不超过约5分钟或不超过约1分钟的时间间隔施用。免疫调节或神经剂和GM-CSF的施用可通过同时施用单一制剂(例如,包含另外的治疗剂和GM-CSF组合物的制剂)或单独的制剂(例如,包含免疫调节或神经剂的第一制剂和包含GM-CSF组合物的第二制剂)来进行。

[0123] 如果免疫调节或神经剂和GM-CSF的施用的时间安排使得所述免疫调节或神经剂和GM-CSF的药理学活性在时间上重叠,从而发挥组合治疗效果,则共同施用不需要同时施用治疗剂。例如,可依次施用免疫调节或神经剂和靶向部分GM-CSF组合物。如本文所用的术语“依次地”意指免疫调节或神经剂和GM-CSF以超过约60分钟的时间间隔施用。例如,免疫调节或神经剂与GM-CSF的依次施用之间的时间间隔可超过约60分钟、超过约2小时、超过约5小时、超过约10小时、超过约1天、超过约2天、超过约约3天、超过约1周、超过约2周或超过

约一个月。最佳施用时间将取决于正在施用的另外的治疗剂和GM-CSF的代谢速率、排泄速率和/或药效学活性。可首先施用免疫调节或神经剂或GM-CSF组合物。

[0124] 共同施用也不需要通过相同的施用途径向患者施用治疗剂。相反,每种治疗剂可通过任何适当途径(例如,肠胃外或非肠胃外)施用。

[0125] 在实施方案中,本文所述的GM-CSF在与免疫调节或神经剂共同施用时协同作用。在此类实施方案中,靶向部分GM-CSF组合物和免疫调节或神经剂可以低于当所述剂在单一疗法的情况下使用时所采用的剂量的剂量施用。

[0126] 样品

[0127] 在实施方案中,样品选自活检、组织和/或体液。

[0128] 在实施方案中,样品选自血液、皮肤样品或组织样品、组织活检、福尔马林固定或石蜡包埋的组织样本、细胞学样品、培养的细胞、血浆、血清、脓液、尿液、汗液、泪液、粘液、痰、唾液和/或其他体液。

[0129] 序列

[0130] SEQ ID NO:1是野生型GM-CSF:

[0131] APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEV ISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLR GSLTKLKGPLTMMASHYKQ HCPPTPETSCATQIITFESFKENLKDFLLVIPFDCWEPVQE.

[0132] SEQ ID NO:2是沙格司亭:

[0133] APARSPSPSTQPWEHVNAIQEALRLLNLSRDTAAEMNETVEV ISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLR GSLTKLKGPLTMMASHYKQ HCPPTPETSCATQIITFESFKENLKDFLLVIPFDCWEPVQE.

[0134] SEQ ID NO:3是莫拉司亭:

[0135] APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS LTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESFKENLKDFLLVIPFDCWEPVQE

[0136] SEQ ID NO:4是瑞拉司亭:

[0137] APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS LTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQTTFESFKENLKDFLLVIPFDCWEPVQE

[0138] 定义

[0139] 以下定义结合本文所公开的发明来使用。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域技术人员通常理解的相同的含义。

[0140] 当与有效治疗冠状病毒感染的剂结合使用时,“有效量”是有效治疗或减轻冠状病毒感染的量。

[0141] 如本文所用,“一个/种(a/an)”或“所述(the)”可意指一个或超过一个。另外,当与参考数字指示结合使用时,术语“约”意指参考数字指示加上或减去该参考数字指示的多至10%。例如,语言“约50”涵盖45至55的范围。

[0142] 如本文所提及,除非另外指定,否则所有组成百分比均按总组合物的重量计。如本文所用,单词“包括”及其变型意图为非限制性的,以使得列表中的项目详述不排除也可适用于本技术的材料、组合物、装置和方法的其他类似项目。类似地,术语“可以(can)”和“可(may)”以及其变型意图为非限制性的,以使得实施方案可以或可包括某些要素或特征的详述不排除不含那些要素或特征的本发明技术的其他实施方案。

[0143] 尽管作为诸如包括、含有或具有等术语的同义词的开放式术语“包括”在本文中用

于描述并要求保护本发明,替代地可使用诸如“由…组成”或“基本上由…组成”等替代性术语来描述本发明或其实施方案。

[0144] 实施例

[0145] 实施例1:人单核细胞上CD26、MSI蛋白、TREM2和IRF-4的表达和动力学

[0146] 将来自健康志愿者的外周血单核细胞在0.001nM至100nM的不同浓度的沙格司亭(LEUKINE)存在下培养过夜。在培养期结束时,收获细胞并在第1天针对单核细胞和淋巴细胞上的CD26、Musashi-2(MSI-2)或IRF-4的表达进行染色。还在处理后第1天、第2天和第3天测量单核细胞和淋巴细胞上TREM2的表达。将细胞针对CD14表达共染色,以鉴定单核细胞。将各种表面受体的表达针对未添加LEUKINE的水平归一化,并对比LEUKINE的不同浓度绘图。用不同的供体(n=3)重复所述程序,并显示表达水平的误差条。用沙格司亭(LEUKINE)处理降低了CD26(图1)和Musashi-2(MSI-2)(图2)的表达。然而,用沙格司亭(LEUKINE)处理增加了单核细胞但没有增加淋巴细胞上TREM2(图3A和图3B)和IRF-4(图4)的表达。

[0147] 等效方案

[0148] 本领域技术人员仅使用常规实验将会认识到或将能够确定本文中确切描述的具体实施方案的许多等效方案。此类等效方案意图涵盖在所附权利要求书的范围中。

[0149] 通过引用并入

[0150] 本文引用的所有专利和公布在此通过引用整体并入。

[0151] 如本文所用,所有标题仅用于组织并且不旨在以任何方式限制本公开。任何单个部分的内容可同样适用于所有部分。

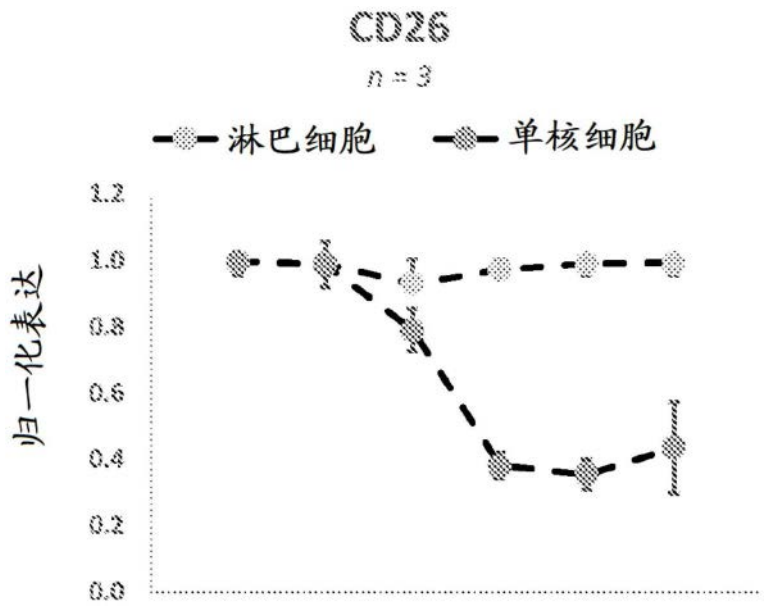

CD26
n = 3
淋巴细胞
单核细胞
归一化表达
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0

图1

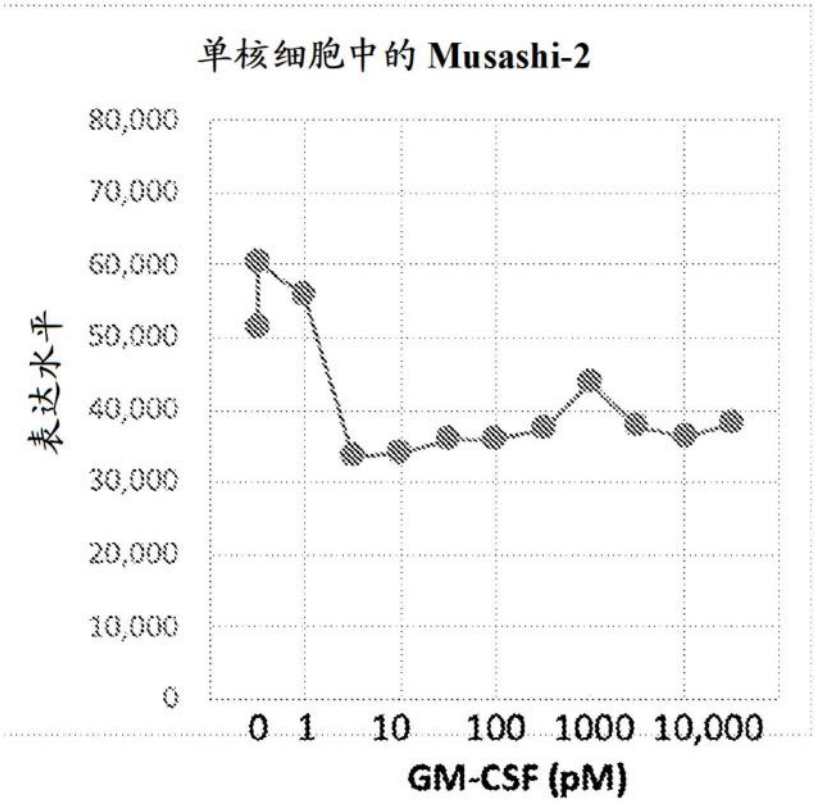

单核细胞中的 Musashi-2
表达水平
80,000
70,000
60,000
50,000
40,000
30,000
20,000
10,000
0
0 1 10 100 1000 10,000
GM-CSF (pM)

图2

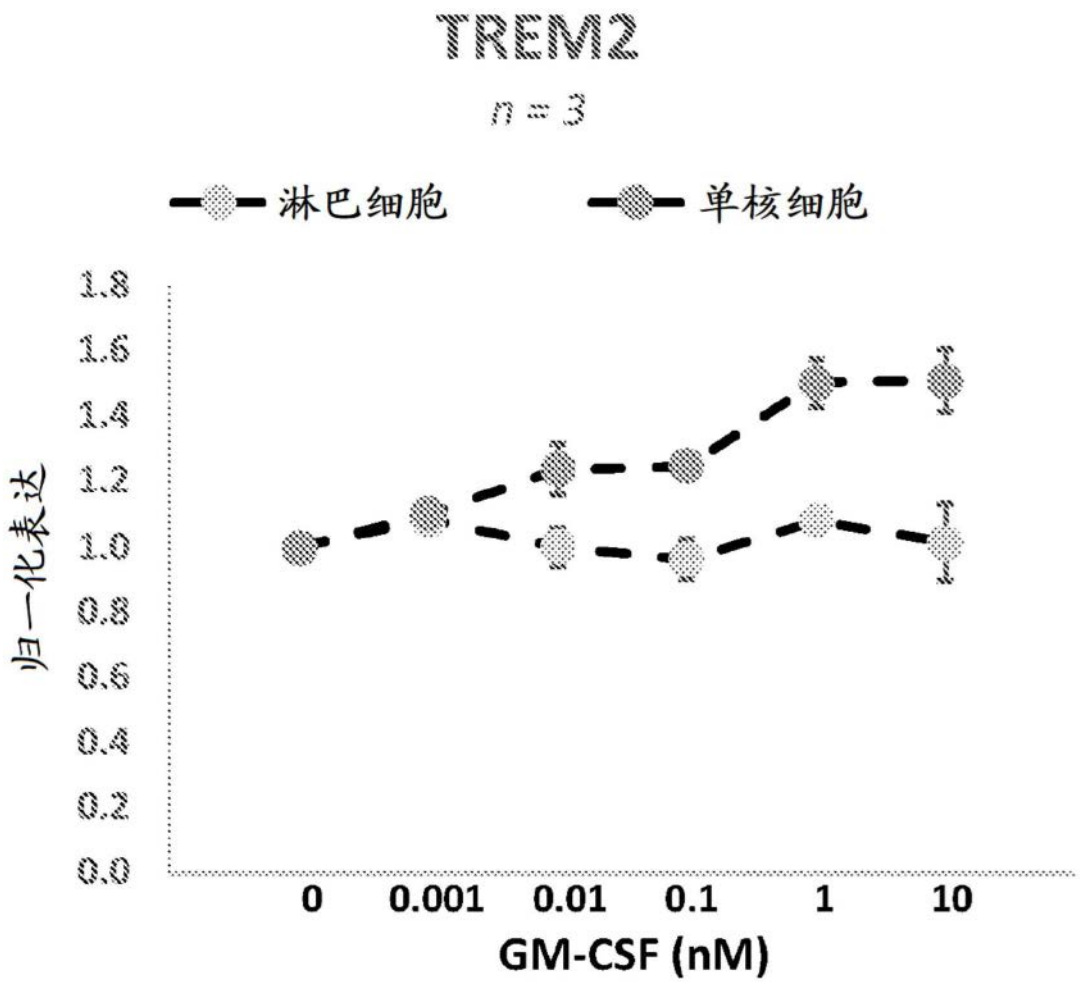

TREM2
n = 3
淋巴细胞
单核细胞
归一化表达
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
GM-CSF (nM)

图3A

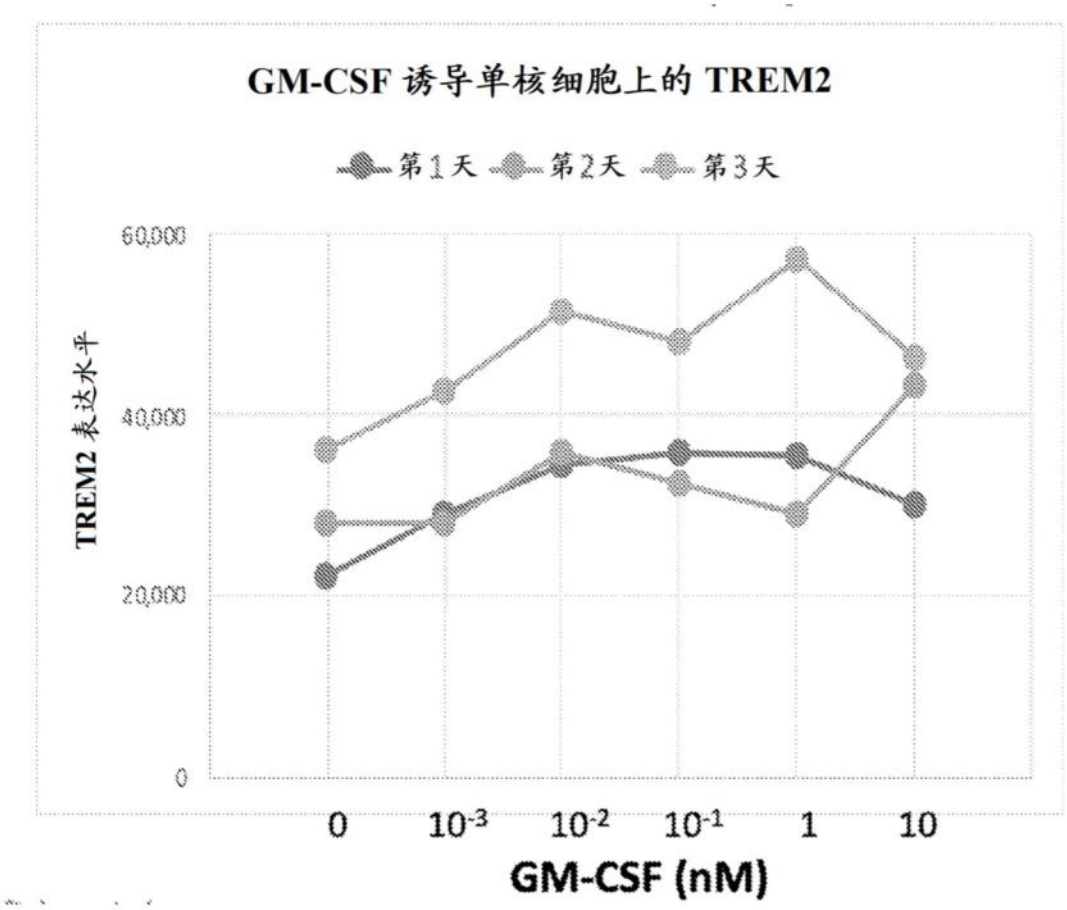

GM-CSF 诱导单核细胞上的 TREM2
第1天
第2天
第3天
TREM2 表达水平
60,000
40,000
20,000
0
0
10-3
10-2
10-1
1
10
GM-CSF (nM)

图3B

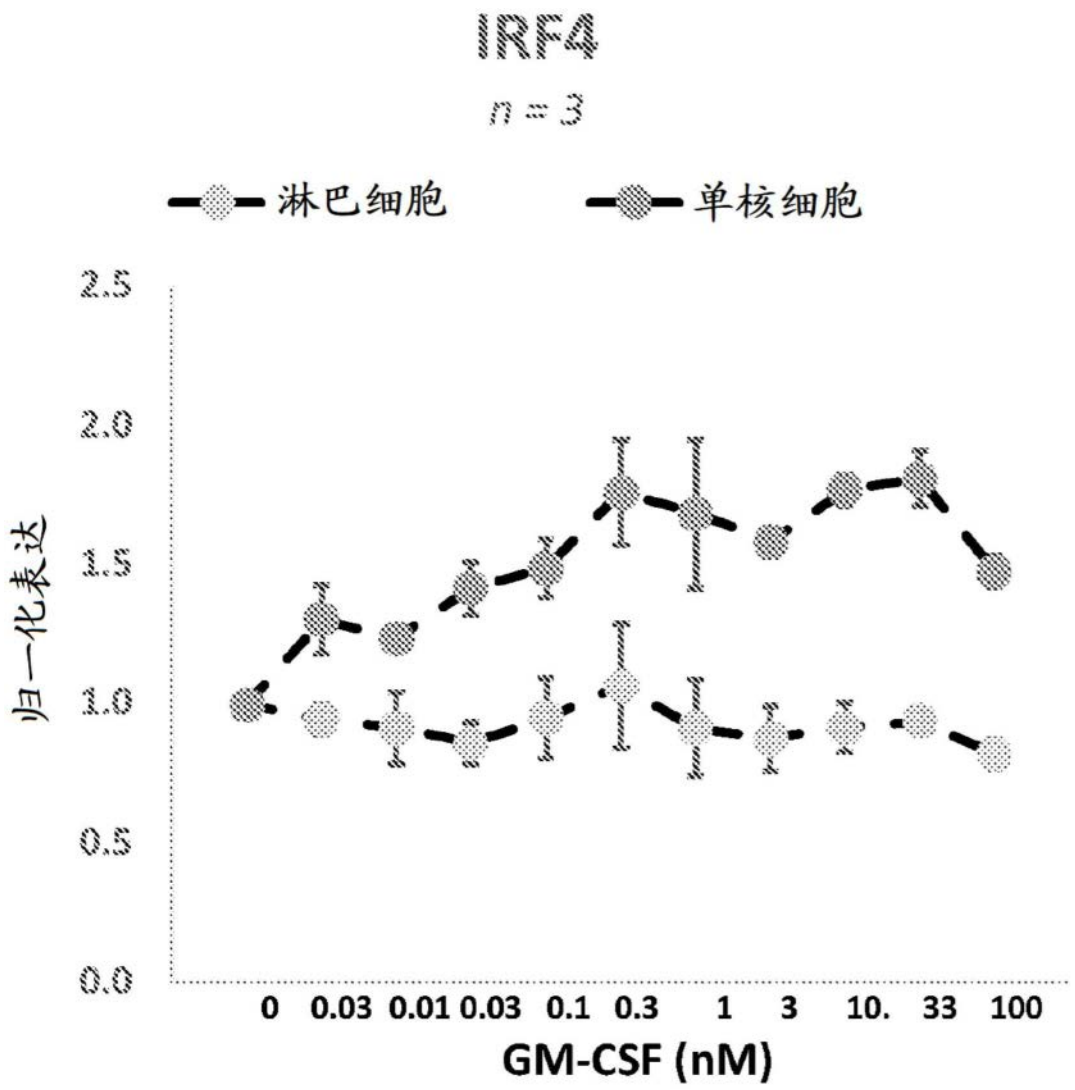

IRF4
n = 3
淋巴细胞
单核细胞
归一化表达
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
0.03
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10.
33
100
GM-CSF (nM)

图4