(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110913911 A
(43)申请公布日 2020.03.24

(21)申请号 201880047169.9

(22)申请日 2018.05.18

(30)优先权数据
62/508,363 2017.05.18 US
62/508,481 2017.05.19 US
62/578,204 2017.10.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.01.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/033437 2018.05.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/213732 EN 2018.11.22

(71)申请人 特沙诺有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 K.孙 J.Y.王 Z.王

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

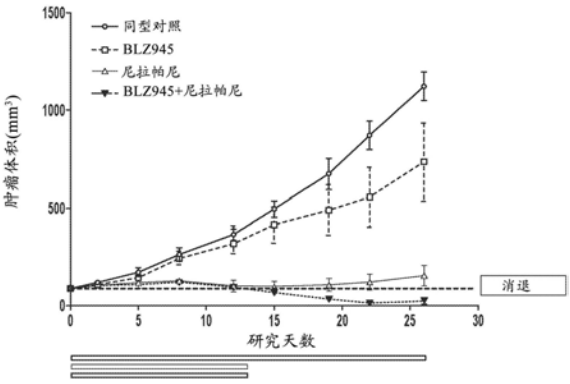
权利要求书8页 说明书51页 附图12页

(54)发明名称

用于治疗癌症的组合疗法

(57)摘要

本发明提供了通过使用抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)信号传导的药剂和调节肿瘤微环境内活性的药剂的组合疗法治疗癌症的方法。



CN 110913911 A

1.一种治疗患有疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括对该受试者施用以下药剂:

(a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;以及

(b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

2.在患有疾病或病症的受试者中增强免疫应答或增加免疫细胞活性的方法,所述方法包括对该受试者施用以下药剂:

(a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;以及

(b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

3.一种在患有疾病或病症的受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括对该受试者施用以下药剂:

(a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;以及

(b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

4.权利要求1-3中任一项的方法,其中所述第一药剂抑制PARP 1和/或2。

5.权利要求1-4中任一项的方法,其中所述第一药剂为:有机或无机小分子;糖;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的组合物;金属;毒素或其任何组合。

6.权利要求1-5中任一项的方法,其中所述第一药剂是小分子。

7.权利要求1-6中任一项的方法,其中所述第一药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或其衍生物。

8.权利要求1-7中任一项的方法,其中所述第一药剂选自:尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼以及维利帕尼、或其盐或其衍生物。

9.权利要求1-8中任一项的方法,其中所述第一药剂包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或其衍生物。

10.权利要求1-9中任一项的方法,其中所述巨噬细胞抑制剂抑制或降低巨噬细胞的活性、功能或迁移。

11.权利要求1-10中任一项的方法,其中所述巨噬细胞抑制剂减少受试者中巨噬细胞群。

12.权利要求1-11中任一项的方法,其中所述巨噬细胞抑制剂基本上消融或消除了受试者中的巨噬细胞群。

13.权利要求1-12中任一项的方法,其中所述巨噬细胞包括肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。

14.权利要求1-13中任一项的方法，其中所述Treg抑制剂抑制或降低Treg细胞的活性、功能或迁移。

15.权利要求1-14中任一项的方法，其中所述Treg抑制剂减少受试者中Treg细胞群。

16.权利要求1-15中任一项的方法，其中所述Treg抑制剂基本上消融或消除了受试者中的Treg细胞群。

17.权利要求1-16中任一项的方法，其中所述Treg细胞是浸润T细胞。

18.权利要求1-17中任一项的方法，其中所述第二药剂增强抗原特异性$CD4^+$T细胞活性。

19.权利要求1-18中任一项的方法，其中所述第二药剂增强抗原特异性$CD8^+$T细胞活性。

20.权利要求1-19中任一项的方法，其中所述第二药剂选自：有机或无机小分子；糖；寡糖；多糖；碳水化合物；肽；蛋白质；肽类似物；肽衍生物；脂质；抗体；抗体片段；拟肽；核酸；核酸类似物；核酸衍生物；由生物材料制成的提取物；天然或合成的组合物；金属；毒素和其任何组合。

21.权利要求1-20中任一项的方法，其中所述施用包括顺序施用所述第一和第二药剂。

22.权利要求1-20中任一项的方法，其中所述施用包括同时施用所述第一药剂和第二药剂。

23.权利要求1-20中任一项的方法，其中所述施用包括在施用所述第二药剂之前施用所述第一药剂。

24.权利要求1-23中任一项的方法，其中所述受试者是哺乳动物受试者。

25.权利要求1-24中任一项的方法，其中所述受试者是人类。

26.权利要求1-25中任一项的方法，其中所述第二药剂为巨噬细胞抑制剂，其选自巨噬细胞募集抑制剂、M2巨噬细胞抗存活剂、M1巨噬细胞增强剂、M2至M1极化剂、巨噬细胞活性抑制剂及其组合。

27.权利要求26的方法，其中所述巨噬细胞募集抑制剂选自抗CCL2/CCR2药剂、抗IL6药剂、抗M-CSFR药剂和其组合。

28.权利要求27的方法，其中所述巨噬细胞募集抑制剂为抗M-CSFR药剂。

29.权利要求27的方法，其中所述巨噬细胞募集抑制剂选自曲贝替定、RS102895、PF-04136309、CNTO888、MLN1202、司妥昔单抗、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、吡昔替尼、利尼伐尼、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、BLZ945、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008和其组合。

30.权利要求28或29的方法，其中所述巨噬细胞募集抑制剂为BLZ945、PLX7846、GW2580、ARRY-382、JNJ-40346527、emactuzumab、吡昔替尼、AMG820、IMC-CS4(LY3022855)、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324或FPA008。

31.权利要求30的方法，其中所述巨噬细胞募集抑制剂为BLZ945。

32.权利要求26的方法，其中所述M2巨噬细胞抗存活剂选自MMP抑制剂、氯膦酸、唑来膦酸、二氯亚甲基二磷酸、曲贝替定、达沙替尼、视黄酸、减毒细菌(例如，弗氏志贺菌、鼠伤寒沙门菌、单增李斯特菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团病杆菌)和其组合。

33.权利要求26的方法，其中所述M1巨噬细胞增强剂或所述M2至M1极化剂选自抗CD40药剂、抗IL-10R药剂、CD47拮抗剂(例如，Hu5F9-G4、CC-90002和CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、单磷酰脂质A、咪喹莫特、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-

12、IL-2、IL-15、Tα1、伊布替尼、EF-022和其组合。

34.权利要求26的方法，其中所述巨噬细胞活性抑制剂选自STAT3抑制剂、STAT6抑制剂或抗肿瘤药物药剂。

35.权利要求34的方法，其中所述巨噬细胞活性抑制剂选自WP1066、舒尼替尼、索拉非尼、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特、TMC-264、富含组氨酸糖蛋白(HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾、质子泵抑制剂泮托拉唑(PPZ)、CNI-1493和其组合。

36.权利要求35的方法，其中所述巨噬细胞抑制剂为抗IL-1α药剂(例如，xilonix)。

37.权利要求1-36中任一项的方法，其中所述第二药剂是调节性T细胞(Treg)抑制剂，其选自：Treg消融剂、Treg迁移抑制剂、Treg功能抑制剂及其组合。

38.权利要求37的方法，其中所述Treg消融剂选自环磷酰胺、紫杉醇、伊马替尼、舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、替莫唑胺、达克珠单抗、地尼白介素2和其组合。

39.权利要求37的方法，其中所述Treg迁移抑制剂选自AMD3100、mogamulizumab、木麻黄宁、岩藻依聚糖和其组合。

40.权利要求37的方法，其中所述Treg功能抑制剂选自抗CTLA4药剂(例如，伊匹单抗、替西木单抗)、抗OX40药剂、抗GITR药剂、腺苷受体拮抗剂(例如，咖啡因、茶碱、可可碱，以及8-苯基黄嘌呤)、P60和其组合。

41.权利要求1-36中任一项的方法，其中所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂，其选自抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂、抗LAG-3药剂、抗IDO药剂、增强肿瘤抗原呈递的药剂(例如，个性化癌症疫苗、自体抗原呈递细胞、自体树突状细胞、人工抗原呈递细胞)、趋化因子信号传导剂、抗VEGF药剂、细胞因子信号刺激剂和其组合。

42.权利要求41的方法，其中所述抗PD-1药剂选自派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、CX-072、德瓦鲁单抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 millamolecule、PDR-001、卡瑞利珠单抗(HR-301210)、BCD-100、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、LZM009、KN-035、AB122、genolimzumab(CBT-501)、AK 104、GLS-010、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。

43.权利要求41或42的方法，其中所述抗PD-L1药剂选自阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。

44.权利要求41-43中任一项的方法，其中所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL和其组合。

45.权利要求41-44中任一项的方法，其中所述抗CTLA4药剂选自伊匹单抗、替西木单抗和其组合。

46.权利要求41-45中任一项的方法，其中所述趋化因子信号传导剂选自CXCL16、CXCR6趋化因子受体(CD186)激动剂和其组合。

47.权利要求41-46中任一项的方法，其中所述抗VEGF药剂选自贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕纳替尼、瑞格非尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、阿柏西普和其组合。

48.权利要求41-47中任一项的方法，其中所述细胞因子信号刺激剂为白介素或干扰素。

49.权利要求48的方法，其中所述白介素选自IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18和其组合。

50.权利要求48的方法，其中所述干扰素为IFNα。

51.权利要求1-50中任一项的方法，其中所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂，其选自类黄酮(例如，黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、扑热息痛、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

52.权利要求1-51中任一项的方法，其中所述疾病或病症为癌症。

53.权利要求52的方法，其中所述癌症选自子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、肛门生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头部和颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液学癌症和其组合。

54.权利要求1-53中任一项的方法，其中所述施用包括施用包含含有所述第一药剂的胶囊的组合物。

55.权利要求54的方法，其中所述胶囊包含含有所述第一药剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的制剂。

56.权利要求55的方法，其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、硬脂酸镁或其组合。

57.权利要求1-56中任一项的方法，其中施用治疗有效量的所述第一或第二药剂。

58.权利要求1-57中任一项的方法，其中所述方法还包括向所述受试者施用第三药剂或对所述受试者进行选自以下治疗：外科手术，放射疗法和其组合。

59.权利要求58的方法，其中所述第三药剂包含抗原特异性免疫应答增强剂、抗血管生成剂、化疗剂或其组合。

60.权利要求59的方法，其中所述抗原特异性免疫应答增强剂包括抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂或抗LAG-3药剂。

61.权利要求59的方法，其中所述抗血管生成剂选自TNP-470、血小板因子4、凝血酶敏感蛋白1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、促乳素、血管生成抑制因子、内皮他丁、bFGF可溶受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白和其组合。

62.权利要求59的方法，其中所述化疗剂选自氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、乙底酚、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、Ironotecan、来曲唑、醛氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉酚、帕米膦酸钠、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、丙卡巴

肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维a酸、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和其组合。

63.一种药物组合物,其包含

(a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;以及

(b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

64.权利要求63的药物组合物,其中所述第一药剂抑制PARP 1和/或2。

65.权利要求63或64的药物组合物,其中所述第一药剂为:有机或无机小分子;糖;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的组合物;金属;毒素或其任何组合。

66.权利要求63-65中任一项所述的药物组合物,其中所述第一药剂是小分子。

67.权利要求63-66中任一项所述的药物组合物,其中所述第一药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或其衍生物。

68.权利要求63-67中任一项所述的药物组合物,其中所述第一药剂包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或其衍生物。

69.权利要求63-68中任一项所述的药物组合物,其中所述Treg抑制剂抑制或降低Treg细胞的活性、功能或迁移。

70.权利要求63-69中任一项所述的药物组合物,其中所述Treg抑制剂减少受试者中Treg细胞群。

71.权利要求63-70中任一项所述的药物组合物,其中所述Treg抑制剂基本上消融或消除了受试者中的Treg细胞群。

72.权利要求63-71中任一项所述的药物组合物,其中所述巨噬细胞抑制剂抑制或降低巨噬细胞的活性、功能或迁移。

73.权利要求63-72中任一项所述的药物组合物,其中所述巨噬细胞抑制剂减少受试者中巨噬细胞群。

74.权利要求63-73中任一项所述的药物组合物,其中所述巨噬细胞抑制剂基本上消融或消除了受试者中的巨噬细胞群。

75.权利要求63-74中任一项所述的药物组合物,其中所述Treg细胞是浸润T细胞。

76.权利要求63-75中任一项所述的药物组合物,其中所述巨噬细胞包括肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。

77.权利要求63-76中任一项所述的药物组合物,其中所述第二药剂增强抗原特异性$CD4^+$T细胞活性。

78.权利要求63-77中任一项所述的药物组合物，其中所述第二药剂增强抗原特异性$CD8^+$T细胞活性。

79.权利要求63-78中任一项所述的药物组合物，其中所述第二药剂选自：有机或无机小分子；糖；寡糖；多糖；碳水化合物；肽；蛋白质；肽类似物；肽衍生物；脂质；抗体；抗体片段；拟肽；核酸；核酸类似物；核酸衍生物；由生物材料制成的提取物；天然或合成的组合物；金属；毒素和其任何组合。

80.权利要求63-79中任一项所述的药物组合物，其中所述第二药剂为巨噬细胞抑制剂，其选自巨噬细胞募集抑制剂、M2巨噬细胞抗存活剂、M1巨噬细胞增强剂、M2至M1极化剂、巨噬细胞活性抑制剂及其组合。

81.权利要求80的药物组合物，其中所述巨噬细胞募集抑制剂选自抗CCL2/CCR2药剂、抗IL6药剂、抗M-CSFR药剂和其组合。

82.权利要求81的药物组合物，其中所述巨噬细胞募集抑制剂为抗M-CSFR药剂。

83.权利要求81的药物组合物，其中所述巨噬细胞募集抑制剂选自曲贝替定、RS102895、PF-04136309、CNTO888、MLN1202、司妥昔单抗、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、吡昔替尼、利尼伐尼、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、BLZ945、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008和其组合。

84.权利要求82或83的药物组合物，其中所述巨噬细胞募集抑制剂为BLZ945、PLX7846、GW2580、ARRY-382、JNJ-40346527、emactuzumab、吡昔替尼、AMG820、IMC-CS4(LY3022855)、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324或FPA008。

85.权利要求84的药物组合物，其中所述巨噬细胞募集抑制剂为BLZ945。

86.权利要求80的药物组合物，其中所述M2巨噬细胞抗存活剂选自MMP抑制剂、氯膦酸、唑来膦酸、二氯亚甲基二磷酸、曲贝替定、达沙替尼、视黄酸、减毒细菌(例如，弗氏志贺菌、鼠伤寒沙门菌、单增李斯特菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团病杆菌)和其组合。

87.权利要求80的药物组合物，其中所述M1巨噬细胞增强剂或所述M2至M1极化剂选自抗CD40药剂、抗IL-10R药剂、CD47拮抗剂(例如，Hu5F9-G4、CC-90002和CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、单磷酰脂质A、咪喹莫特、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、Tα1、伊布替尼、EF-022和其组合。

88.权利要求80的药物组合物，其中所述巨噬细胞活性抑制剂选自STAT3抑制剂、STAT6抑制剂或抗肿瘤药物药剂。

89.权利要求88的药物组合物，其中所述巨噬细胞活性抑制剂选自WP1066、舒尼替尼、索拉非尼、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特、TMC-264、富含组氨酸糖蛋白(HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾、质子泵抑制剂泮托拉唑(PPZ)、CNI-1493和其组合。

90.权利要求80的药物组合物，其中所述巨噬细胞抑制剂为抗IL-1α药剂(例如，xilonix)。

91.权利要求63-90中任一项所述的药物组合物，其中所述第二药剂是调节性T细胞(Treg)抑制剂，其选自：Treg消融剂、Treg迁移抑制剂、Treg功能抑制剂及其组合。

92.权利要求91的药物组合物，其中所述Treg消融剂选自环磷酰胺、紫杉醇、伊马替尼、

舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、替莫唑胺、达克珠单抗、地尼白介素2和其组合。

93.权利要求91的药物组合物，其中所述Treg迁移抑制剂选自AMD3100、mogamulizumab、木麻黄宁、岩藻依聚糖和其组合。

94.权利要求91的药物组合物，其中所述Treg功能抑制剂选自抗CTLA4药剂(例如，伊匹单抗、替西木单抗)、抗OX40药剂、抗GITR药剂、腺苷受体拮抗剂(例如，咖啡因、茶碱、可可碱，以及8-苯基黄嘌呤)、P60和其组合。

95.权利要求63-94中任一项所述的药物组合物，其中所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂，其选自抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂、抗LAG-3药剂、抗IDO药剂、增强肿瘤抗原呈递的药剂(例如，个性化癌症疫苗、自体抗原呈递细胞、自体树突状细胞、人工抗原呈递细胞)、趋化因子信号传导剂、抗VEGF药剂、细胞因子信号刺激剂和其组合。

96.权利要求95的药物组合物，其中所述抗PD-1药剂选自派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、CX-072、德瓦鲁单抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 millamolecule、PDR-001、卡瑞利珠单抗(HR-301210)、BCD-100、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、LZM009、KN-035、AB122、genolimzumab(CBT-501)、AK 104、GLS-010、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。

97.权利要求95或96的药物组合物，其中所述抗PD-L1药剂选自阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。

98.权利要求95-97中任一项所述的药物组合物，其中所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL和其组合。

99.权利要求95-98中任一项所述的药物组合物，其中所述抗CTLA4药剂选自伊匹单抗、替西木单抗和其组合。

100.权利要求95-99中任一项所述的药物组合物，其中所述趋化因子信号传导剂选自CXCL16、CXCR6趋化因子受体(CD186)激动剂和其组合。

101.权利要求95-100中任一项所述的药物组合物，其中所述抗VEGF药剂选自贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕纳替尼、瑞格非尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、阿柏西普和其组合。

102.权利要求95-101中任一项所述的药物组合物，其中所述细胞因子信号刺激剂为白介素或干扰素。

103.权利要求102的药物组合物，其中所述白介素选自IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18和其组合。

104.权利要求102的药物组合物，其中所述干扰素为IFNα。

105.权利要求63-104中任一项所述的药物组合物，其中所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂，其选自类黄酮(例如，黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、扑热息痛、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

106.权利要求105的药物组合物，其中所述疾病或病症为癌症。

107.权利要求105的药物组合物，其中所述癌症选自子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈

癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、肛门生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头部和颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液学癌症和其组合。

108.权利要求63-107中任一项所述的药物组合物，其中所述施用包括施用包含含有所述第一药剂的胶囊的组合物。

109.权利要求108的药物组合物，其中所述胶囊包含含有所述第一药剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的制剂。

110.权利要求109的药物组合物，其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、硬脂酸镁或其组合。

111.权利要求63-110中任一项所述的药物组合物，其中施用治疗有效量的所述第一或第二药剂。

112.权利要求63-111中任一项所述的药物组合物，其中所述方法还包括对所述受试者施用第三药剂。

113.权利要求112的药物组合物，其中所述第三药剂包含抗原特异性免疫应答增强剂、抗血管生成剂、化疗剂或其组合。

114.权利要求113的药物组合物，其中所述抗原特异性免疫应答增强剂包括抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂或抗LAG-3药剂。

115.权利要求113的药物组合物，其中所述抗血管生成剂选自TNP-470、血小板因子4、凝血酶敏感蛋白1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、促乳素、血管生成抑制因子、内皮他丁、bFGF可溶受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白和其组合。

116.权利要求113的药物组合物，其中所述化疗剂选自氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、乙底酚、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、Ironotecan、来曲唑、醛氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸钠、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维a酸、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和其组合。

用于治疗癌症的组合疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本发明主张2017年5月18日提交的美国临时申请62/508,363、2017年5月19日提交的美国临时申请62/508,481和2017年10月27日提交的美国临时申请62/578,204的权益,所述申请各自通过全文引用的方式并入本文。

[0003] 背景

[0004] 癌症是一个严重的公共健康问题,根据American Cancer Society,Cancer Facts&Figures 2016,仅在2016年,美国就有约595,690人预计死于癌症(http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf)。

[0005] 概述

[0006] 本文所提供的是治疗患有疾病或病症的受试者的方法,其包括对受试者施用:(a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;和(b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

[0007] 本文提供的是提高免疫应答或增加患有疾病或病症的受试者的免疫细胞的活性的方法,其包括对所述受试者施用:(a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;和(b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂、或其组合。在实施方案中,所述方法提高受试者中的抗肿瘤反应。

[0008] 本文提供的是在患有疾病或病症的受试者中诱导免疫应答的方法,其包括对所述受试者施用:(a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;和(b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。在实施方案中,所述方法在所述受试者中诱导抗肿瘤反应。

[0009] 在一些实施方案中,所述第一药剂抑制PARP 1和/或2。在一些实施方案中,抑制PARP 1和/或2的第一药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(fluzoparib)(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(niraparib)(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(olaparib)(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(rucaparib)(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞(simmiparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)(BMN-673)、维利帕尼(veliparib)(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或其衍生物。在一些实施方案中,所述第一药剂为有机或无机小分子;糖;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽(peptidomimetic);核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的组合物;金属;毒素或其任何组合。在一些实施方案中,所述第一药剂为小分子。

[0010] 在一些情况下,所述第一药剂选自:尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼和维利帕尼或其盐或其衍生物。在一些情况下,所述第一药剂包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或其衍生物。在一些实例中,所述Treg抑制剂抑制或降低Treg细胞的活性、功能或迁

移。在一些情况下，所述Treg抑制剂减少受试者中Treg细胞群。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂基本上消融或消除了受试者中的Treg细胞群。在一些实施方案中，巨噬细胞抑制剂抑制或降低巨噬细胞的活性、功能或迁移。在一些实施方案中，巨噬细胞抑制剂减少受试者中巨噬细胞群。在一些实施方案中，巨噬细胞抑制剂基本上消融或消除了受试者中的巨噬细胞群。在一些实施方案中，Treg细胞是浸润T细胞。

[0011] 在一些实施方案中，巨噬细胞包括肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。在一些实施方案中，所述第二药剂增强抗原特异性$CD4^+$T细胞活性。在一些实施方案中，所述第二药剂增强抗原特异性$CD8^+$T细胞活性。在一些实施方案中，所述第二药剂选自：有机或无机小分子；糖；寡糖；多糖；碳水化合物；肽；蛋白质；肽类似物；肽衍生物；脂质；抗体；抗体片段；拟肽；核酸；核酸类似物；核酸衍生物；由生物材料制成的提取物；天然或合成的组合物；金属；毒素；和其任何组合。

[0012] 在一些实施方案中，所述施用包括顺序施用第一药剂和第二药剂。在一些实施方案中，所述施用包括同时施用第一药剂和第二药剂。在一些实施方案中，所述施用包括在施用所述第二药剂之前施用所述第一药剂。在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物受试者。在一些实施方案中，所述受试者是人类。在一些实施方案中，所述第二药剂是调节性T细胞(Treg)抑制剂，其选自：Treg消融剂、Treg迁移抑制剂、Treg功能抑制剂及其组合。在一些实施方案中，所述Treg消融剂选自环磷酰胺、紫杉醇、伊马替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、达沙替尼(dasatinib)、替莫唑胺(temozolomide)、达克珠单抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukindiftitox)及其组合。在一些实施方案中，所述Treg迁移抑制剂选自AMD3100、mogamulizumab、木麻黄宁(casuarinin)、岩藻依聚糖(fucoidan)和其组合。在一些实施方案中，所述Treg功能抑制剂选自抗CTLA4药剂(例如，伊匹单抗(ipilimumab)、替西木单抗(tremelimumab))、抗OX40药剂、抗GITR药剂、腺苷受体拮抗剂(例如，咖啡因、茶碱、可可碱和8-苯基黄嘌呤)、P60和其组合。

[0013] 在一些实施方案中，所述第二药剂为巨噬细胞抑制剂，其选自巨噬细胞募集抑制剂、M2巨噬细胞抗存活剂(antisurvival agent)、M1巨噬细胞增强剂、M2至M1极化剂、巨噬细胞活性抑制剂及其组合。在一些实施方案中，所述巨噬细胞募集抑制剂选自抗CCL2/CCR2药剂、抗IL6药剂、抗M-CSFR药剂和其组合。在一些实施方案中，巨噬细胞募集抑制剂为抗M-CSFR药剂。在一些实施方案中，所述巨噬细胞募集抑制剂选自曲贝替定(trabectedin)、RS102895、PF-04136309、CNT0888、MLN1202、司妥昔单抗(siltuximab)、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、吡昔替尼(pexidartinib)、利尼伐尼(linifanib)、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008和其组合。在一些实施方案中，巨噬细胞募集抑制剂为BLZ945、PLX7846、GW2580、ARRY-382、JNJ-40346527、emactuzumab、吡昔替尼、AMG820、IMC-CS4(LY3022855)、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324或FPA008。在一些实施方案中，巨噬细胞募集抑制剂为BLZ945。在一些实施方案中，所述M2巨噬细胞抗存活剂选自MMP抑制剂、氯膦酸、唑来膦酸、二氯亚甲基二磷酸、曲贝替定、达沙替尼、视黄酸、减毒细菌(例如，弗氏志贺菌、鼠伤寒沙门菌、单增李斯特菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团病杆菌)和其组合。

[0014] 在一些实施方案中，所述M1巨噬细胞增强剂或所述M2至M1极化剂选自抗CD40药剂、抗IL-10R药剂、CD47拮抗剂(例如，Hu5F9-G4、CC-90002和CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、

PolyI:C、LPS、单磷酰脂质A、咪喹莫特(imiquimod)、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、Tα1、伊布替尼(ibrutinib)、EF-022和其组合。在一些实施方案中,所述巨噬细胞活性抑制剂选自STAT3抑制剂、STAT6抑制剂或抗肿瘤药剂。在一些实施方案中,所述巨噬细胞活性抑制剂WP1066、舒尼替尼、索拉非尼、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特、TMC-264、富含组氨酸的糖蛋白(HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾(silibinin)、质子泵抑制剂泮托拉唑(pantoprazole)(PPZ)、CNI-1493和其组合。在一些实施方案中,所述巨噬细胞抑制剂为抗IL-1α药剂(例如,xilonix)。

[0015] 在一些实施方案中,所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂,其选自抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂、抗LAG-3药剂、增强肿瘤抗原呈递的药剂(例如,个性化癌症疫苗、自体抗原呈递细胞、自体树突状细胞、人工抗原呈递细胞)、趋化因子信号传导剂、抗VEGF药剂、细胞因子信号刺激剂和其组合。在一些实施方案中,所述抗PD-1药剂选自派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、PDR-001、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)(HR-301210)、BCD-100、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、LZM009、KN-035、AB122、genolimzumab(CBT-501)、AK 104、GLS-010和其组合。在一些实施方案中,所述抗PD-L1药剂选自阿特珠单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、LY3300054、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。在一些实施方案中,所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL和其组合。在一些实施方案中,所述抗CTLA4药剂选自伊匹单抗、替西木单抗和其组合。在一些实施方案中,所述趋化因子信号传导剂选自CXCL16、CXCR6趋化因子受体(CD186)激动剂和其组合。在一些实施方案中,所述抗VEGF药剂选自贝伐单抗(bevacizumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼(axitinib)、帕纳替尼(ponatinib)、瑞格非尼(regorafenib)、卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、乐伐替尼(lenvatinib)、阿柏西普(ziv-aflibercept)和其组合。在一些实施方案中,所述细胞因子信号刺激剂为白介素或干扰素。在一些实施方案中,所述白介素选自IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18和其组合。在一些实施方案中,所述干扰素为IFNα。

[0016] 在一些实施方案中,所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂,其选自类黄酮(例如,黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、扑热息痛、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。在一些实施方案中,所述癌症选自卵巢癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌症、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌样癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓瘤、淋巴瘤和其组合。

[0017] 在一些实施方案中,所述施用包括施用组合物,所述组合物包含含有所述第一药剂的胶囊。在一些实施方案中,所述胶囊包含含有所述第一药剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的制剂。在一些实施方案中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖

一水合物、硬脂酸镁或其组合。在一些实施方案中，施用治疗有效量的所述第一或第二药剂。在一些实施方案中，所述方法还包括对所述受试者施用第三药剂。在一些实施方案中，所述第三药剂包括抗原特异性免疫应答增强剂、抗血管生成剂、化疗剂或其组合。在一些实施方案中，所述抗原特异性免疫应答增强剂包括抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂或抗LAG-3药剂。在一些实施方案中，所述抗血管生成剂选自TNP-470、血小板因子4、凝血酶敏感蛋白1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、促乳素、血管生成抑制因子、内皮他丁、bFGF可溶受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白和其组合。

[0018] 在一些实施方案中，所述化疗剂选自氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、乙底酚、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、Ironotecan、来曲唑、醛氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸钠、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维a酸、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和其组合。

[0019] 本文提供的是药学组合物，其包含：(a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂；和(b)第二药剂，其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

[0020] 在一些实施方案中，所述第一药剂为抑制PARP 1和/或2的药剂。在一些实施方案中，抑制PARP 1和/或2的第一药剂选自：ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或其衍生物。在一些实施方案中，所述第一药剂为有机或无机小分子；糖；寡糖；多糖；碳水化合物；肽；蛋白质；肽类似物；肽衍生物；脂质；抗体；抗体片段；拟肽；核酸；核酸类似物；核酸衍生物；由生物材料制成的提取物；天然或合成的组合物；金属；毒素或其任何组合。在一些实施方案中，所述第一药剂为小分子。在一些情况下，所述第一药剂选自：尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼和维利帕尼或其盐或其衍生物。在一些情况下，所述第一药剂包括尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或其衍生物。

[0021] 在一些实例中，所述Treg抑制剂抑制或降低Treg细胞的活性、功能或迁移。在一些情况下，所述Treg抑制剂减少受试者中Treg细胞群。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂基本上消融或消除了受试者中的Treg细胞群。在一些实施方案中，所述巨噬细胞抑制剂抑制

或降低巨噬细胞的活性、功能或迁移。在一些实施方案中，巨噬细胞抑制剂减少受试者中巨噬细胞群。在一些实施方案中，所述巨噬细胞抑制剂减少受试者中巨噬细胞群。在一些实施方案中，所述巨噬细胞抑制剂基本上消融或消除了受试者中的巨噬细胞群。在一些实施方案中，所述Treg细胞是浸润T细胞。

[0022] 在一些实施方案中，所述巨噬细胞包括肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。在一些实施方案中，所述第二药剂增强抗原特异性$CD4^+$T细胞活性。在一些实施方案中，所述第二药剂增强抗原特异性$CD8^+$T细胞活性。在一些实施方案中，所述第二药剂选自：有机或无机小分子；糖；寡糖；多糖；碳水化合物；肽；蛋白质；肽类似物；肽衍生物；脂质；抗体；抗体片段；拟肽；核酸；核酸类似物；核酸衍生物；由生物材料制成的提取物；天然或合成的组合物；金属；毒素和其任何组合。

[0023] 在一些实施方案中，所述药学组合物对受试者施用且所述施用包括顺序施用所述第一药剂和第二药剂。在一些实施方案中，所述施用包括同时施用所述第一药剂和第二药剂。在一些实施方案中，所述施用包括在施用所述第二药剂之前施用所述第一药剂。在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物受试者。在一些实施方案中，所述受试者是人类。在一些实施方案中，所述第二药剂是调节性T细胞(Treg)抑制剂，其选自：Treg消融剂、Treg迁移抑制剂、Treg功能抑制剂及其组合。在一些实施方案中，所述Treg消融剂选自环磷酰胺、紫杉醇、伊马替尼、舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、替莫唑胺、达克珠单抗、地尼白介素和其组合。在一些实施方案中，所述Treg迁移抑制剂选自AMD3100、mogamulizumab、木麻黄宁、岩藻依聚糖和其组合。在一些实施方案中，所述Treg功能抑制剂选自抗CTLA4药剂(例如，伊匹单抗、替西木单抗)、抗OX40药剂、抗GITR药剂、腺苷受体拮抗剂(例如，咖啡因、茶碱、可可碱和8-苯基黄嘌呤)、P60和其组合。

[0024] 在一些实施方案中，所述第二药剂为巨噬细胞抑制剂，其选自巨噬细胞募集抑制剂、M2巨噬细胞抗存活剂、M1巨噬细胞增强剂、M2至M1极化剂、巨噬细胞活性抑制剂及其组合。在一些实施方案中，所述巨噬细胞募集抑制剂选自抗CCL2/CCR2药剂、抗IL6药剂、抗M-CSFR药剂和其组合。在一些实施方案中，巨噬细胞募集抑制剂为抗M-CSFR药剂。在一些实施方案中，所述巨噬细胞募集抑制剂选自曲贝替定、RS102895、PF-04136309、CNTO888、MLN1202、司妥昔单抗、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、吡昔替尼、利尼伐尼、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008和其组合。在一些实施方案中，巨噬细胞募集抑制剂为BLZ945、PLX7846、GW2580、ARRY-382、JNJ-40346527、emactuzumab、吡昔替尼、AMG820、IMC-CS4(LY3022855)、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324或FPA008。在一些实施方案中，巨噬细胞募集抑制剂为BLZ945。在一些实施方案中，所述M2巨噬细胞抗存活剂选自MMP抑制剂、氯膦酸、唑来膦酸、二氯亚甲基二磷酸、曲贝替定、达沙替尼、视黄酸、减毒细菌(例如，弗氏志贺菌、鼠伤寒沙门菌、单增李斯特菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团病杆菌)和其组合。

[0025] 在一些实施方案中，所述M1巨噬细胞增强剂或所述M2至M1极化剂选自抗CD40药剂、抗IL-10R药剂、CD47拮抗剂(例如，Hu5F9-G4、CC-90002和CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、单磷酰脂质A、咪喹莫特、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、Tα1、伊布替尼、EF-022和其组合。在一些实施方案中，所述巨噬细胞活性抑制剂选自STAT3抑制剂、STAT6抑制剂或抗肿瘤药剂。在一些实施方案中，所述巨噬细胞活性

抑制剂选自WP1066、舒尼替尼、索拉非尼、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特、TMC-264、富含组氨酸的糖蛋白(HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾、质子泵抑制剂泮托拉唑(PPZ)、CNI-1493和其组合。在一些实施方案中,所述巨噬细胞抑制剂为抗IL-1α药剂(例如,xilonix)。

[0026] 在一些实施方案中,所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂,其选自抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂、抗LAG-3药剂、增强肿瘤抗原呈递的药剂(例如,个性化癌症疫苗、自体抗原呈递细胞、自体树突状细胞、人工抗原呈递细胞)、趋化因子信号传导剂、抗VEGF药剂、细胞因子信号刺激剂和其组合。在一些实施方案中,所述抗PD-1药剂选自派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、PDR-001、卡瑞利珠单抗(HR-301210)、BCD-100、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、LZM009、KN-035、AB122、genolimzumab(CBT-501)、AK 104、GLS-010和其组合。在一些实施方案中,所述抗PD-L1药剂选自阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。在一些实施方案中,所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL和其组合。在一些实施方案中,所述抗CTLA4药剂选自伊匹单抗、替西木单抗和其组合。在一些实施方案中,所述趋化因子信号传导剂选自CXCL16、CXCR6趋化因子受体(CD186)激动剂和其组合。在一些实施方案中,所述抗VEGF药剂选自贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕纳替尼、瑞格非尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、阿柏西普和其组合。在一些实施方案中,所述细胞因子信号刺激剂为白介素或干扰素。在一些实施方案中,所述白介素选自IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18和其组合。在一些实施方案中,所述干扰素为IFNα。

[0027] 在一些实施方案中,所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂,其选自类黄酮(例如,黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、扑热息痛、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

[0028] 在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。在一些实施方案中,所述癌症选自卵巢癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌症、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌样癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓瘤、淋巴瘤和其组合。

[0029] 在一些实施方案中,所述药学组合物对受试者施用,且所述施用包括施用包含含有所述第一药剂的胶囊的组合物。在一些实施方案中,所述胶囊包含含有所述第一药剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的制剂。在一些实施方案中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、硬脂酸镁或其组合。在一些实施方案中,施用治疗有效量的所述第一或第二药剂。在一些实施方案中,所述方法还包括对所述受试者施用第三药剂。在一些实施方案中,所述第三药剂包括抗原特异性免疫应答增强剂、抗血管生成剂、化疗剂或其组合。在一些实施方案中,所述抗原特异性免疫应答增强剂包括抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂或抗LAG-3药剂。在一些实施方案中,所述抗血管生成剂选自TNP-470、血小板因子4、凝血酶敏感蛋白1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、促乳素、血管生成抑制因子、内皮他丁、bFGF可溶受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和

FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白和其组合。

[0030] 在一些实施方案中，所述化疗剂选自氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、乙底酚、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、Ironotecan、来曲唑、醛氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸钠、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维a酸、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和其组合。

[0031] 本发明涵盖以下认识，在肿瘤微环境中调节活性的药剂(例如，T细胞的活性和/或T细胞向所述肿瘤环境的浸润)和抑制PARP的药剂的组合疗法可用于治疗一些癌症。

[0032] 在一些实施方案中，PARP抑制剂可增加肿瘤微环境中T细胞的浸润。在一些实施方案中，PARP抑制剂可增加肿瘤微环境中$CD4^+$T细胞的浸润。在一些实施方案中，PARP抑制剂可增加肿瘤微环境中$CD8^+$T细胞的浸润。在一些实施方案中，PARP抑制剂可增加肿瘤微环境中$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的浸润。在一些实施方案中，PARP抑制剂会增加巨噬细胞在肿瘤微环境中的浸润。在一些实施方案中，PARP抑制剂会增加Treg细胞向肿瘤微环境的浸润。

[0033] 在一些实施方案中，抑制PARP的药剂包括抑制PARP-1和/或PARP-2的药剂。在一些实施方案中，抑制PARP的药剂包括ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或其衍生物。在一些实施方案中，抑制PARP的药剂是两种或多种药剂的组合，其选自ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或其衍生物。在一些实施方案中，抑制PARP的药剂是或包括尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼或其任何组合。在一些具体实施方案中，抑制PARP的药剂为尼拉帕尼((3S)-3-[4-{4-{7-(氨基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶)，一种口服活性PARP抑制剂。

[0034] 在一些具体实施方案中，向正在接受、已经接受或将接受尼拉帕尼治疗的患者施

用调节T细胞活性的药剂。在一些具体实施方案中，向正在接受、已经接受或将接受调节T细胞活性的药剂治疗的患者施用尼拉帕尼。

[0035] 在一些实施方案中，用本发明的组合疗法治疗的癌症包括黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、食道癌、头部和颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌或默克尔细胞癌。在一些实施方案中，癌症为实体瘤。在一些实施方案中，一名患者或一群患者患有血液系统癌症。

[0036] 在一些实施方案中，该方法包括对受试者施用调节T细胞活性的疗法和抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的疗法(“抗PARP疗法”)中的一种或两种，以使受试者接受两种疗法。在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂是增强肿瘤微环境中抗原特异性细胞活性的药剂。在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂是增强肿瘤微环境中$CD8^+$T细胞活性的药剂。在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂是增强肿瘤微环境中$CD4^+$T细胞活性的药剂。在一些实施方案中，调节肿瘤环境中T细胞(例如，$CD4^+$和/或$CD8^+$T细胞)的活性包括上调单个T细胞的所述抗肿瘤活性、增加所述T细胞的增殖速率或增强所述T细胞向肿瘤微环境的募集。在一些实施方案中，药剂调节。在一些实施方案中，增强T细胞活性的药剂是阻断巨噬细胞募集的药剂。在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂是阻断M2巨噬细胞募集的药剂。在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂是阻断Treg细胞募集的药剂。

[0037] 在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂为小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、细胞、细胞制剂或毒素。在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂为抗体药剂。抗体药剂可以包括任何多肽或多肽复合物，其包括足以赋予特异性结合的免疫球蛋白结构元件。示例性抗体药剂包括但不限于，单克隆抗体、多克隆抗体、抗体片段例如Fab片段、Fab′片段、F(ab′)2片段、Fd′片段、Fd片段和分离的CDR或其组；单链Fv；多肽-Fc融合体；单域抗体(例如，鲨鱼单域抗体例如IgNAR或其片段)；骆驼抗体；掩蔽抗体(例如，Probodies®)；小模块免疫药物(“SMIP™”)；单链或串联双抗体(TandAb®)；VHH；Anticalins®；纳米抗体®微型抗体；BiTE®；锚蛋白重复蛋白或DARPIN®；高Avimers®；DART；TCR-样抗体；Adnectins®；Affilins®；Trans-bodies®；Affibodies®；TrimerX®；微型蛋白质(MicroProteins)；Fynomers®；Centyrins®；和KALBITOR®。

[0038] 在一些实施方案中，抗PARP疗法包括施用抑制PARP的药剂。在一些实施方案中，抑制PARP的药剂为小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中，抑制PARP的药剂为小分子。在一些实施方案中，抑制PARP的药剂选自：ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或其衍生物。在一些实施方案中，抑制PARP的药剂选自：尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼和维利帕尼或其

盐或其衍生物。在一些实施方案中，抑制PARP的药剂为尼拉帕尼或其盐或其衍生物。

[0039] 在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂为小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、细胞、细胞制剂或毒素。在一些实施方案中，调节T细胞活性的药剂为抗PD-1抗体药剂。在一些实施方案中，提高T细胞活性的药剂为抗PD-1抗体，其选自：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、纳武单抗、PDR001、派姆单抗、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042和其衍生物。在一些实施方案中，抗PD-1抗体为派姆单抗或其衍生物。

[0040] 附图简述

[0041] 图1A描绘了在用媒介物或尼拉帕尼治疗后，在Apc^{Min}/J杂合背景下发育的肿瘤样品上具有代表性的CD4 IHC染色。

[0042] 图1B描绘了CD4 IHC染色图像的定量，其显示了在用媒介物或尼拉帕尼治疗的小鼠中CD4阳性细胞数。

[0043] 图2A描绘了在用媒介物或尼拉帕尼治疗后，在Apc^{Min}/J杂合背景下发育的肿瘤样品上具有代表性的CD8 IHC染色。

[0044] 图2B描绘了CD8 IHC染色图像的定量，其显示了在用媒介物或尼拉帕尼治疗的小鼠中CD8阳性细胞数。

[0045] 图3A描绘了在用媒介物或尼拉帕尼治疗后，在Apc^{Min}/J杂合背景下发育的肿瘤样品上具有代表性的Foxp3 IHC染色。

[0046] 图3B描绘了Foxp3 IHC染色图像的定量，其显示了在用媒介物或尼拉帕尼治疗的小鼠中Foxp3阳性细胞数。

[0047] 图4A描绘了在用媒介物或尼拉帕尼治疗后，在Apc^{Min}/J杂合背景下发育的肿瘤样品上具有代表性的Iba1 IHC染色。

[0048] 图4B描绘了Iba1 IHC染色图像的定量，其显示了在用媒介物或尼拉帕尼治疗的小鼠中Iba1阳性细胞数。

[0049] 图5A描述了通过流式细胞术评估的在用对照或尼拉帕尼治疗的小鼠中，在总CD3群体中Ki67阳性的CD4和CD8阳性细胞的百分比。

[0050] 图5B描绘了用尼拉帕尼或对照治疗的MDA-MB-436huNOG-EXL小鼠的肿瘤体积。

[0051] 图6A描述了用尼拉帕尼、BLZ945、尼拉帕尼和BLZ945、或对照治疗的MDA-MB-436huNOG-EXL小鼠的肿瘤体积。

[0052] 图6B描述了用尼拉帕尼、BLZ945、尼拉帕尼和BLZ945、或对照治疗的MDA-MB-436huNOG-EXL小鼠在第26天的肿瘤体积。

[0053] 具体实施方案详述

[0054] 定义

[0055] 除非明确指示相反的含义，否则本文在说明书与权利要求中所用冠词“一”应理解为包括复数指示物。除非明确指示相反的含义或在上下文中显而易见，否则如果一个、多于一个或所有的组成员存在于、用于或另外与给定的产物或方法相关联，则在组的该一个或多个成员间包括“或”的权利要求或描述被视为满足。本发明包括组中恰好一个成员存在于、用于或与给定的产物或方法相关联的实施方案。本发明还包括多于一个或全部组成员存在于、用于或另外与给定的产物或方法相关联的实施方案。另外，应理解除非另有指示或

除非对本领域普通技术人员而言将显而易见地出现矛盾或不一致，否则本发明涵盖所有变体、组合及排列，其中将来自一项或多项所列权利要求的一个或多个限定、要素、条款、描述性术语等引入从属于同一基础权利要求(或相关的任何其它权利要求)的另一权利要求。当要素以列表形式存在时(例如以马库什组或类似形式)，应理解要素的各个亚组也被公开，且可从该组中移除任何要素。应理解，一般而言，当本发明或本发明的方面包含特定要素、特征等时，本发明的一些实施方案或本发明的方面由或基本由所述要素、特征等组成。出于简化的目的，本文中这些实施方案并未在每种情况下均用过多篇幅具体说明。应理解任何实施方案或本发明的方面可明确地从权利要求中去除，无论是否在说明书中有描述过该具体的排除方式。本文中涉及的用于描述本发明背景和提供关于其应用的额外细节的出版物、网站和其它参考材料以引用的方式并入本文中。

[0056] 如本文所用，术语“施用”通常是指将组合物施用于受试者或系统。本领域普通技术人员将意识到在适当情况下可使用多种途径向受试者(例如，人类受试者)施用。例如，在一些实施方案中，施用可以是经眼、口服、经肠胃外、局部等。在一些特定实施方案中，施用可以是经支气管(例如，通过支气管滴注)、颊内、经皮肤(其可以是或包括例如局部至真皮、真皮内、真皮间、透皮等一种或多种)、肠内、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、特定器官内(例如肝内)、粘膜、经鼻腔、经口、经直肠、皮下、舌下、局部、经气管(例如，通过气管内滴注)、经阴道、经玻璃体等。在一些实施方案中，施用可包括间歇性施用(例如，在时间上分开的复数次施用)和/或周期性施用(例如，由共同时间段分开的独立施用)。在一些实施方案中，施用可包括至少在选定的一段时间内的连续施用(例如，灌注)。

[0057] 如本文所用，术语“剂型”或“单位剂型”是指用于对受试者施用的活性剂(例如，治疗剂或诊断剂)的物理离散单位。通常，每一该单位包含预定量的活性剂。在一些实施方案中，所述量是适合于根据当对相关人群施用时已确定与期望或有益结果相关联的方案(例如，与治疗方案一起)施用的单位剂量(或其全部分数)。本领域普通技术人员知道，对特定受试者施用的治疗组合物或药剂的总量由一位或多位主治医师确定，并且可涉及多剂型的施用。

[0058] 如本文所用，术语“方案”是指一组单独给予受试者的单位剂量(通常多于一个)，其通常间隔一个或多个时间段。在一些实施方案中，给定的治疗剂根据方案进行施用，该方案可涉及一个或多个剂量。在一些实施方案中，一个方案包括多个剂量，每个剂量在时间上与其他剂量分开。在一些实施方案中，单个剂量之间要间隔相同长度的时间段；在一些实施方案中，一个方案包括多个剂量，其中所述剂量由不同长度的时间段分开。在一些实施方案中，方案包含相同量的剂量。在一些实施方案中，方案包括不同量的剂量。在一些实施方案中，方案包括至少一个剂量，其中该剂量包括一单位剂量的所述治疗剂。在一些实施方案中，方案包含至少一个剂量，其中所述剂量包含两个或更多个单位剂量的所述治疗剂。

[0059] 如本文所用，术语“患者”、“受试者”或“试验受试者”指任何生物，包括人类或非人类，对其提供的如本文所述的化合物出于例如实验、诊断、预防和/或治疗的目的而根据本发明施用。典型的受试者包括动物(例如，哺乳动物，例如小鼠、大鼠、兔、犬、猫、马、牛、猪、鹿、非人类灵长类动物和人类；昆虫；蠕虫；鸟类；爬行动物；两栖动物等)。在实施方案中，所述受试者是人类。在一些实施方案中，受试者可患有和/或易患某种疾病、障碍和/或病症

(例如,癌症)。在一些实施方案中,患者是被诊断出患有癌症的人。在一些实施方案中,患者是具有一个或多个女性生殖器官的人。

[0060] 术语“癌症”包括实体瘤和血液系统恶性肿瘤。癌症包括但不限于妇科癌症、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如,腺癌、NSCLC和SCLC)、骨癌(例如,骨肉瘤)、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌症、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌样癌、角膜棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤(例如,脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌(例如,肝细胞癌)、肾癌(例如,肾细胞癌)、骨髓疾病(例如,AML、CML、骨髓增生异常综合症和早幼粒细胞白血病)以及淋巴疾病(例如,白血病、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、ALL、CLL、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤)。癌症包括但不限于卵巢癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌症、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌样癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓瘤、淋巴瘤和其组合。

[0061] 药物组合物中的术语“组合物”旨在涵盖药物产品,所述药物产品包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、多晶型物、立体异构体或混合物,以及,在一些实施方案中,一种或多种其他药物活性成分与尼拉帕尼的组合。该组合物还可包含一种或多种惰性成分(例如,药学上可接受的赋形剂)。该药物组合物是“制剂”和“剂型”的同义词。本发明的药物组合物包括但不限于,颗粒剂、片剂(单层片剂、多层片剂、迷你片剂、生物粘附片剂、囊片、基质片剂、片剂中的片剂、粘膜粘附片剂、调释片剂、口腔崩解片、脉冲释放片、定时释放片、延迟释放片剂、控释片剂、延长释放片剂和持续释放片剂)、胶囊(硬的、软的或液体填充的软明胶胶囊)、丸剂、锭剂、囊剂、散剂、微胶囊、小型片剂、胶囊和微球中的片剂、基质组合物等。在一些实施方案中,药物组合物是指胶囊。在一些实施方案中,药物组合物是指硬明胶胶囊或基于HPMC的胶囊。在一些实施方案中,该药物组合物是指硬明胶胶囊。

[0062] “稀释剂”增加了组合物的体积以促进压缩或产生足够的体积以获得用于胶囊填充的均匀混合物。这些化合物包括,例如,乳糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素例如Avicel®;磷酸氢钙、磷酸氢钙二水合物;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥乳糖;预胶化淀粉、可压缩糖、例如Di-Pac®(Amstar);甘露醇、羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、蔗糖基稀释剂、糖果糖(confectioner's sugar);一水合硫酸氢钙、二水合硫酸钙;乳酸钙三水合物、右旋糖;水解谷物固体、直链淀粉;粉状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、膨润土等。也可以使用一种或多种稀释剂的组合。

[0063] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指对其施用对象产生所需效果的一种或多种治疗剂(例如,尼拉帕尼与一种或多种其他药物活性成分的组合)的量。在一些实施方案中,该术语是指当根据方案施用于患有或易患疾病、障碍和/或病症的人群时足以治疗该疾病、障碍和/或病症的量。在一些实施方案中,治疗有效量是减少疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状的发生率和/或严重性和/或延缓其发作的量。本领域普通技术人员将理解,术语“治疗有效量”实际上并不要求在特定个体中实现成功的治疗。而是,治疗有效量可以是当施用于需要这种治疗的患者时在大量受试者中提供特定期望的药理学反应的量。

在一些实施方案中，提及治疗有效量可以是指提及在一种或多种特定组织(例如，受疾病、障碍或病症影响的组织)或体液(例如，血液、唾液、血清、汗液、眼泪、尿液等)中检测到的量。本领域普通技术人员将意识到，在一些实施方案中，可以单剂量配制和/或施用治疗有效量的特定药剂或疗法。在一些实施方案中，例如作为方案的一部分，可以多个剂量配制和/或施用治疗有效的药剂。

[0064] 术语“增强”是指本文所述组合物的预期效果的效力或持续时间的增加或延长，或由治疗剂或药剂的施用所导致的任何不良症状的减轻。因此，关于增强本文公开的尼拉帕尼的效果，术语“增强”是指能够增强或延长与本文公开的尼拉帕尼组合使用的其他治疗剂作用的效果的能力或持续时间。如本文所用，“增强有效量”是指足以在所需系统中增强另一种治疗剂或尼拉帕尼的作用的尼拉帕尼或其他治疗剂的量。当用于患者时，该用途的有效量取决于疾病、障碍或病症的严重程度和病程、既往治疗、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0065] 术语“赋形剂”是指无药理活性的组分，例如稀释剂、润滑剂、表面活性剂、载体等。用于制备药物组合物的赋形剂通常是安全的、无毒的并且对于人类医药用途是可接受的。提及的赋形剂包括一种或多种该赋形剂。共处理的赋形剂也涵盖在本发明的范围内。

[0066] “填充剂”包括以下化合物，如乳糖、乳糖一水合物、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、右旋糖酐、淀粉、预糊化淀粉、蔗糖、木糖醇、拉克替醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0067] “润滑剂”和“助流剂”是防止、减少或抑制材料粘附或摩擦的化合物。示例性的润滑剂包括，例如，硬脂酸、硬脂酸镁、氢氧化钙、滑石粉、硬脂富马酸钠、烃(例如矿物油或氢化植物油，例如氢化大豆油(Sterotex®))、高级脂肪酸及其碱金属和碱土金属盐，例如铝、钙、镁、锌、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石、蜡、Stearowet®、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇(例如、PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇例如Carbowax™、油酸钠、苯甲酸钠、甘油山嵛酸酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或十二烷基硫酸镁、胶体二氧化硅，例如Syloid™、Cab-O-Sil®、淀粉例如玉米淀粉、硅油、表面活性剂等。

[0068] 如本文所用，“CA-125”是指癌症抗原125。CA-125测试用于测量患者血液中蛋白质CA-125的量。CA-125测试可用于监测治疗期间和治疗后的一些癌症，包括用于评估无进展生存期的延长。在一些情况下，CA-125测试可用于在罹患卵巢癌的风险极高的女性中寻找该病的早期征兆。

[0069] 如本文所用，“化疗剂”是指抑制癌细胞的增殖、生长、寿命和/或转移活性的化学药剂。化疗剂的实例包括：烷化剂，例如噻替派和CYTOXAN®环磷酰胺；烷基磺酸盐，例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶，例如苯并多巴、卡巴醌、美妥替哌(meturedopa)和脲多巴(uredopa)；乙烯亚胺和甲基胺类(例如，六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺)；多聚乙酰；δ-9-四氢大麻酚(例如，屈大麻酚、MARINOL®)；β-拉帕醌；拉帕醇；秋水仙碱；桦木酸；喜树碱(包括合成类似物拓扑替康(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康、CAMPTOSAR®)、乙酰喜树碱、东莨菪素和9-氨基喜树碱)；苔藓抑素；callystatin；CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新

(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物)；鬼臼毒素；鬼臼酸；替尼泊甙；隐藻素(cryptophycin)(特别是隐藻素1和隐藻素8)；多拉司他汀；多卡米星(duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1)；软珊瑚醇(eleutherobin)；水鬼蕉碱(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海绵抑素(spongistatin)；氮芥，例如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlomaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌氮芥、异环磷酰胺、氮芥、氧化氮芥盐酸化物、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亚硝基脲，例如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀；抗生素，例如烯二炔类抗生素(例如，加利车霉素(calicheamicin))；达尼米星(dynemicin)，包括达尼米星A；双膦酸酯，例如氯膦酸；埃斯培拉霉素(esperamicin)；以及新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素生色团)、阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸、博莱霉素、放线菌素C、卡柔比星(carabicin)、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®多柔比星(包括吗啉代-多柔比星，氰基吗啉代-多柔比星，2-吡咯啉代-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素类例如丝裂霉素C、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢药如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷；雄激素如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺糖苷；氨基乙酰丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；比曲比新(bestrabucil)；比生群；依达曲沙；地佛法明(defofamine)；秋水仙胺；地吖醌；依氟鸟氨酸；依利醋铵；埃博霉素；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；美登醇如美登素和安丝菌素；米托胍腙；米托蒽醌；莫哌达醇；nitraerine；喷司他丁；蛋氨氮芥；吡柔比星；洛索蒽醌；2-乙酰肼；丙卡巴肼；PSK®多糖复合物(JHS Natural Products、Eugene、Oreg.)；丙亚胺；根霉素；西咗喃；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2′,2″-三氯三乙胺；单端孢霉烯(例如，T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素A和蛇形毒素)；乌拉坦；长春地辛(ELDISINE®、FILDESIN®)；达卡巴嗪；甘露莫司汀；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；gacytosine；阿糖胞苷(“Ara-C”)；环磷酰胺；噻替派；紫杉烷、例如，TAXOL®紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N.J.)、ABRAXANE™无克列莫佛(Cremophor-free)、白蛋白工程化的紫杉醇纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners，Schaumberg，Ill.)、和TAXOTERE®多西紫杉醇(Rhone-Poulenc Rorer，Antony，France)；苯丁酸氮芥；吉西他滨(GEMZAR®)；6-硫鸟嘌呤；巯嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物如顺铂和卡铂；长春碱(VELBAN®)；铂；依托泊甙(VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱(ONCOVIN®)；奥沙利铂；甲酰四氢叶酸；长春瑞滨(NAVELBINE®)；诺肖林；依达曲沙；道诺霉素；氨蝶呤；希罗达；伊班膦酸盐；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；维生素a酸如视黄酸；卡培他滨；以上任一种的药

学上可接受的盐、酸或衍生物;以及上述两种或多种的组合如CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙组合疗法的缩写)和FOLFOX(奥沙利铂(ELOXATIN™)与5-FU和亚叶酸组合的治疗方案的缩写)。

[0070] 该定义中还包括抗激素药,其可调节或抑制激素对肿瘤的作用,如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括,例如,他莫昔芬(包括NOLVADEX®他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟泰米芬、曲沃昔芬、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮和FARESTON®托瑞米芬;抑制芳香酶的芳香酶抑制剂,其调节肾上腺的雌激素产生,例如,4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGASE®醋酸甲地孕酮、AROMASIN®依西美坦、福美坦(formestanie)、法倔唑、RIVISOR®伏氯唑、FEMARA®来曲唑和ARIMIDEX®阿那曲唑;以及抗雄激素如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;以及曲沙他滨(1,3-二氧戊烷核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸、特别是那些抑制与异常细胞增殖有关的信号通路中的基因表达的反义寡核苷酸,例如,PKCα、Raf、H-Ras和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗如基因疗法疫苗,例如,ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗和VAXID®疫苗;PROLEUKIN® rIL-2;LURTOTECAN®拓扑异构酶1抑制剂;ABARELIX® rmRH;以及上述任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0071] 该定义中还包括“抗代谢物化疗剂”,它们在结构上与代谢物相似,但不能被人体以生产方式使用。许多抗代谢物化疗剂会干扰核酸、RNA和DNA的产生。抗代谢物化疗剂的实例包括吉西他滨(GEMZAR®)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(XELODA™)、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、6-硫鸟嘌呤、培美曲塞、雷替曲塞、阿糖胞嘧啶ARA-C阿糖胞苷(CYTOSAR-U®)、达卡巴嗪(DTIC-DOMED)、阿扎胞苷、脱氧胞苷、pyridmidene、氟达拉滨(FLUDARA®)、克拉屈滨、2-脱氧-D-葡萄糖等。在一些实施方案中,抗代谢药物是吉西他滨。吉西他滨HCl盐由Eli Lilly以商标GEMZAR®销售。

[0072] 在该定义中还包括“铂基化疗剂”,其包括含有铂作为分子整体部分的有机化合物。在一些实施方案中,化疗剂是铂药剂。在一些这样的实施方案中,所述铂药剂选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、三铂四硝酸盐、phenanthriplatin、吡铂(picoplatin)或沙铂。

[0073] 如本文所述,术语“治疗”是指疗法的任何施用,所述疗法部分或完全缓解、改善、重生、抑制或预防特定疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状、特征和/或原因,或延迟其发作、降低其严重程度和/或降低其发生率。在一些实施方案中,该治疗可针对不展现出相关疾病、障碍和/或病症的迹象的受试者和/或针对仅展现出所述疾病、障碍和/或病症早期迹象的受试者。或者或另外,该治疗可针对展现出相关疾病、障碍和/或病症的已确认迹象的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对已被诊断为患有相关疾病、障碍和/或病症的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对已知具有一种或多种易感因素的受试者,所述易感因素在统计学上与相关疾病、障碍和/或病症发展的风险增加相关。

[0074] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合与人和低等动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人,于

J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,其通过引用并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机的酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸形成的氨基的盐,所述无机酸为,例如,盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或与有机酸形成的氨基的盐,所述有机酸为,例如,乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或通过使用本领域使用的其它方法如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、丙酸环戊烷酯、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸酯、丙酸酯、硬脂酸酯、琥珀酸酯、硫酸酯、酒石酸酯、硫氰酸酯、对甲苯磺酸酯、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0075] 衍生自适当的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}烷基)_4$的盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时,其它药学上可接受的盐包括使用平衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子的盐。

[0076] 如本文所用,术语“药物组合物”是指其中活性剂与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的组合物。在一些实施方案中,活性剂以适合于以治疗方案施用的单位剂量存在,当对相关人群施用时,该治疗方案显示出达到预定治疗效果的统计学显著概率。在一些实施方案中,可以将药物组合物特别配制为以固体或液体形式施用,包括适于口服施用的那些,例如,兽用顿服药(drenches)(水溶液或非水溶液或悬浮液),片剂,例如,用于经颊、舌下和全身吸收的片剂,施用于舌头的大丸剂、散剂、颗粒剂和糊剂。药物组合物也可以指药物。

[0077] 如本文所用,术语“抗体”是指包含足以带来与特定靶抗原的特异性结合的规范免疫球蛋白序列元件的多肽。如本领域中已知的,天然产生的完整抗体是约150kD的四聚体药剂,其由两个相同的重链多肽(每个约50kD)和两个相同的轻链多肽(每个约25kD)组成,它们彼此缔合形成通常称为“Y形”的结构。每条重链均包含至少四个结构域(每个域长约110个氨基酸)-氨基末端可变(VH)结构域(位于Y结构的顶端),然后是三个恒定结构域:CH1、CH2和羧基末端的CH3(位于Y主干的基部)。一条称为“开关”的短链将重链可变区和恒定区相连。“铰链”将CH2和CH3结构域与抗体的其余部分相连。所述铰链区的两个二硫键将完整抗体中的两个重链多肽彼此连接。每条轻链由两个结构域组成-氨基末端可变(VL)结构域,然后是羧基末端恒定(CL)结构域,其被另一个“开关”彼此隔开。本领域技术人员非常熟悉抗体结构和序列元件,识别所提供序列中的“可变”和“恒定”区域,并理解这些结构域之间的“边界”的定义会有一定的灵活性,以致于相同抗体链序列的不同的展示方式(presentation)可以,例如,指示所述边界的位置相对于相同抗体链序列的不同的展示方式,移位了一个或几个残基。完整的抗体四聚体由两个重链-轻链二聚体组成,其中重链和轻链通过单个二硫键相互连接;另外两个二硫键将重链铰链区彼此连接,从而使二聚体彼此连接,并形成四聚体。天然产生的抗体也被糖基化,通常在CH2结构域被糖基化。天然抗体

中的每个结构域的结构的特征在于:两个β片层(例如3、4或5股的片层)彼此堆叠在一起成为压缩反平行β桶(βbarrel)而形成的“免疫球蛋白折叠”。每个可变结构域都包含三个称为“互补决定区”(CDR1、CDR2和CDR3)的高可变环和四个某种程度上恒定的“骨架”区(FR1、FR2、FR3和FR4)。当天然抗体折叠时,FR区形成提供结构域结构框架的β片层,并且重链和轻链的CDR环区都在三维空间中聚集在一起,从而形成位于Y结构顶端的单个高变抗原结合位点。天然存在的抗体的Fc区与补体系统的元件结合,并且还与效应细胞(包括例如介导细胞毒性的效应细胞)上的受体结合。如本领域已知的,可以通过糖基化或其它修饰来调节Fc区对Fc受体的亲和力和/或其它结合属性。在一些实施方案中,根据本发明产生和/或使用的抗体包括糖基化的Fc结构域,包括具有经修饰或工程化的此类糖基化的Fc结构域。为了本发明的目的,在一些实施方案中,如在天然抗体中发现的一样包含足够的免疫球蛋白结构域序列的任何多肽或多肽复合物都可以被称为和/或用作“抗体”,无论这种多肽是天然产生的(例如,由生物体与抗原反应产生)或通过重组工程、化学合成或其它人工系统或方法学产生。在一些实施方案中,抗体是多克隆的;在一些实施方案中,抗体是单克隆的;在一些实施方案中,具有恒定区序列的抗体是具有小鼠、兔、灵长类或人类抗体特征的抗体。在一些实施方案中,抗体序列元件是人源化的、灵长类化的、嵌合的等,如本领域所熟知的。此外,本文所用的术语“抗体”在适当的实施方案中(除非另有说明或根据上下文明确)可指代在替代的展示方式中利用抗体的结构和功能特征的任何本领域已知的或开发的构建体或形式。例如,在实施方案中,根据本发明使用的抗体的形式选自但不限于完整的IgA、IgG、IgE或IgM抗体;双或多特异性抗体(例如,Zybodies®等);抗体片段如Fab片段、Fab’片段、F(ab’)2片段、Fd’片段、Fd片段和分离的CDR或其集合;单链Fv;多肽-Fc融合物;单域抗体(例如,鲨鱼单域抗体,如IgNAR或其片段);骆驼样抗体;掩蔽抗体(例如,Probodies®);小模块免疫药物(“SMIPT™”);单链或串联双功能抗体(TandAb®);VHH;Anticalins®;纳米抗体®微型抗体;BiTE®;锚蛋白重复蛋白或DARPIN®;Avimers®;DART;TCR-样抗体;Adnectins®;Affilins®;Trans-bodies®;Affibodies®;TrimerX®;微型蛋白质(MicroProteins);Fynomers®、Centyrins®;和KALBITOR®。在一些实施方案中,抗体可缺乏在天然产生的抗体中存在的共价修饰(例如,聚糖的附着)。在一些实施方案中,抗体可以包含共价修饰(例如,聚糖的附着、有效负载物[例如,可检测部分、治疗部分、催化部分等]或其它侧基[例如,聚乙二醇等]。

[0078] 如本文所用,术语“抗体药剂”是指与特定抗原特异性结合的药剂。在一些实施方案中,所述术语涵盖包含足以赋予特异性结合的免疫球蛋白结构元件的任何多肽或多肽复合物。示例性抗体药剂包括但不限于单克隆抗体或多克隆抗体。在一些实施方案中,抗体药剂可以包括一个或多个小鼠、兔、灵长类或人类抗体的特征性恒定区序列。在一些实施方案中,抗体药剂可以包括一个或多个如本领域所知的人源化、灵长类化、嵌合等的序列元件。在很多实施方案中,术语“抗体药剂”用于指在替代的展示方式中利用抗体的结构和功能特征的一种或多种本领域已知的或开发的构建体或形式。例如,在实施方案中,根据本发明使用的抗体药剂的形式选自但不限于:完整的IgA、IgG、IgE或IgM抗体;双或多特异性抗体(例

如，Zybodies®等)；抗体片段如Fab片段、Fab'片段、F(ab')2片段、Fd'片段、Fd片段和分离的CDR或其集合；单链Fv；多肽-Fc融合物；单域抗体(例如，鲨鱼单域抗体，如IgNAR或其片段)；骆驼样抗体；掩蔽抗体(例如，Probodies®)；小模块免疫药物("SMIP™")；单链或串联双功能抗体(TandAb®)；VHH；Anticalins®；纳米抗体®微型抗体；BiTE®；锚蛋白重复蛋白或DARPIN®；Avimers®；DART；TCR-样抗体；

Adnectins®；Affilins®；Trans-bodies®；Affibodies®；TrimerX®；微型蛋白质；Fynomers®、Centyrins®；和KALBITOR®。在一些实施方案中，抗体可缺乏在天然产生的抗体中存在的共价修饰(例如，聚糖的附着)。在一些实施方案中，抗体可以包含共价修饰(例如，聚糖的附着)、有效负载物[例如，可检测部分、治疗部分、催化部分等]或其它侧基[例如，聚乙二醇等]。在很多实施方案中，抗体药剂是或包含一种多肽，其氨基酸序列包含一个或多个被本领域技术人员识别为互补决定区(CDR)的结构元件；在一些实施方案中，抗体药剂是或包含一种多肽，其氨基酸序列包含至少一个与参考抗体中发现的基本相同的CDR(例如，至少一个重链CDR和/或至少一个轻链CDR)。在一些实施方案中，所包含的CDR与参考CDR基本相同，因为与参考CDR相比，其序列相同或包含1-5个氨基酸取代。在一些实施方案中，所包含的CDR与参考CDR基本相同，因为所包含的CDR表现出与参考CDR至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％的序列同一性。在一些实施方案中，所包含的CDR与参考CDR基本相同，因为所包含的CDR表现出与参考CDR至少96％、96％、97％、98％、99％或100％的序列同一性。在一些实施方案中，所包含的CDR与参考CDR基本相同，因为与参考CDR相比，所包含的CDR中至少一个氨基酸被缺失、添加或被取代，但所包含的CDR的氨基酸序列在其它方面与参考CDR一致。在一些实施方案中，所包含的CDR与参考CDR基本相同，因为与参考CDR相比，所包含的CDR中1-5个氨基酸被缺失、添加或被取代，但所包含的CDR的氨基酸序列在其它方面与参考CDR一致。在一些实施方案中，所包含的CDR与参考CDR基本相同，因为与参考CDR相比，所包含的CDR中至少一个氨基酸被取代，但所包含的CDR的氨基酸序列在其它方面与参考CDR一致。在一些实施方案中，所包含的CDR与参考CDR基本相同，因为与参考CDR相比，所包含的CDR中1-5个氨基酸被缺失、添加或被取代，但所包含的CDR的氨基酸序列在其它方面与参考CDR一致。在一些实施方案中，抗体药剂是或包含多肽，所述多肽的氨基酸序列包含被本领域技术人员公认为免疫球蛋白可变结构域的结构元件。在一些实施方案中，抗体药剂是具有与免疫球蛋白结合结构域同源或很大程度上同源的结合结构域的多肽蛋白。

[0079] 如本文所用，术语"同源性"是指聚合物分子之间的整体相关性，例如，核酸分子之间(例如，DNA分子和/或RNA分子)和/或多肽分子之间。在一些实施方案中，如果聚合物分子的序列之间至少25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或99％一致，则将所述聚合物分子视为彼此"同源"。在一些实施方案中，如果聚合物分子的序列之间至少25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或99％相似(例如，在相应位置包含具有相关化学特性的残基)，则将聚合物分子视为彼此"同源"。例如，如本领域普通技术人员所熟知的，一些氨基酸通常被归类为彼此相似的"疏水"或"亲水"氨基酸，和/或具有"极性"或"非极性"侧链。将一

个氨基酸替换为相同类型的另一个氨基酸通常被认为是“同源”取代。

[0080] 如本领域技术人员应理解的,可获得多种算法以比较序列从而确定所述序列的同源性程度,包括当考虑不同序列中哪些残基彼此“对应”时,允许一个序列相对于另一序列具有指定长度的空位。两个核酸序列间的同源性百分比的计算可通过,例如,对齐两个序列以达到最佳对比目的(例如,可以将空位引入第一和第二核酸序列中的一个或两个中以实现最佳对齐,并且为了比对目的可以忽略非对应序列)。在一些实施方案中,出于比对目的而对齐的序列的长度为参考序列长度的至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或基本上100%。然后比较相应核苷酸位置的核苷酸。当第一个序列中的一个位置被与第二个序列中相应位置上的相同的核苷酸占用时,则所述位置上的分子是相同的;当第一个序列中的一个位置被与第二个序列中相应位置上的相似的核苷酸占用时,则所述位置上的分子是相似的。两个序列的同源性百分比是两个序列共享的相同或相似位置的数量的函数,要将空位数量和每个空位长度考虑进去,所述空位是为了两个序列的最佳对齐而需要引入的。可用于确定两个核苷酸序列之间的同源性百分比的代表性算法和计算机程序包括:例如,Meyers和Miller的算法(CABIOS,1989,4:11-17),其已并入ALIGN程序(2.0版)中,使用PAM120权重残基表,空位长度罚分12,空位罚分4。替代地,可以例如使用GCG软件包中的GAP程序,使用NWSgapdna.CMP矩阵,确定两个核苷酸序列之间的同源性百分比。

[0081] 如本文所用,术语“组合疗法”是指一种临床干预,其中将受试者同时暴露于两种或更多种治疗方案中(例如两种或更多种治疗剂)。在一些实施方案中,两种或多种治疗方案可以同时施用。在一些实施方案中,两种或更多种治疗方案可以依次施用(例如,在施用任何剂量的第二方案之前先施用第一方案)。在一些实施方案中,两种或更多种治疗方案以重叠的剂量方案进行施用。在一些实施方案中,组合疗法的施用可包括对接受其它药剂或形式(modality)的受试者施用一种或多种治疗剂或治疗形式。在一些实施方案中,组合疗法不一定要求将单个药剂以单一组合物的形式一起施用(甚至不一定需要同时施用)。在一些实施方案中,将组合疗法的两种或多种治疗剂或治疗形式分别施用于受试者,例如,在不同的组合物中、通过不同的施用途径(例如,一种药剂口服,另一种药剂静脉内)和/或在不同的时间点。在一些实施方案中,两种或多种治疗剂可以组合组合物的形式一起施用,甚至可以组合化合物的形式一起施用(例如,作为单个化学复合物或共价实体的一部分),通过同一施用途径和/或同一时间施用。

[0082] 癌症

[0083] 癌症是细胞的异常生长,其往往以不受控制的方式增殖,并在一些情况下转移(扩散)。癌症不是一种疾病。它是由100多种不同和独特的疾病组成的群组。癌症可以累及身体的任何组织,并且在各个身体部位具有许多不同的形式。大多数癌症是根据它们起始的细胞或器官的类型来命名的。肿瘤可以是癌性或良性的。良性肿瘤是指肿瘤可以生长但不会扩散。癌性肿瘤是恶性的,这意味着它可以生长并扩散到身体的其他部位。如果癌症扩散(转移),则新肿瘤的名称与原始(原发性)肿瘤相同。特定癌症的发生频率可取决于性别。皮肤癌是男性和女性中最常见的恶性肿瘤,而男性中第二大常见的恶性肿瘤是前列腺癌,女性是乳腺癌。

[0084] 本发明的方法可以用于治疗本领域已知的任何类型的癌症。通过本发明的方法治

疗的癌症的非限制性实例可包括黑素瘤(例如,转移性恶性黑素瘤)、肾癌(例如,透明细胞癌)、前列腺癌(例如,激素难治性前列腺腺癌)、胰腺腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、食道癌、头部和颈部鳞状细胞癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤、白血病、淋巴瘤和其它恶性肿瘤。另外,本发明包括难治性或复发性恶性肿瘤,使用本发明的方法可抑制其生长。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症包括,例如,癌,鳞状癌(例如子宫颈管、眼睑、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌、喉和食道),和腺癌(例如,前列腺、小肠、子宫内膜、子宫颈管、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺和卵巢)。在一些实施方案中,通过本发明的方法治疗的癌症还包括肉瘤(例如,肌原性肉瘤)、白血病、神经瘤、黑素瘤和淋巴瘤。

[0085] 在一些实施方案中,将用本发明的组合疗法治疗的患者或患者群体患有实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤为黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌或默克尔细胞癌。在一些实施方案中,待用本发明的组合疗法治疗的患者或患者群体患有血液系统癌症。在一些实施方案中,患者患有血液系统癌症,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金淋巴瘤(“HL”)、非霍奇金淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓性白血病(“AML”)或多发性骨髓瘤(“MM”)。

[0086] 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的作用

[0087] 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)为酶家族,其裂解NAD+,释放烟酰胺并依次添加ADP-核糖单元以形成ADP-核糖聚合物。因此,PARP酶的激活可导致细胞NAD+水平的消耗(例如,PARP作为NAD+消耗者)并通过将下游靶标ADP-核糖基化介导细胞信号传导。PARP-1是一种锌指DNA结合酶,通过与DNA双链或单链断裂的结合而活化。已知抗烷基化剂可以耗尽肿瘤细胞的NAD+含量,而PARP的发现解释了这种现象(Parp Inhibitors and Cancer Therapy.Curtin N.in Poly ADP Ribosylation.ed.Alexander Burke,Lands Bioscience and Springer Bioscience,2006:218-233)。抗烷基化剂可诱导DNA链断裂,从而激活PARP-1(这是DNA修复途径的一部分)。通过PARP-1完成的核蛋白的聚ADP-核糖基化将DNA损伤转化为细胞内信号,该信号可以激活DNA修复(例如,通过碱基切除修复(BER)途径);或在DNA损伤严重而无法有效修复的情况下触发细胞死亡。

[0088] PARP-2包含催化结构域,并且能够催化聚(ADP-核糖基)化反应。PARP-2显示类似于PARP-1的自动修复属性。该蛋白质在体内位于细胞核中,可用来解释在用烷基化剂或过氧化氢处理的PARP-1缺陷细胞中观察到的残留聚(ADP-核糖)合成。一些抑制PARP的药剂(例如,主要旨在抑制PARP-1的药物)也抑制PARP-2(例如,尼拉帕尼)。

[0089] PARP酶在DNA损伤反应中的作用(例如,对遗传毒性胁迫的DNA修复)已引起了令人信服的启示,即PARP抑制剂可为有用的抗癌药。PARP抑制剂在治疗由于种系或同源重组DNA修复途径中的零星缺乏而引起的癌症中尤其有效,例如BRCA-1和/或BRCA-2缺陷性癌症。

[0090] 临床前的离体和体内实验表明,PARP抑制剂对具有BRCA-1和/或BRCA-2基因纯合性失活的肿瘤具有选择性的细胞毒性,而BRCA-1和/或BRCA-2基因在同源重组(HR)DNA修复途径中很重要。在具有BRCA-1和/或BRCA-2缺陷的癌症中使用PARP抑制剂作为单一药剂的生物学基础是受损DNA的碱基切除修复(BER)需要PARP-1和PARP-2。在形成单链DNA断裂后,PARP-1和PARP-2在病变部位结合,被活化,并催化在与染色质相关的几种蛋白质(包括组蛋

白、PARP本身以及各种DNA修复蛋白)上添加ADP-核糖(PAR链)的长聚合物。这会导致染色质松弛,并快速募集接触和修复DNA断裂的DNA修复因子。正常细胞每天修复多达10,000个DNA缺陷,而单链断裂是DNA损伤的最常见形式。BER通路中有缺陷的细胞携带未修复的单链断裂进入S期。当复制工具通过该断裂时,先前存在的单链断裂将转换为双链断裂。在S期存在的双链断裂优先通过无错误的HR途径修复。HR所需基因失活的细胞(例如BRCA-1和/或BRCA-2)在S期积聚了停滞的复制叉,并会使用容易出错的非同源末端连接(NHEJ)来修复受损的DNA。无法完成S期(由于复制叉停滞)和NHEJ容易出错的修复均被认为造成了细胞死亡。

[0091] 不希望受到理论的束缚,假设使用PARP抑制剂治疗会选择性杀死具有DNA修复途径缺陷(例如,BRCA-1和/或BRCA-2失活)的一部分癌细胞。例如,在具有种系BRCA突变的患者中出现的肿瘤具有缺陷的同源重组DNA修复途径,并且将越来越依赖BER(一种被PARP抑制剂阻断的途径)来维持基因组完整性。这种通过使用PARP抑制剂来阻断互补DNA修复途径中具有既有缺陷的肿瘤中的一个DNA修复途径而导致死亡的概念被称为合成致死性。

[0092] 观察到PARP抑制剂不仅对HR缺乏的肿瘤具有单药治疗活性,而且与其他药剂(例如顺铂、卡铂、烷基化和甲基化药剂)、放射疗法和拓扑异构酶I抑制剂的组合使用在临床前模型中也有效,从而进一步扩大了PARP抑制剂的治疗潜力。与单药疗法的原理相反(在单药疗法中,单独的PARP抑制足以导致HR缺乏的癌症中的细胞死亡(由于内源性DNA损伤)),PARP是修复由标准细胞毒性化学疗法诱导的DNA损伤所必需的。在一些情况下,PARP的具体作用尚不清楚,但已知从DNA中释放捕获的拓扑异构酶I/伊立替康复合物需要PARP。替莫唑胺诱导的DNA损伤可通过BER途径修复,这需要PARP募集修复蛋白。在不显著增加毒性的情况下增强所述癌症疗法或与所述癌症疗法协同作用的组合疗法将为包括卵巢癌患者在内的癌症患者提供大量收益。

[0093] PARP抑制剂

[0094] PARP抑制剂已经显示出对已具有DNA修复缺陷(例如BRCA1和BRCA2)的肿瘤的活性。不希望受到理论的束缚,PARP抑制剂(例如,PARP-1/2抑制剂)的治疗会通过利用它们在DNA修复中的缺陷来选择性杀死癌细胞类型的子集。人类癌症由于DNA修复中的潜在缺陷而表现出基因组不稳定和突变率增加。这些缺陷使癌细胞更依赖于剩余的DNA修复途径,靶向这些途径预期对肿瘤细胞的存活率的影响要比对正常细胞的影响大得多。

[0095] 在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了肿瘤微环境中T细胞的浸润。在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了肿瘤微环境中$CD4^+$T细胞的浸润。在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了肿瘤微环境中$CD8^+$T细胞的浸润。在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了肿瘤微环境中$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的浸润。在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了巨噬细胞在肿瘤微环境中的浸润。在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了Treg细胞向肿瘤微环境的浸润。在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了$CD335^+$T细胞在肿瘤微环境中的浸润。在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了$Fox3p^+$T细胞在肿瘤微环境中的浸润。在一些实施方案中,PARP抑制剂增加了$Iba1^+$T细胞在肿瘤微环境中的浸润。

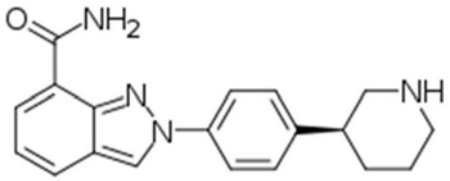
[0096] 在一些实施方案中,抑制PARP的药剂包括抑制PARP-1和/或PARP-2的药剂。在一些实施方案中,抑制PARP的药剂包括ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、

单克隆抗体B3-LysPE40缀合物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其盐或其衍生物。在一些实施方案中,PARP抑制剂为尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼或其任何组合。在一些实施方案中,可以将PARP抑制剂制备为药学上可接受的盐。在一些实施方案中,抑制PARP的药剂为尼拉帕尼或其盐或其衍生物。本领域技术人员将理解,此类盐形式可以溶剂化物或水合多晶型形式存在。

[0097] 尼拉帕尼

[0098] 尼拉帕尼是一种口服活性且强效的聚(ADP-核糖)聚合酶或PARP抑制剂。尼拉帕尼及其药学上可接受的盐被公开于国际公开No.WO2007/113596和欧洲专利No.EP2007733B1;国际公开No.WO2008/084261和美国专利No.8,071,623;和国际公开No.WO2009/087381和美国专利No.8,436,185中。尼拉帕尼及其药学上可接受的盐被公开于国际公开No.WO2014/088983和WO2014/088984中。用尼拉帕尼及其药学上可接受的盐治疗癌症的方法被公开于美国临时专利申请No.62/356,461和62/402,427。每个前述参考文献的内容通过全文引用并入本文。

[0099] 在一些实施方案中,本发明涉及尼拉帕尼与一种或多种影响肿瘤微环境内活性的其它药物活性剂组合使用。尼拉帕尼,(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶,是一种可口服的强效聚(腺苷二磷酸[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)-1和-2抑制剂。尼拉帕尼具有以下结构:

[0100] 

[0101] 尼拉帕尼的经验分子式为$C_{26}H_{30}N_4O_5S$,其分子量是510.61。尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物原料药为白色至灰白色,非吸水性结晶固体。尼拉帕尼的溶解度在9.95的pKa以下时与pH无关,在整个生理pH范围内其水性游离碱的溶解度为0.7mg/mL至1.1mg/mL。参见WO 2008/084261(公开于2008年7月17日)和WO 2009/087381(公开于2009年7月16日),各自以全文引用并入本文。尼拉帕尼可根据WO 2008/084261的方案1制备。如本文所用,术语"尼拉帕尼"是指任何化合物((3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶)的游离碱、盐形式(包括(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶的药学上可接受的盐(例如,(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸盐))或其溶剂化物或水合形式(例如,(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸盐一水合物)。在一些实施方案中,这些形式可分别独立地称为"尼拉帕尼游离碱"、"尼拉帕尼甲苯磺酸盐"和"尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物"。除非另有规定,术语"尼拉帕尼"包括化合物(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶的所有形式。

[0102] 在一些实施方案中,尼拉帕尼可制备为药学上可接受的盐。本领域技术人员应理解,这样的盐形式可以溶剂化物或水合多晶型的形式存在。在一些实施方案中,尼拉帕尼以水合物形式制备。

[0103] 在一些实施方案中，尼拉帕尼以甲苯磺酸盐的形式制备。在一些实施方案中，尼拉帕尼以甲苯磺酸盐一水合物的形式制备。

[0104] 尼拉帕尼的结晶甲苯磺酸一水合物盐正被开发为一种针对存在同源重组(HR)脱氧核糖核酸(DNA)修复途径缺陷的肿瘤的单药疗法药剂，以及与细胞毒性药剂和放射疗法组合使用的敏化剂。

[0105] 本文提供了包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的组合物。所述组合物可以进一步包含一种或多种其他活性成分，所述活性成分影响肿瘤微环境中的活性(例如，T细胞的活性和/或T细胞向肿瘤环境的浸润)。

[0106] 在一些实施方案中，尼拉帕尼为其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。

[0107] 该制剂可以包含包括尼拉帕尼在内的一种或多种组分。可以将各组分混合以制成颗粒剂，然后将其压制成片剂。

[0108] 尼拉帕尼可以作为药学上可接受的盐存在于制剂中。例如，尼拉帕尼可以是尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物。

[0109] 本文所述的尼拉帕尼制剂是在考虑到个体患者的临床状况、施用部位和方法、施用时间安排以及医学从业人员已知的其他因素后，根据良好的医学实践来施用和给药的。在人类疗法中，本文所述的剂型递送尼拉帕尼制剂，该制剂在血浆中维持治疗有效量的尼拉帕尼，同时减少与尼拉帕尼的升高的C_{max}血浆水平相关的副作用。

[0110] 药学上可接受的盐

[0111] 在一些实施方案中，本文发明的组合物中使用的尼拉帕尼是游离碱、药学上可接受的盐、前药、类似物或复合物的形式。在一些实例中，所述尼拉帕尼包含药学上可接受的盐的形式。在一些实施方案中，关于组合物中的尼拉帕尼，药学上可接受的盐包括但不限于4-甲基苯磺酸盐、硫酸盐、苯硫酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐及其立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中，关于组合物中的尼拉帕尼，药学上可接受的盐包括但不限于甲苯磺酸盐。在一些实施方案中，关于组合物中的尼拉帕尼，药学上可接受的盐包括但不限于甲苯磺酸盐一水合物。

[0112] 其他药学上可接受的赋形剂

[0113] 在一些方面，本文发明的药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约0.1-99重量％。用于本文公开的药物组合物的示例性的药学上可接受的赋形剂包括但不限于：粘合剂、崩解剂、超崩解剂、润滑剂、稀释剂、填充剂、调味剂、助流剂、吸着剂、增溶剂、螯合剂、乳化剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、助悬剂、吸附剂、粒化剂、防腐剂、缓冲剂、着色剂和甜味剂或其组合。粘合剂的实例包括微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧乙烯基聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯聚吡咯烷酮、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角豆胶、壳聚糖、棉籽油、葡萄糖结合剂、糊精、乙基纤维素、明胶、葡萄糖、甘油山嵛酸酯、半乳甘露聚糖、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、菊粉、乳糖、硅酸铝镁、麦芽糊精、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚卡波非、聚右旋糖、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸钠、山梨醇、淀粉、蔗糖、葵花籽油、植物油、托可索仑(tocofersolan)、玉米醇溶蛋白或其组合。崩解剂的实例包括羟丙基甲基纤维素(HPMC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠、

淀粉羟乙酸钠、乳糖、硅酸铝镁、甲基纤维素、聚克立林钾、海藻酸钠、淀粉或其组合。润滑剂的实例包括硬脂酸、硬脂富马酸钠、甘油山嵛酸酯、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸镁、矿物油、棕榈酸、肉豆蔻酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钠、氯化钠、月桂基硫酸钠、滑石粉、硬脂酸锌、苯甲酸钾、硬脂酸镁或其组合。稀释剂的实例包括滑石粉、藻酸铵、碳酸钙、乳酸钙、磷酸钙、硅酸钙、硫酸钙、纤维素、醋酸纤维素、玉米淀粉、右旋糖、糊精、右旋糖、赤藓醇、乙基纤维素、果糖、富马酸、棕榈硬脂酸甘油酯、异麦芽酮糖醇、高岭土、乳糖醇、乳糖、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、麦芽糖、甘露醇、微晶纤维素、聚右旋糖、聚甲基丙烯酸酯、西甲硅油、藻酸钠、氯化钠、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、磺基丁基醚β-环糊精、黄蓍胶、海藻糖、木糖醇或其组合。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是乳糖。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物和硬脂酸镁。

[0114] 各种有用的填充剂或稀释剂包括但不限于碳酸钙(Barcroft™、MagGran™、Millicarb™、Pharma-Carb™、Precarb™、Sturcal™、Vivapres Ca™)、磷酸钙、无水磷酸氢钙(Emcompress Anhydrous™、Fujicalin™)、磷酸钙、二水合磷酸氢钙(Calstar™、Di-Cafos™、Emcompress™)、磷酸钙(Tri-Cafos™、TRI-TAB™)、硫酸钙(Destab™、Drierite™、Snow White™、Cal-Tab™、Compactrol™)、粉末状纤维素(Arbocel™、Elcema™、Sanacet™)、硅化微晶纤维素、醋酸纤维素、可压缩糖(Di-Pac™)、糖果糖、葡萄糖结合剂(Candex™、Emdex™)、糊精(Avedex™、Caloreen™、Primogran W™)、右旋糖(Caridex™、Dextrofin™、Tab fine D-IOO™)、果糖(Fructofin™、Krystar™)、高岭土(Lion™、Sim 90™)、拉克替醇(Finlac DC™、Finlac MCX™)、乳糖(Anhydrox™、CapsuLac™、Fast-Flo™、FlowLac™、GranuLac™、InhaLac™、Lactochem™、Lactohaie™、Lactopress™、Microfme™、Microtose™、Pharmatose™、Prisma Lac™、Respitose™、SacheLac™、SorboLac™、Super-Tab™、Tablettose™、Wyndale™、Zeparox™)、乳糖一水合物、碳酸镁、氧化镁(MagGran MO™)、麦芽糊精(C*Dry MD™、Lycatab DSH™、Maldex™、Maitagran™、Maltrin™、MaltrinQD™、Paselli MD 10PH™、Star-Dri™)、麦芽糖(Advantose 100™)、甘露醇(Mannogem™、Pearlitol™)、微晶纤维素(Avicel PH™、Celex™、Celphere™、Ceolus KG™、Emcocel™、Pharmacel™、Tabulose™、Vivapur™)、聚右旋糖(Litesse™)、西甲硅油(Dow Corning Q7-2243 LVA™、Cow Coming Q7-2587™、Sentry Simethicone™)、海藻酸钠(Keltone™、Protanal™)、氯化钠(Alberger™)、山梨糖醇(Liponec 70-NC™、Liponic 76-NCv、Meritol™、Neosorb™、Sorbitol Instant™、Sorbogem™)、淀粉(Flufiex W™、Instant Pure-Cote™、Melojei™、Meritena Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)、预胶化淀粉、蔗糖、海藻糖和木糖醇或其混合物。

[0115] 各种有用的崩解剂包括但不限于海藻酸(Protacid™、Satialgine H8™)、磷酸钙、三元碱(TRI-TAB™)、羧甲基纤维素钙(ECG 505™)、羧甲基纤维素钠(Akucell™、Finnfix™、Nymcel Tylose CB™)、胶体二氧化硅(Aerosil™、Cab-O-Sil™、Wacker HDK™)、交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol™、Pharmacel XL™、Primellose™、Solutab™、Vivasol™)、交聚维酮

(Collison CL™、Collison CL-M™、Polyplasdone XL™)、多库酯钠、瓜尔胶(Meyprodor™、Meyprofm™、Meyproguar™)、低取代羟丙基纤维素、硅酸铝镁(Magnabite™、Neusilin™、Pharmsorb™、Veegum™)、甲基纤维素(Methocel™、Metolose™)、微晶纤维素(Avicel PH™、Ceoius KG™、Emcoel™、Ethispheres™、Fibrocel™、Pharmacel™、Vivapur™)、聚维酮(Collison™、Plasdone™)、海藻酸钠(Kelcosol™、Ketone™、Protanal™)、羟乙酸淀粉钠、聚克立林钾(Amberlite IRP88™)、硅化微晶纤维素(ProSotv™)、淀粉(Aytex P™、Fluftex W™、Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)或预胶化淀粉(Lycatab PGS™、Merigel™、National 78-1551™、Pharma-Gel™、Prejel™、Sepistab ST 200™、Spress B820™、Starch 1500G™、Tablitz™、Unipure LD™)或其混合物。

[0116] 各种有用的润滑剂包括但不限于:硬脂酸钙(HyQual™)、单硬脂酸甘油酯(Imwitor™191和900、Kessco GMS5™、450和600、Myvaplex 600P™、Myvatex™、Rita GMS™、Stepan GMS™、Tegin™、Tegin™503和515、Tegin4100™、Tegin M™、Unimate GMS™)、甘油山嵛酸酯(Compritol 888ATO™)、棕榈硬脂酸甘油酯(Precirol ATO 5™)、氢化蓖麻油(Castorwax MP 80™、Croduret™、Cutina HR™、Fancol™、Simulsol 1293™)、I型氢化植物油O(Sterotex™、Dynasan P60™、Hydrocote™、Lipovol HS-K™、Sterotex HM™)、月桂基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酸酯(Captex 300™、Labrafac CC™、Miglyol 810™、Neobee M5™、Nesatol™、Waglinol 3/9280™)、泊洛沙姆(Pluronic™、Synperonic™)、聚乙烯5乙二醇(Carbowax Sentry™、Lipo™、Lipoxol™、Lutrol E™、Pluriol E™)、苯甲酸钠(Antimol™)、氯化钠、月桂基硫酸钠(Elfan 240™、Texapon K1 2P™)、硬脂富马酸钠(Pruv™)、硬脂酸(Hystrene™、industrene™、Kortacid 1895™、Pristerene™)、滑石粉(Altaic™、Luzenac™、Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、OMagsil Star™、Superiore™)、蔗糖硬脂酸酯(Surfhope SE Pharma D-1803F™)和硬脂酸锌(HyQual™)或其混合物。合适的润滑剂的实例包括但不限于:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、滑石粉、甘油山嵛酸酯、聚乙二醇、聚环氧乙烷聚合物、月桂烷基硫酸钠、月桂基硫酸镁、油酸钠、硬脂富马酸钠、DL-亮氨酸、胶体二氧化硅和其它本领域已知的润滑剂。在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0117] 各种有用的助流剂包括但不限于磷酸钙(TRI-TAB™)、硅酸钙、粉末状纤维素(Sanacel™、Solka-Floe™)、胶体二氧化硅(Aerosil™、Cab-O-Sil M-5P™、Wacker HDK™)、硅酸镁、三硅酸镁、淀粉(Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)和滑石粉(Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、Magsil Star™、Superiore™)或其混合物。

[0118] 药学上可接受的表面活性剂包括但不限于适用于药物剂型的非离子和离子表面活性剂。离子表面活性剂可包括一种或多种阴离子、阳离子或两性离子表面活性剂。各种有用的表面活性剂包括但不限于月桂基硫酸钠、环氧乙烷山梨醇的单油酸酯、单月桂酸酯、单棕榈酸酯、单硬脂酸酯或其它酯、二辛基磺基琥珀酸钠(DOSS)、卵磷脂、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、胆固醇、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆或任何其他市售共处理的表面活性剂如SEPITRAP®80或SEPITRAP®4000和其混合物。

[0119] T细胞

[0120] T细胞可以是$CD4^+$或$CD8^+$T细胞，也可以是CD28阳性T细胞或CD28阴性T细胞。T细胞也可以是记忆T细胞或初始T细胞。此外，T细胞可以表达CD3。T细胞可以是调节细胞。在一些实施方案中，T调节细胞表达蛋白质，包括，例如CD25、CTLA-4或FoxP3或其组合。在一些实施方案中，T细胞是Th1细胞或Th2细胞。在一些实施方案中，Th1细胞能够分泌细胞因子，包括例如干扰素γ、白介素2和TNF-β。在一些实施方案中，Th1细胞表达标志物，包括例如CD4、CD94、CD119(IFNγR1)、CD183(CXCR3)、CD186(CXCR6)、CD191(CCR1)、CD195(CCR5)、CD212(IL-12Rβ1&2)、CD254(RANKL)、CD278(ICOS)、IL-18R、MRP1、NOTCH3或TIM3或其组合。在一些实施方案中，Th2细胞能够分泌细胞因子，包括例如IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10或IL-13或其组合。在一些实施方案中，Th2细胞表达标志物，例如包括CRTH2、CCR4或CCR3或其组合。

[0121] 促进抗原特异性T细胞信号传导

[0122] T细胞是一类淋巴细胞，具有由于基因重排而产生的特异性T细胞受体(TCR)。T细胞具有多种作用，这些作用是通过T细胞不同亚群的分化来实现的，这种分化可以通过基因表达的离散模式来识别。能够识别抗原的T细胞(例如，抗原特异性T细胞)通常根据展示于细胞表面上的是CD4还是CD8分子而分类为“$CD4^+$”或“$CD8^+$”。$CD4^+$细胞识别外源产生的抗原，该抗原已被抗原呈递细胞(APC)吸收、加工并与主要的组织相容性复合物(MHC)II类分子一起展示在APC细胞表面。通常，$CD4^+$T细胞会提供激活其他细胞的信号，例如，$CD4^+$细胞激活$CD8^+$细胞，以诱导B细胞产生抗体或激活巨噬细胞。相反，$CD8^+$细胞具有细胞毒性，可识别从细胞内产生并与MHC I类分子一起展示在细胞表面的抗原。

[0123] 在一些实施方案中，组合疗法包含一种或多种激活T细胞增殖和/或刺激抗原特异性T细胞活性的药剂。激活抗原特异性T细胞增殖和/或活性的药剂可以是任何化学类别的药剂或包括任何化学类别的药剂，包括例如，碳水化合物、脂质、核酸、多肽、小分子、金属、细胞等。在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞增殖和/或活性的药剂可以是多肽或包含多肽(或其复合物)。在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞增殖和/或活性的药剂可以是抗体药剂、细胞因子、配体、受体、毒素等或包含抗体药剂、细胞因子、配体、受体、毒素等。

[0124] 激活或刺激抗原特异性T细胞活性的药剂通常起着增强肿瘤微环境中抗原特异性T细胞的总体活性的作用，以启动、增强或维持抗肿瘤免疫原性应答。在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞活性包括将独立抗原特异性T细胞(例如，$CD4^+$或$CD8^+$细胞)从未受激或部分受激状态激活的刺激。在一些实施方案中，抗原特异性T细胞活性的激活涉及诱导抗原特异性T细胞的增殖(例如，$CD4^+$或$CD8^+$细胞)。在一些实施方案中，抗原特异性T细胞活性的激活涉及将抗原特异性T细胞(例如$CD4^+$或$CD8^+$细胞)募集到肿瘤微环境。在本文中，关于抗原特异性T细胞的术语“激活的”是指细胞的激活状态，其来自于抗原特异性T细胞(例如，$CD4^+$或$CD8^+$细胞)的T细胞受体与通过抗原呈递细胞向抗原特异性T细胞呈递的对T细胞受体具有特异性的激活信号(例如，肽抗原)之间的相互作用。组合物可以包含疾病特异性免疫原性新抗原肽。组合物可以包含两种或更多种疾病特异性免疫原性新抗原肽。组合物可以包含疾病特异性免疫原性肽(例如蛋白质、肽、DNA和RNA)的前体。疾病特异性免疫原性肽的前体可以产生或被生成为对所鉴定的疾病具有特异性的免疫原性新抗原肽。在一些实施方案中，治疗组合物包含免疫原性肽的前体。疾病特异性免疫原性肽的前体可以是前药。在一

些实施方案中，包含疾病特异性免疫原性新抗原肽的组合物可进一步包含佐剂。例如，新抗原肽可以用作疫苗。在一些实施方案中，免疫原性疫苗可以包含药学上可接受的免疫原性新抗原肽。在一些实施方案中，免疫原性疫苗可包含免疫原性新抗原肽的药学上可接受的前体(例如蛋白质、肽、DNA和RNA)。在一些实施方案中，新抗原肽针对的是一种共享抗原，该抗原可以被大型患者组中的患者的T细胞识别。在一些实施方案中，一种治疗方法包括向受试者施用有效量的特异性识别免疫原性新抗原肽的抗体。

[0125] 本文描述的方法可用于个性化医学环境中，其中免疫原性新抗原肽用于为同一个体开发治疗剂(例如疫苗或治疗抗体)。因此，一种治疗受试者疾病的方法可以包括根据本文所述的方法鉴定受试者中的免疫原性新抗原肽；和合成所述肽(或其前体)；向受试者施用该肽或特异性识别该肽的抗体。在一些实施方案中，免疫原性新抗原的表达模式可以作为产生患者特异性疫苗的必要基础。在一些实施方案中，免疫原性新抗原的表达模式可以作为产生患有特定疾病的患者组的疫苗的必要基础。因此，特定疾病，例如，特定类型的肿瘤可以在患者组中进行选择性治疗。

[0126] 有多种产生免疫原性新抗原的方法。蛋白质或肽可以通过本领域技术人员已知的任何技术来制备，包括通过标准分子生物学技术表达蛋白质、多肽或肽、从天然来源分离蛋白质或肽、体外翻译或化学合成蛋白质或肽。通常，此类疾病特异性新抗原可以在体外或体内产生。免疫原性新抗原可以肽或多肽的形式在体外产生，然后可以配制成个性化疫苗或免疫原性组合物并施用于受试者。免疫原性新抗原的体外产生可包括肽合成，或在各种细菌，真核或病毒重组表达系统中的任何一种中由DNA或RNA分子表达肽/多肽，然后纯化所表达的肽/多肽。或者，可以通过将编码免疫原性新抗原的分子(例如，DNA、RNA和病毒表达系统)引入受试者体内来产生免疫原性新抗原，随后表达编码的免疫原性新抗原。在一些实施方案中，编码免疫原性新抗原肽的多核苷酸可用于体外产生新抗原肽。

[0127] 在一些实施方案中，多核苷酸包含与编码免疫原性新抗原的多核苷酸具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。

[0128] 所述多核苷酸可为，例如，DNA、cDNA、PNA、CNA、RNA、单链和/或双链、天然或稳定形式的多核苷酸或其组合。编码免疫原性新抗原肽的核酸可以包含或可以不包含内含子，只要它编码该肽即可。在一些实施方案中，体外翻译用于产生肽。

[0129] 细胞因子

[0130] 在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞增殖和/或活性的药剂是白介素或增加白介素的表达和/或活性的药剂。例如，白介素-2(IL-2)是由T细胞合成的细胞因子，结合其在应答抗原的T细胞扩增中的作用首先被识别(Smith,K.A.Science 240:1169(1988))。多项研究表明，IL-2具有抗肿瘤作用(参见，例如，Lotze,M.T.等人，“Interleukin 2”，ed.K.A.Smith,Academic Press,Inc.,San Diego,Calif.,p237(1988)；Rosenberg,S.,Ann.Surgery208:121(1988))。实际上，IL-2已被用于治疗患有恶性黑素瘤、肾细胞癌和急性髓性白血病的受试者(Rosenberg,S.A.,等人，N.Eng.J.Med.316:889-897(1987)；Dutcher,J.P.,等人，J.Clin.Oncol.7:477-485(1989)；Foa,R.,等人，Br.J.Haematol.77:491-496(1991))。

[0131] 在一些实施方案中，其它白介素，例如IL-1、IL-7、IL-15、IL-12和IL-18可用于在

肿瘤微环境中活化抗原特异性T细胞。这些白介素已被证明可以直接促进抗原特异性T细胞的增殖/存活以及溶细胞效应功能的发展。在一些情况下,这些白介素作用于细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK),它们是具有不同TCR特异性的效应$CD8^+$T细胞的异质群体,对肿瘤细胞具有非MHC限制的溶细胞活性。

[0132] 在一些实施方案中可以激活抗原特异性T细胞的另一种细胞因子是干扰素-α(IFN-α)。IFN-α是IFN I型细胞因子,已被用于治疗白血病、骨髓瘤和肾细胞癌。已经显示出IFN I型细胞因子增加了I类MHC分子的表达。因为大多数溶细胞性T细胞(CTL)识别与I类MHC分子结合的外源抗原,所以I型干扰素可通过增强CTL介导的杀伤效率来增强细胞介导的免疫应答的效应期。同时,I型干扰素可通过阻止II类MHC限制的辅助性T细胞的活化来抑制免疫应答的认知期。

[0133] 细胞因子趋化因子家族的成员也可以起到促进抗原特异性T细胞抗肿瘤活性的作用。趋化因子已知作为化学吸引剂来介导附近反应性细胞的趋化性。在反应性T细胞表达特异于肿瘤抗原的T细胞受体的情况下,施用趋化因子可有助于抗肿瘤活性。例如,通过CXCL16与其在T细胞中表达的受体CXCR6的结合,肿瘤细胞表达细胞因子CXCL16可以增强肿瘤浸润细胞(如$CD4^+$和$CD8^+$T细胞)向肿瘤的募集。

[0134] 检查点抑制剂

[0135] 共刺激信号和抑制信号之间的平衡调节了由TCR信号传导驱动的T细胞应答的幅度和质量。T细胞需要CD28介导的共刺激(也称为信号2)才能完全获得效应子功能。但是,过度的T细胞活化会导致自我耐受性丧失,因而强调了调节T细胞活性的免疫抑制途径或免疫检查点的重要性。免疫抑制性肿瘤微环境直接影响免疫检查点蛋白的表达,从而有利于抵抗抗肿瘤免疫应答。T细胞是癌症免疫监视必不可少的效应物,抑制T细胞依赖性抗肿瘤反应可促进肿瘤发展。T细胞上的CD28同源受体细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)通过共刺激分子的接合会负调节T细胞的活化。已经证明,将中和的CTLA-4抗体给予荷瘤小鼠会导致肿瘤排斥。此外,在接受抗CTLA-4治疗后排斥了肿瘤的小鼠也受到了针对随后的肿瘤激发试验的保护,从而表明建立了免疫记忆。额外的小鼠和人体研究验证了这些结果,并表明CTLA-4的阻断触发了抗癌免疫应答。例如,对人类患者施用所述抗CTLA-4抗体替西木单抗导致替西木单抗治疗后的活检样品中$CD8^+$细胞的肿瘤内浸润显著增加(Huang等人,“CTLA4 blockade induces frequent tumor infiltration by activated lymphocytes regardless of clinical response inhumans,”ClinCan Res,17:4101-4109(2011))。重要的是,抑制CTLA-4信号传导不仅增强了效应T细胞功能,而且还使效应T细胞对调节性T细胞驱动的抑制不敏感。在转移性黑素瘤患者中,在接受受照射的自体肿瘤细胞疫苗接种后输注抗CTLA4抗体,产生了GM-CSF(GVAX)诱导的抗肿瘤免疫但不产生毒性。抗CTLA-4疗法的临床疗效在一项III期临床试验中得到了进一步证实,其中,针对CTLA-4的人类mAb伊匹单抗提高了转移性黑素瘤患者的整体生存率。伊匹单抗(Yervoy)的抗癌活性的证实使其被FDA批准用于治疗转移性黑素瘤。

[0136] 与癌症免疫治疗相关的其他关键抑制性检查点包括PD-1和TIM-3。激活后,PD-1受体的表达在T细胞中被诱导[48]。肿瘤细胞由于其表达PD-1受体配体(PD-L1和PD-L2)而可以造成T细胞功能障碍。已经证明PD-L1在肥大细胞瘤的肿瘤细胞中的转基因表达阻止了其被CTL消除并增强了其在体内的侵袭性。因此,癌组织通过PD-1配体及其在抗原特异性CD8

T细胞上与PD-1的连接限制了宿主的免疫应答,这种现象称为适应性免疫抗性。解释自适应免疫抗性的分子基础仍然难以确定。然而,已经提出PD-1阻断的治疗功效是由于在肿瘤微环境中CD8 T细胞效应子功能的恢复。临床前模型表明,PD-L1/PD-1相互作用的阻断可增强抗癌免疫应答并促进肿瘤控制。Tim-3是另一种T细胞抑制受体,最初是在完全分化的Th1细胞上发现的。Tim-3配体半乳凝素-9诱导T细胞死亡。在肿瘤微环境中,可以通过共表达Tim-3和PD-1来鉴定功能异常的CD8 T细胞。Tim-3和PD-1的表达与黑素瘤患者的肿瘤抗原特异性$CD8^+$T细胞功能障碍有关,并阻止了疫苗诱导的肿瘤抗原特异性$CD8^+$T细胞的扩增。目前正在开发针对免疫检查点的其他疗法,例如靶向激活T细胞的分子(例如CD137(BMS-663513)、OX40(MEDI6383)NCT02221960、CD40(CP870,893)或GITR(TRAX518)NCT01239134以及支持DC活化的药物,例如LAG3-融合蛋白(IMP321))的激动剂抗体。

[0137] 程序性死亡1(PD-1)

[0138] 程序性死亡1(PD-1)(也称为程序性细胞死亡1)(由基因Pdcd1编码)是268个氨基酸的I型跨膜蛋白,最初是通过对经历凋亡的小鼠T细胞系进行消减杂交而鉴定(Ishida等人,Embo J.,11:3887-95(1992))。在健康条件下在活化的T细胞的细胞表面上表达的PD-1的正常功能是下调不需要的或过度的免疫应答,包括自身免疫应答。

[0139] PD-1是T细胞调节剂CD28/CTLA-4家族的成员,并在活化的T细胞、B细胞和髓系细胞上表达(Greenwald等人,Annu.Rev.Immunol.,23:515-548(2005);以及Sharpe等人,Nat.Immunol.,8:239-245(2007))。PD-1是CD28受体家族的抑制成员,该受体家族还包括CD28、CTLA-4、ICOS和BTLA。PD-1在活化的B细胞、T细胞和髓样细胞上表达(Agata等人,如上所述;Okazaki等人(2002)Curr.Opin.Immunol.14:391779-82;Bennett等人(2003)J.Immunol.170:711-8)。

[0140] 已经确定了PD-1的两个配体,PD配体1(PD-L1)和PD配体2(PD-L2),它们都属于B7蛋白超家族(Greenwald等人,如上所述)。已显示PD-1在其配体(PD-L1和/或PD-L2)接合后会负调控抗原受体的信号传导。

[0141] PD-L1在多种细胞类型中表达,包括肺、心脏、胸腺、脾脏和肾脏的细胞(参见,例如,Freeman等人,J.Exp.Med.,192(7):1027-1034(2000);以及Yamazaki等人,J.Immunol.,169(10):5538-5545(2002))。响应脂多糖(LPS)和GM-CSF治疗,在巨噬细胞和树突状细胞(DC)上的PD-L1表达被上调,并在通过T细胞和B细胞受体发出信号后在T细胞和B细胞上被上调。PD-L1也在多种鼠类肿瘤细胞系中表达(参见,例如,Iwai等人,Proc.Nat.l Acad.Sci.USA,99(9):12293-12297(2002);以及Blank等人,Cancer Res.,64(3):1140-1145(2004))。相反,PD-L2表现出更受限的表达模式,主要由抗原呈递细胞(例如,树突状细胞和巨噬细胞)以及一些肿瘤细胞系表达(参见,例如,Latchman等人,Nat.Immunol.,2(3):261-238(2001))。PD-L1在肿瘤中的高表达(无论是在肿瘤细胞、间质还是在肿瘤微环境内的其他细胞上)都与临床预后不良有关,推测是通过抑制效应T细胞和上调调节性T细胞(Treg)来实现的。

[0142] PD-1和家族成员是I型跨膜糖蛋白,其中包含负责配体结合的Ig可变型(V型)结构域和负责信号分子结合的胞质尾部。PD-1的胞质尾部包含2个基于酪氨酸的信号基序,一个是免疫受体基于酪氨酸的抑制基序(ITIM),一个是免疫受体基于酪氨酸的开关基序(ITSM)。PD-1负调节T细胞活化,并且该抑制功能与胞质域中的ITSM相关(参见,例如,

Greenwald等人,如上所述;以及Parry等人,Mol.Cell.Biol.,25:9543-9553(2005))。在T细胞刺激后,PD-1将酪氨酸磷酸酶SHP-1和SHP-2募集到其胞质尾部中的ITSM基序,导致如CD3ζ、PKCθ和ZAP70的效应分子脱磷酸化,这些分子参与CD3 T细胞信号传导级联。PD-1下调T细胞反应的机制类似于但不同于CTLA-4。PD-1已显示在活化的淋巴细胞上表达,包括外周$CD4^+$和$CD8^+$T细胞、B细胞、Treg和自然杀伤细胞。在胸腺发育过程中还显示了CD4-/CD8-(双阴性)T细胞以及巨噬细胞和树突状细胞亚群的表达。PD-1的配体(PD-L1和PD-L2)可在多种细胞类型中组成型表达或被诱导。PD-L1在各种非造血组织中低水平表达,最主要在血管内皮上表达,而PD-L2蛋白主要在淋巴组织或慢性炎症环境中发现的抗原呈递细胞上表达。两种配体都是I型跨膜受体,在细胞外区域和短胞质区域均含有IgV和IgC样结构域,而没有已知的信号基序。PD-1配体与PD-1的结合抑制了通过T细胞受体触发的T细胞活化。PD-L2被认为控制淋巴器官中的免疫T细胞活化,而PD-L1抑制周围组织中不必要的T细胞功能。尽管健康器官几乎不表达(如果有的话)PD-L1,但已证明多种癌症以很高的水平表达这种T细胞抑制剂,该抑制剂通过其与肿瘤特异性T细胞上的PD-1受体的相互作用而在肿瘤的免疫逃逸中发挥至关重要的作用。

[0143] 缺乏PD-1可导致自身免疫。例如,C57BL/6PD-1基因敲除小鼠已显示出狼疮样综合征(参见,例如,Nishimura等人,Immunity,11:141-1151(1999))。在人类中,PD-1基因中的单核苷酸多态性与系统性红斑狼疮,1型糖尿病,类风湿性关节炎的高发生率和多发性硬化的进展相关(参见,例如,Nielsen等人,Tissue Antigens,62(6):492-497(2003);Bertsias等人,Arthritis Rheum.,60(1):207-218(2009);Ni等人,Hum.Genet.,121(2):223-232(2007);Tahoori等人,Clin.Exp.Rheumatol.,29(5):763-767(2011);以及Kroner等人,Ann.Neurol.,58(1):50-57(2005))。PD-1表达异常也与多种病理学中的T细胞功能障碍有关,例如肿瘤免疫逃逸和慢性病毒感染(参见,例如,Barber等人,Nature,439:682-687(2006);以及Sharpe等人,如上所述)。PD-1在多种癌症中异常表达(参见,例如,Brown等人,J.Immunol.,170:1257-1266(2003);以及Flies等人,Yale Journal of Biology and Medicine,84:409-421(2011)),且在一些肾细胞癌患者中,PD-L1的表达与肿瘤的侵袭性相关。

[0144] 最近的研究表明,由PD-1诱导的T细胞抑制在抗肿瘤免疫的抑制中也起作用。例如,PD-L1在多种人类和小鼠肿瘤中表达,并且肿瘤上PD-1与的PD-L1结合会导致T细胞抑制以及肿瘤免疫逃逸和保护(Dong等人,Nat.Med.,8:793-800(2002))。PD-L1在肿瘤细胞中的表达与其在体外对抗肿瘤T细胞裂解的抗性直接相关(Dong等人,如上所述;以及Blank等人,Cancer Res.,64:1140-1145(2004))。PD-1基因敲除小鼠对肿瘤攻击有抗性(Iwai等人,Int.Immunol.,17:133-144(2005)),且过继转移至荷瘤小鼠后,来自PD-1基因敲除小鼠的T细胞在肿瘤排斥中非常有效(Blank等人,见上述)。使用单克隆抗体阻断PD-1抑制信号可以增强小鼠的宿主抗肿瘤免疫力(Iwai等人,如上所述;以及Hirano等人,Cancer Res.,65:1089-1096(2005)),肿瘤中PD-L1的高水平表达与许多人类癌症类型的预后不良有关(Hamanishi等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,104:3360-335(2007),Brown等人,J.Immunol.,170:1257-1266(2003);以及Flies等人,Yale Journal of Biology and Medicine,84(4):409-421(2011))。

[0145] 此外,一些研究表明,PD-1与其配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用在体内和体外促

进了对于淋巴细胞增殖的抑制。因此,PD-1/PD-L1相互作用的阻断可导致增强的肿瘤特异性T细胞免疫且因此有助于通过免疫系统清除肿瘤细胞。例如,在侵袭性胰腺癌的小鼠模型中,证明了PD-1/PD-L1阻断的治疗功效(Nomi,T.,等人(2007)Clin.Cancer Res.13:2151-2157)。PD-1或PDL1定向抗体的施用显著抑制了肿瘤的生长。抗体的阻断有效促进了肿瘤反应性$CD8^+$T细胞向肿瘤的浸润,从而导致包括IFNγ、粒酶B和穿孔素在内的抗肿瘤效应因子的上调。此外,研究人员还表明,PD-1阻断可以与化学疗法有效组合,产生协同效应。

[0146] 鉴于上述情况,已经开发出抑制PD-1活性以治疗各种类型的癌症和增强免疫(例如,治疗传染病)的策略。(参见,例如,Ascierto等人,Clin.Cancer.Res.,19(5):1009-1020(2013))。

[0147] 抑制PD-1信号传导的药剂

[0148] 用于本发明的组合疗法的抑制PD-1信号传导的药剂包括:结合并阻断T细胞上PD-1受体而不触发抑制性信号转导的药剂,与PD-1配体结合以防止其与PD-1结合的药剂,同时具有这两种功能的药剂,和阻止编码PD-1或PD-1天然配体的基因表达的药剂。与PD-1天然配体结合的化合物包括PD-1本身,以及PD-1的活性片段,在B7-H1配体的情况下,包括B7.1蛋白和片段。这类拮抗剂包括蛋白质、抗体、反义分子和小的有机物。

[0149] 在一些实施方案中,增强T细胞活性的药剂与人PD-1结合。在一些实施方案中,增强T细胞活性的药剂与人PD-L1结合。在一些实施方案中,增强T细胞活性的药剂是单克隆抗体或其片段。在一些实施方案中,增强T细胞活性的抗体药剂是PD-1或PD-L1抗体或其片段。通过与人PD-1结合而增强T细胞活性的这种药剂的实例包括BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、纳武单抗、PDR001、派姆单抗、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、PDR-001、卡瑞利珠单抗(HR-301210)、BCD-100、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、LZM009、KN-035、AB122、genolimzumab(CBT-501)、AK 104、GLS-010、公开于WO2014/179664、PCT/US17/59618、PCT/US18/13029中的任何抗体,及其衍生物。通过与人PD-L1结合而增强T细胞活性的药剂的实例包括阿特珠单抗、阿维鲁单抗、CX-072、德瓦鲁单抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1millamolecule、BGB-A333、SHR-1316、CK-301或其衍生物。

[0150] 在一些实施方案中,用于本发明的组合疗法的增强T细胞活性的药剂是抗体药剂。在一些实施方案中,PD-1抗体药剂结合PD-1的表位,该表位阻止PD-1与其任何一个或多个推定配体的结合。在一些实施方案中,PD-1抗体药剂结合PD-1的表位,该表位阻止PD-1与其两个或多个推定配体的结合。在实施方案中,PD-1抗体药剂结合PD-1蛋白的表位,该表位阻断PD-1与PD-L1和/或PD-L2的结合。本发明的PD-1抗体药剂可包含任何合适类别的重链恒定区(Fc)。在一些实施方案中,PD-1抗体药剂包含基于野生型IgG1、IgG2或IgG4抗体或其变体的重链恒定区。

[0151] Tim-3

[0152] 蛋白质T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3(TIM-3),也称为甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2),是一种Th1特异性细胞表面蛋白,其调节巨噬细胞活化并增强小鼠中实验性自身免疫性脑脊髓炎的严重性。TIM-3在多种免疫细胞表面上高度表达,包括例如,Th1 IFN-γ+细胞、Th17细胞、自然杀伤(NK)细胞、单核细胞和肿瘤相关树突状细胞(DC)。TIM-3在各种慢性病毒感染(例如,HIV、HCV和HBV)和一些癌症中的“衰竭”或受损的$CD8^+$T细胞中

也高度表达。TIM-3的推定配体包括磷脂酰丝氨酸、半乳凝素9、高迁移率族蛋白1(HMGB1)和癌胚抗原细胞粘附分子1(CEACAM1)。

[0153] TIM-3的功能是调节免疫应答的各个方面。TIM-3和半乳凝素9(Gal-9)的相互作用诱导细胞死亡,并且在体内阻断这种相互作用会加剧自身免疫,并消除实验模型中的耐受性,这强烈表明TIM-3是一种负调节分子。与其对T细胞的作用相反,TIM-3-Gal-9相互作用可通过促进细胞内病原体的巨噬细胞清除而表现出抗菌作用。已经显示出抑制TIM-3增强了实验性自身免疫性脑脊髓炎的病理严重程度。TIM-3-半乳凝素-9途径的失调可在慢性自身免疫性疾病(如多发性硬化)中起作用。TIM-3可以通过其独特的结合裂隙结合磷脂酰丝氨酸来促进凋亡细胞的清除。

[0154] 抗TIM3抗体可增强抗肿瘤免疫力并抑制肿瘤生长。本发明提供了癌症组合疗法的组合物和方法。在一些实施方案中,本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可以包括PARP抑制剂和TIM-3抑制剂。在一些实施方案中,所述PARP抑制剂是尼拉帕尼或其药学上可接受的盐.在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂可以是小分子抑制剂。在一些实施方案中,所述TIM-3抑制剂可以是抗TIM3抗体或其片段。

[0155] LAG-3

[0156] LAG-3在T细胞活化后被上调,并调节T细胞功能以及T细胞稳态。LAG-3/MHC II类相互作用可在下调$CD4^+$T淋巴细胞的抗原依赖性刺激、激活抗原(例如CD25)的更高表达以及更高浓度的细胞因子(例如干扰素-γ和白介素-4)中发挥作用。$CD4^+$CD25+调节性T细胞(Treg)也可以在激活后表达LAG-3,并且针对LAG-3的抗体在体外和体内均抑制由诱导的Treg细胞产生的抑制作用,表明LAG-3有助于Treg细胞的抑制活性。此外,LAG-3可以通过调节性T细胞依赖性和非依赖性机制来负调节T细胞体内稳态。

[0157] 无活性或表现出受损的功能的常规T细胞亚群表达LAG-3,而LAG-3+T细胞在肿瘤位点处以及在慢性病毒感染过程中富集。在自耐受/肿瘤小鼠模型(其中转基因$CD8^+$T细胞在体内无反应/无活性)中,LAG-3阻断增强了肿瘤位点的T细胞增殖、T细胞募集和效应子功能(Grosso等人,J.Clin.Invest.,117:3383-92(2007))。

[0158] 此外,LAG-3及其主要配体MHC II类之间的相互作用可在调节树突状细胞功能中起作用(Andreae等人,J Immunol.,168:3874-3880,2002)。最近的临床前研究记录了LAG-3在$CD8^+$T细胞衰竭中的作用(Blackburn等人,Nat Immunol.,10:29-37,2009),并且使用LAG-3Ig融合蛋白阻断LAG-3/MHC II类相互作用可用于癌症治疗。

[0159] 本发明提供了癌症组合疗法的组合物和方法。在一些实施方案中,本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可以包括PARP抑制剂和LAG-3抑制剂。在一些实施方案中,PARP抑制剂是尼拉帕尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂可以是小分子抑制剂。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂可以是抗LAG-3抗体或其片段。

[0160] 吲哚胺-吡咯2,3-二加氧酶(IDO)

[0161] IDO是一种可诱导的酶,其催化色氨酸分解代谢中的限速步骤。在多种不同的恶性肿瘤中,该酶在响应IFN-γ时过表达。IDO可通过色氨酸的分解在肿瘤微环境和肿瘤引流淋巴结中引起免疫抑制。色氨酸和有毒分解代谢物的消耗可使效应T细胞失活,对树突状细胞免疫抑制。IDO抑制可延缓肿瘤生长,增强树突状细胞疫苗,并通过免疫介导的机制与化学疗法协同作用。IDO抑制剂可包括但不限于d-1-甲基色氨酸(d-1-MT)、去甲哈尔满、迷迭香

酸、COX-2抑制剂、1-甲基色氨酸、艾卡哚司他和GDC-0919。IDO抑制剂可以是抗IDO抗体。

[0162] 本发明提供癌症组合疗法的方法和组合物。在一些实施方案中，组合疗法可包括PARP抑制剂和IDO抑制剂。在一些实施方案中，所述PARP抑制剂是尼拉帕尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述IDO抑制剂可以是小分子抑制剂。在一些实施方案中，所述IDO抑制剂可以是抗IDO抗体或其片段。

[0163] 糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白(GITR)

[0164] 糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白(GITR)是肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族的成员，是多种免疫功能的关键调节剂。GITR在包括T调节细胞(Treg)、初始T细胞、自然杀伤细胞(NK)在内的大多数免疫细胞类型中表达，以及在B细胞、巨噬细胞和树突状细胞中低水平表达。GITR信号是由其配体(GITRL)触发的，该配体在抗原呈递细胞和内皮细胞中表达，并参与调节T细胞受体介导的细胞死亡。$CD4^+$和$CD8^+$T细胞中GITR信号传导的上调导致T细胞扩增和细胞因子产生的增强。

[0165] 在一些实施方案中，诱导GITR信号传导的分子可用于激活抗原特异性T细胞。例如，在小鼠中施用GITR激动剂DTA-1增加了$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的肿瘤内浸润。除DTA-1外，施用GITR激动剂mGITRL和pGITRL(分别为GITR配体的二聚体和五聚体版本)已有效诱导肿瘤消退并在肿瘤微环境中激活$CD8^+$细胞。

[0166] 血管生成抑制剂

[0167] 肿瘤的生长和转移取决于支持肿瘤的血管网络的新生长。血管内皮生长因子A(VEGF)由肿瘤细胞分泌，并作用于内皮细胞以刺激肿瘤生长过程中的血管生成。抗血管生成抗体，例如VEGF阻断剂(例如，贝伐单抗)可以增加实体瘤中抗原特异性T细胞群，并提高免疫疗法的效果。例如，贝伐单抗与阿特珠单抗(抑制PD-L1)或伊匹单抗(抑制CTLA-4)的组合治疗增加了肿瘤内$CD8^+$细胞群。可在肿瘤微环境中激活抗原特异性T细胞的VEGF阻断剂的其他实例包括帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕纳替尼、瑞格非尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼和阿柏西普。

[0168] 其它药剂

[0169] 本发明考虑了在肿瘤细胞微环境中能够激活或刺激抗原特异性T细胞活性的任何因子的用途。在一些实施方案中可用于激活抗原特异性T细胞(例如，$CD4^+$或$CD8^+$细胞)的药剂的其他实例包括类黄酮(例如，黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英钠、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、扑热息痛、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

[0170] PARP抑制剂和抗原特异性T细胞激活剂的组合疗法

[0171] 本发明提供了涉及PARP抑制剂和抗原特异性T细胞活化剂的癌症组合疗法的组合物和方法。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可以包括尼拉帕尼和在肿瘤微环境中激活抗原特异性T细胞的药剂。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可以包括尼拉帕尼和至少一种在肿瘤微环境中激活抗原特异性T细胞的药剂。激活抗原特异性T细胞的至少一种药剂可以是小分子抑制剂/激动剂、蛋白质或蛋白质片段、抗体、抗体片段和/或多核苷酸。在一些实施方案中，Treg抑制剂可以是重组蛋白。在一些实施方案中，Treg抑制剂可以通过基因疗法来递送。

[0172] 在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞的药剂可以是细胞因子。在一些实施方

案中，激活抗原特异性T细胞的药剂可以是PD-1信号传导的抑制剂。在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞的药剂可以是血管生成抑制剂，例如VEGF抑制剂。在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞的药剂可以是触发GITR信号传导的药剂。在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞的药剂可以是抑制CTLA-4信号的药剂。在一些实施方案中，激活抗原特异性T细胞的药剂可以是在肿瘤微环境中能够激活$CD4^+$和/或$CD8^+$细胞的任何药剂。

[0173] 在一些实施方案中，在肿瘤微环境中激活抗原特异性T细胞的药剂可为选自以下的药剂：派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、PDR-001、卡瑞利珠单抗(HR-301210)、BCD-100、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、LZM009、KN-035、AB122、genolimzumab(CBT-501)、AK 104、GLS-010、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、CX-072、FAZ053、LY3300054、PD-L1 millamolecule、BGB-A333、SHR-1316、CK-301或其衍生物、LY3300054、DTA-1、mGITRL、pGITRL、伊匹单抗、伊匹单抗、白介素-2(IL-2)、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18、干扰素-α(IFN-α)、CXCL16、贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕纳替尼、瑞格非尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、阿柏西普、莫西沙星、类黄酮(例如，黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、扑热息痛、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

[0174] 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)

[0175] 虽然一些肿瘤会以细胞悬液的形式生长，例如白血病和腹水瘤，但大多数肿瘤会形成大块实体组织，主要由恶性细胞和间质组成。可以从正常宿主组织大量产生的肿瘤间质包括基质成分、血管以及炎性细胞。恶性细胞可通过细胞间接触、可溶性因子和/或通过修饰细胞外基质(ECM)来支持其生长，从而改变其间质特性。另一方面，响应于恶性细胞，间质细胞可以改变肿瘤细胞的表型、侵袭性和转移能力，通常促进其进展。复杂肿瘤微环境中的不同细胞成分(例如细胞因子、趋化因子、生长因子和蛋白酶)会产生大量的具有多样性的分子，这些分子可对肿瘤的存活和生长产生积极或消极的影响。

[0176] 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)可为肿瘤间质中炎性细胞的主要群体。TAM可以起源于血液循环中的外周血单核细胞，其可被肿瘤来源的化学引诱物募集到肿瘤块中，然后分化为组织巨噬细胞。TAM通常会无法表达针对T辅助性1型(Th1)反应的促炎性细胞因子，但可为针对Th2反应的免疫抑制细胞因子的优秀生产者。由于TAM通常可以表现出低的抗原呈递和共刺激能力，因此它们通常不能激活T细胞介导的适应性免疫。因此，与可具有很高的杀菌力和破坏癌细胞能力的M1巨噬细胞不同，M2样TAM可具有免疫抑制作用并促进肿瘤进展。

[0177] 巨噬细胞分类和TAM表型的异质性

[0178] 根据不同的表型和基因表达的不同模式，巨噬细胞可细分为I型和II型巨噬细胞。I型巨噬细胞(M1)的表型为高白介素-12(IL-12)、低IL-10或低IL-4/-13。M1的倾向可以响应于受调理素作用的配体和toll样受体(TLR)的参与而增加。典型的I型巨噬细胞在先天免疫和后天免疫中均起着必不可少的作用，因此它们可以具有促炎特性。它们可以通过吞噬作用和/或诱导抗体依赖性细胞毒性来提供针对不同种类病原体和恶性细胞的前线防御线。活化的巨噬细胞可具有识别并结合致瘤细胞的能力，该过程导致随后的肿瘤细胞裂解或吞噬作用。

[0179] 具有IL-10+/IL-12-表型的II型巨噬细胞(M2)可具有免疫抑制特性。TAM可以表达典型的M2标记物,并且一些促炎细胞因子(例如IL-12、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、CC趋化因子配体3(CCL3)和IL-1)的表达有缺陷,但具有IL-10高表达,因此,TAM可为M2样的。IL-12通常由巨噬细胞产生,其是一种针对病原体的免疫抗性的细胞因子。IL-12被称为T细胞刺激因子,可以刺激T细胞的生长和功能。它还可以促进IFN-γ和TNF-α的产生,并减轻IL-4介导的IFN-γ抑制。因此,缺乏IL-12的产生可导致巨噬细胞的抗肿瘤反应功能障碍。观察到IL-12基因的表达部分受核因子-κB(NF-κB)家族成员的控制,而无法产生IL-12可与TAM中p50/p65 NF-κB的缺陷性激活有关。TAM中NF-κB的这种缺陷性激活也可与NF-κB依赖性炎症功能的表达受损有关,例如TNF-α、IL-1和其他细胞毒性介质的表达。此外,由CCL2或其他肿瘤衍生的趋化因子(TDCF)触发的IL-10的高水平产生可在有缺陷的IL-12产生中起作用。通过中断肿瘤细胞与其间质之间的交流,TAM可转向产生IFN-γ和肿瘤排斥。旨在阻断肿瘤部位IL-10以及其他免疫抑制细胞因子产生的疗法会恢复TAM的抗肿瘤功能。

[0180] 巨噬细胞极化和M2极化TAM

[0181] 响应于不同的细胞间信号,巨噬细胞可以极化成不同的表型。具有抗肿瘤活性的I型巨噬细胞可分化自暴露于一些因子(如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN-γ、LPS和一些细菌产物)的单核细胞区分开;而巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、IL-4/-13/-10和一些免疫抑制剂触发了巨噬细胞向II型巨噬细胞分化。与肿瘤(HPC-4)细胞共培养之前/之后,单独用IFN-γ或与TNF-α、GM-CSF或PPD组合处理单核细胞可以增强与巨噬细胞的抗肿瘤活性相关的分子因子的重新产生。NF-κB的激活打开了巨噬细胞的炎症组库,导致促炎细胞因子的表达。缺陷的NF-κB激活可抑制一些与M1表型有关的关键细胞因子的转录以及细胞毒性介质的产生。作为NF-κB激活的上游成分,TLR/IL-1R信号传导也可在调节巨噬细胞极化中发挥作用。另外,Tie-2/Ang-2途径,TRIF/TBK1/IRF3途径和缺氧诱导的途径可为调节巨噬细胞表型“转换”的可能途径。

[0182] TAM可以被肿瘤衍生的因子(例如细胞因子、生长因子、趋化分子和蛋白酶)触发为M2样表型,所述因子会上调或下调巨噬细胞效应分子的表达,从而影响巨噬细胞的功能。许多肿瘤来源的分子可以使TAM失活或抑制其TAM的细胞毒活性,包括IL-4、IL-6、IL-10、巨噬细胞衍生的趋化因子(MDF)、转化生长因子β1(TGF-β1)、前列腺素E2(PGE2)和M-CSF。调节巨噬细胞浸润的参与者之一可为单核细胞趋化蛋白1(MCP-1/CCL2)和相关的CC趋化因子。TAM在原发肿瘤中的积累可与CCL2表达水平相关。已显示CCL2由多种人类肿瘤产生,例如黑素瘤、恶性胶质瘤、卵巢癌和脑膜瘤。MCP-2和MCP-3,也称为CCL8和CCL7,是从肿瘤细胞系中分离出来的CCL2家族的另外两个成员。此外,据报道晚期乳腺癌与CCL5表达增加有关,并且在TAM上检测到CCL5受体(CCR5)。CCL5可在巨噬细胞迁移、肿瘤进展和促肿瘤生成活性(protumorigenic activity)中起作用。

[0183] TAM可通过分泌多种因子来促进肿瘤血管生成,这些因子包括血管内皮生长因子(VEGF)、粒细胞集落刺激因子(GCSF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、胰岛素样生长因子-I(IGF-I)、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子-β(TGF-β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-1、IL-6、IL-8、P物质、前列腺素和其它种类的单核因子。TAM可以分泌包括基质金属蛋白酶(MMP)在内的蛋白水解酶,其可为血管生成中的关键分子因素之一。已经开发出针对MMP的合成抑制剂(MMPI),并将其作为抗癌治疗剂投入临床试验。而且,TNF-α可以由

TAM大量产生，并且还是缺氧诱导的促血管生成细胞因子。TNF-α分泌后可启动信号转导的级联反应，导致其他因子的产生，这些因子继而对血管生成产生积极作用。

[0184] 针对TAM的抗肿瘤策略

[0185] TAM的功能可取决于它们在肿瘤组织中的积累和激活，因此，针对TAM的抗肿瘤方法可基于以下四种策略：1)抑制巨噬细胞募集；2)抑制TAM的存活；3)增强TAM的M1杀肿瘤活性；以及4)阻断TAM的M2肿瘤促进活性。

[0186] 肿瘤细胞释放的化学吸引剂可以促进巨噬细胞募集到肿瘤组织中。这些化学吸引剂包括但不限于，CCL2、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF或也称为集落刺激因子1，CSF-1)、CCL5、C-X-C基序趋化因子配体-12(CXCL-12)和血管内皮生长因子(VEGF)。靶向这些化学吸引剂或中和其相应受体的结合剂可用于抑制巨噬细胞的募集。例如，CCL2/CCR2的结合剂可包括药物抑制剂(例如，曲贝替定、RS102895和PF-04136309)和抗体(例如，CNTO888和MLN1202)。抗IL6抗体司妥昔单抗还可通过降低一些化学吸引剂(例如CCL2、VEGF和CXCL-12)的血浆水平来抑制肿瘤组织中的巨噬细胞浸润。M-CSF/M-CSFR的结合剂可包括抗M-CSFR(或抗CSF-1R)抗体JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、艾马妥珠单抗、AMG820、MCS110、小分子抑制剂吡昔替尼、PLX7846、利尼伐尼、OSI-930、CEP-32496、ARRY-382和JNJ-40346527。其他抗M-CSF/M-CSFR药剂包括PLX3397、PLX6134、PD-0360324或FPA008。其他化学吸引剂的抑制剂(例如，VEGF、CXCL-12和CCL5)及其受体可用于TAM耗竭和肿瘤排斥。此外，作为VEGF和CXCR4(编码CXCL-12受体)基因的转录激活因子的低氧诱导因子(HIF)抑制剂可具有抑制血管生成和巨噬细胞募集的潜力，因此可为抗肿瘤候选物。

[0187] 为了抑制TAM生存，可以使用两种方法。一种可为使用化学药剂、与免疫毒素偶联的单克隆抗体或减毒细菌直接诱导巨噬细胞凋亡；另一种可为触发免疫细胞(例如T淋巴细胞)识别并消除TAM。双磷酸盐(例如，氯膦酸、唑来膦酸、二氯亚甲基二磷酸)通常被包装在脂质体中，可通过诱导凋亡用于巨噬细胞耗竭。曲贝替定可以激活半胱天冬酶-8依赖性细胞凋亡，并选择性消耗包括TAM在内的单核细胞。Src激酶抑制剂达沙替尼可以降低MMP9+巨噬细胞密度并抑制MMP9在肿瘤环境中的表达。通过用免疫毒素偶联剂靶向TAM的表面分子来消耗TAM可为肿瘤治疗的另一种方法。可成为靶标的TAM的表面蛋白可以包括清除剂受体A、CD52和叶酸受体β(FRβ)。细菌也可以巨噬细胞为靶标。例如，弗氏志贺菌感染可以选择性地诱导巨噬细胞凋亡，向携带肿瘤的小鼠单次注射减毒株弗氏志贺菌导致TAM凋亡，然后肿瘤的大小降低74％。可用于TAM靶向免疫治疗的其他细菌包括但不限于鼠伤寒沙门菌、单增李斯特菌、鹦鹉热衣原体和嗜肺军团病杆菌。如本文上文所述，用于TAM抑制的另一种可用方法可为引起获得性免疫应答，其中细胞毒性T淋巴细胞可充当TAM的清除剂，因为它们可以天然地靶向巨噬细胞的膜分子。换句话说，上调TAM中T细胞可以识别的膜分子可为TAM消耗的一种方法。一种这样的分子是豆荚蛋白，其是一种在许多人肿瘤和M2样TAM中高度表达的溶酶体蛋白酶。基于豆荚蛋白的DNA疫苗可以激活树突状细胞，然后触发多步反应，包括抗原呈递、细胞毒性$CD8^+$T细胞的共同刺激以及表达豆荚蛋白的TAM的特异性消除。涉及T细胞介导的TAM耗竭的另一种膜蛋白可以是CD1d，它是Vα24恒定自然杀伤T细胞(NKT)的靶标。可以促进TAM中CD1d表达的药物会改善NKT细胞的杀肿瘤功能。一种这样的药物是视黄酸，它可以强烈上调巨噬细胞中CD1d的表达，目前在临床上用作高危神经母细胞瘤的标准治疗药物。

[0188] 为了增强TAM的M1杀肿瘤活性，可以将TAM从M2型重新极化为M1型。操纵转录因子及其上游/下游调节剂可有助于靶向肿瘤疗法。这些转录因子可以包括促进M1的调节子STAT1和NF-κB(p50p65异二聚体)。NF-κB活化剂可以包括Toll样受体(TLR)、抗CD40 mAb和抗IL-10R mAb的激动剂。TLR激动剂可以是多种多样的，包括PolyI:C(针对TLR3)、脂多糖(LPS)和单磷酰脂质A(针对TLR4)、咪喹莫特和R-848(针对TLR7)和CpG-寡脱氧核苷酸(CpG-ODN，针对TLR9)。此外，抗CD40 mAb可用于促进TLR9对CpG-ODN的响应。STAT1的激动剂可以包括IFN-α(FDA批准)，IFN-β(FDA批准)和IFN-γ。激动性抗CD40抗体可以包括CP-870893和RO7009789。此外，其他因子，例如GM-CSF、IL-12、IL-2和IL-15也可用于诱导M1功能。这些因子可以通过重组蛋白或基因疗法递送给受试者。一种肽药物，胸腺素-α1(Tα1)也可用于诱导M1功能。肿瘤细胞可以表达CD47，其为“不要吃我”的信号，即通过与巨噬细胞表面受体SIRPα的相互作用可以防止巨噬细胞吞噬。因此，例如使用拮抗性抗体干扰SIRPα-CD47途径可以激活巨噬细胞介导的抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)，随后导致巨噬细胞在M1方向发生功能性偏移，其与抗肿瘤活性有关。CD47拮抗剂可包括抗CD47抗体Hu5F9-G4和CC-90002，以及CD47-Fc融合蛋白TTI-621。此外，B细胞与巨噬细胞的相互作用可以促进PI3Kγ和布鲁顿(Bruton)酪氨酸激酶(BTK)依赖性巨噬细胞M2极化。布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂(例如伊布替尼)可以将TAM重编程为M1表型。维生素D结合蛋白(巨噬细胞活化因子)，例如EF-022，也可以促进巨噬细胞的杀肿瘤活性并防止肿瘤中的血管生成。

[0189] 为了阻断TAM的M2促进肿瘤的活性，可以抑制M2促进转录因子STAT3和STAT6。STAT3抑制剂可包括WP1066、酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼和索拉非尼、STA-21、IS3 295和S3I-M2001。STAT6抑制剂可以包括AS1517499、来氟米特和TMC-264。STAT6的几种上/下游介导物可以充当TAM功能的调节剂。这些调节剂包括磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)、含Src同源性2的肌醇5'-磷酸酶(SHIP)、克鲁勃氏样因子4(KLF4)和c-Myc。其他可促进M2功能并因此可作为癌症治疗靶标的蛋白包括但不限于，过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、HIF、Ets家族成员2(Ets2)，诱饵受体(DcR3)和雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)。可以抑制M2巨噬细胞的几种抗肿瘤药物可包括富含组氨酸糖蛋白(HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾、CNI-1493以及质子泵抑制剂泮托拉唑(PPZ)。其他可使M2样TAM重新极化的药剂包括但不限于抗IL-1α抗体xilonix。

[0190] PARP抑制剂和TAM靶向剂的组合疗法

[0191] TAM靶向剂或TAM抑制剂可在本文中互换使用。TAM抑制剂可为具有以下功能的药剂：1)可以抑制巨噬细胞募集；2)可以抑制TAM存活；3)可以增强TAM的M1杀肿瘤活性；以及4)可以阻断TAM的M2促肿瘤活性。TAM抑制剂可以减少或消除TAM的数量。TAM抑制剂还可以调节TAM的功能。

[0192] 本发明提供了PARP抑制剂和TAM靶向剂的癌症组合疗法的组合物和方法。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可包括尼拉帕尼及其药学上可接受的盐和TAM靶向剂。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可以包括尼拉帕尼和至少一种TAM靶向剂。所述TAM靶向剂可以是小分子抑制剂/激动剂、蛋白质或蛋白质片段、抗体或抗体片段或细菌。在一些实施方案中，所述TAM靶向剂可以是重组蛋白。在一些实施方案中，所述TAM靶向剂可以通过基因疗法来递送。

[0193] 在一些实施方案中，所述TAM靶向剂可以是抑制巨噬细胞募集的药剂。在一些实施

方案中，TAM靶向剂可以是选自CCL2、M-CSF(CSF-1)、CCL5、CXCL-12和VEGF的化学吸引剂的抑制剂。在一些实施方案中，TAM靶向剂可以是靶向M-CSF/M-CSFR(或CSF-1/CSF-1R)的抗体。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可包括尼拉帕尼和至少一种选自以下的TAM靶向剂：曲贝替定、RS102895、PF-04136309、CNTO888、MLN1202、司妥昔单抗、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、吡昔替尼、利尼伐尼、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008，以及其任何组合。

[0194] 在一些实施方案中，TAM靶向剂可以是抑制M2样TAM存活的药物。在一些实施方案中，TAM靶向剂可以是直接诱导TAM凋亡的化学药剂、免疫毒素缀合的单克隆抗体或减毒细菌。在一些实施方案中，TAM靶向剂可以是可触发免疫细胞消除TAM的药剂。在一些实施方案中，所述TAM靶向剂可以是双磷酸盐类。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可包括尼拉帕尼和至少一种选自以下的TAM靶向剂：氯膦酸、唑来膦酸、二氯亚甲基二磷酸、曲贝替定、达沙替尼、视黄酸，以及其任何组合。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可包括尼拉帕尼和至少一种选自以下的减毒细菌：弗氏志贺菌、鼠伤寒沙门菌、单增李斯特菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团病杆菌，以及其任何组合。

[0195] 在一些实施方案中，所述TAM靶向剂可以是增强M1型巨噬细胞的杀肿瘤活性或将M2型巨噬细胞复极化为M1型的药剂。在一些实施方案中，TAM靶向剂可以是NF-κB活化剂。在一些其它实施方案中，TAM靶向剂可以是STAT1激活剂。在一些实施方案中，TAM靶向剂可包括Toll样受体(TLR)、抗CD40 mAb和抗IL-10R mAb的激动剂。在一些实施方案中，所述TAM靶向剂可为PolyI:C(针对TLR3)、脂多糖(LPS)和单磷酰脂质A(针对TLR4)、咪喹莫特和R-848(针对TLR7)或CpG-寡脱氧核苷酸(CpG-ODN，针对TLR9)或其任何组合。在一些实施方案中，所述TAM靶向剂可为IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15或其任何组合。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可包括尼拉帕尼和至少一种选自以下的TAM靶向剂：抗CD40 mAb、抗IL-10R mAb、CD47拮抗剂(例如，抗CD47抗体Hu5F9-G4和CC-90002、以及CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、单磷酰脂质A、咪喹莫特、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、Tα1、伊布替尼、EF-022以及其任何组合。

[0196] 在一些实施方案中，TAM靶向剂可以是阻断TAM的M2肿瘤促进活性的药剂。在一些实施方案中，TAM靶向剂可包括STAT3或STAT6的抑制剂。在一些实施方案中，TAM靶向剂可以包括其他M2调节剂，包括PI3K、SHIP、KLF4、c-Myc、PPAR、HIF、Ets2、DcR3和mTOR。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可包括尼拉帕尼和至少一种选自以下的TAM靶向剂：WP1066、舒尼替尼、索拉非尼、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特、TMC-264、富含组氨酸糖蛋白(HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾、质子泵抑制剂泮托拉唑(PPZ)、CNI-1493、抗-IL-1α抗体xilonix、EF-022以及其任何组合。

[0197] 调节性T细胞

[0198] 表达叉头框蛋白3(Foxp3)的调节性T细胞(Treg细胞)可以在调节免疫应答和维持免疫自耐受性方面发挥作用。这些细胞可以作为自身免疫性疾病和癌症的治疗靶标。Treg

细胞的特征在于高亲和力白介素2(IL-2)受体α链(IL-2Rα;也称为CD25)和X连锁基因Foxp3的表达,该基因编码转录因子Foxp3,其作为$CD4^+CD25+$Treg细胞发育和功能的谱系特征因子。

[0199] Treg可以浸润肿瘤组织,而Treg细胞介导的对肿瘤相关抗原的抑制可为解释抗肿瘤免疫失败的潜在机制。肿瘤诱导的Treg细胞扩增可成为成功进行癌症免疫治疗的障碍。Treg细胞可以可逆的且TGFβ依赖性的方式选择性地干扰细胞毒性T淋巴细胞(CTL)释放溶细胞性颗粒,从而减弱CTL介导的细胞毒性,而没有可检测地影响CTL的活化或分化。对CTL活性抑制途径(例如细胞因子,Toll样受体激动剂或Treg细胞耗竭)的局部或全身性干预可有效用于肿瘤治疗中。

[0200] 用于抑制Treg细胞的一种方法可以是Treg耗竭。一些常规化疗剂会影响适应性免疫系统,从而导致Treg功能或活力受到抑制。例如,这些药剂可以包括但不限于环磷酰胺和紫杉醇。抑制血管生成可以克服包括Treg在内的各种免疫抑制网络。更具体的分子靶向治疗性抗癌药的免疫原性作用也会损害Treg功能。这些靶向治疗性抗癌药包括一些酪氨酸激酶抑制剂,但不限于伊马替尼(Gleevec;Novartis)、舒尼替尼(Sutent;Pfizer)、索拉非尼(Nexavar;Bayer/Onyx)、达沙替尼以及替莫唑胺。这些酪氨酸抑制剂中的一些可以阻断STAT3和STAT5信号传导并降低Treg细胞频率或限制Treg细胞的浸润,同时抑制STAT3活性。Treg细胞耗竭的策略可以包括靶向IL-2R(在Treg细胞中上调)的药剂。这些药剂可包括抗CD25单克隆抗体达克珠单抗(赛尼哌;PDLBioPharma)和地尼白介素2(Ontak;Esai)。

[0201] 抑制Treg细胞的第二种方法可以包括靶向涉及Treg细胞迁移的分子。与健康受试者相比,来自癌症患者的Treg细胞的特征在于趋化因子受体(如CCR4、CXCR4和CCR5)的独特表达谱,这些趋化因子受体可响应来自肿瘤微环境的相应趋化因子配体而促进其向肿瘤的迁移。Treg细胞向肿瘤的运输可通过一系列肿瘤相关趋化因子或低氧诱导的因子(包括CCL22,CCL17,CXCL12,CCL28和VEGF)触发。CC基序趋化因子22(CCL22)的阻断可以减少Treg细胞介导的肿瘤运输。阻断CCL22的药剂可包括但不限于木麻黄宁和岩藻依聚糖。CXCR4和CXCL12会有助于Treg细胞向骨髓的迁移。CXCR4的拮抗剂,例如AMD3100,可以促进抗肿瘤免疫。CCR4的拮抗剂,例如抗CCR4抗体mogamulizumab,可以阻止CCL22/CCL17与其受体的相互作用。其他趋化因子受体(例如CCR7)也可在Treg迁移中起作用。

[0202] 抑制Treg细胞的另一种方法可以包括使用抗体靶向由Treg组成型表达的分子,从而导致其功能抑制。伊匹单抗和替西木单抗,其为细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA4)特异的抗体,可阻断活化T细胞的抑制信号,从而增强T细胞反应并增强肿瘤的破坏。CTLA4特异性抗体的机制可为抑制Treg依赖性免疫抑制。腺苷A_{2A}受体可以部分上调$CD4^+$T细胞中Foxp3的表达来抑制T细胞反应。腺苷与腺苷A_{2A}受体的结合可导致Treg细胞诱导,这可导致肿瘤内的自扩增环。使用阻断腺苷的抗体或使用腺苷类似物可以实现对腺苷A_{2A}受体的抑制。GITR可以由Treg组成型表达,但也可以在$CD4^+$和$CD8^+$效应T细胞上检测到,尽管水平较低。由针对GITR或GITR配体的激动性抗体刺激可以具有双重作用,导致抑制Treg活性和增强效应T细胞的增殖以及可能对Treg介导的抑制产生抗性。OX40是TNF受体家族的一种共刺激分子,可以在Treg上组成型表达,并在活化T细胞上瞬时表达。通过激动性抗OX40 mAb激活的OX40信号传导可抑制Treg的抑制活性。

[0203] Treg可以表达各种TLR,尤其是高水平的TLR4、TLR5、TLR7和TLR8。通过其天然或合

成配体激活TLR 8可以抑制Treg功能并增强体内肿瘤免疫力。因此，适当的TLR刺激可为疫苗接种的重要工具。Treg可由胞外的外核苷酸酶CD39和CD73通过腺嘌呤核苷酸(ATP、ADP和AMP)的分解代谢产生腺苷。腺苷是主要的免疫抑制因子，可参与Foxp3+T细胞的免疫抑制活性。低分子量抑制剂和腺苷受体拮抗剂可用于阻断腺苷介导的免疫抑制。示例性的腺苷受体拮抗剂可包括咖啡因、茶碱、可可碱和8-苯基黄嘌呤。用酶抑制剂抑制CD39可以阻断Treg功能并改善化疗效果。此外，Foxp3的肽抑制剂(肽P60)可以削弱Treg活性并提高疫苗效力。

[0204] PARP抑制剂和Treg抑制剂的组合疗法

[0205] Treg抑制剂可指以下药剂：(1)抑制或降低调节性T细胞的活性或功能；(2)降低受试者中调节性T细胞群(在一个实施方案中，降低可以是暂时的，例如持续数小时、一天、几天、一周或几周)；或(3)基本上消融或消除受试者中调节性T细胞群(在一个实施方案中，消融或消除可以是暂时的，例如持续数小时、一天、几天、一周或几周)。Treg抑制剂可以减少对免疫系统激活的抑制，并可以减少对自身反应的阻断。示例性的Treg抑制剂可以包括但不限于靶向Treg细胞表面标记物(例如CD25、CD4、CD28、CD38、CD62L(选择蛋白)、OX-40配体(OX-40L)、CTLA4、CCR4、CCR8、FOXP3、LAG3、CD103、NRP-1、糖皮质激素诱导的TNF受体(GITR)、半乳凝素-1、TNFR2或TGF-βR1)的化合物、抗体、抗体片段或化学品。在一些实施方案中，Treg抑制剂靶向与Treg活化有关的Treg细胞表面标记物，从而使得所述Treg抑制剂阻止Treg活化。Treg抑制剂可包括但不限于抗体、融合蛋白、ONTAK、HuMax-Tac、赛尼哌或MDX-010、适体、siRNA、核酶、反义寡核苷酸等。Treg抑制剂或其衍生物的施用可以阻断其靶标如Treg细胞表面标志物的作用。Treg抑制剂可以具有附着的毒性部分，使得在抑制剂内化后所述附着的毒性部分可以杀死T调节细胞。

[0206] 本发明提供了PARP抑制剂和Treg抑制剂的癌症组合疗法的组合物和方法。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可包括尼拉帕尼及其药学上可接受的盐和Treg抑制剂。在一些实施方案中，本文提供的所述癌症组合疗法的组合物和方法可包括尼拉帕尼和至少一种Treg抑制剂。Treg抑制剂可以是小分子抑制剂/激动剂、蛋白质或蛋白质片段、抗体或抗体片段。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是重组蛋白。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以通过基因疗法来递送。

[0207] 在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是可导致Treg细胞死亡的药剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是化疗药剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是血管生成抑制剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是STAT3或STAT5抑制剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可为选自以下的药剂：环磷酰胺、紫杉醇、伊马替尼(Gleevec;Novartis)、舒尼替尼(Sutent;Pfizer)、索拉非尼(Nexavar;Bayer/Onyx)、达沙替尼、替莫唑胺、达克珠单抗(赛尼哌;PDLBioPharma)、地尼白介素2(Ontak;Esai)，以及其任何组合。

[0208] 在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是抑制Treg迁移的药剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是CC基序趋化因子22(CCL22)抑制剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是CCR4、CCR5或CCR7抑制剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是CXCR4的拮抗剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可为选自以下的药剂：AMD3100或mogamulizumab、木麻黄宁、岩藻依聚糖，以及其任何组合。

[0209] 在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是阻断Treg功能的药剂。在一些实施方

案中，所述Treg抑制剂可以是靶向Treg组成型表达分子的抗体。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是抗细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA4)的抗体，例如伊匹单抗和替西木单抗。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是抑制腺苷A_{2A}受体的药剂。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是阻断腺苷的抗体，也可以是腺苷类似物。在一些实施方案中，所述Treg抑制剂可以是免疫激动剂，包括抗CTLA4、抗OX40或抗GITR抗体。在一些实施方案中，Treg抑制剂可以是Foxp3肽P60的肽抑制剂。

[0210] 其它组合疗法

[0211] 本发明的治疗方法可以与其它免疫疗法和疗法组合。例如，当用于治疗癌症时，本发明的抑制剂可与常规癌症疗法组合使用，例如，手术、放射疗法、化学疗法或其组合，其取决于肿瘤的类型、患者的状况、其他健康问题以及各种因素。在一些方面，可用于与本发明的抑制剂组合治疗癌症的其他治疗剂包括抗血管生成剂。已经鉴定出许多抗血管生成剂，它们是本领域已知的，包括：例如，TNP-470、血小板因子4、凝血酶敏感蛋白1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、促乳素(16-Kd片段)、血管生成抑制因子(纤维蛋白溶酶原的38-Kd片段)、内皮他丁、bFGF可溶受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白以及由Carmeliet和Jain(2000)所列出的那些。在一个实施方案中，本发明的抑制剂可与VEGF拮抗剂或VEGF受体拮抗剂组合使用，例如，抗VEGF抗体，VEGF变体，可溶性VEGF受体片段，能够阻断VEGF或VEGFR的适体，中和性抗VEGFR抗体，VEGFR酪氨酸激酶的抑制剂及其任何组合(例如，抗hVEGF抗体A4.6.1、贝伐单抗或兰尼单抗)。

[0212] 可用于本发明组合治疗的化学治疗化合物的非限制性实例包括：例如，氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、乙底酚、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、Ironotecan、来曲唑、醛氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维a酸、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0213] 这些化学治疗化合物可按其作用机理分为例如以下几类：抗代谢物/抗癌药剂，如嘧啶类似物(5-氟尿嘧啶、氟尿苷、卡培他滨、吉西他滨和阿糖胞苷)和嘌呤类似物、叶酸拮抗剂和相关抑制剂(巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨))；抗增殖/抗有丝分裂剂，包括天然产物如长春花生物碱(长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、微管干扰物如紫杉烷(紫杉醇、多西他赛)、长春花新碱、长春灭瘟碱、诺考达唑、埃博霉素和诺维本、表鬼臼毒素(依托泊甙、替尼泊甙)、DNA破坏剂(放线菌素、安吖啶、蒽环类药物、博来霉素、白消安、喜树碱、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、环磷氮介(cytoxan)、更生霉素、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、六甲三聚氰胺、异环磷酰胺、美法仑、二氯甲基二乙胺、丝裂霉素、米托蒽醌、亚硝基脲、普卡霉素、丙卡巴肼、紫杉醇、泰素帝、替尼泊甙、三亚乙基硫代磷酰胺和依

托泊甙(VP16))；抗生素、例如更生霉素(放线菌素D)、柔红霉素、多柔比星(阿霉素)、伊达比星、蒽环类、米托蒽醌、博莱霉素、普卡霉素(光辉霉素)和丝裂霉素；酶(L-天冬酰胺酶、其可系统性地代谢L-天冬酰胺并消除没有能力合成其自身的天冬酰胺的细胞)；抗血小板药；抗增殖/抗有丝分裂的烷化剂、例如氮芥(二氯甲基二乙胺、环磷酰胺和类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(六甲三聚氰胺和噻替派)、烷基磺酸盐-白消安、亚硝基脲类(卡莫司汀(BCNU)和类似物、链脲菌素)、三唑烯(trazene)嗪-达卡巴嗪(DTIC)；抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物、例如叶酸类似物(甲氨蝶呤)；铂配合物(顺铂、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特；激素类、激素类似物(雌激素、他莫昔芬、戈舍瑞林、比卡鲁胺、尼鲁米特)和芳香酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑)；抗凝血药(肝素、合成肝素盐和其他凝血酶抑制剂)；纤维蛋白溶解剂(如组织纤溶酶原激活剂、链激酶和尿激酶)、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗；抗迁移剂；抗分泌剂(breveldin)；免疫抑制剂(环孢菌素、他克莫司(FK-506)、西罗莫司(纳巴霉素)、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯)；抗血管生成化合物(例如、TNP-470、染料木黄酮、贝伐单抗)以及生长因子抑制剂(例如、成纤维细胞生长因子(FGF)抑制剂)；血管紧张素受体阻滞剂；一氧化氮供体；反义寡核苷酸；抗体(曲妥珠单抗)；细胞周期抑制剂和分化诱导剂(维a酸)；mTOR抑制剂、拓扑异构酶抑制剂(多柔比星(阿霉素)、安吖啶、喜树碱、柔红霉素、放线菌素、替尼泊甙、表柔比星、依托泊甙、伊达比星和米托蒽醌、托泊替康、伊立替康)、皮质类固醇(可的松、地塞米松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松和泼尼松龙)；生长因子信号转导激酶抑制剂；线粒体功能障碍诱导剂和半胱天冬酶激活剂；以及染色质破坏剂。

[0214] 药代动力学

[0215] 在一些实施方案中，可评估患者的药代动力学信息。药代动力学数据可提供关于给定药剂(例如一种治疗剂)从施用到从人体清除的情况的信息。

[0216] 药代动力学数据可通过本领域已知技术获得。由于人类受试者中药物代谢的药代动力学和药效学参数的固有变化，描述特定组合物的合适药代动力学和药效学特征组成部分可以变化。通常，药代动力学和药效动力学曲线是基于一组受试者的平均参数确定的。受试者的组包括任意合理数量的适于确定代表性平均值的受试者，例如，5个受试者、10个受试者、16个受试者、20个受试者、25个受试者、30个受试者、35个受试者或更多。平均值是通过针对每个测量参数计算所有受试者测量值的平均值来确定的。

[0217] 在一些实施方案中，患者群体包括一个或多个患有转移性疾病的受试者(“受试者群体”)。

[0218] 在一些实施方案中，患者群体包括一个或多个患有癌症或易患癌症的受试者。在一些实施方案中，患者群体包括一个或多个患有癌症的受试者(例如，包括受试者或由受试者组成)。例如，在一些实施方案中，患有癌症的患者群体先前可以已经接受过先前的疗法，例如放射和/或化学疗法。

[0219] 在一些实施方案中，药代动力学参数可以是适合于描述本发明组合物的任何参数。

[0220] 通用给药方案

[0221] 如本文所述，所提供的方法包括根据实现治疗效果的方案，向患者、受试者或受试者群体组合施用抑制PARP的疗法和调节肿瘤微环境活性的疗法(例如，T细胞活性和/或T细

胞浸润到肿瘤环境中)。

[0222] 在一些实施方案中,“组合”施用包括在施用一剂或多剂增强肿瘤微环境中活性的药剂之前、期间或之后施用一剂或多剂抑制PARP的药剂(例如,尼拉帕尼)。在一些实施方案中,抑制PARP的药剂(例如,尼拉帕尼)和调节肿瘤微环境中活性的药物以重叠方案施用。在一些实施方案中,将抑制PARP(例如,尼拉帕尼)的药剂与施用增强肿瘤微环境中的活性的药剂同时施用或顺序施用。

[0223] 将组合物施用于有需要的个体的次数取决于医疗专业人员的判断、病症、病症的严重程度以及个体对制剂的反应。在一些实施方案中,将本文公开的组合物施用于患有轻度急性病症的对其有需要的个体一次。在一些实施方案中,将本文公开的组合物多次施用于患有中度或重度急性病症的对其有需要的个体。在患者的状况没有改善的情况下,根据医生的判断,本文所述的组合药物的施用可以长期施用,即在延长的时间内施用,包括在患者的整个生命周期中施用,以便改善或控制或限制患者的疾病或病症的症状。

[0224] 适合治疗的适应症

[0225] 任何患有以下癌症的受试者可用本文所述的化合物和方法治疗,所述癌症包括:乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、上皮卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如,腺癌、NSCLC和SCLC)、骨癌(例如,骨肉瘤)、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌症、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌样癌、角膜棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤(例如,脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌(例如,肝细胞癌)、肾癌(例如,肾细胞癌)、骨髓疾病(例如,AML、CML、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病)以及淋巴疾病(例如,白血病、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、ALL、CLL、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤)。

[0226] 在一些实施方案中,本发明的方法治疗患有儿科癌症的受试者。典型的儿科癌症包括但不限于肾上腺皮质癌、星形细胞瘤、非典型类畸胎样横纹肌样瘤、脑瘤、软骨母细胞瘤、脉络丛肿瘤、颅咽管瘤、硬纤维瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)、室管膜瘤、纤维肉瘤、脑胚细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、弥漫性脑桥胶质瘤、低级胶质瘤、脑胶质瘤病、肝母细胞瘤、组织细胞增多症、肾瘤、急性成淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、脂肪肉瘤、肝癌、伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、黑素瘤、骨髓增生异常综合征、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经纤维肉瘤、骨肉瘤、纤维状细胞性星形细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肾脏横纹肌样瘤、横纹肌肉瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤、滑膜肉瘤、脊髓瘤和维尔姆斯肿瘤。

实施例

[0227] 提供以下实施例以说明但不限制要求保护的发明。

[0228] 实施例1-抑制PARP的药剂对肿瘤微环境的影响

[0229] 该实施例描述了在结肠直肠癌的小鼠模型中用抑制PARP信号传导的药剂治疗对肿瘤微环境的影响。对接种从Apc^{Min}/J杂合背景开发的原代小鼠皮肤癌模型mSK6005片段的C57BL/6小鼠口服施用50mg/kg的尼拉帕尼或媒介物(0.5%甲基纤维素),每天一次,持续21天。由从小鼠收集的肿瘤样品制备福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)块。在FFPE样品上进行

了免疫组织化学(IHC)染色,以评估肿瘤样品中各种免疫应答标记物的表达。随机选择每种染色中的五个无坏死的区域,并以20倍放大倍率成像。

[0230] 用Image J软件分析所有图像。对于CD4、CD8和FoxP3 IHC,对阳性细胞进行计数,并将5个区域的阳性细胞数的平均值作为每种情况的得分值。对于Iba1 IHC,测量Iba1阳性表达面积的百分比或平均灰度,并将其作为每种情况的得分值。根据以下计算评估不同强度水平的肿瘤细胞的百分比。

[0231] 总得分=(为0的%)×0+(为1的%)×1+(为2的%)×2+(为3的%)×3

[0232] 与用媒介物处理的小鼠相比,在用抑制PARP信号传导的药剂(例如,尼拉帕尼)治疗的小鼠的肿瘤样品中观察到CD4、CD8、FoxP3和Iba1的表达增加。这些结果可以表明,在对具有免疫活性的同系小鼠模型施用抑制PARP信号传导的药剂(例如,尼拉帕尼)后,$CD4^+$(见图1A和1B)、$CD8^+$(见图2A和2B)、Treg(见图3A和3B)和巨噬细胞(见图4A和4B)细胞的存在增加。类似的,在用35mg/kg尼拉帕尼以QDx5/周治疗的MDA-MB-436huNOG-EXL小鼠中观察到$CD8^+$细胞的比例增加(参见图5A),这导致肿瘤生长的减少(参见图5B)。因此,施用示例性的PARP信号传导抑制剂可以增强肿瘤微环境中免疫细胞的靶向性。

[0233] 实施例2-施用调节肿瘤微环境中活性的药剂增强了抑制PARP的药剂的抗肿瘤活性

[0234] 该实施例描述了对患有乳腺癌的小鼠模型用抑制PARP的药剂与调节肿瘤微环境中的活性的药剂一起治疗的效果。接种MDA-MB436乳腺癌细胞系的HuNOG-EXL小鼠被口服施用以下药剂:i)80mg/kg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐,每天一次;ii)200mg/kg BLZ945(抗CSF-1R,其与CSF1R结合并抑制CSF1R介导的肿瘤相关巨噬细胞信号转导途径),按给药5天、休息2天的计划施用;或iii)80mg/kg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐和200mg/kg BLZ945以相同的给药日程作为单药剂组。通过腹膜内注射每周两次对对照小鼠施用同种型对照抗体。

[0235] 每周两次记录肿瘤体积,两次测量之间间隔2-3天,直到对照小鼠中肿瘤体积达到600-1000mm^3为止。结果如图6A所示,并且在研究的第26天测量的肿瘤体积如图6B所示。与实施例1中描述的数据一致,这些结果表明,调节肿瘤微环境中的活性的药剂BLZ945增强了抑制PARP的药剂尼拉帕尼的抗肿瘤活性。

[0236] 实施方案:

[0237] 1.一种治疗患有疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括对该受试者施用以下药剂:

[0238] (a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;以及

[0239] (b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

[0240] 2.在患有疾病或病症的受试者中增强免疫应答或增加免疫细胞活性的方法,所述方法包括对该受试者施用以下药剂:

[0241] (a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;以及

[0242] (b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

[0243] 3.一种在患有疾病或病症的受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括对该受试者施用以下药剂:

[0244] (a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂;以及

[0245] (b)第二药剂,其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

[0246] 4.实施方案1-3中任一项的方法,其中所述第一药剂抑制PARP 1和/或2。

[0247] 5.实施方案1-4中任一项的方法,其中所述第一药剂为有机或无机小分子;糖;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的组合物;金属;毒素或其任何组合。

[0248] 6.实施方案1-5中任一项的方法,其中所述第一药剂是小分子。

[0249] 7.实施方案1-6中任一项所述方法,其中所述第一药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 9722、E7016、E7449、氟唑帕利、INO1001、JPI 289、MP 124、尼拉帕尼、奥拉帕尼、ONO2231、芦卡帕尼、SC 101914、他拉唑帕尼、维利帕尼、WW 46及其盐或其衍生物。

[0250] 8.实施方案1-7中任一项的方法,其中所述第一药剂选自:尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼以及维利帕尼或其盐或其衍生物

[0251] 9.实施方案1-8中任一项的方法,其中所述第一药剂包括尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或其衍生物。

[0252] 10.实施方案1-9中任一项的方法,其中所述Treg抑制剂抑制或降低Treg细胞的活性、功能或迁移。

[0253] 11.实施方案1-10中任一项的方法,其中所述Treg抑制剂减少受试者中Treg细胞群。

[0254] 12.实施方案1-11中任一项的方法,其中所述Treg抑制剂基本上消融或消除了受试者中的Treg细胞群。

[0255] 13.实施方案1-12中任一项的方法,其中所述巨噬细胞抑制剂抑制或降低巨噬细胞的活性、功能或迁移。

[0256] 14.实施方案1-13中任一项的方法,其中所述巨噬细胞抑制剂减少受试者中巨噬细胞群。

[0257] 15.实施方案1-14中任一项的方法,其中所述巨噬细胞抑制剂基本上消融或消除了受试者中的巨噬细胞群。

[0258] 16.实施方案1-15中任一项的方法,其中所述Treg细胞是浸润T细胞。

[0259] 17.实施方案1-16中任一项的方法,其中所述巨噬细胞包括肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。

[0260] 18.实施方案1-17中任一项的方法,其中所述第二药剂增强抗原特异性$CD4^+$T细胞活性。

[0261] 19.实施方案1-18中任一项的方法,其中所述第二药剂增强抗原特异性$CD8^+$T细胞活性。

[0262] 20.实施方案1-19中任一项的方法,其中所述第二药剂选自:有机或无机小分子;糖;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段;拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的组合物;金属;毒

素和其任何组合。

[0263] 21.实施方案1-20中任一项的方法,其中所述施用包括顺序施用第一和第二药剂。

[0264] 22.实施方案1-20中任一项的方法,其中所述施用包括同时施用所述第一药剂和第二药剂。

[0265] 23.实施方案1-20中任一项的方法,其中所述施用包括在施用所述第二药剂之前施用所述第一药剂。

[0266] 24.实施方案1-23中任一项的方法,其中所述受试者是哺乳动物受试者。

[0267] 25.实施方案1-24中任一项的方法,其中所述受试者是人类。

[0268] 26.实施方案1-25中任一项的方法,其中所述第二药剂是调节性T细胞(Treg)抑制剂,其选自:Treg消融剂、Treg迁移抑制剂、Treg功能抑制剂及其组合。

[0269] 27.实施方案26的方法,其中所述Treg消融剂选自环磷酰胺、紫杉醇、伊马替尼、舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、替莫唑胺、达克珠单抗、地尼白介素2和其组合。

[0270] 28.实施方案26的方法,其中所述Treg迁移抑制剂选自AMD3100、mogamulizumab、木麻黄宁、岩藻依聚糖和其组合。

[0271] 29.实施方案26的方法,其中所述Treg功能抑制剂选自抗CTLA4药剂(例如,伊匹单抗、替西木单抗)、抗OX40药剂、抗GITR药剂、腺苷受体拮抗剂(例如,咖啡因、茶碱、可可碱,以及8-苯基黄嘌呤)、P60和其组合。

[0272] 30.实施方案1-29中任一项的方法,其中所述第二药剂为巨噬细胞抑制剂,其选自巨噬细胞募集抑制剂、M2巨噬细胞抗存活剂、M1巨噬细胞增强剂、M2至M1极化剂、巨噬细胞活性抑制剂及其组合。

[0273] 31.实施方案30的方法,其中所述巨噬细胞募集抑制剂选自抗CCL2/CCR2药剂、抗IL6药剂、抗M-CSFR药剂,以及其组合(例如,抗M-CSFR药剂)。

[0274] 32.实施方案31的方法,其中所述巨噬细胞募集抑制剂选自曲贝替定、RS102895、PF-04136309、CNTO888、MLN1202、司妥昔单抗、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、吡昔替尼、利尼伐尼、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、BLZ945、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008,以及其组合(例如,BLZ945)。

[0275] 33.实施方案30的方法,其中所述M2巨噬细胞抗存活剂选自MMP抑制剂、氯膦酸、唑来膦酸、二氯亚甲基二磷酸、曲贝替定、达沙替尼、视黄酸、减毒细菌(例如,弗氏志贺菌、鼠伤寒沙门菌、单增李斯特菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团病杆菌)和其组合。

[0276] 34.实施方案30的方法,其中所述M1巨噬细胞增强剂或所述M2至M1极化剂选自抗CD40药剂、抗IL-10R药剂、CD47拮抗剂(例如,Hu5F9-G4、CC-90002和CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、单磷酰脂质A、咪喹莫特、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、Tα1、伊布替尼、EF-022和其组合。

[0277] 35.实施方案30的方法,其中所述巨噬细胞活性抑制剂选自STAT3抑制剂、STAT6抑制剂或抗肿瘤药物药剂。

[0278] 36.实施方案35的方法,其中所述巨噬细胞活性抑制剂选自WP1066、舒尼替尼、索拉非尼、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特、TMC-264、富含组氨酸糖蛋白(HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水

飞蓟宾、质子泵抑制剂泮托拉唑(PPZ)、CNI-1493和其组合。

[0279] 37.实施方案30的方法，其中所述巨噬细胞抑制剂为抗IL-1α药剂(例如，xilonix)。

[0280] 38.实施方案1-37中任一项的方法，其中所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂，选自抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂、抗LAG-3药剂、抗IDO药剂、增强肿瘤抗原呈递的药剂(例如，个性化癌症疫苗、自体抗原呈递细胞、自体树突状细胞、人工抗原呈递细胞)、趋化因子信号传导剂、抗VEGF药剂、细胞因子信号刺激剂和其组合。

[0281] 39.实施方案38的方法，其中所述抗PD-1药剂选自派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、CX-072、德瓦鲁单抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 millamolecule、PDR-001、卡瑞利珠单抗(HR-301210)、BCD-100、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、LZM009、KN-035、AB122、genolimzumab(CBT-501)、AK 104、GLS-010、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。

[0282] 40.实施方案38或39的方法，其中所述抗PD-L1药剂选自阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。

[0283] 41.实施方案38-40中任一项的方法，其中所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL和其组合。

[0284] 42.实施方案38-41中任一项的方法，其中所述抗CTLA4药剂选自伊匹单抗、替西木单抗和其组合。

[0285] 43.实施方案38-42中任一项的方法，其中所述趋化因子信号传导剂选自CXCL16、CXCR6趋化因子受体(CD186)激动剂和其组合。

[0286] 44.实施方案38-43中任一项的方法，其中所述抗VEGF药剂选自贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕纳替尼、瑞格非尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、阿柏西普和其组合。

[0287] 45.实施方案38-44中任一项的方法，其中所述细胞因子信号刺激剂为白介素或干扰素。

[0288] 46.实施方案45的方法，其中所述白介素选自IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18和其组合。

[0289] 47.实施方案45的方法，其中所述干扰素为IFNα。

[0290] 48.实施方案1-47中任一项的方法，其中所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂选自类黄酮(例如，黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、扑热息痛、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

[0291] 49.实施方案1-48中任一项的方法，其中所述疾病或病症为癌症。

[0292] 50.实施方案49的方法，其中所述癌症选自子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、肛门生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头部和颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液学癌症和其组合。

[0293] 51.实施方案1-50中任一项的方法，其中所述施用包括施用包含含有所述第一药

剂的胶囊的组合物。

[0294] 52.实施方案51的方法，其中所述胶囊包含含有所述第一药剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的制剂。

[0295] 53.实施方案52的方法，其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、硬脂酸镁或其组合。

[0296] 54.实施方案1-53中任一项的方法，其中施用治疗有效量的所述第一或第二药剂。

[0297] 55.实施方案1-54中任一项的方法，其中所述方法还包括向所述受试者施用第三药剂或对所述受试者进行选自以下治疗：外科手术，放射疗法和其组合。

[0298] 56.实施方案55的方法，其中所述第三药剂包括抗原特异性免疫应答增强剂、抗血管生成剂、化疗剂或其组合。

[0299] 57.实施方案56的方法，其中所述抗原特异性免疫应答增强剂包括抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂或抗LAG-3药剂。

[0300] 58.实施方案56的方法，其中所述抗血管生成剂选自TNP-470、血小板因子4、凝血酶敏感蛋白1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、促乳素、血管生成抑制因子、内皮他丁、bFGF可溶受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白和其组合。

[0301] 59.实施方案56的方法，其中所述化疗剂选自氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、乙底酚、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、Ironotecan、来曲唑、醛氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸钠、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维a酸、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和其组合。

[0302] 60.一种药物组合物，其包含：

[0303] (a)抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的第一药剂；以及

[0304] (b)第二药剂，其中所述第二药剂包含调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂或其组合。

[0305] 61.实施方案61的药物组合物，其中所述第一药剂抑制PARP 1和/或2。

[0306] 62.实施方案60或61的药物组合物，其中所述第一药剂为：有机或无机小分子；糖；寡糖；多糖；碳水化合物；肽；蛋白质；肽类似物；肽衍生物；脂质；抗体；抗体片段；拟肽；核酸；核酸类似物；核酸衍生物；由生物材料制成的提取物；天然或合成的组合物；金属；毒素或其任何组合。

[0307] 63.实施方案60-62中任一项的所述药物组合物，其中所述第一药剂是小分子。

[0308] 64.实施方案60-63中任一项的所述药物组合物，其中所述第一药剂选自：ABT-

767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 9722、E7016、E7449、氟唑帕利、INO1001、JPI 289、MP 124、尼拉帕尼、奥拉帕尼、ONO2231、芦卡帕尼、SC 101914、他拉唑帕尼、维利帕尼、WW 46及其盐或其衍生物。

[0309] 65.实施方案60-64中任一项的所述药物组合物，其中所述第一药剂包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐或其衍生物。

[0310] 66.实施方案60-65中任一项的所述药物组合物，其中所述Treg抑制剂抑制或降低Treg细胞的活性、功能或迁移。

[0311] 67.实施方案60-66中任一项的所述药物组合物，其中所述Treg抑制剂减少受试者中Treg细胞群。

[0312] 68.实施方案60-67中任一项的所述药物组合物，其中所述Treg抑制剂基本上消融或消除了受试者中的Treg细胞群。

[0313] 69.实施方案60-68中任一项的所述药物组合物，其中所述巨噬细胞抑制剂抑制或降低巨噬细胞的活性、功能或迁移。

[0314] 70.实施方案60-69中任一项的所述药物组合物，其中所述巨噬细胞抑制剂减少受试者中巨噬细胞群。

[0315] 71.实施方案60-70中任一项的所述药物组合物，其中所述巨噬细胞抑制剂基本上消融或消除了受试者中的巨噬细胞群。

[0316] 72.实施方案60-71中任一项的所述药物组合物，其中所述Treg细胞是浸润T细胞。

[0317] 73.实施方案60-72中任一项的所述药物组合物，其中所述巨噬细胞包括肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。

[0318] 74.实施方案60-73中任一项的所述药物组合物，其中所述第二药剂增强抗原特异性$CD4^+$T细胞活性。

[0319] 75.实施方案60-74中任一项的所述药物组合物，其中所述第二药剂增强抗原特异性$CD8^+$T细胞活性。

[0320] 76.实施方案60-75中任一项的所述药物组合物，其中所述第二药剂选自：有机或无机小分子；糖；寡糖；多糖；碳水化合物；肽；蛋白质；肽类似物；肽衍生物；脂质；抗体；抗体片段；拟肽；核酸；核酸类似物；核酸衍生物；由生物材料制成的提取物；天然或合成的组合物；金属；毒素和其任何组合。

[0321] 77.实施方案60-76中任一项的所述药物组合物，其中所述第二药剂是调节性T细胞(Treg)抑制剂，其选自：Treg消融剂、Treg迁移抑制剂、Treg功能抑制剂及其组合。

[0322] 78.实施方案79的药物组合物，其中所述Treg消融剂选自环磷酰胺、紫杉醇、伊马替尼、舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、替莫唑胺、达克珠单抗、地尼白介素2和其组合。

[0323] 79.实施方案79的药物组合物，其中所述Treg迁移抑制剂选自AMD3100、mogamulizumab、木麻黄宁、岩藻依聚糖和其组合。

[0324] 80.实施方案79的药物组合物，其中所述Treg功能抑制剂选自抗CTLA4药剂(例如，伊匹单抗、替西木单抗)、抗OX40药剂、抗GITR药剂、腺苷受体拮抗剂(例如，咖啡因、茶碱、可可碱，以及8-苯基黄嘌呤)、P60和其组合。

[0325] 81.实施方案60-80中任一项的所述药物组合物，其中所述第二药剂为巨噬细胞抑制剂，其选自巨噬细胞募集抑制剂、M2巨噬细胞抗存活剂、M1巨噬细胞增强剂、M2至M1极化

剂、巨噬细胞活性抑制剂及其组合。

[0326] 82.实施方案81的药物组合物，其中所述巨噬细胞募集抑制剂选自抗CCL2/CCR2药剂、抗IL6药剂、抗M-CSFR药剂以及其组合(例如，抗M-CSFR药剂)。

[0327] 83.实施方案82的药物组合物，其中所述巨噬细胞募集抑制剂选自曲贝替定、RS102895、PF-04136309、CNTO888、MLN1202、司妥昔单抗、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、吡昔替尼、利尼伐尼、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、BLZ945、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008，以及其组合(例如，BLZ945)。

[0328] 84.实施方案81的药物组合物，其中所述M2巨噬细胞抗存活剂选自MMP抑制剂、氯膦酸、唑来膦酸、二氯亚甲基二磷酸、曲贝替定、达沙替尼、视黄酸、减毒细菌(例如，弗氏志贺菌、鼠伤寒沙门菌、单增李斯特菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团病杆菌)和其组合。

[0329] 85.实施方案81的药物组合物，其中所述M1巨噬细胞增强剂或所述M2至M1极化剂选自抗CD40药剂、抗IL-10R药剂、CD47拮抗剂(例如，Hu5F9-G4、CC-90002和CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、单磷酰脂质A、咪喹莫特、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、Tα1、伊布替尼、EF-022和其组合。

[0330] 86.实施方案81的药物组合物，其中所述巨噬细胞活性抑制剂选自STAT3抑制剂、STAT6抑制剂或抗肿瘤药物药剂。

[0331] 87.实施方案86的药物组合物，其中所述巨噬细胞活性抑制剂选自WP1066、舒尼替尼、索拉非尼、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特、TMC-264、富含组氨酸糖蛋白(HRG)、铜螯合物(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、vadimezan(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾、质子泵抑制剂泮托拉唑(PPZ)、CNI-1493和其组合。

[0332] 88.实施方案81的药物组合物，其中所述巨噬细胞抑制剂为抗IL-1α药剂(例如，xilonix)。

[0333] 89.实施方案60-88中任一项的所述药物组合物，其中所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂，选自抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂、抗LAG-3药剂、抗IDO药剂、增强肿瘤抗原呈递的药剂(例如，个性化癌症疫苗、自体抗原呈递细胞、自体树突状细胞、人工抗原呈递细胞)、趋化因子信号传导剂、抗VEGF药剂、细胞因子信号刺激剂和其组合。

[0334] 90.实施方案94的药物组合物，其中所述抗PD-1药剂选自派姆单抗、纳武单抗、PDR001、REGN2810(SAR-439684)、BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI0680(AMP-514)、MGA-012、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、CX-072、德瓦鲁单抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 millamolecule、PDR-001、卡瑞利珠单抗(HR-301210)、BCD-100、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、LZM009、KN-035、AB122、genolimzumab(CBT-501)、AK 104、GLS-010、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。

[0335] 91.实施方案94或95的药物组合物，其中所述抗PD-L1药剂选自阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、LY3300054、BGB-A333、SHR-1316、CK-301和其组合。

[0336] 92.实施方案89-91中任一项的所述药物组合物，其中所述GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL和其组合。

[0337] 93.实施方案89-92中任一项的所述药物组合物，其中所述抗CTLA4药剂选自伊匹

单抗、替西木单抗和其组合。

[0338] 94.实施方案89-93中任一项的所述药物组合物，其中所述趋化因子信号传导剂选自CXCL16、CXCR6趋化因子受体(CD186)激动剂和其组合。

[0339] 95.实施方案89-94中任一项的所述药物组合物，其中所述抗VEGF药剂选自贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕纳替尼、瑞格非尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、阿柏西普和其组合。

[0340] 96.实施方案89-95中任一项的所述药物组合物，其中所述细胞因子信号刺激剂为白介素或干扰素。

[0341] 97.实施方案96的药物组合物，其中所述白介素选自IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18和其组合。

[0342] 98.实施方案96的药物组合物，其中所述干扰素为IFNα。

[0343] 99.实施方案60-98中任一项的所述药物组合物，其中所述第二药剂为抗原特异性免疫应答增强剂，选自类黄酮(例如，黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、扑热息痛、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

[0344] 100.实施方案99的药物组合物，其中所述疾病或病症为癌症。

[0345] 101.实施方案99的药物组合物，其中所述癌症选自子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、肛门生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头部和颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液学癌症和其组合。

[0346] 102.实施方案60-101中任一项的所述药物组合物，其中所述施用包括施用包含含有所述第一药剂的胶囊的组合物。

[0347] 103.实施方案102的药物组合物，其中所述胶囊包含含有所述第一药剂和一种或多种药学上可接受的赋形剂的制剂。

[0348] 104.实施方案103的药物组合物，其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物、硬脂酸镁或其组合。

[0349] 105.实施方案60-104中任一项的所述药物组合物，其中施用治疗有效量的所述第一或第二药剂。

[0350] 106.实施方案60-105中任一项的所述药物组合物，其中所述方法还包括对所述受试者施用第三药剂。

[0351] 107.实施方案106的药物组合物，其中所述第三药剂包括抗原特异性免疫应答增强剂、抗血管生成剂、化疗剂或其组合。

[0352] 108.实施方案107的药物组合物，其中所述抗原特异性免疫应答增强剂包括抗PD-1药剂、抗PD-L1药剂、抗CTLA4药剂、抗TIM-3药剂或抗LAG-3药剂。

[0353] 109.实施方案107的药物组合物，其中所述抗血管生成剂选自TNP-470、血小板因子4、凝血酶敏感蛋白1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、促乳素、血管生成抑制因子、内皮他丁、bFGF可溶受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白和其组合。

[0354] 110.实施方案109的药物组合物，其中所述化疗剂选自氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、乙底酚、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、Ironotecan、来曲唑、醛氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸钠、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维a酸、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和其组合。

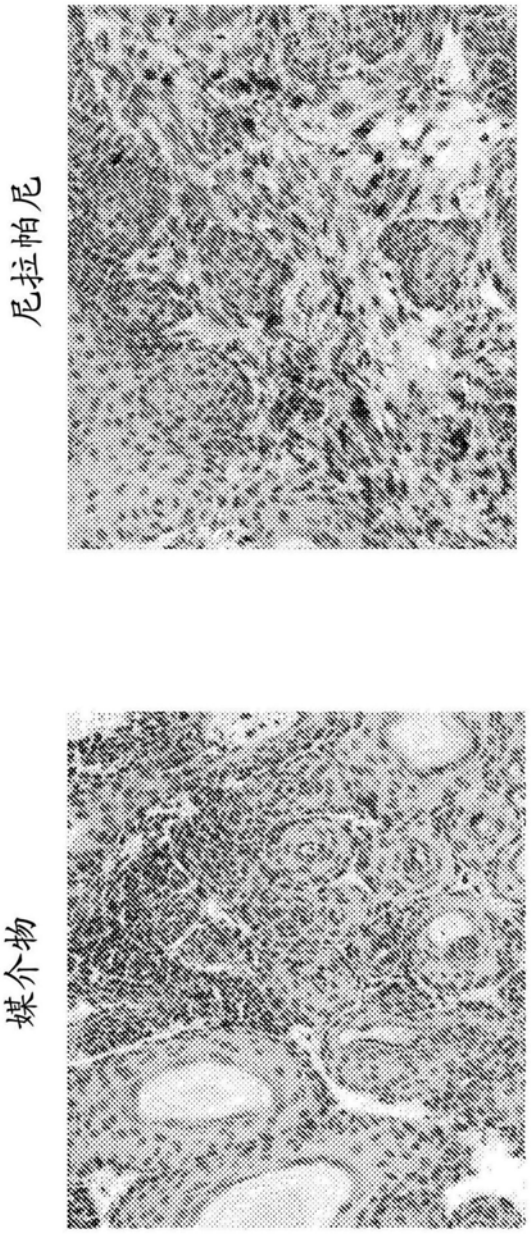


图1A

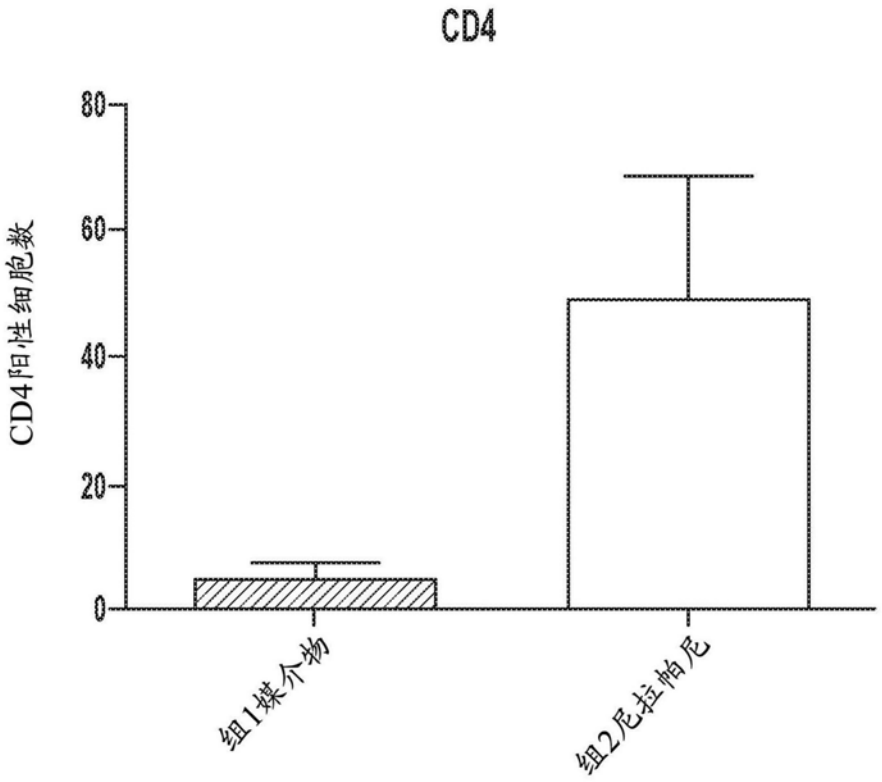


图1B

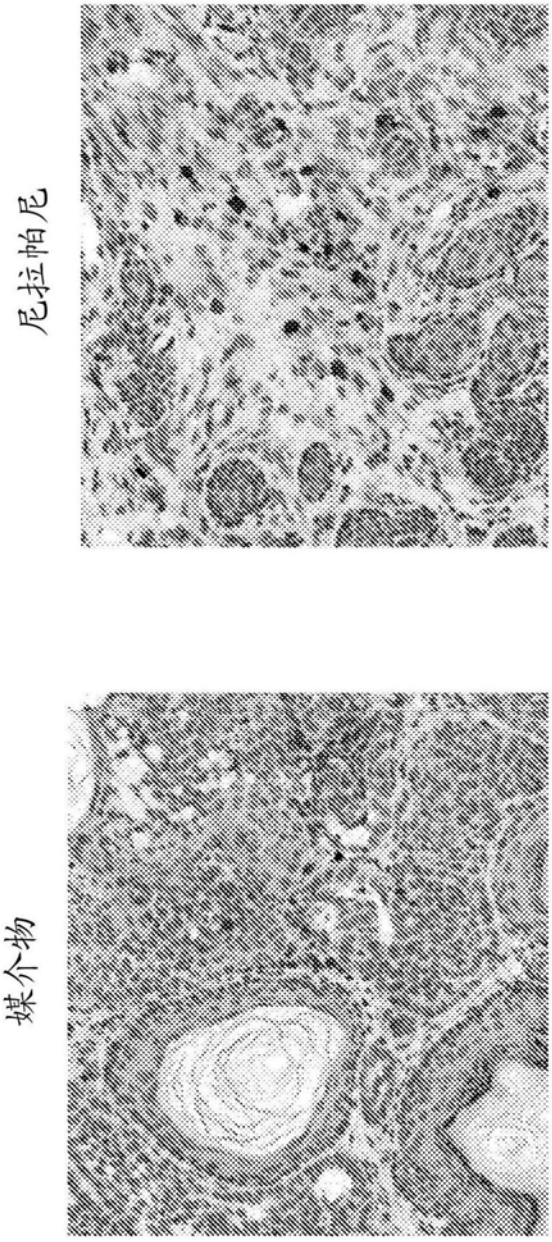


图2A

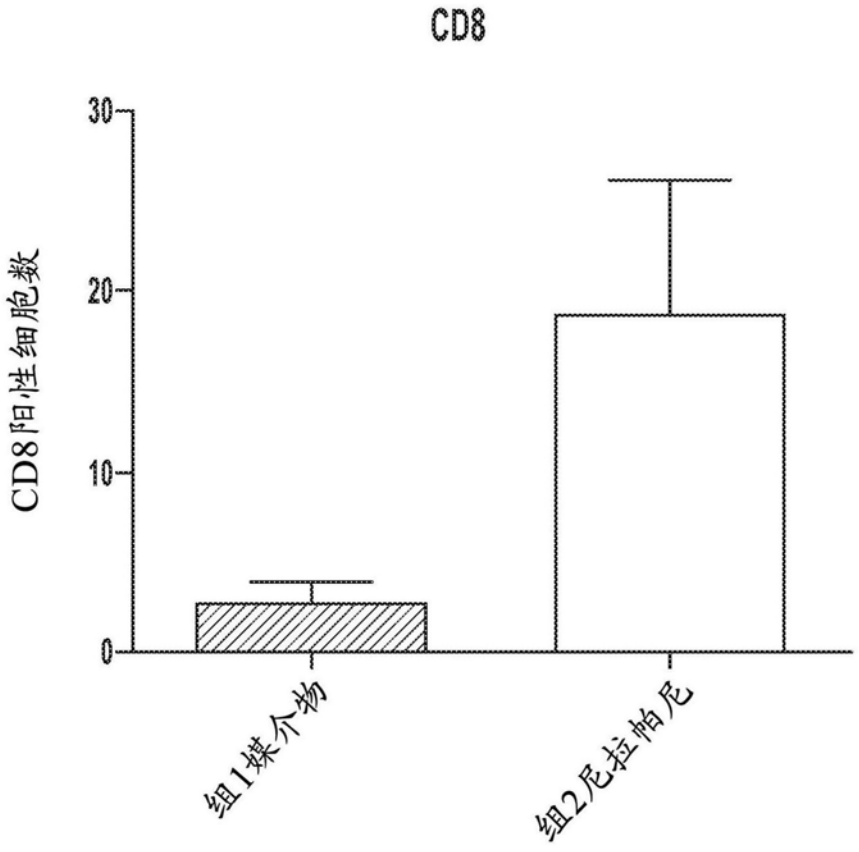


图2B

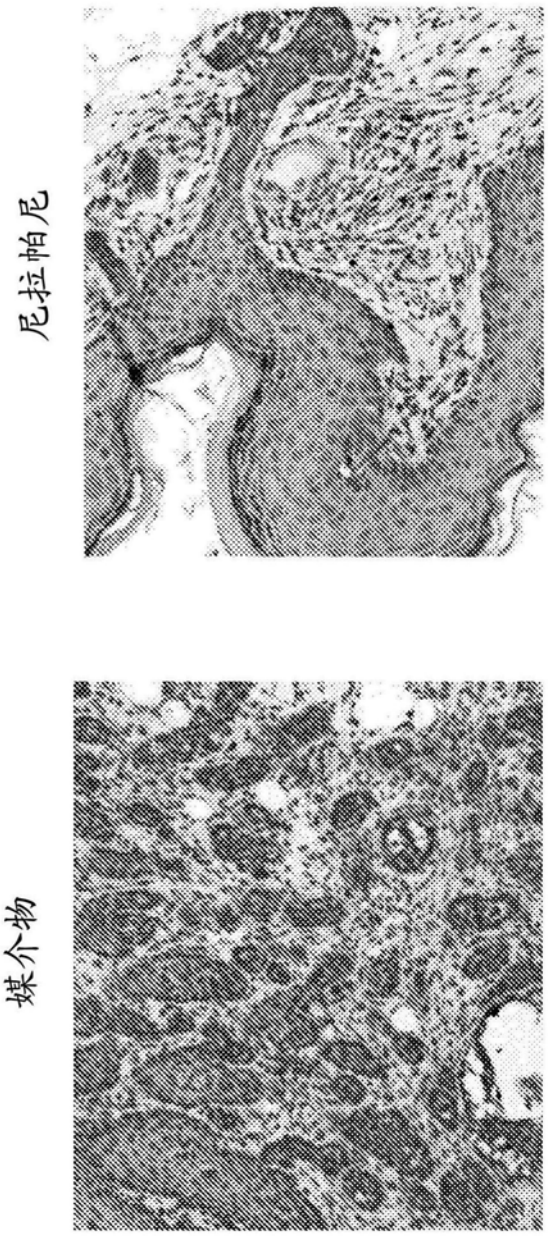


图3A

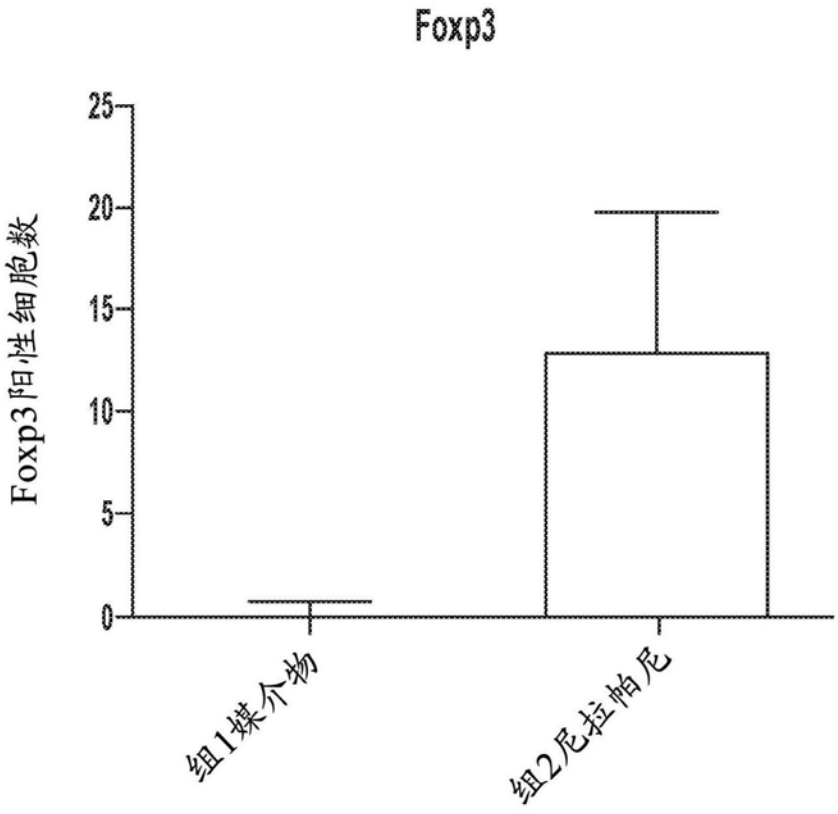


图3B

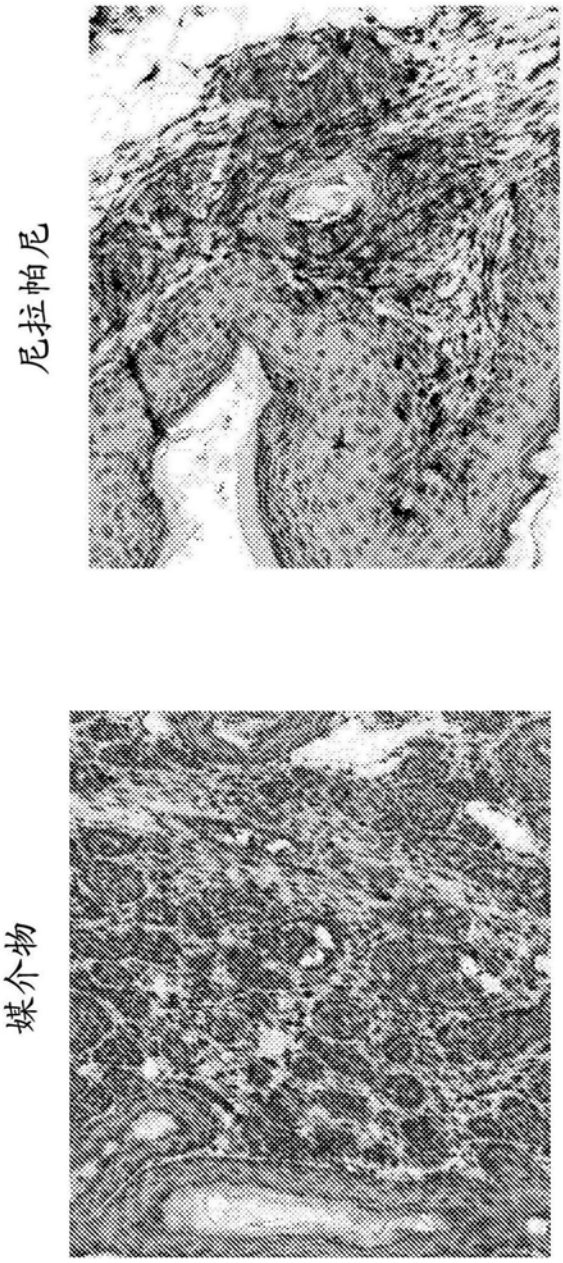


图4A

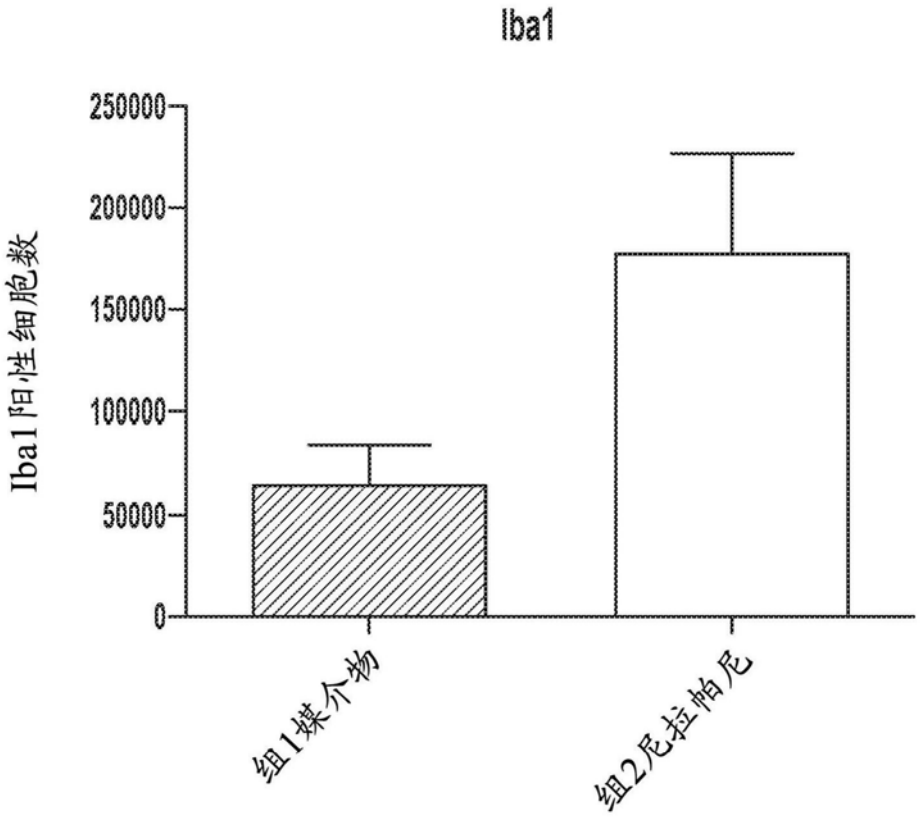

Iba1
Iba1阳性细胞数
250000
200000
150000
100000
50000
0
组1媒介物
组2尼拉帕尼

图4B

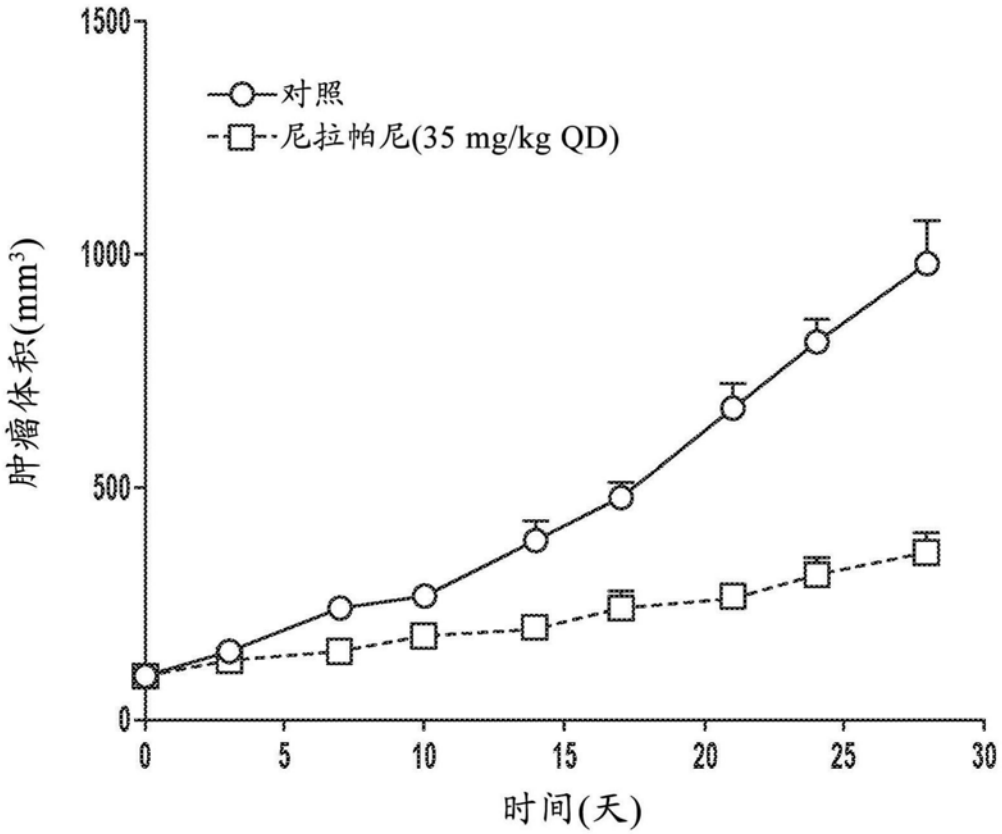


图5A

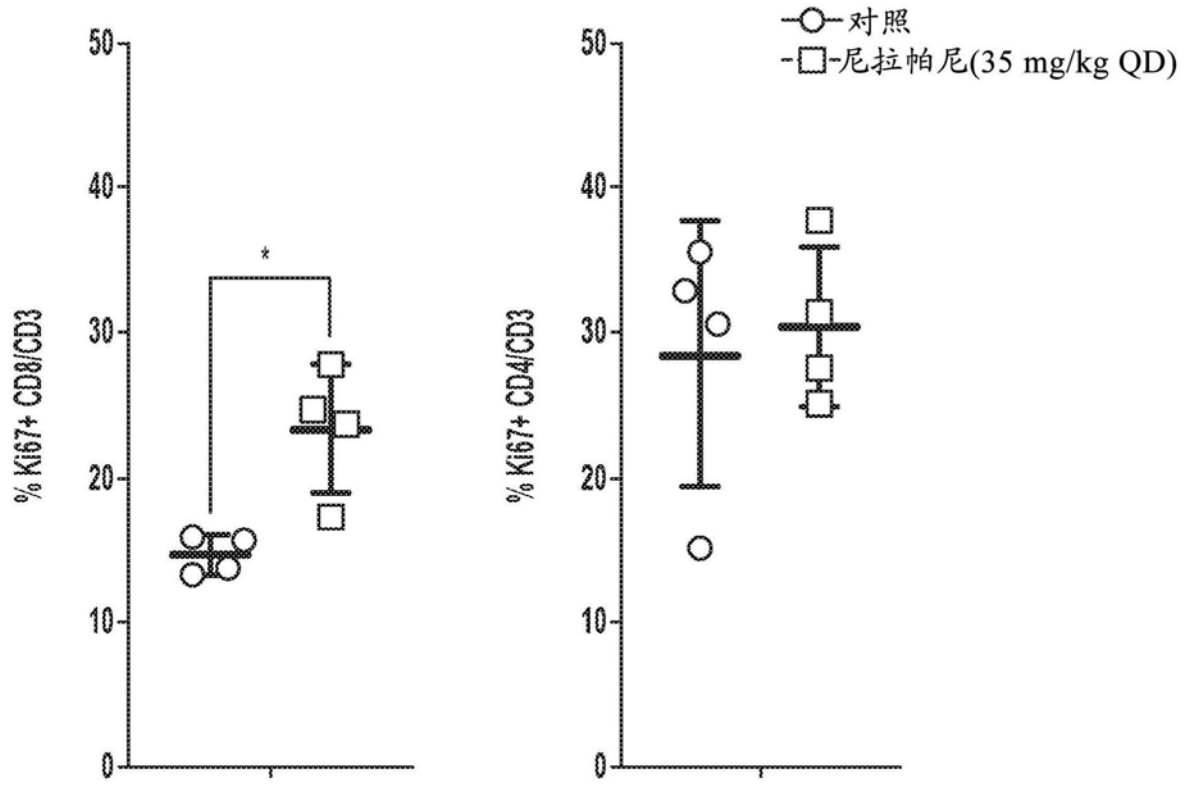


图5B

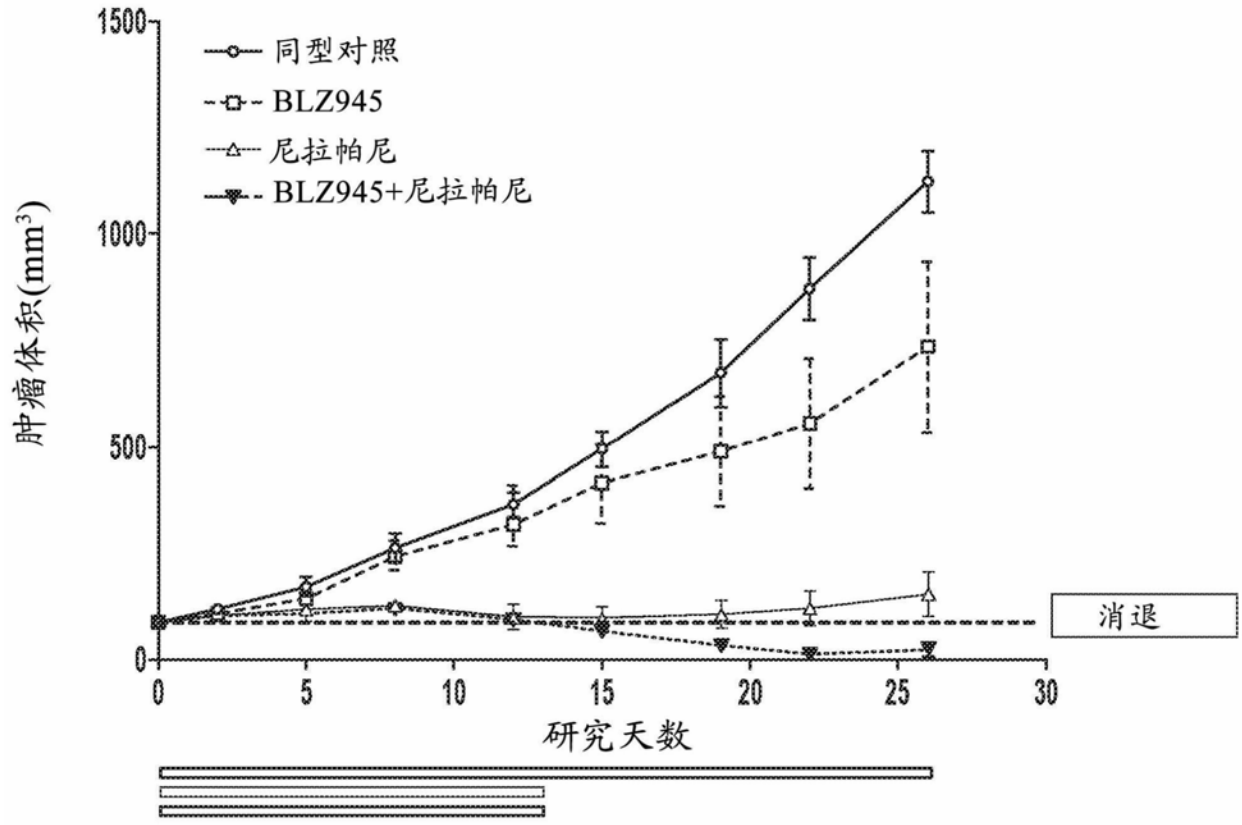

1500
1000
500
0
同型对照
BLZ945
尼拉帕尼
BLZ945+尼拉帕尼
肿瘤体积(mm³)
0
5
10
15
20
25
30
研究天数
消退

图6A

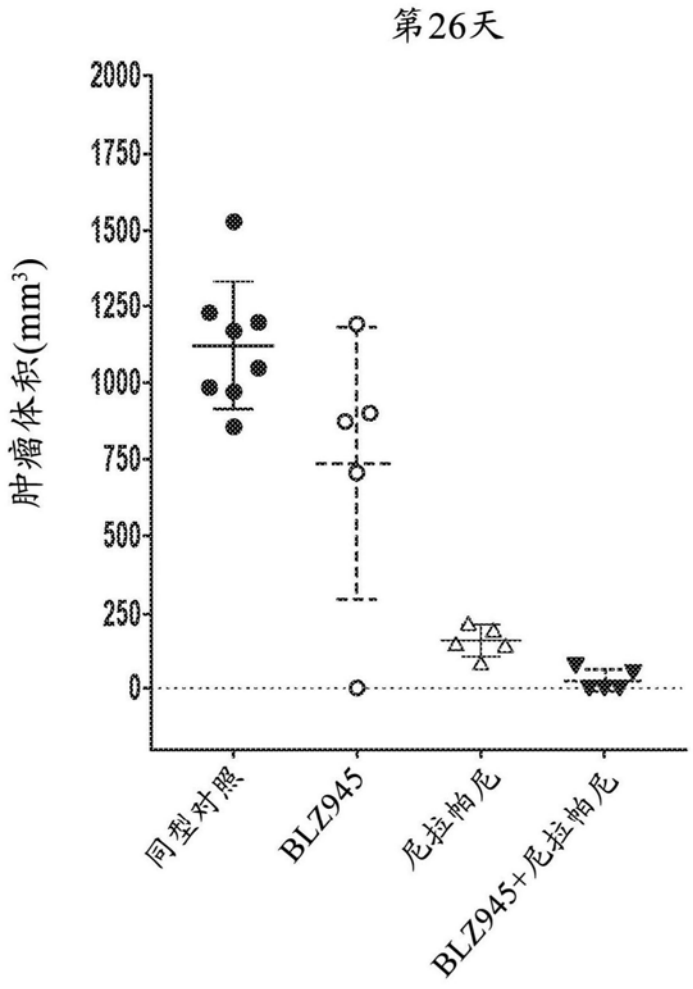

第26天
肿瘤体积(mm3)
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
同型对照
BLZ945
尼拉帕尼
BLZ945+尼拉帕尼

图6B