



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111329989 A

(43)申请公布日 2020.06.26

(21)申请号 202010271248.7

(22)申请日 2013.11.01

(30)优先权数据

61/722,107 2012.11.02 US

61/785,868 2013.03.14 US

(62)分案原申请数据

201380065469.7 2013.11.01

(71)申请人 药品循环有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·J·巴吉 T·莫迪

理查德·B·洛夫 约翰·C·伯德

贝蒂·张 詹森·A·杜博夫斯基

纳塔拉詹·穆图萨米

艾米·乔·约翰逊

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 王玮玮 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 38/05(2006.01)

A61K 31/69(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书95页 附图47页

(54)发明名称

TEC家族激酶抑制剂辅助疗法

(57)摘要

本文描述了TEC家族激酶抑制剂辅助疗法，特别是用于辅助疗法的包含共价TEC家族激酶抑制剂的方法和组合物，所述辅助疗法包括辅助癌症疗法、疫苗接种以及免疫紊乱和病原性感染的治疗。

	酪氨酸激酶	依鲁替尼 IC50 (nM)
不可逆抑制 (含有Cys-481)	ITK	2.2
	BTK	0.1
	Bmx	0.7
	Tec	0.4
	EGFR	4.5
	JAK3	3.8
	HER2	1.4
	HER4	<0.5
可逆抑制	Blk	<0.5
	Lck	0.9
	C-src	148.5
	Lyn	0.9
	Yes	<0.5
	Csk	4.2
	VEGFR2	241

1. 依鲁替尼和硼替佐米在制备用于治疗套细胞淋巴瘤的药物中的用途,其中所述药物被制备成用于以包含第一量的依鲁替尼和第二量的硼替佐米的给药方案共同施用;并且其中所述第一量的依鲁替尼和所述第二量的硼替佐米联合起来是治疗上有效的。

2. 权利要求1所述的用途,其中所述套细胞淋巴瘤是复发性或难治性套细胞淋巴瘤。

3. 权利要求1所述的用途,其中,在共同施用依鲁替尼和硼替佐米后,所述受试者实现了比只施用硼替佐米的对照受试者更长的无病生存期(DFS)。

4. 权利要求1所述的用途,其中,在共同施用依鲁替尼和硼替佐米后,所述受试者实现了比只施用硼替佐米的对照受试者更长的总生存期(OS)。

5. 权利要求1所述的用途,其中,在共同施用依鲁替尼和硼替佐米后,所述受试者至少约6个月、约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年或约10年没有经历所述套细胞淋巴瘤的复发。

6. 权利要求1所述的用途,其中,在共同施用依鲁替尼和硼替佐米后,所述受试者与只施用硼替佐米的对照受试者相比经历减少的复发性或难治性套细胞淋巴瘤的风险。

7. 权利要求6所述的用途,其中,与所述对照受试者相比,复发性或难治性套细胞淋巴瘤的风险减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、或约90%。

8. 权利要求1所述的用途,其中所述受试者与只施用硼替佐米的受试者相比经历减少的发展第二肿瘤的风险。

9. 权利要求1所述的用途,其中,在共同施用依鲁替尼和硼替佐米之前,所述受试者显示B细胞功能异常、B细胞尺寸异常、B细胞形状异常、B细胞计数异常、疲劳、发烧、夜间盗汗、反复感染、淋巴结肿大、皮肤苍白、贫血、食欲不振、体重减轻、骨或关节疼痛、头痛或瘀点。

10. 权利要求1-9中任一项所述的用途,其中第一量的依鲁替尼是约300mg/天至约600mg/天。

TEC家族激酶抑制剂辅助疗法

[0001] 本申请是申请日为2013年11月1日,申请号为201380065469.7,发明名称为“TEC家族激酶抑制剂辅助疗法”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求提交于2012年11月2日的美国临时专利申请No.61/722,107和提交于2013年3月14日的美国临时专利申请No.61/785,868的优先权权益,将这些专利的每一者全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0004] T-淋巴细胞构成适应性免疫应答的必需组分,但某些自身免疫病、传染病、寄生虫病和肿瘤性疾病通过特异性误导T辅助细胞极化而颠覆适应性免疫。免疫颠覆的共同机制是直接促进B细胞抗体生成并干扰效应细胞的直接细胞毒性的Th2优势应答的异常募集。相比之下,Th1优势应答利用IFN γ 和IL2的生成来引起细胞毒性效应,这有助于基于效应细胞的免疫监视。某些细胞内细菌性病原体诸如李斯特氏菌属(*Listeria*)和寄生生物诸如利什曼原虫属(*Leishmania*)的清除以及肿瘤免疫监视,取决于引发强有力的Th1和CD8 T细胞应答的能力。

[0005] 白介素-2诱导激酶(ITK)是促进邻近T细胞受体(TCR)信号传导的TEC激酶家族的T细胞主要成员。在Th1和CD8 T细胞中TCR连接后,ITK和丰余静息淋巴细胞激酶(RLK或TXK)将PLC γ 活化,从而启动信号级联,所述信号级联包括NFAT、NF κ B和MAPK途径,并最终导致细胞活化、细胞因子释放和快速增殖。ITK对Th1极化的细胞和CD8效应细胞中的RLK起到支持性但非必需的作用,但对Th2极化的T细胞中的信号传导是必需的。

发明内容

[0006] 本文在某些实施例中描述了用于癌症以及用于治疗免疫紊乱和病原性感染的辅助疗法的方法,所述方法包括施用TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,TEC家族激酶抑制剂是共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0007] 本文在某些实施例中描述了治疗患有表征为其中Th1应答被抑制而Th2应答被增强的细胞因子谱的癌症的受试者的方法,所述方法包括施用共价TEC家族激酶抑制剂以促进Th1应答并抑制Th2应答。在一些实施例中,所述方法还包括在施用共价TEC家族激酶之前,测量受试者体内的一种或多种Th1或Th2细胞因子的水平。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂在用第一抗癌疗法治疗癌症之后施用,其中第一抗癌疗法不包括施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,与不施用共价TEC家族激酶抑制剂相比,施用共价TEC家族激酶抑制剂可减少受试者体内Th2极化的T细胞的数量。在一些实施例中,与不施用共价TEC家族激酶抑制剂相比,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内Th1极化的T细胞的数量。在一些实施例中,与不施用共价TEC家族激酶抑制剂相比,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内活化的CD8+细胞毒性T细胞的数量。在一些实施例中,与不施用共价TEC家族激酶抑制剂相比,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增大受试者体内Th1极化的T

细胞与Th2极化的T细胞的比率。在一些实施例中,与不施用共价TEC家族激酶抑制剂相比,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-10、IL-4或IL-13表达。在一些实施例中,与不施用共价TEC家族激酶抑制剂相比,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高受试者体内的IFN- γ 表达。在一些实施例中,与不施用共价TEC家族激酶抑制剂相比,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高受试者体内的IL-2表达。在一些实施例中,与不施用共价TEC家族激酶抑制剂相比,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高受试者体内的IL-12表达。在一些实施例中,第一抗癌疗法包括施用化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植、外科手术、光增敏剂、毒素或它们的组合。在一些实施例中,在开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前,停止用化学治疗剂或生物制剂治疗。在一些实施例中,在开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前,继续用化学治疗剂或生物制剂治疗。在一些实施例中,化学治疗剂或生物制剂选自抗体、B细胞受体途径抑制剂、T细胞受体抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、IRAK抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、CYP3A4抑制剂、AKT抑制剂、Erk抑制剂、蛋白体抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶抑制剂或它们的组合。在一些实施例中,B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKC β 抑制剂、CD22抑制剂、Bcl-2抑制剂、IRAK 1/4抑制剂、JAK抑制剂(例如,鲁索替尼、巴瑞克替尼、CYT387、来他替尼、帕克替尼、TG101348、SAR302503、托法替尼(Xeljanz)、依那西普(Enbrel)、GLPG0634、R256)、微管抑制剂、Topo II抑制剂、抗TWEAK抗体、抗IL17双特异性抗体、CK2抑制剂、间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-Met抑制剂、诸如去甲基化酶HDM、LSDI和KDM之类的去甲基化酶抑制剂、诸如螺环哌啶衍生物之类的脂肪酸合酶抑制剂、糖皮质类固醇受体激动剂、融合蛋白抗CD 19-细胞毒素剂缀合物、抗代谢物、p70S6K抑制剂、免疫调节剂、AKT/PKB抑制剂、半胱天冬酶-3酶原活化剂PAC-1、BRAF抑制剂、乳酸脱氢酶A(LDH-A)抑制剂、CCR2抑制剂、CXCR4抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、DNA双链断裂修复抑制剂、NOR202、GA-101、TLR2抑制剂或它们的组合。在一些实施例中,T细胞受体抑制剂是莫罗单抗-CD3。在一些实施例中,化学治疗剂选自利妥昔单抗(rituxan)、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、雷利米得、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、苯达莫司汀、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、抗VEGF抗体、赫塞汀、西妥昔单抗、顺铂、卡铂、多西他赛、厄洛替尼、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(Gleevec)、吉非替尼、厄洛替尼、丙卡巴肼、强的松、伊立替康、亚叶酸、氮芥、甲氨蝶呤、奥沙利铂、紫杉醇、索拉非尼、舒尼替尼、拓扑替康、长春花碱、GA-1101、达沙替尼、西普鲁塞-T、双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770、MLN9708、R-406、来那度胺、螺环哌啶衍生物、喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物、噻替派、DWA2114R、NK121、IS 3 295、254-S、烷基磺酸盐诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类诸如苄替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺、甲基蜜胺类诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺;茶氮芥;雌莫司汀;异环磷酰胺;氮芥;氧化物盐酸盐;新生霉素;苯芥胆甾醇;泼尼莫司汀;曲洛磷胺;尿嘧啶氮芥;亚硝基脲诸如卡莫司汀、氯

脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡米诺霉素、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、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、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物诸如安西他滨、氮杂胞苷、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；雄激素类诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂诸如亚叶酸；醋葡萄醛内酯；醛磷酸胺糖苷；氨基酮戊酸；安吡啶；贝他布昔；比生群；依达曲沙；地磷酰胺；秋水仙胺；地吡醌；依氟鸟氨酸；依利醋铵；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；米托胍脲；米托蒽醌；莫派达醇；二胺硝吡啶；喷司他丁；苯来美特；吡柔比星；足叶草酸；2-乙基酰肼；丙卡巴肼；多糖-K；雷佐生；西佐喃；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；加西托星；胞嘧啶阿拉伯糖苷；紫杉烷类，例如紫杉醇和多西他赛；6-巯鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物；铂；依托泊苷(VP-16)；异环磷酰胺；丝裂霉素C；米托蒽醌；长春新碱；长春瑞滨；诺维本；诺消灵；替尼泊苷；柔红霉素；氨喋呤；希罗达；伊班膦酸盐；CPT11；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；视黄酸；埃斯培拉霉素；卡培他滨；以及它们的可药用盐、酸或衍生物；抗激素剂诸如抗雌激素类，包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑类、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston)；抗雄激素类诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；ACK抑制剂诸如AVL-263(阿维拉治疗/赛尔基因公司(Avila Therapeutics/Celgene Corporation))、AVL-292(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516(百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb))、BMS-509744(百时美施贵宝公司)、CGI-1746(CGI制药/吉利德科学公司(CGI Pharma/Gilead Sciences))、CTA-056、GDC-0834(基因泰克公司(Genentech))、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(小野药品工业株式会社(Ono Pharmaceutical Co.,Ltd.))、ONO-WG37(小野药品工业株式会社)、PLS-123(北京大学(Peking University))、RN486(罗氏公司(Hoffmann-La Roche))、HM71224(韩美药品有限公司(Hanmi Pharmaceutical Company Limited))或它们的组合。在一些实施例中，患者患有肿瘤。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂因可缩小肿瘤的尺寸、阻止或延迟肿瘤的进展、促进肿瘤的进一步消退，或消除肿瘤。在一些实施例中，肿瘤是肉瘤、癌、淋巴瘤或黑素瘤。在一些实施例中，受试者患有脑癌、乳腺癌、膀胱癌、骨癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌或者上段或下段胆管癌。在一些实施例中，淋巴瘤是肿大淋巴结或结外淋巴瘤。在一些实施例中，癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施例中，癌症是非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中，其中非霍奇金氏淋巴瘤是慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴

瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤或结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是复发性或难治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中，癌症是T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，T细胞恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴瘤母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤或治疗相关T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，T细胞恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，用共价TEC家族激酶抑制剂治疗可延长受试者的无病生存期(DFS)或总生存期(OS)。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是IL2诱导型T细胞激酶(ITK)抑制剂。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中，受试者是哺乳动物。在一些实施例中，哺乳动物是人。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用1、2、3、4、5次或更多次。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用一次。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂施用约1周至5年。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂口服施用。在一些实施例中，与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比，复发性或难治性疾病的风险降低约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中，受试者在共价TEC家族激酶抑制剂的最后一次施用之后约6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或更长时间处于无病状态。在一些实施例中，在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前，受试者具有癌症复发的高风险。在一些实施例中，所述方法还包括施用另外的化学治疗剂或生物制剂。

[0008] 本文在某些实施例中描述了辅助疗法的方法，所述方法包括针对患有癌症的受试者，在用第一抗癌疗法治疗肿瘤以缩小肿瘤的尺寸或消除肿瘤后，向其施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以阻止或延迟肿瘤的进展、促进肿瘤进一步消退或消除肿瘤，其中第一抗癌疗法不包括施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中，第一抗癌疗法包括施用化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植、外科手术、光增敏剂、毒素或它们的组合。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂延长了受试者的无病生存期(DFS)或总生存期(OS)。在一些实施例中，在开始施用共价TEC家族激酶抑制剂后一年或更多年评估无病生存期(DFS)或总生存期(OS)。在一些实施例中，在施用抗癌疗法后肿瘤尺寸缩小之后，开始共价TEC家族激酶抑制剂疗法。在一些实施例中，在开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前，停止用化学治疗剂或生物制剂治疗。在一些实施例中，在开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前，继续用化学治疗剂或生物制剂治疗。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是IL2诱导型T细胞激酶(ITK)抑制剂。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，化学治疗剂选自抗体、

B细胞受体途径抑制剂、T细胞受体抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、IRAK抑制剂、蛋白体抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、CYP3A4抑制剂、AKT抑制剂、Erk抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶抑制剂或它们的组合。在一些实施例中，B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKC β 抑制剂、CD22抑制剂、Bcl-2抑制剂、IRAK 1/4抑制剂、JAK抑制剂（例如，鲁索替尼、巴瑞克替尼、CYT387、来他替尼、帕克替尼、TG101348、SAR302503、托法替尼（Xeljanz）、依那西普（Enbrel）、GLPG0634、R256）、微管抑制剂、Topo II抑制剂、抗TWEAK、抗IL17双特异性抗体、CK2抑制剂、间变性淋巴瘤激酶（ALK）和c-Met抑制剂、诸如去甲基化酶HDM、LSDI和KDM之类的去甲基化酶抑制剂、诸如螺环哌啶衍生物之类的脂肪酸合酶抑制剂、糖皮质类固醇受体激动剂、融合蛋白抗CD 19-细胞毒素剂缀合物、抗代谢物、p70S6K抑制剂、免疫调节剂、AKT/PKB抑制剂、半胱天冬酶-3酶原活化剂PAC-1、BRAF抑制剂、乳酸脱氢酶A（LDH-A）抑制剂、CCR2抑制剂、CXCR4抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、DNA双链断裂修复抑制剂、NOR202、GA-101、TLR2抑制剂或它们的组合。在一些实施例中，T细胞受体抑制剂是莫罗单抗-CD3。在一些实施例中，化学治疗剂选自利妥昔单抗（rituxan）、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、雷利米得、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、苯达莫司汀、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、抗VEGF抗体、赫塞汀、西妥昔单抗、顺铂、卡铂、多西他赛、厄洛替尼、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼（Gleevec）、吉非替尼、厄洛替尼、丙卡巴肼、强的松、伊立替康、亚叶酸、氮芥、甲氨蝶呤、奥沙利铂、紫杉醇、索拉非尼、舒尼替尼、拓扑替康、长春花碱、GA-1101、达沙替尼、西普鲁塞-T、双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770、MLN9708、R-406、来那度胺、螺环哌啶衍生物、喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物、噻替派、DWA2114R、NK121、IS 3 295、254-S、烷基磺酸盐诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶类诸如苄替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌；乙撑亚胺、甲基蜜胺类诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺；茶氮芥；雌莫司汀；异环磷酰胺；氮芥；氧化物盐酸盐；新生霉素；苯芥胆甾醇；泼尼莫司汀；曲洛磷胺；尿嘧啶氮芥；亚硝基脲诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡米诺霉素、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、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、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶（5-FU）；叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物诸如安西他滨、氮杂胞苷、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；雄激素类诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂诸如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺糖苷；氨

基酮戊酸;安吡啶;贝他布昔;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吡醌;依氟鸟氨酸;依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吡啶;喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;足叶草酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;多糖-K;雷佐生;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星;胞嘧啶阿拉伯糖苷;紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛;6-硫鸟嘌呤;疏基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;诺消灵;替尼泊苷;柔红霉素;氮嘌呤;希罗达;伊班膦酸盐;CPT11;拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);视黄酸;埃斯培拉霉素;卡培他滨;以及它们的可药用盐、酸或衍生物;抗激素剂诸如抗雌激素类,包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑类、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston);抗雄激素类诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;ACK抑制剂诸如AVL-263(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-292(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516(百时美施贵宝公司)、BMS-509744(百时美施贵宝公司)、CGI-1746(CGI制药/吉利德科学公司)、CTA-056、GDC-0834(基因泰克公司)、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(小野药品工业株式会社)、ONO-WG37(小野药品工业株式会社)、PLS-123(北京大学)、RN486(罗氏公司)、HM71224(韩美药品有限公司)或它们的组合。在一些实施例中,在开始施用共价TEC家族激酶抑制剂之前用第一抗癌疗法治疗之后,受试者不具有可检测的肿瘤。在一些实施例中,在开始施用共价TEC家族激酶抑制剂之前用第一抗癌疗法治疗之后,受试者不具有可检测的循环肿瘤细胞。在一些实施例中,受试者是哺乳动物。在一些实施例中,哺乳动物是人。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用1、2、3、4、5次或更多次。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用一次。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂施用约1周至5年。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂口服施用。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,复发性或难治性疾病的风险降低约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中,受试者在共价TEC家族激酶抑制剂的最后一次施用之后约6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或更长时间处于无病状态。在一些实施例中,在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者具有癌症复发的高风险。在一些实施例中,肿瘤是肉瘤、癌、淋巴瘤或黑素瘤。在一些实施例中,淋巴瘤是肿大淋巴结或结外淋巴瘤。在一些实施例中,受试者患有脑癌、乳腺癌、膀胱癌、骨癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌或者上段或下段胆管癌。在一些实施例中,受试者患有血液学癌症。在一些实施例中,癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施例中,受试者患有非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金氏淋巴瘤是慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤、或结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金氏淋巴瘤是复发性或难治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,受试者患有T细胞

恶性肿瘤。在一些实施例中，T细胞恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型 (PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤或治疗相关T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，T细胞恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比，继发肿瘤的风险降低。在一些实施例中，在开始共价TEC家族激酶抑制剂治疗之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年或更长时间评价DFS或OS。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂与另外的化学治疗剂或生物制剂联合施用。在一些实施例中，另外的化学治疗剂或生物制剂选自抗体、B细胞受体途径抑制剂、T细胞受体抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、IRAK抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、CYP3A4抑制剂、蛋白体抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶抑制剂或它们的组合。在一些实施例中，B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKC β 抑制剂、JAK抑制剂 (例如，鲁索替尼、巴瑞克替尼、CYT387、来他替尼、帕克替尼、TG101348、SAR302503、托法替尼 (Xeljanz)、依那西普 (Enbrel)、GLPG0634、R256) 或它们的组合。在一些实施例中，另外的化学治疗剂或生物制剂选自利妥昔单抗 (rituxan)、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、抗VEGF抗体、赫塞汀、西妥昔单抗、顺铂、卡铂、多西他赛、厄洛替尼、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼 (Gleevec)、吉非替尼、丙卡巴肼、强的松、伊立替康、亚叶酸、氮芥、甲氨蝶呤、奥沙利铂、紫杉醇、索拉非尼、舒尼替尼、拓扑替康、长春花碱、GA-1101、达沙替尼、西普鲁塞-T、双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770、MLN9708、R-406、来那度胺、螺环哌啶衍生物、喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物、噻替派、DWA2114R、NK121、IS 3 295、254-S、烷基磺酸盐诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶类诸如苕替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌；乙撑亚胺、甲基蜜胺类诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺；茶氮芥；雌莫司汀；异环磷酰胺；氮芥；氧化物盐酸盐；新生霉素；苯芥胆甾醇；泼尼莫司汀；曲洛磷胺；尿嘧啶氮芥；亚硝基脲诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡米诺霉素、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、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、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU)；叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物诸如安西他滨、氮杂胞苷、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；雄激素类诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛

司坦;叶酸补充剂诸如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基酮戊酸;安吡啶;贝他布昔;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吡醌;依氟鸟氨酸;依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吡啶;喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;足叶草酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;多糖-K;雷佐生;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星;胞嘧啶阿拉伯糖苷;紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;诺消灵;替尼泊苷;柔红霉素;氨喋呤;希罗达;伊班膦酸盐;CPT11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);视黄酸;埃斯培拉霉素;卡培他滨;以及它们的可药用盐、酸或衍生物;抗激素剂诸如抗雌激素类,包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑类、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston);抗雄激素类诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;ACK抑制剂诸如AVL-263(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-292(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516(百时美施贵宝公司)、BMS-509744(百时美施贵宝公司)、CGI-1746(CGI制药/吉利德科学公司)、CTA-056、GDC-0834(基因泰克公司)、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(小野药品工业株式会社)、ONO-WG37(小野药品工业株式会社)、PLS-123(北京大学)、RN486(罗氏公司)、HM71224(韩美药品有限公司)或它们的组合。

[0009] 本文在某些实施例中描述了辅助疗法的方法,所述方法包括向表征为用第一抗癌疗法治疗癌症后无病或有微小残留病(MRD)的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以预防复发性或难治性疾病、降低复发性或难治性疾病的风险、或延迟复发性或难治性疾病的发生,其中第一抗癌疗法不包括施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,所述抗癌疗法包括施用化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植、外科手术、光增敏剂、毒素或它们的组合。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂的治疗可延长受试者的无病生存期(DFS)或总生存期(OS)。在一些实施例中,在开始施用TEC家族激酶抑制剂后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年或更长时间评估无病生存期(DFS)或总生存期(OS)。在一些实施例中,在开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前,停止用化学治疗剂或生物制剂治疗。在一些实施例中,在开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前,继续用化学治疗剂或生物制剂治疗。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是IL2诱导型T细胞激酶(ITK)抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,化学治疗剂或生物制剂选自抗体、B细胞受体途径抑制剂、T细胞受体抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、IRAK抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、CYP3A4抑制剂、AKT抑制剂、Erk抑制剂、蛋白体抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶

抑制剂或它们的组合。在一些实施例中,B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKCB抑制剂、CD22抑制剂、Bcl-2抑制剂、IRAK 1/4抑制剂、微管抑制剂、Topo II抑制剂、抗TWEAK、抗IL17双特异性抗体、CK2抑制剂、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 和c-Met抑制剂、诸如去甲基化酶HDM、LSDI和KDM之类的去甲基化酶抑制剂、诸如螺环哌啶衍生物之类的脂肪酸合酶抑制剂、糖皮质类固醇受体激动剂、融合蛋白抗CD 19-细胞毒素剂缀合物、抗代谢物、p70S6K抑制剂、免疫调节剂、AKT/PKB抑制剂、半胱天冬酶-3酶原活化剂PAC-1、BRAF抑制剂、乳酸脱氢酶A (LDH-A) 抑制剂、CCR2抑制剂、CXCR4抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、DNA双链断裂修复抑制剂、NOR202、GA-101、TLR2抑制剂、JAK抑制剂(例如,鲁索替尼、巴瑞克替尼、CYT387、来他替尼、帕克替尼、TG101348、SAR302503、托法替尼 (Xeljanz)、依那西普 (Enbrel)、GLPG0634、R256) 或它们的组合。在一些实施例中,T细胞受体抑制剂是莫罗单抗-CD3。在一些实施例中,化学治疗剂或生物制剂选自利妥昔单抗 (rituxan)、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、抗VEGF抗体、赫塞汀、西妥昔单抗、顺铂、卡铂、多西他赛、厄洛替尼、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼 (Gleevec)、吉非替尼、丙卡巴肼、强的松、伊立替康、亚叶酸、氮芥、甲氨蝶呤、奥沙利铂、紫杉醇、索拉非尼、舒尼替尼、拓扑替康、长春花碱、GA-1101、达沙替尼、西普鲁塞-T、双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770、MLN9708、R-406、来那度胺、螺环哌啶衍生物、喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物、噻替派、DWA2114R、NK121、IS 3 295、254-S、烷基磺酸盐诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类诸如苄替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺、甲基蜜胺类诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺;茶氮芥;雌莫司汀;异环磷酰胺;氮芥;氧化物盐酸盐;新生霉素;苯芥胆甾醇;泼尼莫司汀;曲洛磷胺;尿嘧啶氮芥;亚硝基脲诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡米诺霉素、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、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、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU);叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物诸如安西他滨、氮杂胞苷、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;雄激素类诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂诸如亚叶酸;醋葡萄糖内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基酮戊酸;安吡啶;贝他布昔;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吡醌;依氟鸟氨酸;依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吡啶;喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;足叶草酸;2-乙基酰胺;丙卡巴肼;多糖-K;雷佐生;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2、2',2''-三氯三乙胺;乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌

泊溴烷;加西托星;胞嘧啶阿拉伯糖苷;紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛;6-硫鸟嘌呤;疏基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;诺消灵;替尼泊苷;柔红霉素;氨嘌呤;希罗达;伊班膦酸盐;CPT11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMF0);视黄酸;埃斯培拉霉素;卡培他滨;以及它们的可药用盐、酸或衍生物;抗激素剂诸如抗雌激素类,包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑类、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston);抗雄激素类诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;ACK抑制剂诸如AVL-263(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-292(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516(百时美施贵宝公司)、BMS-509744(百时美施贵宝公司)、CGI-1746(CGI制药/吉利德科学公司)、CTA-056、GDC-0834(基因泰克公司)、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(小野药品工业株式会社)、ONO-WG37(小野药品工业株式会社)、PLS-123(北京大学)、RN486(罗氏公司)、HM71224(韩美药品有限公司)或它们的组合。在一些实施例中,在用第一抗癌疗法治疗癌症之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的癌症。在一些实施例中,在用第一抗癌疗法治疗癌症之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的原发性或转移性肿瘤。在一些实施例中,第一抗癌疗法可缩小原发性或转移性肿瘤的尺寸。在一些实施例中,在用第一抗癌疗法治疗癌症之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的循环肿瘤细胞。在一些实施例中,受试者是哺乳动物。在一些实施例中,哺乳动物是人。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用1、2、3、4、5次或更多次。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用一次。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂施用约1周至5年。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂口服施用。在一些实施例中,与未用TEC家族激酶抑制剂治疗相比,复发性或难治性疾病的风险降低约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中,受试者在TEC家族激酶抑制剂的最后一次施用之后约6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年或10年处于无病状态。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,继发肿瘤的风险降低。在一些实施例中,在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者具有癌症复发的高风险。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与另外的化学治疗剂或生物制剂一起施用。在一些实施例中,另外的化学治疗剂或生物制剂选自抗体、B细胞受体途径抑制剂、T细胞受体抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、IRAK抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、CYP3A4抑制剂、AKT抑制剂、Erk抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶抑制剂、CD22抑制剂、Bcl-2抑制剂、IRAK 1/4抑制剂、微管抑制剂、Topo II抑制剂、抗TWEAK、抗IL17双特异性抗体、CK2抑制剂、间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-Met抑制剂、诸如去甲基化酶HDM、LSDI和KDM之类的去甲基化酶抑制剂、诸如螺环哌啶衍生物之类的脂肪酸合酶抑制剂、糖皮质类固醇受体激动剂、融合蛋白抗CD 19-细胞毒素剂缀合物、抗代谢物、p70S6K抑制剂、免疫调节剂、AKT/PKB抑制剂、半胱天冬酶-3酶原活化剂

PAC-1、BRAF抑制剂、乳酸脱氢酶A (LDH-A) 抑制剂、CCR2抑制剂、CXCR4抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、DNA双链断裂修复抑制剂、NOR202、GA-101、TLR2抑制剂或它们的组合。在一些实施例中，B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKC β 抑制剂、JAK抑制剂（例如，鲁索替尼（ruxolitinib）、巴瑞克替尼（baricitinib）、CYT387、来他替尼（lestauritinib）、帕克替尼（pacritinib）、TG101348、SAR302503、托法替尼（tofacitinib）（Xeljanz）、依那西普（Enbrel）、GLPG0634、R256）或它们的组合。在一些实施例中，另外的化学治疗剂或生物制剂选自利妥昔单抗（rituxan）、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、抗VEGF抗体、赫塞汀、西妥昔单抗、顺铂、卡铂、多西他赛、厄洛替尼、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼（Gleevec）、吉非替尼、丙卡巴肼、强的松、伊立替康、亚叶酸、氮芥、甲氨蝶呤、奥沙利铂、紫杉醇、索拉非尼、舒尼替尼、拓扑替康、长春花碱、GA-1101、达沙替尼、西普鲁塞-T、双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770、MLN9708、R-406、来那度胺、螺环哌啶衍生物、喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物、噻替派、DWA2114R、NK121、IS 3 295、254-S、烷基磺酸盐诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶类诸如苄替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌；乙撑亚胺、甲基蜜胺类诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺；茶氮芥；雌莫司汀；异环磷酰胺；氮芥；氧化物盐酸盐；新生霉素；苯芥胆甾醇；泼尼莫司汀；曲洛磷胺；尿嘧啶氮芥；亚硝基脲诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡米诺霉素、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、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、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶（5-FU）；叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物诸如安西他滨、氮杂胞苷、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；雄激素类诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂诸如亚叶酸；醋葡萄糖内酯；醛磷酰胺糖苷；氨基酮戊酸；安吡啶；贝他布昔；比生群；依达曲沙；地磷酰胺；秋水仙胺；地吡醌；依氟鸟氨酸；依利醋铵；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；米托胍脲；米托蒽醌；莫哌达醇；二胺硝吡啶；喷司他丁；苯来美特；吡柔比星；足叶草酸；2-乙基酰肼；丙卡巴肼；多糖-K；雷佐生；西佐喃；锆螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；加西托星；胞嘧啶阿拉伯糖苷；紫杉烷类，例如紫杉醇和多西他赛；6-巯基嘌呤；硫基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物；铂；依托泊苷（VP-16）；异环磷酰胺；丝裂霉素C；米托蒽醌；长春新碱；长春瑞滨；诺维本；诺消灵；替尼泊苷；柔红霉素；氨喋呤；希罗达；伊班膦酸盐；CPT11；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸（DMFO）；视黄酸；埃斯培拉霉素；卡培他滨；以及它们的可药用

盐、酸或衍生物；抗激素剂诸如抗雌激素类，包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑类、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston)；抗雄激素类诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；ACK抑制剂诸如AVL-263(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-292(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516(百时美施贵宝公司)、BMS-509744(百时美施贵宝公司)、CGI-1746(CGI制药/吉利德科学公司)、CTA-056、GDC-0834(基因泰克公司)、HY-11066(另外，CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(小野药品工业株式会社)、ONO-WG37(小野药品工业株式会社)、PLS-123(北京大学)、RN486(罗氏公司)、HM71224(韩美药品有限公司)或它们的组合。

[0010] 本文在某些实施例中描述了辅助疗法的方法，所述方法包括针对患有癌症的受试者，在移除肿瘤的外科手术之后，向其施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以预防复发性或难治性疾病、降低复发性或难治性疾病的风险、或延迟复发性或难治性疾病的发生。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是IL2诱导型T细胞激酶(ITK)抑制剂。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，在开始施用共价TEC家族激酶抑制剂后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年或更长时间评估无病生存期(DFS)或总生存期(OS)。在一些实施例中，移除肿瘤的外科手术是确定性外科手术。在一些实施例中，受试者在外科手术后不具有可检测的肿瘤。在一些实施例中，受试者在外科手术后不具有可检测的循环肿瘤细胞。在一些实施例中，移除肿瘤的外科手术是肿瘤的部分移除。在一些实施例中，尚未向受试者施用治疗癌症的化学疗法。在一些实施例中，已向受试者施用治疗癌症的化学治疗剂或生物制剂。在一些实施例中，受试者是哺乳动物。在一些实施例中，哺乳动物是人。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用1、2、3、4、5次或更多次。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用一次。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂施用约1周至5年。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂口服施用。在一些实施例中，与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比，复发性或难治性疾病的风险降低约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中，受试者在共价TEC家族激酶抑制剂的最后一次施用之后约6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或更长时间处于无病状态。在一些实施例中，与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比，继发肿瘤的风险降低。在一些实施例中，在用共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前，受试者具有癌症复发的高风险。在一些实施例中，肿瘤是肉瘤、癌、神经纤维瘤或淋巴瘤。在一些实施例中，淋巴瘤是肿大淋巴结或结外淋巴瘤。在一些实施例中，受试者患有脑癌、乳腺癌、膀胱癌、骨癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌或者上段或下段胆管癌。在一些实施例中，受试者患有血液学癌症。在一些实施例中，癌症是淋巴瘤。在一些实施例中，受试者患有非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤

(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤、或结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金氏淋巴瘤是复发性或难治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,受试者患有T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,T细胞恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤、或治疗相关T细胞淋巴瘤。在一些实施例中,T细胞恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,在开始共价TEC家族激酶抑制剂治疗之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年评价DFS或OS。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与另外的化学治疗剂或生物制剂联合施用。在一些实施例中,另外的化学治疗剂或生物制剂选自抗体、B细胞受体途径抑制剂、T细胞受体抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、蛋白体抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、IRAK抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、CYP3A4抑制剂、AKT抑制剂、Erk抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶抑制剂、CD22抑制剂、Bcl-2抑制剂、IRAK 1/4抑制剂、微管抑制剂、Topo II抑制剂、抗TWEAK、抗IL17双特异性抗体、CK2抑制剂、间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-Met抑制剂、诸如去甲基化酶HDM、LSDI和KDM之类的去甲基化酶抑制剂、诸如螺环哌啶衍生物之类的脂肪酸合酶抑制剂、糖皮质类固醇受体激动剂、融合蛋白抗CD 19-细胞毒素剂缀合物、抗代谢物、p70S6K抑制剂、免疫调节剂、AKT/PKB抑制剂、半胱天冬酶-3酶原活化剂PAC-1、BRAF抑制剂、乳酸脱氢酶A(LDH-A)抑制剂、CCR2抑制剂、CXCR4抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、DNA双链断裂修复抑制剂、NOR202、GA-101、TLR2抑制剂或它们的组合。在一些实施例中,B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKCB抑制剂、JAK抑制剂(例如,鲁索替尼、巴瑞克替尼、CYT387、来他替尼、帕克替尼、TG101348、SAR302503、托法替尼(Xeljanz)、依那西普(Enbrel)、GLPG0634、R256)或它们的组合。在一些实施例中,T细胞受体抑制剂是莫罗单抗-CD3。在一些实施例中,另外的化学治疗剂或生物制剂选自利妥昔单抗(rituxan)、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、抗VEGF抗体、赫塞汀、西妥昔单抗、顺铂、卡铂、多西他赛、厄洛替尼、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(Gleevec)、吉非替尼、丙卡巴肼、强的松、伊立替康、亚叶酸、氮芥、甲氨蝶呤、奥沙利铂、紫杉醇、索拉非尼、舒尼替尼、拓扑替康、长春花碱、GA-1101、达沙替尼、西普鲁塞-T、双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770、MLN9708、R-406、来那度胺、螺环哌啶衍生物、喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物、噻替派、DWA2114R、NK121、IS 3 295、254-S、烷基磺酸盐诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类诸如苕替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺、甲基蜜胺类诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺;茶氮芥;雌莫司汀;异环磷酰胺;氮芥;氧化物盐酸盐;新生霉素;苯芥胆甾醇;泼尼莫司汀;曲洛磷胺;尿嘧啶氮芥;亚硝基脲诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、

洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡米诺霉素、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、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、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物诸如安西他滨、氮杂胞苷、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；雄激素类诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂诸如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺糖苷；氨基酮戊酸；安吡啶；贝他布昔；比生群；依达曲沙；地磷酰胺；秋水仙胺；地吡醌；依氟鸟氨酸；依利醋铵；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；米托胍脲；米托蒽醌；莫哌达醇；二胺硝吡啶；喷司他丁；苯来美特；吡柔比星；足叶草酸；2-乙基酰肼；丙卡巴肼；多糖-K；雷佐生；西佐喃；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；加西托星；胞嘧啶阿拉伯糖苷；紫杉烷类，例如紫杉醇和多西他赛；6-巯鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物；铂；依托泊苷(VP-16)；异环磷酰胺；丝裂霉素C；米托蒽醌；长春新碱；长春瑞滨；诺维本；诺消灵；替尼泊苷；柔红霉素；氨喋呤；希罗达；伊班膦酸盐；CPT11；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；视黄酸；埃斯培拉霉素；卡培他滨；以及它们的可药用盐、酸或衍生物；抗激素剂诸如抗雌激素类，包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑类、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston)；抗雄激素类诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；ACK抑制剂诸如AVL-263(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-292(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516(百时美施贵宝公司)、BMS-509744(百时美施贵宝公司)、CGI-1746(CGI制药/吉利德科学公司)、CTA-056、GDC-0834(基因泰克公司)、HY-11066(另外，CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(小野药品工业株式会社)、ONO-WG37(小野药品工业株式会社)、PLS-123(北京大学)、RN486(罗氏公司)、HM71224(韩美药品有限公司)或它们的组合。

[0011] 本文在某些实施例中描述了辅助疗法的方法，所述方法包括针对患有癌症的受试者，在移除肿瘤的外科手术之后，向其施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以便延长受试者的无病生存期(DFS)或总生存期(OS)。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是IL2诱导型T细胞激酶(ITK)抑制剂。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，在开始施用共价TEC家族激酶抑制剂后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年或更长时间评估无病生存期(DFS)或总生存期(OS)。在一些实施例中，移除肿瘤的外科手术是确定性外科手术。在一些实施例中，受试者在外科手术后不具有可检测的肿瘤。在一些实施例中，受试者在外科手术后不具有可检测

的循环肿瘤细胞。在一些实施例中，移除肿瘤的外科手术是肿瘤的部分移除。在一些实施例中，尚未向受试者施用治疗癌症的化学疗法。在一些实施例中，已向受试者施用治疗癌症的化学治疗剂或生物制剂。在一些实施例中，受试者是哺乳动物。在一些实施例中，哺乳动物是人。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用1、2、3、4、5次或更多次。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用一次。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂施用约1周至5年。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂口服施用。在一些实施例中，与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比，复发性或难治性疾病的风险降低约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中，受试者在共价TEC家族激酶抑制剂的最后一次施用之后约6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或更长时间处于无病状态。在一些实施例中，与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比，继发肿瘤的风险降低。在一些实施例中，在用共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前，受试者具有癌症复发的高风险。在一些实施例中，肿瘤是肉瘤、癌、神经纤维瘤或淋巴瘤。在一些实施例中，淋巴瘤是肿大淋巴结或结外淋巴瘤。在一些实施例中，受试者患有脑癌、乳腺癌、膀胱癌、骨癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌或者上段或下段胆管癌。在一些实施例中，受试者患有血液学癌症。在一些实施例中，癌症是淋巴瘤。在一些实施例中，受试者患有非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、瓦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤、或结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施例中，非霍奇金氏淋巴瘤是复发性或难治性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中，受试者患有T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，T细胞恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型 (PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤、或治疗相关T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，T细胞恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，在开始共价TEC家族激酶抑制剂治疗之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年评价DFS或OS。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂与另外的化学治疗剂或生物制剂联合施用。在一些实施例中，另外的化学治疗剂或生物制剂选自抗体、B细胞受体途径抑制剂、T细胞受体抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、IRAK抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、蛋白酶体抑制剂、CYP3A4抑制剂、AKT抑制剂、Erk抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶抑制剂或它们的组合。在一些实施例中，B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKC β 抑制剂、CD22抑制剂、Bcl-2抑制剂、IRAK 1/4抑制剂、微管抑制剂、Topo II抑制剂、抗TWEAK、抗IL17双特异性抗体、CK2抑制剂、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 和c-Met抑制剂、诸如去甲基化酶HDM、LSDI和KDM之类的去甲基化酶抑制剂、诸如螺环哌啶衍生物之类的脂肪酸合酶抑制剂、糖皮质激素类固醇受体激动剂、融合蛋白抗CD 19-细胞毒素剂缀合物、抗代谢物、p70S6K抑制剂、免

疫调节剂、AKT/PKB抑制剂、半胱天冬酶-3酶原活化剂PAC-1、BRAF抑制剂、乳酸脱氢酶A (LDH-A) 抑制剂、CCR2抑制剂、CXCR4抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、DNA双链断裂修复抑制剂、NOR202、GA-101、TLR2抑制剂、JAK抑制剂(例如,鲁索替尼、巴瑞克替尼、CYT387、来他替尼、帕克替尼、TG101348、SAR302503、托法替尼(Xeljanz)、依那西普(Enbrel)、GLPG0634、R256)或它们的组合。在一些实施例中,T细胞受体抑制剂是莫罗单抗-CD3。在一些实施例中,另外的化学治疗剂或生物制剂选自利妥昔单抗、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、抗VEGF抗体、赫塞汀、西妥昔单抗、顺铂、卡铂、多西他赛、厄洛替尼、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(Gleevec)、吉非替尼、丙卡巴肼、强的松、伊立替康、亚叶酸、氮芥、甲氨蝶呤、奥沙利铂、紫杉醇、索拉非尼、舒尼替尼、拓扑替康、长春花碱、GA-1101、达沙替尼、西普鲁塞-T、双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770、MLN9708、R-406、来那度胺、螺环哌啶衍生物、喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物、噻替派、DWA2114R、NK121、IS 3 295、254-S、烷基磺酸盐诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类诸如苄替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺、甲基蜜胺类诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺;萘氮芥;雌莫司汀;异环磷酰胺;氮芥;氧化物盐酸盐;新生霉素;苯芥胆甾醇;泼尼莫司汀;曲洛磷胺;尿嘧啶氮芥;亚硝基脲诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡米诺霉素、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、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、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物诸如安西他滨、氮杂胞苷、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;雄激素类诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂诸如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基酮戊酸;安吡啶;贝他布昔;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吡醌;依氟鸟氨酸;依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吡啶;喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;足叶草酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;多糖-K;雷佐生;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2、2',2''-三氯三乙胺;乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星;胞嘧啶阿拉伯糖苷;紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛;6-巯鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;诺消灵;替尼泊苷;柔红霉素;氮嘌呤;希罗达;伊班膦酸盐;CPT11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);视黄酸;埃斯培拉霉素;卡培他滨;以及它们的可药用盐、酸或衍生物;抗激素剂诸如抗雌激素类,包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑类、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那

司酮和托瑞米芬 (Fareston) ; 抗雄激素类诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林; ACK抑制剂诸如AVL-263 (阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-292 (阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291 (阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516 (百时美施贵宝公司)、BMS-509744 (百时美施贵宝公司)、CGI-1746 (CGI制药/吉利德科学公司)、CTA-056、GDC-0834 (基因泰克公司)、HY-11066 (另外, CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (小野药品工业株式会社)、ONO-WG37 (小野药品工业株式会社)、PLS-123 (北京大学)、RN486 (罗氏公司)、HM71224 (韩美药品有限公司) 或它们的组合。

[0012] 本文在某些实施例中描述了治疗受试者体内的T细胞恶性肿瘤的方法, 所述方法包括向受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂, 从而治疗T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼 (PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中, T细胞恶性肿瘤选自外周T细胞淋巴瘤非特指型 (PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤或治疗相关T细胞淋巴瘤。在一些实施例中, T细胞恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。

[0013] 本文在某些实施例中描述了治疗具有表征为Th1免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃的免疫紊乱的受试者的方法, 所述方法包括向受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以增强受试者体内的Th1免疫应答或减弱其体内的Th2应答, 藉此治疗免疫紊乱。在一些实施例中, 受试者具有病原性感染。在一些实施例中, 病原性感染是病毒性、细菌性、真菌性、寄生性或原虫性感染。在一些实施例中, 病原性感染是病毒性或细菌性感染。在一些实施例中, 免疫紊乱与血液学癌症相关联。在一些实施例中, 免疫紊乱与白血病、淋巴瘤或骨髓瘤相关联。在一些实施例中, 免疫紊乱与非霍奇金氏淋巴瘤相关联。在一些实施例中, 免疫紊乱与慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、高风险CLL、滤泡性淋巴瘤 (FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、瓦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤或塞扎里综合征相关联。在一些实施例中, 受试者患有表征为Th1免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃的自身免疫疾病。在一些实施例中, 自身免疫疾病与病毒感染相关联。在一些实施例中, 其中受试者具有人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。在一些实施例中, 受试者具有肝炎感染。在一些实施例中, 肝炎感染是甲型、乙型或丙型肝炎感染。在一些实施例中, 受试者具有流感感染。在一些实施例中, 受试者具有麻疹病毒感染。在一些实施例中, 受试者具有人乳头瘤病毒感染。在一些实施例中, 受试者具有人疱疹病毒6A、人疱疹病毒6B或人疱疹病毒7。在一些实施例中, 受试者具有单纯性疱疹病毒。在一些实施例中, 受试者具有EB病毒。在一些实施例中, 受试者具有人巨细胞病毒。在一些实施例中, 受试者具有劳氏肉瘤病毒。在一些实施例中, 受试者患有慢性肉芽肿病。在一些实施例中, 自身免疫疾病是自身免疫性关节炎。在一些实施例中, 免疫紊乱是特应性皮炎、炎性肠病、非特指T细胞淋巴瘤 (U-PTCL)、类风湿性关节炎、支气管哮喘、变应性气道炎性疾病或再生障碍性贫血。在一些实施

例如,病原性感染是单核细胞增多性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)感染。在一些实施例中,病原性感染是硕大利什曼原虫(*Leishmania major*)感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TKX和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与T细胞免疫疗法联合施用。在一些实施例中,T细胞免疫疗法选自过继性T细胞转移、疫苗、细胞因子、白介素、趋化因子、细胞因子诱导剂、白介素诱导剂、趋化因子诱导剂或免疫调节抗体。

[0014] 本文在某些实施例中描述了通过增大受试者体内的Th1:Th2比率来治疗Th2细胞介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂,从而治疗Th2细胞介导的疾病或病症。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,Th2细胞介导的疾病或病症选自癌症(例如,血液学恶性肿瘤和实体瘤)、传染性疾病(例如,硕大利什曼原虫(*Leishmania major*)、单核细胞增多性李斯特菌、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、刚地弓形虫(*Toxoplasma gondi*)、丙型肝炎病毒(HCV)、呼吸道合胞体病毒(RSV)、人免疫缺陷病毒(HIV)、甲型流感病毒)感染加重和诸如过敏性超敏反应、哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎、春季结膜炎、湿疹、荨麻疹和食物变态反应之类的变应性紊乱、自身免疫疾病、炎症疾病、炎症肠病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力、进行性系统性硬皮病、类风湿性关节炎、间质性膀胱炎、桥本氏病、巴塞多氏病、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、古德帕斯彻氏综合征、萎缩性胃炎、恶性贫血、艾迪生病、天疱疮、类天疱疮、晶状体葡萄膜炎、交感性眼炎、原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎、舍格伦综合症、多发性肌炎、皮炎、结节性多动脉炎、风湿热、肾小球肾炎(狼疮性肾炎、IgA肾病等)、变应性脑炎、特应性变应性疾病(例如,支气管哮喘、变应性鼻炎、变应性皮炎、变应性结膜炎、花粉症、荨麻疹、食物变态反应等)、欧门氏综合征、春季结膜炎和高嗜酸粒细胞综合征。

[0015] 本文在某些实施例中描述了治疗具有表征为Th1免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃的免疫紊乱的受试者体内的病原性感染的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂,藉此治疗病原性感染。在一些实施例中,病原性感染是病毒性、细菌性、真菌性、寄生性或原虫性感染。在一些实施例中,病原性感染是病毒性或细菌性感染。在一些实施例中,免疫紊乱与血液学癌症相关联。在一些实施例中,免疫紊乱与白血病、淋巴瘤或骨髓瘤相关联。在一些实施例中,免疫紊乱与非霍奇金氏淋巴瘤相关联。在一些实施例中,免疫紊乱与慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、高风险CLL、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤、或结外边缘区B细胞淋巴瘤相关联。在一些实施例中,受试者患有表征为Th1免疫应答被削弱或Th2应答

过度活跃的自身免疫疾病。在一些实施例中,自身免疫疾病与病毒感染相关联。在一些实施例中,其中受试者具有人免疫缺陷病毒(HIV)感染。在一些实施例中,受试者具有肝炎感染。在一些实施例中,肝炎感染是甲型、乙型或丙型肝炎感染。在一些实施例中,受试者具有流感感染。在一些实施例中,受试者具有麻疹病毒感染。在一些实施例中,受试者具有人乳头瘤病毒感染。在一些实施例中,受试者具有人疱疹病毒6A、人疱疹病毒6B或人疱疹病毒7。在一些实施例中,受试者具有单纯性疱疹病毒。在一些实施例中,受试者具有EB病毒。在一些实施例中,受试者具有人巨细胞病毒。在一些实施例中,受试者具有劳氏肉瘤病毒。在一些实施例中,受试者患有慢性肉芽肿病。在一些实施例中,自身免疫疾病是自身免疫性关节炎。在一些实施例中,免疫紊乱是特应性皮炎、炎性肠病、非特指T细胞淋巴瘤(U-PTCL)、类风湿性关节炎、支气管哮喘、变应性气道炎性疾病或再生障碍性贫血。在一些实施例中,病原性感染是单核细胞增多性李斯特菌感染。在一些实施例中,病原性感染是硕大利什曼原虫感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与T细胞免疫疗法联合施用。在一些实施例中,T细胞免疫疗法选自过继性T细胞转移、疫苗、细胞因子、白介素、趋化因子、细胞因子诱导剂、白介素诱导剂、趋化因子诱导剂或免疫调节抗体。

[0016] 本文在某些实施例中描述了治疗受试者体内的病原性感染的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂,藉此治疗病原性感染。在一些实施例中,病原性感染与个体体内的Th1免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃相关联。在一些实施例中,病原性感染是慢性病毒感染。在一些实施例中,慢性病毒感染是慢性HCV感染。在一些实施例中,病原性感染是HIV感染。在一些实施例中,病原性感染是流感感染。在一些实施例中,所述方法还包括施用抗病毒剂。在一些实施例中,抗病毒剂是阿昔洛韦、泛昔洛韦、更昔洛韦、喷昔洛韦、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、疱疹净、三氟尿苷、溴夫定、西多福韦、二十二醇、福米韦生、膦甲酸、曲金刚胺、咪喹莫特、鬼臼毒素、恩替卡韦、拉米夫定、替比夫定、克拉夫定、阿德福韦、替诺福韦、波西普韦、特拉匹韦、普可那利、阿比朵尔、金刚烷胺、金刚乙胺、奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦、肌苷、干扰素(例如,干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 α -2a)、利巴韦林/塔利韦林、阿巴卡韦、恩曲他滨、拉米夫定、去羟肌苷、齐多夫定、阿立他滨、斯坦匹定、艾夫他滨、瑞西韦、氨多索韦、司他夫定、扎西他滨、替诺福韦、依法韦伦、奈韦拉平、依曲韦林、利匹韦林、洛韦胺、地拉韦啉、阿扎那韦、福沙那韦、洛匹那韦、地瑞那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、替拉那韦、安普那韦、茚地那韦、恩夫韦地、马拉韦罗、维克韦罗、PRO 140、易博利、雷特格韦、埃替格韦、贝韦立马或韦未从(vivecon)。在一些实施例中,抗病毒剂是利巴韦林。在一些实施例中,抗病毒剂是IFN- α 。在一些实施例中,所述方法还包括将利巴韦林和IFN- α 与共价TEC家族激酶抑制剂联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是IL2诱导型T细胞激酶(ITK)抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。

在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,受试者是哺乳动物。在一些实施例中,哺乳动物是人。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用1、2、3、4、5次或更多次。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂每日施用一次。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂施用约1周至5年。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂口服施用。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可减少受试者体内的Th2极化的T细胞的数量。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内的Th1极化的T细胞的数量。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内的活化CD8+细胞毒性T细胞的数量。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增大受试者体内的Th1极化的T细胞与Th2极化的T细胞的比率。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂降低了受试者体内的一种或多种Th2细胞因子的表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-10、IL-4或IL-13表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂提高了受试者体内的一种或多种Th1细胞因子的表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂提高了受试者体内的IL-2、GM-CSF、IFN- γ 、IL-12 (p70) 和TNF- α 表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内的细胞毒性CD8+T细胞的数量。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制IL2诱导型T细胞激酶 (ITK) 的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于ITK的第442位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于BTK的第481位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价抑制BTK和ITK的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与免疫细胞调节剂联合施用。在一些实施例中,免疫调节剂是T细胞免疫调节剂。在一些实施例中,免疫调节剂是重组T细胞、疫苗、细胞因子、白介素、趋化因子、细胞因子诱导剂、白介素诱导剂、趋化因子诱导剂或免疫调节抗体。在一些实施例中,免疫调节剂是西普鲁塞-T。

[0017] 本文在某些实施例中描述了对受试者进行疫苗接种的方法,所述方法包括向受试者联合施用疫苗和有效量的共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与疫苗同时、顺序或间歇施用。在一些实施例中,疫苗包括肿瘤抗原。在一些实施例中,疫苗包括源自病毒、细菌或寄生生物的抗原。在一些实施例中,疫苗包括减毒病毒或灭活病毒。在一些实施例中,疫苗包括减毒细菌或被杀灭细菌。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TKX和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是IL2诱导型T细胞激酶 (ITK) 抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼 (PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0018] 本文在某些实施例中描述了包含共价TEC家族激酶抑制剂和抗病毒剂的组合物。在一些实施例中,抗病毒剂包括细胞因子、蛋白酶抑制剂或核苷类似物。在一些实施例中,抗病毒剂包括利巴韦林。在一些实施例中,抗病毒剂包括IFN- α 。在一些实施例中,抗病毒剂包括利巴韦林和IFN- α 。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TKX和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是IL2诱导型T细胞激酶 (ITK) 抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是布鲁顿氏酪氨酸

酸激酶 (BTK) 抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼 (PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0019] 本文在某些实施例中描述了共价TEC家族激酶抑制剂用于治疗患有癌症的受试者的用途,所述癌症的表征为具有其中Th1应答被抑制而Th2应答被增强的细胞因子谱。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制受试者体内的Th2应答。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼 (PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0020] 本文在某些实施例中描述了共价TEC家族激酶抑制剂用于制造治疗患有癌症的受试者的药物的用途,所述癌症的表征为具有其中Th1应答被抑制而Th2应答被增强的细胞因子谱。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制受试者体内的Th2应答。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼 (PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0021] 本文在某些实施例中描述了共价TEC家族激酶抑制剂用于增大患有癌症的受试者体内的Th1:Th2生物标记物比率的用途。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制受试者体内的Th2应答。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼 (PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0022] 本文在某些实施例中描述了共价TEC家族激酶抑制剂用于制造增大患有癌症的受试者体内的Th1:Th2生物标记物比率的药物的用途。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制受试者体内的Th2应答。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼 (PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0023] 本文在某些实施例中描述了共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)用于治疗接受了第一抗癌疗法治疗的患有T细胞恶性肿瘤的受试者的用途,用于预防复发性或难治性疾病、降低复发性或难治性疾病的风险、或延迟复发性或难治性疾病的发生,其中第一抗癌疗法不包括共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制受试者体内的Th2应答。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼 (PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑

制剂是依鲁替尼。

[0024] 本文在某些实施例中描述了共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)用于制造治疗接受了第一抗癌疗法治疗的患有T细胞恶性肿瘤的受试者的药物的用途,用于预防复发性或难治性疾病、降低复发性或难治性疾病的风险、或延迟复发性或难治性疾病的发生,其中第一抗癌疗法不包括共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制受试者体内的Th2应答。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0025] 本文在某些实施例中描述了共价TEC家族激酶抑制剂用于治疗Th2介导的疾病或紊乱的用途。在一些实施例中,Th2介导的疾病或紊乱是癌症、炎症性疾病、自身免疫疾病或病原性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制受试者体内的Th2应答。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0026] 本文在某些实施例中描述了共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)用于制造治疗Th2介导的疾病或紊乱的药物的用途。在一些实施例中,Th2介导的疾病或紊乱是癌症、炎症性疾病、自身免疫疾病或病原性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制受试者体内的Th2应答。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制选自ITK、BTK、TEC、RLK/TXK和BMX的一种或多种TEC家族激酶。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0027] 具体地,本申请提供了以下项目:

[0028] 1. 一种药物组合物,其包含有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以用于增大患有癌症的受试者体内的Th1:Th2生物标记物比率。

[0029] 2. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述癌症表征为具有Th1应答被抑制而Th2应答被增强的生物标记物谱。

[0030] 3. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述共价TEC家族激酶抑制剂的所述量能有效降低所述受试者体内的Th2应答。

[0031] 4. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述Th2生物标记物选自IL-10、IL-4、IL-13或它们的组合。

[0032] 5. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述Th1生物标记物选自IFN- γ 、IL-2、IL-12或它们的组合。

[0033] 6. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述受试者已被施用第一抗癌疗法,其中所述第一抗癌疗法不包括共价TEC家族激酶抑制剂。

[0034] 7. 根据项目6所述的药物组合物,其中所述第一抗癌疗法包括化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植或外科手术。

- [0035] 8. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述受试者患有肿瘤。
- [0036] 9. 根据项目8所述的药物组合物,其中所述肿瘤是肉瘤、癌、淋巴瘤或黑素瘤。
- [0037] 10. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。
- [0038] 11. 根据项目10所述的药物组合物,其中所述癌症是T细胞恶性肿瘤。
- [0039] 12. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。
- [0040] 13. 根据项目1所述的药物组合物,其中所述共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。
- [0041] 14. 根据项目1或13所述的药物组合物,其中所述共价TEC家族激酶抑制剂以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量使用。
- [0042] 15. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的依鲁替尼以用于治疗接受了第一抗癌疗法治疗的患有T细胞恶性肿瘤的受试者,以便预防复发性或难治性疾病、降低复发性或难治性疾病的风险、或延迟复发性或难治性疾病的发生,其中所述第一抗癌疗法不包括依鲁替尼。
- [0043] 16. 根据项目15所述的药物组合物,其中所述抗癌疗法包括施用化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植或外科手术。
- [0044] 17. 根据项目16所述的药物组合物,其中所述化学治疗剂或生物制剂选自CHOP (环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松)、EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、羟基柔红霉素)、Hyper-CVAD (环磷酰胺、长春新碱、羟基柔红霉素、地塞米松)、ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP (高剂量阿糖胞苷[ara-C]、地塞米松、顺铂)、ESHAP (依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷[ara-C]、顺铂)、蒽环类化学疗法、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体、核苷类似物,或它们的组合。
- [0045] 18. 根据项目15所述的药物组合物,其中在施用依鲁替尼之前,所述受试者具有癌症复发的高风险。
- [0046] 19. 根据项目15所述的药物组合物,其中所述T细胞恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤、或治疗相关T细胞淋巴瘤。
- [0047] 20. 根据项目15所述的药物组合物,其用于与另外的化学治疗剂或生物制剂一起施用。
- [0048] 21. 根据项目20所述的药物组合物,其中所述T细胞恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。
- [0049] 22. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的依鲁替尼以用于治疗患有Th2介导的疾病或紊乱的受试者。
- [0050] 23. 根据项目22所述的药物组合物,其中所述Th2介导的疾病或紊乱是癌症、炎性疾病、自身免疫疾病或病原性感染。
- [0051] 24. 一种通过增大受试者体内的Th1:Th2生物标记物比率来治疗所述受试者体内的癌症的方法,包括施用一定量的共价TEC家族激酶抑制剂以便能有效降低所述受试者体内的Th2应答,从而促进所述受试者体内的Th1应答。
- [0052] 25. 根据项目24所述的方法,其中所述癌症表征为具有Th1应答被抑制而Th2应答被增强的生物标记物谱。

[0053] 26. 根据项目24所述的方法,还包括在施用共价TEC家族激酶之前,测量所述受试者体内的一种或多种Th1或Th2生物标记物的表达。

[0054] 27. 根据项目24所述的方法,其中所述Th2生物标记物选自IL-10、IL-4、IL-13或它们的组合。

[0055] 28. 根据项目24所述的方法,其中所述Th1生物标记物选自IFN- γ 、IL-2、IL-12或它们的组合。

[0056] 29. 根据项目24所述的方法,其中所述共价TEC家族激酶抑制剂在用第一抗癌疗法治疗所述癌症之后施用或与用第一抗癌疗法治疗所述癌症联合施用,其中所述第一抗癌疗法不包括施用共价TEC家族激酶抑制剂。

[0057] 30. 根据项目29所述的方法,其中所述第一抗癌疗法包括施用化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植或外科手术。

[0058] 31. 根据项目30所述的方法,其中在开始用所述共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前,停止用所述化学治疗剂或生物制剂治疗。

[0059] 32. 根据项目30所述的方法,其中在开始用所述共价TEC家族激酶抑制剂治疗之前,继续用化学治疗剂或生物制剂治疗。

[0060] 33. 根据项目24所述的方法,其中所述患者患有肿瘤。

[0061] 34. 根据项目33所述的方法,其中所述肿瘤是肉瘤、癌、淋巴瘤或黑素瘤。

[0062] 35. 根据项目24所述的方法,其中所述癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

[0063] 36. 根据项目24所述的方法,其中所述癌症是T细胞恶性肿瘤。

[0064] 37. 根据项目24所述的方法,其中所述共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK。

[0065] 38. 根据项目24所述的方法,其中所述共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。

[0066] 39. 根据项目24所述的方法,其中所述共价TEC家族激酶抑制剂以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。

[0067] 40. 根据项目38所述的方法,其中依鲁替尼以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。

[0068] 41. 根据项目24所述的方法,还包括施用另外的化学治疗剂或生物制剂。

[0069] 42. 一种治疗接受了第一抗癌疗法治疗的患有T细胞恶性肿瘤的受试者的方法,包括施用有效量的依鲁替尼,以便预防复发性或难治性疾病、降低复发性或难治性疾病的风险、或延迟复发性或难治性疾病的发生,其中所述第一抗癌疗法不包括施用依鲁替尼。

[0070] 43. 根据项目41所述的方法,其中所述抗癌疗法包括施用化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植或外科手术。

[0071] 44. 根据项目41所述的方法,其中在开始用依鲁替尼治疗之前,停止用所述化学治疗剂或生物制剂治疗。

[0072] 45. 根据项目41所述的方法,其中在开始用依鲁替尼治疗之前,继续用所述化学治疗剂或生物制剂治疗。

[0073] 46. 根据项目41所述的方法,其中所述化学治疗剂或生物制剂选自CHOP (环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松)、EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、羟基柔红霉素)、Hyper-CVAD (环磷酰胺、长春新碱、羟基柔红霉素、地塞米松)、ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP (高剂量阿糖胞苷[ara-C]、地塞米松、顺铂)、ESHAP (依托泊苷、甲

基强的松龙、阿糖胞苷[ara-C]、顺铂)、蒽环类化学疗法、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、抗体、核苷类似物、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、蛋白激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、IRAK抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、CYP3A4抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶抑制剂,或它们的组合。

[0074] 47. 根据项目41所述的方法,其中依鲁替尼以约40毫克/天至约1000毫克/天的剂量施用。

[0075] 48. 根据项目41所述的方法,其中在施用依鲁替尼之前,所述受试者具有癌症复发的高风险。

[0076] 49. 根据项目41所述的方法,其中依鲁替尼与另外的化学治疗剂或生物制剂一起施用。

[0077] 50. 根据项目41所述的方法,其中所述T细胞恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤、或治疗相关T细胞淋巴瘤。

[0078] 51. 根据项目41所述的方法,其中所述T细胞恶性肿瘤是复发性或难治性T细胞恶性肿瘤。

[0079] 52. 一种治疗患有Th2介导的疾病或紊乱的受试者的方法,包括施用一定量的依鲁替尼以便能有效抑制所述受试者体内的Th2应答,从而促进所述受试者体内的Th1应答。

[0080] 53. 根据项目52所述的方法,还包括在施用共价TEC家族激酶之前,测量所述受试者体内的一种或多种Th1或Th2生物标记物的表达。

[0081] 54. 根据项目53所述的方法,其中所述Th2生物标记物选自IL-10、IL-4、IL-13或它们的组合。

[0082] 55. 根据项目53所述的方法,其中所述Th1生物标记物选自IFN- γ 、IL-2、IL-12或它们的组合。

[0083] 56. 根据项目52所述的方法,其中所述Th2介导的疾病或紊乱是癌症、炎性疾病、自身免疫疾病或病原性感染。

附图说明

[0084] 图1a-1j示出了作为ITK的不可逆分子抑制剂的依鲁替尼,其表现出非BTK依赖性抗白血病潜能并抑制ITK以及T细胞活化的远端标记物和Th2信号传导的组分。图1a示出了依鲁替尼的体外激酶测定法IC₅₀数据。被认为是不可逆的靶标均含有与BTK中的Cys481同源的Cys残基,该残基被依鲁替尼共价结合。图1b示出了ITK与BTK之间的序列和结构域同源性的图示。相关的磷酸化位点以及依鲁替尼不可逆共价结合位点被标记出。图1c示出了结晶ITK(PDB数据库代码:3QGW)的活性位点内对接的依鲁替尼的计算机表示法,显示出Cys442紧密靠近依鲁替尼的反应性部分(底部小图)。依鲁替尼的形状和化学互补性以表面表示法示出(顶部小图)。图1d示出了荧光探针测定法的结果,该测定法用于计算Jurkat全细胞裂解物中总ITK被依鲁替尼不可逆结合的不可逆占用百分比。误差条=平均数标准误差。图1e示出了源于E μ TCL1小鼠的CD8⁺T细胞白血病的相对ITK和BTK mRNA水平的qRT-PCR

分析结果。使用来自健康C57BL/6小鼠的脾细胞作为对照,通过Pfaffl法计算倍数变化。误差条=平均数标准误差。图1f示出了对72小时体外CD8⁺ T细胞白血病脾细胞培养物进行的膜联蛋白V/PI活力测定法。将所有5次平行测定的数据平均并归一化到未处理样品;检查了来自3只独立供体小鼠的细胞。误差条,平均数标准误差。图1g示出了荧光探针测定法的结果,该测定法用于计算在针对CLL的(依鲁替尼)每日口服依鲁替尼疗法即将开始前(给药前)和进行该疗法8天后获得的冷冻保存PBMC中依鲁替尼对ITK的不可逆占用百分比(n=8)。误差条=平均数标准误差。图1h示出了用依鲁替尼预处理过的进行了2小时抗CD3/抗CD28刺激的(或未经刺激的)Jurkat全细胞裂解物的免疫印迹分析。对印迹探测pITK-Y180、总ITK、pIkB α -S32/36、总IkB α 和肌动蛋白。图1i示出了用依鲁替尼预处理过的进行了2小时抗CD3/抗CD28刺激的(或未经刺激的)Jurkat全细胞裂解物的免疫印迹分析。对印迹探测pSTAT6-Y641、总STAT6、pIkB α -S32/36、总IkB α 、JunB和肌动蛋白。图1j示出了用依鲁替尼预处理过的进行了45分钟抗CD3/抗CD28刺激的(或未经刺激的)Jurkat细胞质和细胞核裂解物的免疫印迹分析。对印迹探测NFAT(和活化的过度去磷酸化NFAT)、Brg1(细胞核上样对照)和肌动蛋白(细胞质上样对照)。在图1h-图1j中,每种印迹在最少3个独立实验中重复。

[0085] 图2a-2f示出了依鲁替尼抑制源于ITK的TCR信号传导、特定的Th2信号传导途径,但不抑制原代CD4⁺ T细胞的总体增殖能力。图2a示出了对从健康供体新鲜分离的用依鲁替尼预处理过的原代CD4⁺细胞进行了2小时抗CD3/抗CD28刺激(或未刺激)获得的全细胞裂解物的免疫印迹分析。对印迹探测pITK-Y180、总ITK、pSTAT1-Y701、总STAT1、pSTAT6-Y641、总STAT6、pIkB α -S32/36、总IkB α 、JunB和肌动蛋白。图2b示出了对从健康供体新鲜分离的用依鲁替尼预处理过的原代CD4⁺细胞进行了45分钟抗CD3/抗CD28刺激(或未刺激)获得的细胞质和细胞核裂解物的免疫印迹分析。对印迹探测NFAT(和活化的过度去磷酸化NFAT)、Brg1和肌动蛋白。(a-b)每种印迹在最少3个独立实验中重复。图2c示出了对从健康供体新鲜分离的用依鲁替尼预处理过的原代CD4⁺细胞进行了45分钟抗CD3/抗CD28刺激(或未刺激)、固定并针对NFAT和细胞核染色(前者为绿色,后者为DAPI蓝色)的免疫荧光显微术结果(A和B)。活化细胞的表征为NFAT流入细胞核区(绿色与蓝色叠加=青色)并用白色箭头表示。图2d示出了由10个独立免疫荧光显微视野(与图2c所示不同的供体)的皮尔森相关分析结果导出并归一化至平均未刺激值的NFAT1/DAPI共定位相对百分比。将CSA(即环孢素A)处理用作另外的阴性对照。误差条,平均数标准误差。图2e示出了在针对CLL的依鲁替尼疗法的给药即将开始前或接受了该疗法8天后获得的进行了1小时抗CD3/抗CD28刺激的冷冻保存PBMC中pPLC γ 1-Tyr783的磷物质流分析结果(n=11)。收集了最少400,000个事件,图线显示了每个样品中的活CD3⁺CD4⁺pPLC γ 1-Tyr783⁺事件的总百分比。误差条,平均数标准误差。在图2f中,顶部小图:在将从健康供体新鲜分离的经CFSE染色、用依鲁替尼预处理过且进行了抗CD3/抗CD28刺激(或未刺激)的CD4⁺细胞于体外培养7天后,通过流式细胞术测定获得的结果。底部小图:将来自第一周的细胞用PKH26重新染色并在体外培养的同时再次刺激另外7天后获得的结果。在每周结束时进行流式细胞检测分析。设门的细胞(Gated cell)代表发生至少一次细胞分裂的细胞。

[0086] 图3a-3h示出了依鲁替尼不可逆地结合于ITK-C442,且RLK表达在Th1和CD8⁺ T细胞中提供了补偿性激酶活性。图3a示出了来自用依鲁替尼或替代BTK抑制剂预处理过且进行了抗CD3/抗CD28刺激的新鲜纯化的健康供体原代CD4⁺细胞的45分钟细胞核提取物和2小时

全细胞提取物的免疫印迹分析结果。对细胞核提取物探测NFAT1和Brg1;对全细胞提取物探测pSTAT1-Y701、总STAT1、pSTAT6-Y641、总STAT6、pIkBa-S32/36、总IkBa、JunB和肌动蛋白。图3b示出了荧光探针测定法的结果,该测定法用于计算Jurkat全细胞裂解物中总ITK被依鲁替尼(深色条)或替代BTK抑制剂(空心条)不可逆结合的占用百分比。误差条,平均数标准误差。(c)对经扩增的来自Jurkat-ITKC442A、Jurkat-ITKwt和Jurkat亲本细胞系的mRNA进行Sanger测序反应获得的色谱图。突出显示的碱基对是ITK密码子442中编码野生型Cys (TGC)或突变型Ala (GCC)的前两个核苷酸。图3d示出了在依鲁替尼预处理和45分钟抗CD3/抗CD28刺激后的Jurkat亲本、Jurkat-ITKwt和Jurkat-ITKC442A细胞核裂解物的免疫印迹分析结果。对印迹探测NFAT1和Brg1。图3e示出了经抗CD3/抗CD28刺激的Th1和Th2极化的细胞培养物中IL4(黑色条和右侧Y轴)和IFN γ (空心条和左侧Y轴)介质水平的细胞因子分析结果。这些细胞培养物与图f中所用的细胞培养物是一样的。图3f示出了纯化的Th1、Th2和CD8原代细胞在用依鲁替尼预处理后再用抗CD3/抗CD28刺激45分钟(细胞核)和2小时(全细胞)。进行免疫印迹分析,探测了NFAT和Brg1以及pIkBa-S32/36、总IkBa和肌动蛋白。图3g示出了Jurkat亲本、Jurkat-EV(空载体)和Jurkat-RLK的稳定克隆中的GAPDH(对照基因)和RLK的平均qRT-PCR透射循环(Ct)值。图3h示出了在依鲁替尼预处理和45分钟抗CD3/抗CD28刺激后的Jurkat亲本、Jurkat-RLK和Jurkat-EV(空载体)细胞核裂解物的免疫印迹分析结果。对印迹探测NFAT1和Brg1。

[0087] 图4a-4e示出了依鲁替尼限制Th2活化,从而在CD4⁺T细胞的混合群体中选择性地促进Th1扩增。图4a示出了用依鲁替尼或溶媒预处理过的进行了5天抗CD3/抗CD28刺激的大批CD4⁺T细胞培养物中IFN γ (左)和IL4(右)的细胞内染色分析结果。将实验重复5次,提供了同种型染色对照。图4b示出了用依鲁替尼预处理过且在体外进行了3天抗CD3/抗CD28刺激(或未刺激)的大批CD4⁺培养物中JunB(顶部)和Tbet(底部)水平的免疫印迹分析结果,将肌动蛋白用作上样对照。图4c示出了从CLL供体新鲜分离的用依鲁替尼预处理过且进行了抗CD3/抗CD28刺激的CD4⁺细胞中IFN γ (顶部)和IL4(底部)的细胞内染色结果。图4d示出了用依鲁替尼预处理过且进行了抗CD3/抗CD28刺激的健康供体CD4⁺细胞中IL4(空心条)和IFN γ (实心条)的归一化细胞内染色分析结果(n=3)。误差条,平均数标准误差。图4e示出了用依鲁替尼预处理过且进行了抗CD3/抗CD28刺激的源自CLL患者的CD4⁺细胞中IL4(空心条,n=6)和IFN γ (实心条,n=9)的归一化细胞内染色分析结果。误差条,平均数标准误差。

[0088] 图5a-5f示出了依鲁替尼在Th2优势皮肤利什曼病的体内模型中驱动Th1介导的硕大利什曼原虫免疫。图5a示出了硕大利什曼原虫小鼠实验时间进程的示意图。在用2E6静止期硕大利什曼原虫前鞭毛体感染小鼠之前,首先用依鲁替尼或溶媒将小鼠处理2天。跟踪病变尺寸9周,并且在第9周处死小鼠后收集免疫相关性数据。图5b示出了用硕大利什曼原虫抗原刺激从引流淋巴结分离的淋巴细胞72小时并通过ELISA分析培养上清液的IL4和IL10得到的结果。误差条,平均数标准误差。图5c示出了用硕大利什曼原虫抗原刺激从引流淋巴结分离的淋巴细胞72小时并通过ELISA分析培养上清液的IFN γ 得到的结果。IFN γ 应答显示为与IL4的比率(左图)或与IL10的比率(右图),用于比较经依鲁替尼或溶媒处理过的组中的相对Th1和Th2免疫。图5d示出了经溶媒和依鲁替尼处理过的被硕大利什曼原虫感染的小鼠足跖的整装大体组织学制片,所述制片与厘米标尺一起描绘以便进行尺寸比较。在足跖的下侧上可见皮肤病变。图5e示出了展示由足跖病变获得的寄生生物的对数稀释度。误

差条,平均数标准误差。图5f示出了在硕大利什曼原虫感染的9周时间内皮肤病变尺寸的时间进程分析结果。以周为间隔进行测量。误差条,平均数标准误差。

[0089] 图6a-6i示出了依鲁替尼在人CLL患者以及TCL1白血病小鼠体内将Th1/Th2血浆细胞因子和IgG亚同种型偏斜,并且在功能上恢复了白血病/李斯特菌病小鼠模型中的免疫功能。图6a示出了从预处理到治疗的第28天时,在被纳入口服依鲁替尼I期试验的复发难治性CLL患者体内的血浆细胞因子水平的相对变化百分比。图6b示出了在通过饮用水施用依鲁替尼(n=12)或溶媒(n=13)7个连续月之后,对8月龄C57BL/6E μ TCL1小鼠的血浆进行IgG1(Th2)和IgG2c(Th1)亚同种型分析得到的结果。图6c示出了白血病/李斯特菌病小鼠实验时间进程的示意图。经由静脉内注射为小鼠移植由E μ TCL1转基因动物的脾纯化的白血病细胞。在移植后14天进行静脉内单核细胞增多性李斯特菌接种(5000CFU)。图6d示出了李斯特菌接种后2天对IFN γ 进行血浆细胞因子分析得到的结果,图6e示出了李斯特菌接种后2天对TNF α 进行血浆细胞因子分析得到的结果。图6f示出了李斯特菌接种后2天对IL6进行血浆细胞因子分析得到的结果。图6g示出了在单核细胞增多性李斯特菌感染后8天对外周CD8 $^{+}$ T细胞进行OVA-MHC I四聚物分析得到的结果。四聚物阳性百分比与总数一起显示。图6h示出了由白血病/李斯特菌病小鼠研究得到的OVA-MHC I四聚物阳性外周CD8 $^{+}$ T细胞的时间进程分析结果。在第0天注射5000CFU的表达OVA的单核细胞增多性李斯特菌。误差条,平均数标准误差。图6i示出了在感染后第2天(顶行)和第8天(底行)时的期中分析时间点源自小鼠肝的以1:3(克:毫升)稀释的单核细胞增多性李斯特菌培养物。菌落形成单位(CFU)按照由每个平板计算的值显示。单核细胞增多性李斯特菌接种体的1:1000稀释液证实预先注射的单核细胞增多性李斯特菌具有活力。

[0090] 图7示出了在C57BL/6E μ TCL1小鼠体内出现的T细胞白血病的流式细胞检测分析结果。取自出现脾肿大、淋巴细胞计数升高且呈现明显的CD8 $^{+}$ T细胞白血病的动物的以下器官的流式细胞检测分析结果:外周血(PBMC)(A-C)、脾细胞(脾)(D-F)、骨髓(G-I)和肠系膜淋巴结(J-L)。针对CD45 $^{+}$ 对细胞设门,随后通过CD5和CD19(左图)、CD3和CD4(中图)以及CD3和CD8(右图)进行分析。在这些动物中CD5 $^{+}$ CD19 $^{+}$ B细胞白血病通常伴发CD3 $^{+}$ CD5 $^{+}$ CD8 $^{+}$ T细胞白血病。

[0091] 图8示出了CD8选择的T细胞白血病中TCL1癌蛋白表达的免疫印迹分析结果。从呈现CD3 $^{+}$ CD5 $^{+}$ CD8 $^{+}$ T细胞白血病的C57BL/6E μ TCL1小鼠脾分离的经纯化CD8 $^{+}$ T细胞和CD19 $^{+}$ B细胞中TCL1蛋白水平(和肌动蛋白对照)的免疫印迹分析结果。

[0092] 图9示出了取自呈现T细胞白血病的C57BL/6E μ TCL1小鼠的脾和胸腺的免疫组织化学分析结果。IHC揭示了次级淋巴器官脾(A-B)和胸腺(C-D)因赘生性圆形细胞而膨大(100X),所述赘生性圆形细胞表达T淋巴细胞谱系的CD3细胞表面标记物。脾髓包含许多浅染嗜碱性的CD3 $^{+}$ 赘生性T淋巴细胞,且散在分布多簇深色嗜碱性红细胞前体(箭头)(400X)(E)。图F示出了含适量浅染嗜碱性细胞质的大量中等大小的圆形赘生性淋巴细胞填充淋巴结的皮质和髓索,使脾髓膨大,并散在分布于胸腺皮质中,这与B220(B细胞)截然不同(G)。图F中的这些细胞广泛分散于与淋巴结和胸腺相关联的白色脂肪中。这些细胞似乎分化得相当充分,如它们的规则特征和低有丝分裂率所指示。免疫组织化学分析证实肿瘤细胞源自T细胞谱系。

[0093] 图10示出了依鲁替尼在原代T细胞中的JAK3抑制效应的免疫印迹分析结果。使用

RosetteSep人T细胞富集试剂盒分离原代T细胞,随后用0、0.01、0.1或1 μ M的PCI-32765或CP-690、550 (JAK1/3抑制剂) 处理1小时并用100nM rhIL-2刺激10分钟。对印迹探测STAT5 (赛信通 (Cell Signaling) 9358)、pSTAT5 (赛信通9359) 和JAK3 (赛信通3775)。

[0094] 图11示出了用依鲁替尼预处理过并经由抗CD28和抗CD3进行了刺激的原代CD4⁺ T细胞的免疫印迹分析结果。对从健康供体新鲜分离的用依鲁替尼预处理过的原代CD4⁺细胞进行2小时抗CD3/抗CD28刺激(或未刺激)获得的全细胞裂解物的免疫印迹分析结果。对印迹探测pITK-Y₁₈₀、总ITK、pSTAT1-Y₇₀₁、总STAT1、pSTAT6-Y₆₄₁、总STAT6、pI κ B α -S_{32/36}、总I κ B α 、JunB和肌动蛋白。

[0095] 图12示出了用于CD3+CD4⁺细胞中pPLC γ -Tyr783分析的设门策略。收集最少400,000个细胞事件,进行前向和侧向角散射设门以将淋巴细胞分离。使用可固定的活/死标记物对经尺寸选择的细胞进行分门,并针对CD3和CD4对活细胞设门以分离双阳性细胞。针对pPLC γ 1-Tyr783对活的CD3+CD4⁺设门并基于未受刺激的对照样品和受刺激的对照样品生成相对阳性和相对阴性的门。

[0096] 图13示出了在用依鲁替尼处理之前和之后初始、终末、中心和效应记忆性CD4⁺T细胞的流式细胞仪分析结果。初始(N) (CD62L+CD45RA⁺)、中心记忆性(CM) (CD62L+CD45RA⁻)、效应记忆性(EM) (CD62L-CD45RA⁻)和终末记忆性TM (CD62L-CD45RA⁺) CD4⁺选择的分离自健康供体的T细胞的流式细胞检测分析结果。在分析之前将细胞用所指示浓度的依鲁替尼预处理并用抗CD3/抗CD28刺激24小时(或未刺激)。在每个象限中呈现百分比并且每行代表不同年龄(介于30岁与56岁之间)的不同健康供体。

[0097] 图14示出了由依鲁替尼、替代BTK抑制剂和PCI-45292得到的体外激酶筛选数据。依鲁替尼、替代BTK抑制剂和PCI-45292的体外激酶测定法IC₅₀数据。被认为是不可逆的靶标均包含与BTK中的Cys488同源的半胱氨酸残基,该残基被依鲁替尼共价结合。

[0098] 图15示出了替代BTK抑制剂的化学结构。

[0099] 图16示出了在用三种不可逆BTK抑制剂体外处理的白血病B细胞中组成型下游BTK信号传导的免疫印迹分析结果。得自从CLL供体新鲜分离的经1 μ M依鲁替尼、PCI45292、替代BTK抑制剂或溶媒(DMSO)处理的原代CD19⁺B细胞的全细胞裂解物的免疫印迹分析结果。对印迹探测pERK、总ERK和肌动蛋白。

[0100] 图17示出了对用依鲁替尼或PCI-45292预处理过的Jurkat裂解物进行ITK结合探针测定法得到的结果。使用荧光探针测定法计算Jurkat全细胞裂解物中总ITK被依鲁替尼(深色条)或PCI-45292(空心条)不可逆结合的占用百分比。误差条,平均数标准误差。

[0101] 图18示出了ITK特异性下游信号传导被依鲁替尼减弱,但不会被结构类似的不以ITK为靶标的BTK抑制剂减弱。来自用依鲁替尼或PCI-45292预处理过且进行了抗CD3/抗CD28刺激的新鲜纯化的健康供体原代CD4⁺细胞的45分钟细胞核提取物和2小时全细胞提取物的免疫印迹分析结果。对细胞核提取物探测NFAT1和Brg1 (A-B);对全细胞提取物探测pSTAT1-Y701、总STAT1、JunB和肌动蛋白(C-D)。

[0102] 图19示出了B细胞和CLL细胞的细胞因子mRNA分析结果,揭示了依鲁替尼未诱导IL10、IL13、IL4或IFN γ 的调节。CD19⁺B细胞和CLL细胞分离自给药前和施用依鲁替尼28天后的外周血。利用Pfaffl1倍数变化计算,将IL10、IL13、IL4和IFN γ mRNA水平的转录物特异性qRT-PCR分析结果与GAPDH比较,随后与第28天的水平比较。

[0103] 图20示出了针对OVA四聚物阳性CD8⁺ T细胞的设门策略。(1)对T和B淋巴细胞进行FS/SS设门。反向设门证实该门包括所有的CD19/CD4/CD8阳性事件。(2)使用FS峰值与FS面积的关系图针对单峰事件设门。(3)排除CD19⁺ B细胞。(4)针对CD4⁺和CD8⁺ T细胞设门。(5)精细调节针对CD8⁺ T细胞的门,以便进行四聚物分析。在注射李斯特菌前7天,使用基线四聚物染色逐一生成针对四聚物阳性CD8⁺ T细胞的门。四聚物阳性门被设定为使得不到0.04%的CD8⁺事件将在第7天显现四聚物阳性。

[0104] 图21示出了依鲁替尼PCYC-04753的I期临床试验结果,其展示了由于IFN γ 水平升高所致的Th1/Th2偏斜。图21A示出了在针对CLL患者的I期PCYC-04753研究结束时的细胞因子和趋化因子应答。自预处理到依鲁替尼疗法的第28天,Th2型标记物IL10、IL4、IL13、MIP1 α 、MIP1 β 和MDC表现出减少。相比之下,在I期研究期间,Th1型标记物IFN γ 表现出增加。可溶性CD40L(sCD40L)(一种Th1型细胞因子)在作为I期研究的一部分接受依鲁替尼治疗的患者体内显示出减少。图21B示出了在针对CLL患者的I期PCYC-04753研究结束时的Th1和Th2应答。数据表明血清标记物IL4、IL13和sCD40L减少,而IFN γ 增加。

[0105] 图22示出了作为队列4研究的一部分的依鲁替尼在高风险RR CLL患者体内对细胞因子/趋化因子应答的影响。数据表明自预处理到依鲁替尼疗法的第28天,血清Th2型细胞因子(包括IL10、IL8、MCP-1、MDC、MIP1 α 和MIP1 β)的水平降低。在依鲁替尼疗法过程期间,Th2型细胞因子IL6的水平保持恒定。在依鲁替尼疗法过程期间,Th1型细胞因子TNF- α 的水平也降低。

[0106] 图23示出了依鲁替尼在套细胞淋巴瘤患者体内对Th1/Th2偏斜的影响。在第0天、第1天第4小时、第1天第24小时、第15天和第29天测量细胞因子和趋化因子(包括IL10(图23A)、MIP1 β (图23B)、sCD40L(图23C)、IL13(图23D)、IL4(图23E)和IFN γ (图23F))的水平。在用依鲁替尼治疗后观察到IL10、IL13和IL4的水平下降。与此形成鲜明对照的是,IFN γ 的水平升高。

具体实施方式

[0107] 特定术语

[0108] 除非另外限定,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与要求保护的主体所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。除非另外指明,否则本文全部内容通篇涉及的所有专利、专利申请、已公布的申请和出版物、GENBANK序列、网址和其他公布的材料均以引用的方式全文并入本文。如果本文的术语有多个定义,以本章节中的那些为准。当提及URL或其他这样的标识符或地址时,应当理解此类标识符可发生变化并且因特网上的具体信息会不断变化,但是等同的信息是已知的并且能够轻松地获取,诸如通过搜索因特网和/或适当的数据库来获取。对它们的引用表明这种信息具备可获得性和公开传播性。一般来讲,细胞培养、细胞感染、抗体制备和分子生物学方法的程序是本领域常用的方法。此类标准技术可见于(例如)参考手册,诸如Sambrook等人所著的参考手册(2000年)和Ausubel等人所著的参考手册(1994年)。

[0109] 除非上下文另有明确指明,否则如本文所用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代。在本申请中,除非另外明确指明,否则单数的使用包括复数。除非另外指明,否则如本文所用,“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括”以及其他形式(例如,“包括

在……中”)的使用不是限制性的。

[0110] 如本文所用,范围和量可表示为“约”某个特定的值或范围。“约”也包括精确的量。因此,“约40mg”意指“约40mg”并且也意指“40mg”。一般来讲,术语“约”包括预计在实验误差范围内的量。

[0111] 如本文所用,术语“不可逆抑制剂”是指这样的化合物,其在与靶蛋白(例如,激酶)接触后会与该蛋白或在该蛋白内形成新共价键,藉此削弱或消除靶蛋白的一种或多种生物活性(例如,磷酸转移酶活性),而不管该不可逆抑制剂后续存在与否。

[0112] 如本文所用,“ACK”和“可触及半胱氨酸激酶”是同义词。它们意指具有可触及半胱氨酸残基的激酶。ACK包括但不限于BTK、ITK、Bmx/ETK、TEC、EFGR、HER4、HER4、LCK、BLK、C-src、FGR、Fyn、HCK、Lyn、YES、ABL、Brk、CSK、FER、JAK3和SYK。

[0113] 如本文所用,“共价TEC家族激酶抑制剂”是指降低或抑制共价Tec激酶家族的激酶蛋白的一种或多种活性的任何不可逆抑制剂。共价Tec激酶家族的示例性成员包括ITK(IL-2诱导T细胞激酶)、BTK(布鲁顿氏酪氨酸激酶)、TEC、RLK/TXK(静息淋巴细胞激酶)和BMX(骨髓激酶)。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制共价Tec激酶家族的两个或更多个成员。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK和BTK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过共价结合于ITK的第442位半胱氨酸而抑制ITK。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过共价结合于BTK的第481位半胱氨酸而抑制BTK。

[0114] 如本文所用,激酶活性受到抑制是指与不存在抑制剂的情况下的相同活性相比,在存在抑制剂的情况下激酶活性的任何降低。

[0115] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物体内的通常表征为细胞生长不受调控的生理状态。癌症的例子包括但不限于B细胞淋巴增生性障碍(BCLD),诸如淋巴瘤和白血病,以及实体瘤。

[0116] 在癌症的语境中,所谓“难治性”是指该特定癌症抵抗采用特定治疗剂的疗法或对该疗法无应答。癌症是采用特定治疗剂的疗法难治的,要么从采用特定治疗剂的治疗之始起便难治(即,对初始暴露于该治疗剂无应答),或由于形成对该治疗剂的抗性而难治;要么在采用该治疗剂的第一治疗期过程中难治,或在采用该治疗剂的后续治疗期期间难治。

[0117] 如本文所用,IC₅₀是指在测量这种应答的测定法中实现对最强应答的50%抑制(诸如对TEC激酶的抑制)的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0118] 如本文所用,EC₅₀是指在被特定测试化合物诱导、诱发或加强的特定应答的50%最大表达时引起剂量依赖性应答的特定测试化合物的剂量、浓度或量。

[0119] 如本文所用,术语“治疗”和其他语法等同形式包括减轻、缓和或改善疾病或病症的一种或多种症状,改善、预防或减轻疾病或病症的一种或多种另外症状的出现、严重度或频率,改善或预防疾病或病症的一种或多种症状的潜在代谢病因,抑制疾病或病症诸如阻止疾病或病症的发展,舒缓疾病或病症,促使疾病或病症消退,舒缓由疾病或病症引起的症状,或者预防性和/或治疗性地抑制疾病或病症的症状。

[0120] 如本文所用,预防或预防法是指降低疾病或病症发展的风险。

[0121] 如本文所用,术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指足以治疗紊乱的BTK抑制剂化合物的量。在一些实施例中,结果是紊乱的病征、症状或病因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其他所需改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是包含本文所公开的

BTK抑制剂化合物的组合物提供紊乱在临床上显著的减轻所需的量。使用任何合适的技术(例如,剂量递增研究)来确定任何个案中的适当“有效”量。

[0122] 如本文所用,术语“可药用的”是指不会消除本文所述BTK抑制剂化合物的生物活性或性质并且相对无毒的材料(例如,载体或稀释剂)(所述“相对无毒”是指所述材料在施用到个体后不会造成非期望的生物效应或不会以有害方式与含有该材料的组合物中的任何组分相互作用)。

[0123] 如本文所用,“微小残留病(MRD)”是指在治疗期间或在治疗后当患者处于缓解期(即,没有疾病的症状或病征)时存留在患者体内的少量癌细胞。

[0124] 如本文所用,“生存期”是指患者仍然存活,其包括无病生存期(DFS)和总生存期(OS)。通过卡普兰-梅耶(Kaplan-Meier)法估算生存期,并使用分层对数秩检验计算生存期的任何差异。

[0125] 如本文所用,“无病生存期(DFS)”是指在限定时间段诸如从治疗开始或从初次诊断起约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约10年或更长时间内患者仍然存活且癌症不复发。在一个实施例中,根据意向性治疗原则分析DFS,即,基于患者指定疗法来评价患者。用于分析DFS的事件包括癌症的局部、区域和远处复发,继发癌症的出现,以及无先验事件(例如,癌症复发或第二原发性癌症)的患者由任何原因引起的死亡。

[0126] 如本文所用,“总生存期”是指在限定时间段诸如从治疗开始或从初次诊断起约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约10年或更长时间内患者仍然存活。

[0127] 如本文所用,“延长生存期”或“增加存活的可能性”是指相对于未接受治疗的患者而言(即,相对于未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗的患者而言),或相对于对照治疗方案,诸如仅用化学治疗剂或生物制剂(诸如特定癌症的照护标准中使用的那些)进行的治疗而言,增加接受了治疗的患者的DFS和/或OS、或增大接受了治疗的患者在给定时间点仍然存活和/或处于无病状态的可能性。在治疗开始后或在初次诊断后监测存活期至少约两个月、四个月、六个月、九个月、或至少约1年、或至少约2年、或至少约3年、或至少约4年、或至少约5年、或至少约10年等。

[0128] 如本文所用,术语“同时地”在本文中用来指施用两种或更多种治疗剂,其中所述施用至少有一部分在时间上重叠。因此,同时施用包括在停止施用一种或多种药剂之后继续施用一种或多种其他药剂时的给药方案。

[0129] 如本文所用,“单一疗法”是指在治疗期过程中仅包括用于治疗癌症或肿瘤的单一治疗剂的治疗方案。使用共价TEC家族激酶抑制剂的单一疗法意指在治疗期期间在不存在另外的抗癌疗法的情况下施用共价TEC家族激酶抑制剂。

[0130] 如本文所用,“辅助疗法”是指联合首要疗法施用或在首要疗法之后施用以便增强或调节第一疗法的效果的疗法。在一些实施例中,在抗癌疗法之后施用癌症辅助疗法,以便降低癌症的疾病复发(局部复发或转移性复发)风险。在一些实施例中,将疫苗辅助疗法诸如抗癌疫苗或抗病毒疫苗疗法与疫苗联合施用,以便增强疫苗的功效。在一些实施例中,将病毒辅助疗法与一种或多种抗病毒剂联合施用,以便增强抗病毒疗法的功效。在一些实施例中,施用于个体的辅助疗法增强个体体内的Th1或细胞毒性免疫应答。

[0131] 如本文所用,“照护标准”疗法是指常规用于治疗特定疾病或紊乱的疗法。如本文所用,“照护标准”化学疗法是指常规用于治疗特定癌症的化学治疗剂。如本文所用,“照护

标准”抗病毒疗法是指常规用于治疗特定病毒感染的抗病毒剂。如本文所用,“照护标准”抗细菌疗法是指常规用于治疗特定细菌感染的抗细菌剂。

[0132] 如本文所用,“确定性外科手术(definitive surgery)”作为医学界内所用的该术语使用,通常是指结果为有治愈可能的外科手术。确定性外科手术包括(例如)导致肿瘤移除或切除的程序、外科手术或其他,包括导致所有明显可见肿瘤的移除或切除的那些。确定性外科手术包括(例如)肿瘤的完全或治愈性切除、或者完全整体切除。确定性外科手术包括在一个或多个阶段进行的程序,并包括(例如)在切除肿瘤之前施行一个或多个外科手术或其他程序的多阶段外科手术程序。确定性外科手术包括移除或切除肿瘤(包括受累器官、器官和组织的一部分,以及周围器官诸如淋巴结、器官或组织的一部分)的程序。

[0133] 如本文所用,术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物体内的通常表征为细胞生长不受调控的生理状态。包括在本定义内的有良性肿瘤和恶性癌症,以及休眠肿瘤或微小转移灶。术语癌症包括实体瘤和血液学癌症。癌症的例子包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病。此类癌症的更具体例子包括鳞状细胞癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃部癌或胃癌(包括胃肠癌)、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾肿瘤或肾癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、卵巢癌、甲状腺癌、上段或下段胆管癌、肝脏癌和各种类型的头颈癌、T细胞淋巴瘤、以及B细胞淋巴瘤,包括低度恶性/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL) NHL;中度恶性/滤泡性NHL;中度弥漫性NHL;高度恶性免疫母细胞性NHL;高度恶性淋巴母细胞性NHL;高度恶性小无核裂细胞性NHL;大包块病变NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;瓦氏巨球蛋白血症;慢性淋巴细胞白血病(CLL);急性淋巴母细胞性白血病(ALL);毛细胞白血病;慢性髓性白血病;移植后淋巴增生性障碍(PTLD),以及与癥瘕病相关联的异常血管增生,水肿(诸如与脑瘤相关联的水肿)和麦格综合征。

[0134] 如本文所用,“2型辅助性T细胞(Th2)介导的疾病”意指表征为Th2细胞因子过量产生的疾病,包括T细胞向Th2亚型分化过程中的过量产生或偏态所引起的那些疾病。此类疾病包括(例如)癌症(例如,血液学恶性肿瘤和实体瘤)、传染性疾病(例如,硕大利什曼原虫、单核细胞增多性李斯特菌、麻风分枝杆菌、白色念珠菌、刚地弓形虫、丙型肝炎病毒(HCV)、呼吸道合胞体病毒(RSV)、人免疫缺陷病毒(HIV))感染加重和变应性紊乱诸如过敏性超敏反应、哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎、春季结膜炎、湿疹、荨麻疹和食物变态反应、自身免疫疾病、炎性疾病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力、进行性系统性硬皮病、类风湿性关节炎、间质性膀胱炎、桥本氏病、巴塞多氏病、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、古德帕斯彻氏综合征、萎缩性胃炎、恶性贫血、艾迪生病、天疱疮、类天疱疮、晶状体葡萄膜炎、交感性眼炎、原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎、舍格伦综合征、多发性肌炎、皮肌炎、结节性多动脉炎、风湿热、肾小球肾炎(狼疮性肾炎、IgA肾病等)、变应性脑炎、特应性变应性疾病(例如,支气管哮喘、变应性鼻炎、变应性皮炎、变应性结膜炎、花粉症、荨麻疹、食物变态反应等)、欧门氏综合征、春季结膜炎和高嗜酸粒细胞综合征。

[0135] 如本文所用,“转移”是指癌症从其原发部位向身体内的其他位置散布。在某些实施例中,癌细胞从原发性肿瘤脱离、侵入淋巴管和血管、通过血液流动循环,随后在体内别

处的正常组织中的远处病灶内生长(转移到所述正常组织中)。在某些实施例中,转移为局部转移或远处转移。据信,转移是连续的过程,依赖于肿瘤细胞从原发性肿瘤脱离、通过血液流动行进并停止于远处部位。在新部位处,细胞建立血液供应并生长形成威胁生命的肿块。肿瘤细胞内的刺激性和抑制性分子途径两者均调控这种行为,而且远处部位中的肿瘤细胞与宿主细胞之间的相互作用也是重要的。

[0136] 如本文所用,“癌症复发”、“癌症再发”、“复发性或难治性疾病”在本文可互换使用,是指癌症在治疗后返归,包括癌症在原发器官中返归以及癌症返归到原发器官之外的远处复发。

[0137] 如本文所用,面临“癌症复发或再发的高风险”的受试者是有经历癌症复发的更大可能性的受试者。受试者的风险水平可由熟练的医师确定。

[0138] “癌症复发或再发的风险降低”意指相对于未接受治疗的患者而言(即,相对于未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗的患者而言),或相对于对照治疗方案,诸如仅用化学治疗剂(诸如特定癌症的照护标准中使用的那些)进行的治疗而言,降低经历癌症复发的可能性。在治疗开始后或在初次诊断后监测癌症复发至少约两个月、四个月、六个月、九个月、或至少约1年、或至少约2年、或至少约3年、或至少约4年、或至少约5年、或至少约10年等。

[0139] 如本文所用,“抗癌疗法”是指可用于治疗癌症的疗法。抗癌治疗剂的例子包括但不限于(例如)外科手术、化学治疗剂、生物制剂、生长抑制剂、细胞毒素剂、纳米粒子药剂、用于放射疗法的药剂、用于光动力疗法的药剂、用于热疗疗法(例如,射频消融)的药剂、抗血管生成剂、凋亡剂、抗微管蛋白剂、siRNA剂、酶/前药剂、核酸药剂、寡肽药剂以及其他治疗癌症的药剂,诸如抗HER-2抗体、抗CD20抗体、表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂)、HER1/EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼(特罗凯.RTM.)、血小板衍生生长因子抑制剂(例如,Gleevec®(甲磺酸伊马替尼))、COX-2抑制剂(例如,塞来昔布)、干扰素、细胞因子、结合于靶标ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR- β 、BlyS、APRIL、BCMA或VEGF受体、TRAIL/Apo2中的一者或多者的拮抗剂(例如,中和抗体)以及其他生物活性剂和有机化学剂,或它们的组合。

[0140] 如本文所用,“细胞毒素剂”如本文所用是指抑制或阻止细胞的功能和/或造成细胞损坏的物质。该术语旨在包括放射性同位素、化学治疗剂和毒素,诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或具有酶活性的毒素,包括其片段和/或变体。

[0141] 如本文所用,“化学治疗剂”是可用于治疗癌症的化学化合物。化学治疗剂的例子包括可用于治疗癌症的化学化合物。化学治疗剂的例子包括烷化剂,诸如利妥昔单抗、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、雷利米得、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、噻替派和CYTOXAN®环磷酰胺;烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类,诸如苄替派、卡波醌、美妥替派和乌瑞替派;乙撑亚胺类和甲基蜜胺类,包括六甲蜜胺、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基蜜胺;番荔枝内酯类(尤其是布拉它辛和布拉它辛酮);喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓抑素;海绵多聚乙酰;CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);念

珠藻素类(特别是念珠藻素1和念珠藻素8);尾海兔素;倍癌霉素(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素;水鬼蕉碱;葡枝珊瑚醇;海绵素;氮芥类,诸如苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲洛磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲类,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素,诸如烯二炔类抗生素(例如,卡奇霉素、尤其是卡奇霉素 γ I1和卡奇霉素 ω I1(参见例如Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)(《应用化学国际英文版》,第33卷,第183-186页,1994年));达内霉素(包括达内霉素A);双膦酸盐类,诸如氯屈膦酸盐;埃斯培拉霉素;以及新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团)、阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-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-吡咯烷基-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、丝裂霉素类诸如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、氮杂胞苷、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;雄激素类,诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素,诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,诸如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基酮戊酸;乙炔尿嘧啶;安吡啶;贝他布昔;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吡醌;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;美登木素生物碱,诸如美登素和安丝菌素;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吡啶;喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;洛索蒽醌;足叶草酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;PSK.RTM. 多糖复合物(美国俄勒冈州尤金的JHS天然产品公司(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.));吉非替尼;厄洛替尼;丙卡巴肼;强的松;雷佐生;利索新;西佐喃;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(尤其是T-2毒素、粘液霉素A、杆孢菌素A和蛇形菌素);乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷类,例如**TAXOL[®]**紫杉醇(美国新泽西州普林斯顿的百时美施贵宝肿瘤部(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.))、**ABRAXANE[®]**无克列莫佛、紫杉醇的白蛋白工程改造型纳米粒子制剂(美国伊利诺伊州绍姆堡的美国制药伙伴公司(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.))以及**TAXOTERE[®]**多西他赛(法国安东尼的罗纳普朗克公司(Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France));苯丁酸氮芥;**GEMZAR[®]**吉西他滨;6-巯鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,诸如顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春花碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;**NAVELBINE[®]**长春瑞滨;诺消灵;替尼泊苷;依达曲沙;柔红霉素;氨嘌呤;希罗达;伊班膦酸盐;伊立替康(Camptosar, CPT-11)(包括伊立替康与5-FU和亚叶酸的治疗方案);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);维甲酸类,诸如视黄酸;

卡培他滨;康普瑞汀;亚叶酸(LV);奥沙利铂,包括奥沙利铂治疗方案(FOLFOLX);CD22抑制剂、Bcl-2抑制剂、IRAK 1/4抑制剂、微管抑制剂、Topo II抑制剂、抗TWEAK、抗IL17双特异性抗体、CK2抑制剂、间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-Met抑制剂,诸如去甲基化酶HDM、LSDI和KDM之类的去甲基化酶抑制剂,诸如螺环哌啶衍生物之类的脂肪酸合酶抑制剂、糖皮质类固醇受体激动剂、融合蛋白抗CD 19-细胞毒素剂偶联物、抗代谢物、p70S6K抑制剂、免疫调节剂、AKT/PKB抑制剂、半胱天冬酶-3酶原活化剂PAC-1、BRAF抑制剂、乳酸脱氢酶A(LDH-A)抑制剂、CCR2抑制剂、CXCR4抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、DNA双链断裂修复抑制剂、NOR202、GA-101、TLR2抑制剂;PKC- α 、Raf、H-Ras、HDAC、Cyp3A4、IRAK、蛋白酶、AKT、Erk、JAK的抑制剂(例如,鲁索替尼、巴瑞克替尼、CYT387、来他替尼、帕克替尼、TG101348、SAR302503、托法替尼(Xeljanz)、依那西普(Enbrel)、GLPG0634、R256)、EGFR(例如,厄洛替尼(特罗凯®))和降低细胞增殖的VEGF-A以及任何上述物质的可药用盐、酸或衍生物;GA-1101;蛋白体抑制剂,诸如双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770或MLN9708;R-406;来那度胺;螺环哌啶衍生物;喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物;ACK抑制剂,诸如AVL-263(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-292(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516(百时美施贵宝公司)、BMS-509744(百时美施贵宝公司)、CGI-1746(CGI制药/吉利德科学公司)、CTA-056、GDC-0834(基因泰克公司)、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ON0-4059(小野药品工业株式会社)、ON0-WG37(小野药品工业株式会社)、PLS-123(北京大学)、RN486(罗氏公司)或HM71224(韩美药品有限公司)。

[0142] 还包括在该定义内的是起到调控或抑制对肿瘤的激素作用的作用的抗激素剂,诸如抗雌激素类和选择性雌激素受体调节剂类(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-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那司酮和FARESTON®托瑞米芬;抑制芳香酶(其调控肾上腺中的雌激素生成)的芳香酶抑制剂类,诸如4(5)-咪唑类、氨鲁米特、MEGASE®醋酸甲地孕酮、AROMASIN®依西美坦、福美坦、法曲唑、RIVISOR®伏氯唑、FEMARA®来曲唑和ARIMIDEX®阿那曲唑;和抗雄激素类,诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;以及曲沙他滨(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸类,特别是抑制异常细胞增殖所涉及的信号传导途径中基因(诸如PKC- α 、Ralf和H-Ras)的表达的那些;核酶诸如VEGF表达抑制剂(例如,ANGIOZYME®核酶)和HER2表达抑制剂;疫苗诸如基因疗法疫苗,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;以及任何上述物质的可药用盐、酸或衍生物。

[0143] 如本文所用,术语“生物制剂”是涉及衍生自蛋白质、碳水化合物、脂质或核酸的任何生物分子的通用术语,其可用于治疗疾病。生物制剂的不完全列表包括:TNF阻断剂(例如,依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、聚乙二醇化赛妥珠单抗和戈利木单抗);白介素1(IL-1)阻断剂,诸如阿那白滞素;单克隆抗体(例如,曲妥珠单抗(Herceptin)、贝伐单抗

(Avastin)、西妥昔单抗(Erbitux)、帕尼单抗(Vectibix)、伊匹单抗(Yervoy)、利妥昔单抗(Rituxan和Mabthera)、阿伦单抗(Campath)、奥法木单抗(Arzerra)、吉妥单抗奥唑米星(Mylotarg)、贝伦妥单抗-维多汀(Adcetris)、⁹⁰Y-替伊莫单抗(Zevalin)和¹³¹I-托西莫单抗(Bexxar))；T细胞共刺激阻断剂,诸如阿巴西普；白介素6(IL-6)阻断剂,诸如托珠单抗以及对抗氧化磷脂和/或氧化脂蛋白的抗体和/或其片段或衍生物。

[0144] 如本文所用,术语“生物标记物”和“标记物”可互换使用并且是涉及存在于血液、其他体液或组织中的任何生物分子的通用术语。生物标记物和标记物的不完全列表包括: ZAP70、t(14,18)、13-2微球蛋白、p53突变状态、ATM突变状态、del(17)p、del(11)q、del(6)q、CD3、CD4、CD5、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25、CD26、CD28、CD30、CD33、CD38、CD45、CD52、CD62、CD81、CD94、CD103、CD119、CD152、CD138、CD183、CD184、CD191(CCR1)、CD195、CD197(CCR7)、CD212、CD278、CCR3、CCR4、CCR8、TBX21、NKG7、XCL1(淋巴细胞趋化因子)、TXK、GZMB(颗粒酶B)、S100P、LIR9、KIR3DL2、VAV3、DLG5、MMP-9、MS4A4A、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-1、Tim-3、TRANCE、GATA-3、c-maf、CRTH2、ST2L/T1、分泌型表面或细胞质免疫球蛋白表达、V_H突变状态；趋化因子,诸如GCP-2(粒细胞趋化蛋白2)、Gro-a(生长相关癌基因a)、Gro-β(生长相关癌基因β)、Gro-γ(生长相关癌基因γ)、NAP-2(中性粒细胞激活蛋白)、ENA-78(内皮源性中性粒细胞激活趋化因子)、IP-10(干扰素诱导蛋白-10)、Mig(干扰素γ诱导的单核因子)、1-TAC(干扰素诱导T细胞α趋化因子)、SDF-1(基质细胞衍化因子-1)、PBSF(前B细胞生长刺激因子)、BCA-1(B淋巴细胞趋化因子1)、MIP-1(巨噬细胞炎性蛋白1)、RANTES(受激活调节正常T细胞表达和分泌因子)、MIP-5(巨噬细胞炎性蛋白5)、MCP-1(单核细胞趋化蛋白1)、MCP-2(单核细胞趋化蛋白2)、MCP-3(单核细胞趋化蛋白3)、MCP-4(单核细胞趋化蛋白4)、嗜酸粒细胞趋化因子、TARC(胸腺激活调节趋化因子)、MIP-1a(巨噬细胞炎性蛋白1a)、MIP-1β(巨噬细胞炎性蛋白1β)、Exodus-1、ELC(Eb11配体趋化因子)；细胞因子,诸如淋巴因子、单核因子、传统多肽激素、生长激素(例如,人生长激素、N-甲硫氨酰人生长激素、牛生长激素)；甲状旁腺激素；甲状腺素；胰岛素；胰岛素原；松弛素；松弛素原；糖蛋白激素类(例如,促卵泡激素(FSH)、促甲状腺激素(TSH)和促黄体激素(LH))；表皮生长因子；肝细胞生长因子；纤维母细胞生长因子；催乳素；胎盘催乳素；肿瘤坏死因子-α和-β；苗勒抑制物质；小鼠促性腺激素关联肽；抑制素；激活素；血管内皮生长因子；整合素；血小板生成素(TPO)；神经生长因子类,诸如NGF-α；血小板生长因子；转化生长因子类(TGF)(例如,TGF-α和TGF-β)；胰岛素样生长因子-I和-II；红细胞生成素(EPO)；骨诱导因子类；干扰素类(例如,干扰素-α、-β和-γ)；集落刺激因子类(CSF)(例如,巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF))；白介素类(IL)(例如,IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-32、IL-33、IL-35和IL-36)；肿瘤坏死因子(例如,TNF-α和TNF-β)和其他多肽因子,包括LIF和kit配体(KL)。如本文所用,术语“生物标记物”和“标记物”包括来自天然来源或来自重组细胞培养物的蛋白质以及天然序列生物标记物/标记物的生物活性等同物。

[0145] 如本文所用,术语“放射疗法”包括但不限于从外部施加源诸如光束递送或通过植入小放射源而递送的x射线或γ射线。放射性核素(取决于放射性核素的量和应用)可用于

诊断和/或治疗。它们包括但不限于(例如)包含32磷、60钴、90钇、“钨”、103钷、I06钷、111铟、I17铟、I25碘、I31碘、137铯、153钐、186镱、I88镱、192铱、198金、211砒、212铋或213铋的化合物或分子。

[0146] 如本文所用,术语“光增敏剂”包括但不限于吡啶菁绿、甲苯胺蓝、氨基酮戊酸、得克萨吡啶、苯并吡啶类、吩噻嗪类、酞菁类、吡啶类诸如吡啶钠、二氢吡啶诸如四(间羟基苯基)二氢吡啶或锡(IV)二氢吡啶e6、红紫素诸如本紫红素乙酯锡、红紫素酞亚胺、细菌吡啶、脱镁叶绿酸、焦脱镁叶绿酸或阳离子染料。

[0147] 如本文所用,术语“病原性感染”是因病毒或细菌所致的感染的通用术语。传染性病毒的例子包括:逆转录病毒科(例如,人免疫缺陷病毒,诸如HIV-1(也称为HTLV-III、LAV或HTLV-III/LAV或HIV-III;和其他分离株,诸如HIV-LP;小RNA病毒科(例如,脊髓灰质炎病毒、甲型肝炎病毒;肠道病毒、人柯萨奇病毒、鼻病毒、埃可病毒);杯状病毒科(例如,引起胃肠炎的株系);披膜病毒科(例如,马脑脊髓炎病毒、风疹病毒);黄病毒科(例如,登革病毒、脑炎病毒、黄热病毒);冠状病毒科(例如,冠状病毒);弹状病毒科(例如,水疱性口炎病毒、狂犬病病毒);丝状病毒科(例如,埃博拉病毒);副粘病毒科(例如,副流感病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞体病毒);正粘病毒科(例如,流感病毒);布尼亚病毒科(例如,汉坦病毒、布尼亚病毒、白蛉病毒和内罗病毒);沙粒病毒科(出血热病毒);呼肠孤病毒科(例如,呼肠孤病毒、环状病毒和轮状病毒);双RNA病毒科;肝DNA病毒科(乙型肝炎病毒);细小病毒科(细小病毒);乳多空病毒科(乳头状瘤病毒、多瘤病毒);腺病毒科(大多数腺病毒);疱疹病毒科(单纯性疱疹病毒(HSV)1和2、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒(CMV)、疱疹病毒);痘病毒科(天花病毒、痘苗病毒、痘病毒);和虹彩病毒科(例如,非洲猪瘟病毒);以及未分类病毒(例如,海绵状脑病的病原体、丁型肝炎的病原体(被认为是乙型肝炎病毒的缺陷型卫星体)、非甲非乙型肝炎的病原体(1类=内部传递的;2类=非肠道传递的(即,丙型肝炎);诺沃克及相关病毒,以及星形病毒)。

[0148] 传染性细菌的例子包括:幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、伯氏疏螺旋菌(*Borrelia burgdorferi*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、分枝杆菌属(*Mycobacteria*)物种(例如,结核分枝杆菌(*M.tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*M.avium*)、细胞内分枝杆菌(*M.intracellulare*)、堪萨斯分枝杆菌(*M.kansasii*)、戈氏分枝杆菌(*M.gordoniae*))、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏菌(*Neisseria meningitidis*)、单核细胞增多性李斯特菌、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*) (A群链球菌)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*) (B群链球菌)、链球菌(草绿色群)、粪链球菌(*Streptococcus faecalis*)、牛链球菌(*Streptococcus bovis*)、链球菌(厌氧物种)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、致病性弯曲菌属(*Campylobacter*)物种、肠球菌属(*Enterococcus*)物种、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)、白喉杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、棒状杆菌属(*Corynebacterium*)物种、红斑丹毒丝菌(*Erysipelothrix rhusiopathiae*)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、多杀巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)物种、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、念珠状链杆菌

(*Streptobacillus moniliformis*)、梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*)、雅司螺旋体(*Treponema pertenue*)、钩端螺旋体(*Leptospira*),以及衣氏放线菌(*Actinomyces israelii*)。

[0149] 传染性真菌的例子包括:新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、白色念珠菌。其他传染性生物体(即,原生生物)包括:恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)和刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)。

[0150] 如本文所用,术语“抗体”以最广的意义使用,涵盖完全组装抗体、结合抗原的抗体片段(例如,Fab、F(ab')₂、Fv、单链抗体、双价抗体、抗体嵌合体、杂合抗体、双特异性抗体、人源化抗体等)以及包含前述抗体的重组肽。

[0151] 如本文所用,术语“单克隆抗体”和“mAb”如本文所用是指从抗体的基本上同质群体获得的抗体,即,构成该群体的独立抗体是相同的,不同的是可能存在少量天然存在的突变。

[0152] “天然抗体”和“天然免疫球蛋白”通常是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,其由两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链构成。每条轻链通过一个共价二硫键连接到重链,而二硫键的数量在不同免疫球蛋白同种型的重链间有所不同。每条重链和每条轻链还具有规则间隔开的链内二硫桥。每条重链在一端具有可变结构域(V_H),后跟多个恒定结构域。每条轻链在一端具有可变结构域(V_L)并在其另一端具有恒定结构域;轻链的恒定结构域与重链的第一恒定结构域对齐,并且轻链的可变结构域与重链的可变结构域对齐。据信,特定的氨基酸残基会形成轻链可变结构域与重链可变结构域之间的界面。

[0153] 如本文所用,术语“可变”是指这样的事实:可变结构域的某些部分在各抗体间存在着广泛的序列差异。可变区赋予抗原结合特异性。然而,可变性并不均匀分布于抗体的整个可变结构域中。其在轻链可变结构域和重链可变结构域中的称为互补决定区(CDR)或高变区的三个区段内比较集中。可变结构域的更高保守部分称为框架(FR)区。天然重链和轻链的可变结构域各自包含四个FR区,它们主要采取β-片层构型,通过三个CDR连接,从而形成环连接片层结构,并且在一些情况下形成β-片层结构的一部分。每条链中的CDR被FR区聚集在一起,紧密相邻,并与另一条链的CDR一起形成抗体的抗原结合位点(参见Kabat et al. (1991) NIH PubL.No.91-3242, Vol. I, pages 647-669 (Kabat等人,1991年,NIH出版编号91-3242,第I卷,第647-669页))。恒定结构域不直接参与抗体对抗原的结合,但显示具有各种效应功能,诸如Fc受体(FcR)结合、抗体在抗体依赖性细胞毒性中的参与、补体依赖性细胞毒性的引发以及肥大细胞脱颗粒。

[0154] 如本文所用,术语“高变区”在本文中使用时是指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。高变区包含来自“互补决定区”或“CDR”的氨基酸残基(即,轻链可变结构域中的残基24-34(L1)、50-56(L2)和89-97(L3),以及重链可变结构域中的残基31-35(H1)、50-65(H2)和95-102(H3);Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (Kabat等人,1991年,《免疫学上重要蛋白质的序列》,第5版,公共卫生署,国立卫生研究院,美国马里兰州贝塞斯达))和/或来自“高变环”的那些残基(即,轻链可变结构域中的残基26-32(L1)、

50-52 (L2) 和91-96 (L3), 以及重链可变结构域中的(H1)、53-55 (H2) 和96-101 (13); Clothia and Lesk, (1987) J. Mol. Biol., 196:901-917 (Clothia和Lesk, 1987年,《分子生物学杂志》, 第196卷, 第901-917页))。“框架”或“FR”残基在本文中被认为是除高变区残基之外的那些可变结构域残基。

[0155] “抗体片段”包括完整抗体的一部分。在一些实施例中, 完整抗体的该部分是完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的例子包括Fab、Fab₂和Fv片段; 双价抗体; 线性抗体 (Zapata et al. (1995) Protein Eng. 10:1057-1062 (Zapata等人, 1995年,《蛋白质工程》, 第10卷, 第1057-1062页)); 单链抗体分子; 以及由抗体片段形成的多特异性抗体。抗体经木瓜蛋白酶消化产生两个称为“Fab”片段的相同抗原结合片段(每者均具有单个抗原结合位点), 以及残余“Fc”片段(其名称反映了其易于结晶的能力)。胃蛋白酶处理产生了F(ab')₂片段, 该片段具有两个抗原结合位点并仍然能够与抗原交联。

[0156] “Fv”为含有完整抗原识别和结合位点的最小抗体片段。该区域由紧密非共价缔合的一个重链可变结构域与一个轻链可变结构域的二聚体组成。正是在这种构型中, 每个可变结构域的三个CDR相互作用以限定V_H-V_L二聚体表面上的抗原结合位点。共同地, 六个CDR为抗体赋予抗原结合特异性。然而, 即便是单个可变结构域(或只包含三个对抗原特异的CDR的一半Fv)也具有识别和结合抗原的能力, 但亲和力低于整个结合位点。

[0157] Fab片段还包含轻链的恒定结构域以及重链的第一恒定结构域(CH1)。Fab片段与Fab'片段的差异在于在重链CH1结构域的羧基末端添加了数个残基, 包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH在本文中表示其中恒定结构域的半胱氨酸残基携带游离巯基的Fab'。Fab'片段通过还原F(ab')₂片段的重链二硫桥而产生。抗体片段的其他化学偶联物也是已知的。

[0158] 基于其恒定结构域的氨基酸序列, 将来自任何脊椎动物物种的抗体(免疫球蛋白)的“轻链”分配给两种明显不同类型(称为κ(X)和λ(X))之一。

[0159] 根据其重链的恒定结构域的氨基酸序列, 将免疫球蛋白分配给不同类别。人免疫球蛋白有五大类: IgA、IgD、IgE、IgG和IgM, 这些免疫球蛋白中的若干种被进一步划分为亚类(同种型), 例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为α、δ、ε、γ和μ。不同类免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的。不同同种型具有不同效应功能。例如, 人IgG1和IgG3同种型具有ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)活性。

[0160] 如本文所用, 术语“病毒载量”是指生物流体(诸如血液或血浆)中的病毒颗粒或其毒性片段的量。“病毒载量”涵盖传染性、复制性和非感染性的所有病毒颗粒及其片段。因此, 病毒载量表示在生物流体中循环的病毒颗粒和/或其片段的总数。病毒载量因此可以是多种病毒存在性的指标中任何一种的量度, 所述指标诸如为每单位血液或血浆的病毒拷贝数、或者每单位血液或血浆的病毒蛋白或其片段的单位。病毒载量可通过本领域技术人员已知的技术例如聚合酶链反应(PCR)测试和空斑形成单位测试来确定。例如, 病毒载量值可通过在治疗开始时以及在治疗之前、期间或之后的每个病毒测量时间点测量病毒核酸的数量来确定。治疗过程期间病毒载量的减少可通过比较在不同病毒测量时间点获得的病毒载量值来确定。患者病毒载量减少的速率可通过将病毒载量值的减少对时间作图来确定。

[0161] 如本文所用, 术语“受试者”、“个体”和“患者”可互换使用。这些术语均不应解释为

需要医学专业人士(例如,医生、护士、医师助理、护理员、安宁工人)的监督。如本文所用,受试者可以是任何动物,包括哺乳动物(例如,人或非人动物)和非哺乳动物。在本文提供的方法和组合物的一个实施例中,哺乳动物是人。

[0162] 依鲁替尼及免疫应答的调节

[0163] 在慢性淋巴细胞白血病(CLL)中,越来越多的证据指出异常肿瘤相关Th2偏态驱动白血病细胞免疫逃避、促进支持性龛样微环境形成,并在功能上削弱先天性和适应性免疫。最终结果是感染高发,这是CLL死亡的主要原因。这同一Th2偏态被许多其他类型的癌症诱导。Th2 CD4 T细胞的活化非常依赖于IL-2诱导T细胞激酶(ITK),而Th1 CD4和CD8 T细胞具有补偿性静息淋巴细胞激酶(RLK),该RLK即便在不存在ITK的情况下也能进行T细胞受体活化。在一些实施例中,临床上可行的ITK抑制剂将适用于与CLL和其他类型的癌症相关联的靶向免疫抑制。

[0164] 依鲁替尼是一种已证实的不可逆阻断下游B细胞受体活化的布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,其在I/II期临床试验中显示出临床活动性,引起了CLL的持久缓解。相似地,联合依鲁替尼的疗法已进入到III期临床试验。最近,研究已将经依鲁替尼治疗的CLL患者体内的此前未表征的Th1细胞因子开关公诸于众,该Th1细胞因子开关并非B淋巴细胞所致。如本文所述,使用白血病的EμTCL1小鼠模型来确认该依鲁替尼诱导的Th1 T细胞偏斜。此类细胞因子模式改变类似于这样的小鼠研究,其中ITK的基因消融颠覆了Th2免疫,从而加强了基于Th1的适应性免疫。BTK与ITK之间的显著同源性,与采用依鲁替尼进行的计算机对接研究和体外激酶抑制谱相结合,表明依鲁替尼是临床上可行的不可逆ITK抑制剂。

[0165] 本文所述的细胞探针测定法证实了ITK的活性位点被药理学相关剂量的依鲁替尼共价阻断。T细胞信号传导的综合分子分析在Jurkat细胞系中证实了这一点。还证实了原代Th1和Th2 CD4 T细胞和体外极化的Th1和Th2 CD4 T细胞中的分子和功能结果。此外,已发现依鲁替尼的ITK-Cys442共价结合残基的突变减轻了分子抑制。还表明,RLK的Th1和CD8 T细胞限制性表达提供了T细胞活化的补偿平台,从而为细胞毒性Th1偏移免疫的选择性发展提供了分子解释。使用直接源自CLL患者的T细胞进一步证实了该效应。

[0166] 为了说明依鲁替尼诱导的ITK抑制在CLL背景中具有直接临床相关性,利用了新型李斯特菌病/白血病小鼠模型。在该模型中,显示了功能免疫的完全恢复,且所有经依鲁替尼处理过的小鼠均在潜在致命的单核细胞增多性李斯特菌感染中存活下来。在某些实施例中,依鲁替尼的不可逆ITK抑制效应适合用作癌症疗法以及针对多种其他自身免疫疾病、炎症疾病和病毒疾病(包括丙型肝炎病毒感染、甲型流感和人免疫缺陷病毒(HIV)感染)的治疗的辅助疗法。

[0167] 抗癌辅助疗法

[0168] 本文在某些实施例中描述了用于癌症的辅助疗法的方法,所述方法包括向患有癌症的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制TEC家族激酶的一个或多个成员(例如,ITK、BTK、TEC、RLK和BMX)的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于ITK的第442位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于BTK的第481位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-263、AVL-291、AVL-292、ONO-WG-37、

BMS-488516、BMS-509744、CGI-1746、CTA-056、GDC-0834、HY-11066 (另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059、ONO-WG37、PLS-123、RN486、HM71224或它们的组合。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。用于本文所提供的任何方法的另外的共价TEC家族激酶抑制剂可见于(例如)美国专利No.7,547,689、No.7,960,396和美国专利公布No.US 2009-0197853 A1和No.US 2012-0065201 A1,所有这些专利均全文以引用的方式并入。

[0169] 在一些实施例中,癌症的辅助疗法的方法包括向患有癌症的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以便通过调节免疫应答来治疗癌症。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,共价TEC家族激酶抑制剂增强了针对癌症的Th1免疫应答。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,共价TEC家族激酶抑制剂减弱了针对癌症的Th2免疫应答。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,共价TEC家族激酶抑制剂改变了针对癌症的Th1-Th2免疫应答比率。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,共价TEC家族激酶抑制剂可增大针对癌症的Th1-Th2免疫应答比率。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,共价TEC家族激酶抑制剂使Th1细胞群体增加约1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,共价TEC家族激酶抑制剂使Th2细胞群体减少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂提高了一种或多种Th1相关标记物的表达。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,共价TEC家族激酶抑制剂使一种或多种Th1相关标记物的表达提高约1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中,所述一种或多种Th1相关标记物包括CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、颗粒酶B、IFN- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF- α 、TRANCE、sCD40L或它们的任何组合。在一些实施例中,所述一种或多种Th1相关标记物包括IFN- γ 、IL-2、IL-12或它们的任何组合。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂可降低Th2相关标记物的表达。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,共价TEC家族激酶抑制剂使Th2相关标记物的表达降低约1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中,所述一种或多种Th2相关标记物包括CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1、Tim-1或它们的任何组合。在一些实施例中,所述一种或多种Th1相关标记物包括IL-4、IL-10、IL-13或它们的任何组合。

[0170] 在某些实施例中,从取自受试者的固体或流体样品分析Th1和Th2相关标记物。在一些实施例中,固体样品包括外周血单核细胞(PBMC)。在一些实施例中,流体样品包括血液、尿液或脊髓液。

[0171] 本文在某些实施例中描述了癌症的辅助疗法的方法,所述方法包括向患有癌症的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以预防复发性或难治性疾病、降低复发性或难治性疾病的风险、或延迟复发性或难治性疾病的发生。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,复发性或难治性疾病的风险降低约10%、20%、30%、40%、

50%、60%、70%、80%、90%或更多。

[0172] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以便延长受试者的无病生存期(DFS)。在一些实施例中,在开始共价TEC家族激酶抑制剂施用之后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25年或更迟评估DFS。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,DFS延长约5年、10年、15年、20年、25年或更长。在一些实施例中,受试者在共价TEC家族激酶抑制剂的最后一次施用之后约6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、15年、20年、25年或更长时间处于无病状态。

[0173] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以便延长受试者的总生存期(OS)。在一些实施例中,在开始共价TEC家族激酶抑制剂施用之后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25年或更迟评估OS。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,OS延长约5年、10年、15年、20年、25年或更长。在一些实施例中,受试者在共价TEC家族激酶抑制剂的最后一次施用之后约6个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、15年、20年、25年或更长时间处于无病状态。

[0174] 在一些实施例中,辅助疗法的方法包括向表征为用第一抗癌疗法治疗癌症后无病或有微小残留病(MRD)的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以预防复发性或难治性疾病、降低复发性或难治性疾病的风险、或延迟复发性或难治性疾病的发生,其中第一抗癌疗法不是共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,与未用共价TEC家族激酶抑制剂治疗相比,复发性或难治性疾病的风险降低约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施例中,抗癌疗法选自施用化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植或外科手术。在一些实施例中,在用第一抗癌疗法治疗癌症之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的癌症。在一些实施例中,在用第一抗癌疗法治疗癌症之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的原发性或转移性肿瘤。在一些实施例中,在用第一抗癌疗法治疗癌症之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者的流体样品中不具有可检测的循环肿瘤细胞。在一些实施例中,流体样品是血液、脊髓液或尿液样品。

[0175] 在一些实施例中,辅助疗法的方法包括向患有肿瘤的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以阻止或延迟肿瘤的进展,其中在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前对受试者施用第一抗癌疗法,其中第一抗癌疗法不包括共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,辅助疗法的方法包括向患有肿瘤的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以促进肿瘤的进一步消退,其中在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前对受试者施用第一抗癌疗法,其中第一抗癌疗法不包括共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,辅助疗法的方法包括为患有肿瘤的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以消除肿瘤,其中在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前对受试者施用第一抗癌疗法,其中第一抗癌疗法不包括共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,第一抗癌疗法选自施用化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、骨髓移植或外科手术。在一些实施例中,在开始施用共价TEC家族激酶抑制剂之前用抗癌疗法治疗之后,受试者不具有可检测的循环肿瘤细胞。在一些实施例中,在开始施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者在用抗癌疗法治疗之后相比于用抗癌疗法治疗之前具有量减少的可检测循环肿瘤细胞。在一些实施例中,在用第一抗癌疗法治疗癌症之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的癌症。在一些实施例中,在用

第一抗癌疗法治疗癌症之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的原发性或转移性肿瘤。

[0176] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂在移除肿瘤的外科手术之后施用。在一些实施例中,移除肿瘤的外科手术是确定性外科手术。在一些实施例中,受试者在外科手术后不具有可检测的肿瘤。在一些实施例中,移除肿瘤的外科手术是肿瘤的部分移除。在一些实施例中,尚未向受试者施用治疗癌症的化学疗法。在一些实施例中,已向受试者施用治疗癌症的化学治疗剂或生物制剂。在一些实施例中,肿瘤是肉瘤、癌、淋巴瘤或黑素瘤。在一些实施例中,淋巴瘤是肿大淋巴结或结外淋巴瘤。在一些实施例中,在外科手术之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的癌症。在一些实施例中,在外科手术之后且在施用共价TEC家族激酶抑制剂之前,受试者不具有可检测的原发性或转移性肿瘤。在一些实施例中,受试者在外科手术后不具有可检测的循环肿瘤细胞。在一些实施例中,受试者在外科手术后在流体样品中具有可检测的循环肿瘤细胞。在一些实施例中,流体样品是血液、脊髓液或尿液样品。

[0177] 在一些实施例中,与不存在共价TEC家族激酶抑制剂相比,向个体施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低原发性肿瘤转移的风险。在一些实施例中,与不存在共价TEC家族激酶抑制剂相比,向个体施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低继发肿瘤的风险。

[0178] 在一些实施例中,受试者患有膀胱癌、脑癌、乳腺癌、膀胱癌、骨癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、上段或下段胆管癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、甲状腺癌或子宫癌。在一些实施例中,受试者患有转移癌。在一些实施例中,受试者患有这样的癌症:急性淋巴母细胞性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、急性髓性白血病、急性早幼粒细胞白血病、腺癌、腺瘤、肾上腺癌、肾上腺皮质癌、AIDS相关癌、AIDS相关淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤、脑干胶质瘤、脑癌、癌、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、视觉通路或下丘脑胶质瘤、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、癌、中枢神经系统淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性骨髓增生性疾病、结肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、促纤维增生性小圆细胞肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、表皮样癌、食道癌、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌/眼内黑素瘤、眼癌/视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胆结石肿瘤、胃部癌/胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、巨细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、胶质瘤、毛细胞肿瘤、头颈癌、心脏癌、肝细胞癌/肝癌、霍奇金淋巴瘤、增生、增生性角膜神经瘤、原位癌、下咽癌、肠道神经节瘤、胰岛细胞肿瘤、卡波济氏肉瘤、肾脏癌/肾细胞癌、喉癌、平滑肌瘤、唇癌和口腔癌、脂肪肉瘤、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、恶性类癌、骨的恶性纤维组织细胞瘤、恶性高钙血症、恶性黑素瘤、马方样体型肿瘤、髓样癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、转移性皮肤癌、颈部转移性鳞状癌、口腔癌、粘膜神经瘤、多发性骨髓瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓瘤、骨髓增生性疾病、鼻腔癌和鼻窦癌、鼻咽癌、颈癌、神经组织癌、神经母细胞瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、鼻咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体星形细胞瘤、松果体生殖细胞瘤、松果体母细胞瘤、垂体腺瘤、胸膜肺母细胞瘤、真性红细胞增多症、原发性脑瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞肿瘤、网状细胞肉瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、精原细

胞瘤、塞扎里综合征、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、颈部鳞状细胞癌、胃癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤、甲状腺癌、局部皮肤病变、滋养细胞肿瘤、尿道癌、子宫癌/子宫内膜癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦氏巨球蛋白血症或威尔姆氏肿瘤。

[0179] 在一些实施例中,受试者患有实体瘤。在一些实施例中,受试者患有肉瘤、癌、神经纤维瘤或淋巴瘤。在一些实施例中,受试者患有结肠癌。在一些实施例中,受试者患有肺癌。在一些实施例中,受试者患有卵巢癌。在一些实施例中,受试者患有胰腺癌。在一些实施例中,受试者患有前列腺癌。在一些实施例中,受试者患有上段或下段胆管癌。在一些实施例中,受试者患有乳腺癌。在一些实施例中,受试者患有HER2阳性乳腺癌。在一些实施例中,受试者患有HER2阴性乳腺癌。

[0180] 在一些实施例中,癌症是血液学癌症。在一些实施例中,癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施例中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。在一些实施例中,癌症是霍奇金淋巴瘤。在一些实施例中,癌症是B细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,B细胞恶性肿瘤是慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、活化的B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、生发中心弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB DLBCL)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、伯基特氏淋巴瘤、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、B细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿。在一些实施例中,癌症是T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,T细胞恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤、或治疗相关T细胞淋巴瘤。在一些实施例中,受试者患有多发性骨髓瘤。在一些实施例中,癌症的消退停止。

[0181] 在一些实施例中,受试者患有复发性或难治性癌症。在一些实施例中,复发性或难治性癌症是膀胱癌。在一些实施例中,复发性或难治性癌症是结肠癌。在一些实施例中,复发性或难治性癌症是肺癌。在一些实施例中,复发性或难治性癌症是卵巢癌。在一些实施例中,复发性或难治性癌症是胰腺癌。在一些实施例中,复发性或难治性癌症是前列腺癌。在一些实施例中,复发性或难治性癌症是上段或下段胆管癌。在一些实施例中,复发性或难治性癌症是乳腺癌。

[0182] 在一些实施例中,受试者患有复发性或难治性血液学癌症。在一些实施例中,复发性或难治性血液学癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些实施例中,复发性或难治性血液学癌症是非霍奇金淋巴瘤。在一些实施例中,复发性或难治性血液学癌症是霍奇金淋巴瘤。在一些实施例中,复发性或难治性血液学癌症是B细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,B细胞恶性肿瘤是慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、活化的B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、生发中心弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB DLBCL)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、伯基特氏淋巴瘤、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、B细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细

胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿。在一些实施例中,复发性或难治性血液学癌症是T细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,T细胞恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤、或治疗相关T细胞淋巴瘤。在一些实施例中,受试者患有复发性或难治性多发性骨髓瘤。在一些实施例中,复发性或难治性癌症的消退停止。

[0183] 在一些实施例中,受试者表现出血液学癌症的一种或多种症状。在一些实施例中,受试者表现出B细胞恶性肿瘤的一种或多种症状。在一些实施例中,受试者表现出T细胞恶性肿瘤的一种或多种症状。在一些实施例中,受试者表现出白血病、淋巴瘤或骨髓瘤的一种或多种症状。在一些实施例中,受试者表现出一种或多种症状,诸如但不限于B细胞功能异常、B细胞尺寸或形状异常、B细胞计数异常、疲劳、发烧、夜间盗汗、反复感染、淋巴结肿大、皮肤苍白、贫血、容易出血或瘀伤、食欲不振、体重减轻、骨或关节疼痛、头痛和瘀点。

[0184] 在一些实施例中,受试者具有癌症复发的高风险。在一些实施例中,受试者是哺乳动物,诸如但不限于人、非人灵长类、小鼠、大鼠、兔、山羊、狗、猫或牛。在一些实施例中,哺乳动物是人。在一些实施例中,基于生物标记物的表达或存在与否来确定是否存在癌症复发的高风险。在一些实施例中,生物标记物包括PMSB1 P11A G/C杂合体、CD68、细胞因子信号传导抑制因子1(SOCS1)、LIM域特有蛋白2(LM02)、CD137或它们的组合。

[0185] 在一些实施例中,高风险癌症包括膀胱癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、上段或下段胆管癌和乳腺癌。在一些实施例中,基于生物标记物的表达或存在与否来确定是否存在膀胱癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和上段或下段胆管癌复发的高风险。在一些实施例中,膀胱癌的生物标记物包括BTA Stat、BTA Track、NMP 22、膀胱Chek、immunocyt、UroVysion、细胞角蛋白8、18和19、端粒酶TRAP、hTert和hTR、BLCA-4、生存素、透明质酸/透明质酸酶、DD23单克隆抗体、纤连蛋白和HCG。在一些实施例中,结肠癌的生物标记物包括CEA、CA 19-9、CYFRA 21-1、铁蛋白、骨桥蛋白、p53、seprase和EGFR。在一些实施例中,肺癌的生物标记物包括ERCC-1、NSE、ProGRP、SCC、 β -微管蛋白、RRM1、EGFR、VEGF、CYFRA-21-1、CEA、CRP、LDH、CA125、CgA、NCAM和TPA。在一些实施例中,卵巢癌的生物标记物包括CA125、Her-2/neu、Akt-2、抑制素、HLA-G、TATI、CASA、TPA、CEA、LPA、PAI-1、IL-6、激肽释放酶5、6、7、8、9、10、11、13、14、15、hCG β cf、前列腺蛋白、骨桥蛋白、HE4、丝裂原活化蛋白激酶、IGFBP-2、RSF-1和NAC-1。在一些实施例中,胰腺癌的生物标记物包括CA19-9、CEA、TIMP-1、CA50、CA242、MUC1、MUC5AC、紧密连接蛋白18和膜联蛋白A8。在一些实施例中,前列腺癌的生物标记物包括PSA、人激肽释放酶2、IGF-1、IGFBP-3、PCA3、AMACR、GSTP α 、CDKN1B、Ki-67、PTEN和PSCA。在一些实施例中,上段或下段胆管癌的生物标记物包括CA125、CA19-9、CEA、CgA、MUC1、MUC5AC、PML、p53、DPC4、Ki67、基质金属蛋白酶、 α -胎蛋白、N-钙粘蛋白、VEGF-C、紧密连接蛋白、血小板反应素-1、细胞角蛋白和CYFRA 21-1。在一些实施例中,乳腺癌的生物标记物包括HER-1、HER-2、HER-3、HER-4;EGFR和HER-2/neu。

[0186] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制TEC家族激酶的一个或多个成员(例如,ITK、BTK、TEC、RLK和BMX)的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑

制ITK的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于ITK的第442位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于BTK的第481位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-263、AVL-291、AVL-292、ONO-WG-37、BMS-488516、BMS-509744、CGI-1746、CTA-056、GDC-0834、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059、ONO-WG37、PLS-123、RN486、HM71224或它们的组合。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。用于本文所提供的任何方法的另外的共价TEC家族激酶抑制剂可见于(例如)美国专利No.7,547,689、No.7,960,396和美国专利公布No.US 2009-0197853 A1和No.US 2012-0065201 A1,所有这些专利均全文以引用的方式并入。

[0187] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于膀胱癌的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗膀胱癌的疗法联合施用。用于治疗膀胱癌的示例性疗法包括但不限于盐酸多柔比星(阿霉素PFS/RDF)、顺铂、丝裂霉素、氟尿嘧啶、吉西他滨、甲氨蝶呤、长春花碱、卡铂、紫杉醇、多西他赛、噻替派(Thioplex, Tepadina)、免疫治疗剂(例如,卡介苗、干扰素 α -2b)和放射治疗剂。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与盐酸多柔比星(阿霉素PFS/RDF)、顺铂、丝裂霉素、氟尿嘧啶、吉西他滨、甲氨蝶呤、长春花碱、卡铂、紫杉醇、多西他赛、噻替派(Thioplex, Tepadina)、免疫治疗剂(例如,卡介苗、干扰素 α -2b)和放射治疗剂联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与盐酸多柔比星(阿霉素PFS/RDF)、顺铂、丝裂霉素、氟尿嘧啶、吉西他滨、甲氨蝶呤、长春花碱、卡铂、紫杉醇、多西他赛、噻替派(Thioplex, Tepadina)、免疫治疗剂(例如,卡介苗、干扰素 α -2b)和放射治疗剂联合施用以用于治疗膀胱癌。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗膀胱癌的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0188] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于结肠癌的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗结肠癌的疗法联合施用。用于治疗结肠癌的示例性疗法包括但不限于氟尿嘧啶(Adrucil)、贝伐单抗(Avastin)、盐酸伊立替康(Camptosar)、卡培他滨、西妥昔单抗、Efudex、奥沙利铂(Eloxatin)、爱必妥、Fluoroplex、亚叶酸钙(Wellcovorin)、帕尼单抗(Vectibix)、瑞戈非尼(Stivarga)、注射用阿柏西普、CAPOX、FOLFIRI、FOLFOX和XELOX。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与氟尿嘧啶(Adrucil)、贝伐单抗(Avastin)、盐酸伊立替康(Camptosar)、卡培他滨、西妥昔单抗、Efudex、奥沙利铂(Eloxatin)、爱必妥、Fluoroplex、亚叶酸钙(Wellcovorin)、帕尼单抗(Vectibix)、瑞戈非尼(Stivarga)、注射用阿柏西普、CAPOX、FOLFIRI、FOLFOX和XELOX联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与氟尿嘧啶(Adrucil)、贝伐单抗(Avastin)、盐酸伊立替康(Camptosar)、卡培他滨、西妥昔单抗、Efudex、奥沙利铂(Eloxatin)、爱必妥、Fluoroplex、亚叶酸钙(Wellcovorin)、帕尼单抗(Vectibix)、瑞戈非尼(Stivarga)、注射用阿柏西普、CAPOX、FOLFIRI、FOLFOX和XELOX联合施用以用于治疗结肠癌。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗结肠癌的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0189] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于肺癌的辅助疗法。在一些实

施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗肺癌的疗法联合施用。用于治疗肺癌的示例性疗法包括但不限于阿霉素IV、Rheumatrex、氮芥、甲氨蝶呤(Abitrexate)、Abraxane、马来酸阿法替尼(Gilotrif)、培美曲塞二钠(Alimta)、贝伐单抗、卡铂、顺铂、克唑替尼、盐酸厄洛替尼、凡毕复(磷酸依托泊苷)、黄菲林、黄菲林PFS、吉非替尼(Iressa)、盐酸吉西他滨(Gemzar)、盐酸拓扑替康(Hycamtin)、甲氨蝶呤LPF、Mexate、Mexate-AQ、紫杉醇、Paraplat、伯尔定、Platinol、Platinol-AQ、特罗凯、他克唑、Xalkori、Toposar、凡毕士(VePesid)和MPDL3280A。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与阿霉素IV、Rheumatrex、氮芥、甲氨蝶呤(Abitrexate)、Abraxane、马来酸阿法替尼(Gilotrif)、培美曲塞二钠(Alimta)、贝伐单抗、卡铂、顺铂、克唑替尼、盐酸厄洛替尼、凡毕复(磷酸依托泊苷)、黄菲林、黄菲林PFS、吉非替尼(Iressa)、盐酸吉西他滨(Gemzar)、盐酸拓扑替康(Hycamtin)、甲氨蝶呤LPF、Mexate、Mexate-AQ、紫杉醇、Paraplat、伯尔定、Platinol、Platinol-AQ、特罗凯、他克唑、Xalkori、Toposar、凡毕士和MPDL3280A联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与阿霉素IV、Rheumatrex、氮芥、甲氨蝶呤(Abitrexate)、Abraxane、马来酸阿法替尼(Gilotrif)、培美曲塞二钠(Alimta)、贝伐单抗、卡铂、顺铂、克唑替尼、盐酸厄洛替尼、凡毕复(磷酸依托泊苷)、黄菲林、黄菲林PFS、吉非替尼(Iressa)、盐酸吉西他滨(Gemzar)、盐酸拓扑替康(Hycamtin)、甲氨蝶呤LPF、Mexate、Mexate-AQ、紫杉醇、Paraplat、伯尔定、Platinol、Platinol-AQ、特罗凯、他克唑、Xalkori、Toposar、凡毕士和MPDL3280A联合施用以用于治疗肺癌。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗肺癌的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0190] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于卵巢癌的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗卵巢癌的疗法联合施用。用于治疗卵巢癌的示例性疗法包括但不限于盐酸多柔比星(阿霉素PFS/RDF)、卡铂、环磷酰胺(Clafen)、顺铂、癌得星、Dox-SL、DOXIL、盐酸多柔比星脂质体(Evacet)、盐酸吉西他滨(Gemzar)、盐酸拓扑替康(Hycamtin)、Neosar、紫杉醇、Paraplat、伯尔定、Platinol、Platinol-AQ、他克唑和BEP。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与盐酸多柔比星(阿霉素PFS/RDF)、卡铂、环磷酰胺(Clafen)、顺铂、癌得星、Dox-SL、DOXIL、盐酸多柔比星脂质体(Evacet)、盐酸吉西他滨(Gemzar)、盐酸拓扑替康(Hycamtin)、Neosar、紫杉醇、Paraplat、伯尔定、Platinol、Platinol-AQ、他克唑和BEP联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与盐酸多柔比星(阿霉素PFS/RDF)、卡铂、环磷酰胺(Clafen)、顺铂、癌得星、Dox-SL、DOXIL、盐酸多柔比星脂质体(Evacet)、盐酸吉西他滨(Gemzar)、盐酸拓扑替康(Hycamtin)、Neosar、紫杉醇、Paraplat、伯尔定、Platinol、Platinol-AQ、他克唑和BEP联合施用以用于治疗卵巢癌。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗卵巢癌的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0191] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于胰腺癌的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗胰腺癌的疗法联合施用。用于治疗胰腺癌的示例性疗法包括但不限于阿霉素PFS IV、Adrucil、Efudex、盐酸厄洛替尼、Fluoroplex、氟尿嘧啶、盐酸吉西他滨(Gemzar)、丝裂霉素C、特罗凯、奥沙利铂、紫杉醇蛋白

结合型IV和卡培他滨。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与阿霉素PFS IV、Adrucil、Efudex、盐酸厄洛替尼、Fluoroplex、氟尿嘧啶、盐酸吉西他滨(Gemzar)、丝裂霉素C、特罗凯、奥沙利铂、紫杉醇蛋白结合型IV和卡培他滨联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与阿霉素PFS IV、Adrucil、Efudex、盐酸厄洛替尼、Fluoroplex、氟尿嘧啶、盐酸吉西他滨(Gemzar)、丝裂霉素C、特罗凯、奥沙利铂、紫杉醇蛋白结合型IV和卡培他滨联合施用以用于治疗胰腺癌。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗胰腺癌的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0192] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于前列腺癌的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗前列腺癌的疗法联合施用。用于治疗前列腺癌的示例性疗法包括但不限于醋酸阿比特龙、卡巴他赛、地加瑞克、多西他赛、恩杂鲁胺、醋酸亮丙瑞林、强的松、狄诺塞麦、西普鲁塞-T和氯化镭223。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与醋酸阿比特龙、卡巴他赛、地加瑞克、多西他赛、恩杂鲁胺、醋酸亮丙瑞林、强的松、狄诺塞麦、西普鲁塞-T或氯化镭223联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与醋酸阿比特龙、卡巴他赛、地加瑞克、多西他赛、恩杂鲁胺、醋酸亮丙瑞林、强的松、狄诺塞麦、西普鲁塞-T或氯化镭223联合施用以用于治疗前列腺癌。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗前列腺癌的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0193] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于上段或下段胆管癌的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗上段或下段胆管癌的疗法联合施用。用于治疗上段或下段胆管癌的示例性疗法包括但不限于顺铂、吉西他滨、氟尿嘧啶和多柔比星。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与顺铂、吉西他滨、氟尿嘧啶或多柔比星联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与顺铂、吉西他滨、氟尿嘧啶或多柔比星联合施用以用于治疗上段或下段胆管癌。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗上段或下段胆管癌的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0194] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于乳腺癌的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗乳腺癌的疗法联合施用。用于治疗乳腺癌的示例性疗法包括但不限于曲妥珠单抗-*emtansine*偶联物、阿那曲唑、卡培他滨、环磷酰胺、多西他赛、盐酸多柔比星、盐酸表柔比星、依维莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟维司群、盐酸吉西他滨、伊沙匹隆、二甲苯磺酸拉帕替尼、来曲唑、醋酸甲地孕酮、甲氨蝶呤、紫杉醇、紫杉醇白蛋白稳定化纳米粒子制剂、帕米膦酸二钠、枸橼酸他莫昔芬、托瑞米芬和曲妥珠单抗。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与曲妥珠单抗-*emtansine*偶联物、阿那曲唑、卡培他滨、环磷酰胺、多西他赛、盐酸多柔比星、盐酸表柔比星、依维莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟维司群、盐酸吉西他滨、伊沙匹隆、二甲苯磺酸拉帕替尼、来曲唑、醋酸甲地孕酮、甲氨蝶呤、紫杉醇、紫杉醇白蛋白稳定化纳米粒子制剂、帕米膦酸二钠、枸橼酸他莫昔芬、托瑞米芬或曲妥珠单抗联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与曲妥珠单抗-*emtansine*偶联物、阿那曲唑、卡培他滨、环磷酰胺、多西他赛、盐酸多柔比星、盐酸表柔比星、依维莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟

维司群、盐酸吉西他滨、伊沙匹隆、二甲苯磺酸拉帕替尼、来曲唑、醋酸甲地孕酮、甲氨蝶呤、紫杉醇、紫杉醇白蛋白稳定化纳米粒子制剂、帕米膦酸二钠、枸橼酸他莫昔芬、托瑞米芬或曲妥珠单抗联合施用以用于治疗乳腺癌。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂（例如，依鲁替尼）与一种或多种用于治疗乳腺癌的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0195] 在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于T细胞或NK细胞恶性肿瘤的辅助疗法。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于侵袭性T细胞或NK细胞恶性肿瘤的辅助疗法。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于惰性T细胞或NK细胞恶性肿瘤的辅助疗法。在一些实施例中，T细胞或NK细胞恶性肿瘤是皮肤恶性肿瘤。在一些实施例中，皮肤恶性肿瘤是蕈样真菌病（MF）、转化的MF、塞泽里综合征、原发性皮肤CD30+T细胞紊乱、或原发性皮肤 γ/δ T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，T细胞或NK细胞恶性肿瘤是结外T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，结外恶性肿瘤是鼻NK/T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾T细胞淋巴瘤。在一些实施例中，T细胞或NK细胞恶性肿瘤是结内T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，结内恶性肿瘤是外周T细胞淋巴瘤非特指型（PTCL-NOS）、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤、母细胞性NK细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤。在一些实施例中，T细胞或NK细胞恶性肿瘤是白血病细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，白血病恶性肿瘤是成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）、侵袭性NK细胞白血病、T细胞幼淋巴细胞性白血病或T细胞大颗粒淋巴细胞白血病。在一些实施例中，T细胞或NK细胞恶性肿瘤是治疗相关T细胞淋巴瘤。

[0196] 在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤的疗法联合施用。用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤的示例性疗法包括但不限于CHOP（环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松）、EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、羟基柔红霉素）、Hyper-CVAD（环磷酰胺、长春新碱、羟基柔红霉素、地塞米松）、ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）、DHAP（高剂量阿糖胞苷[ara-C]、地塞米松、顺铂）、ESHAP（依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷[ara-C]、顺铂）、蒽环类化学疗法，组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂诸如阿贝司他、瑞米司他、伏立诺他、贝利司他和帕比司他，蛋白酶体抑制剂诸如硼替佐米，免疫调节药物诸如来拉度胺，单克隆抗体诸如阿伦单抗和贝伦妥单抗-维多汀，以及核苷类似物诸如吉西他滨、奈拉滨。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与CHOP（环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松）、EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、羟基柔红霉素）、Hyper-CVAD（环磷酰胺、长春新碱、羟基柔红霉素、地塞米松）、ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）、DHAP（高剂量阿糖胞苷[ara-C]、地塞米松、顺铂）和ESHAP（依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷[ara-C]、顺铂）联合施用以用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，将依鲁替尼与CHOP（环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松）、EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、羟基柔红霉素）、Hyper-CVAD（环磷酰胺、长春新碱、羟基柔红霉素、地塞米松）、ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）、DHAP（高剂量阿糖胞苷[ara-C]、地塞米松、顺铂）或ESHAP（依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷[ara-C]、顺铂）联合施用以用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，将依鲁替尼与硼替佐米联合施用以用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中，将依鲁替尼与HDAC抑制剂诸如阿贝司他、瑞米司他、伏立诺他、贝利司他和帕比司他联合施用以用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例

中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0197] 在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗复发性或难治性T细胞或NK细胞恶性肿瘤的疗法联合施用。用于治疗复发性或难治性T细胞或NK细胞恶性肿瘤的示例性疗法包括但不限于CHOP(环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松)、EPOCH(依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、羟基柔红霉素)、Hyper-CVAD(环磷酰胺、长春新碱、羟基柔红霉素、地塞米松)、ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP(高剂量阿糖胞苷[ara-C]、地塞米松、顺铂)、ESHAP(依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷[ara-C]、顺铂)、蒽环类化学疗法,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂诸如阿贝司他、瑞米司他、伏立诺他、贝利司他和帕比司他,蛋白酶体抑制剂诸如硼替佐米,免疫调节药物诸如来拉度胺,单克隆抗体诸如阿伦单抗和贝伦妥单抗-维多汀,以及核苷类似物诸如吉西他滨、奈拉滨。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与CHOP(环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松)、EPOCH(依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、羟基柔红霉素)、Hyper-CVAD(环磷酰胺、长春新碱、羟基柔红霉素、地塞米松)、ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP(高剂量阿糖胞苷[ara-C]、地塞米松、顺铂)和ESHAP(依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷[ara-C]、顺铂)联合施用以用于治疗复发性或难治性T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与CHOP(环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松)、EPOCH(依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、羟基柔红霉素)、Hyper-CVAD(环磷酰胺、长春新碱、羟基柔红霉素、地塞米松)、ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP(高剂量阿糖胞苷[ara-C]、地塞米松、顺铂)或ESHAP(依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷[ara-C]、顺铂)联合施用以用于治疗复发性或难治性T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,将依鲁替尼与硼替佐米联合施用以用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,将依鲁替尼与HDAC抑制剂诸如阿贝司他、瑞米司他、伏立诺他、贝利司他和帕比司他联合施用以用于治疗T细胞或NK细胞恶性肿瘤。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗复发性或难治性T细胞或NK细胞恶性肿瘤的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0198] 本文在某些实施例中描述了选择患有癌症的患者以进行采用共价TEC家族激酶抑制剂的辅助疗法的方法,所述方法包括:测量一种或多种Th1和/或Th2细胞因子的表达;如果与正常对照相比,一种或多种Th1细胞因子的水平降低并且/或者一种或多种Th2细胞因子的水平升高,则将该患者表征为采用共价TEC家族激酶抑制剂的疗法的候选者。在一些实施例中,将Th1应答存在缺陷的患者选择为采用共价TEC家族激酶抑制剂的疗法的候选者。在一些实施例中,将Th2应答过度活跃的患者选择为采用共价TEC家族激酶抑制剂的疗法的候选者。在一些实施例中,将Th1:Th2比率低的患者选择为采用共价Tec家族激酶抑制剂的疗法的候选者。

[0199] 用于治疗癌症相关免疫紊乱的辅助剂

[0200] 本文在某些实施例中描述了用于治疗免疫紊乱的辅助疗法的方法,所述方法包括施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,免疫紊乱是癌症相关免疫紊乱。本文在某些实施例中描述了用于治疗免疫紊乱的辅助疗法的方法,所述免疫紊乱的表征为Th1免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃。在一些实施例中,辅助疗法的方法包括向具有表征为Th1

免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃的免疫紊乱的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂,以增强受试者体内的Th1免疫应答或减弱其体内的Th2应答。在一些实施例中,疾病或病症与Th2活性增加相关联,诸如变应性或哮喘性紊乱。在一些实施例中,自身免疫疾病是自身免疫性关节炎。在一些实施例中,免疫紊乱是特应性皮炎、炎性肠病、非特指T细胞淋巴瘤(U-PTCL)、类风湿性关节炎、支气管哮喘、变应性气道炎性疾病或再生障碍性贫血。

[0201] 在一些实施例中,免疫紊乱与血液学癌症相关联。在一些实施例中,免疫紊乱与白血病、淋巴瘤或骨髓瘤相关联。在一些实施例中,免疫紊乱与非霍奇金氏淋巴瘤相关联。在一些实施例中,免疫紊乱与霍奇金氏淋巴瘤相关联。在一些实施例中,免疫紊乱与慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、高风险CLL、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤、或结外边缘区B细胞淋巴瘤相关联。在一些实施例中,受试者患有自身免疫疾病。

[0202] 在一些实施例中,受试者是哺乳动物,诸如但不限于人、非人灵长类、小鼠、大鼠、兔、山羊、狗、猫或牛。在一些实施例中,哺乳动物是人。

[0203] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制TEC家族激酶的一个或多个成员(例如,ITK、BTK、TEC、RLK和BMX)的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制ITK的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于ITK的第442位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于BTK的第481位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-263、AVL-291、AVL-292、ONO-WG-37、BMS-488516、BMS-509744、CGI-1746、CTA-056、GDC-0834、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059、ONO-WG37、PLS-123、RN486、HM71224,或它们的组合。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。用于本文所提供的任何方法的另外的共价TEC家族激酶抑制剂可见于(例如)美国专利No.7,547,689、No.7,960,396和美国专利公布No.US 2009-0197853 A1和No.US 2012-0065201 A1,所有这些专利均全文以引用的方式并入。

[0204] 采用生物标记物谱进行治疗评估

[0205] 本文在某些实施例中公开了评估对在用第一抗癌疗法治疗肿瘤以缩小肿瘤尺寸或消除肿瘤后的癌症疗法有需要的个体体内的该癌症疗法的效果的方法。在一些实施例中,所述方法包括建立生物标记物谱。在一些实施例中,生物标记物谱是Th2极化的T细胞生物标记物谱。在一些实施例中,生物标记物谱是Th1极化的T细胞生物标记物谱。在一些实施例中,生物标记物谱显示在用共价Tec家族激酶抑制剂治疗后Th2极化的T细胞群体减少。在一些实施例中,生物标记物谱显示在用共价Tec家族激酶抑制剂治疗后Th1极化的T细胞群体增多。

[0206] 在一些实施例中,生物标记物谱指示生物标记物的表达、生物标记物的表达水平、生物标记物中的突变、或生物标记物的存在。在一些实施例中,生物标记物是任何细胞遗传标记物、细胞表面分子标记物、或蛋白标记物、或RNA表达标记物。在一些实施例中,生物标记物是:CCR1、CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD26、CD28、CD30、CD81、CD94、CD119、CD183、CD184、CD195、CD212、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、

IL-6、IL-9、IL-10、IL-12 β 1、IL-13、IL-15、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、ST2L/T1、Tim-1、Tim-3、GM-CSF、颗粒酶B、IFN- α 、IFN- γ 、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、TNF- α 、TRANCE、sCD40L,或它们的组合。

[0207] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可缩减一个细胞群体的生物标记物谱。在一些实施例中,该细胞群体是Th2极化的T细胞。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可缩减Th2极化的T细胞群体的生物标记物谱。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可缩减受试者体内的Th2极化的T细胞群体的生物标记物谱。

[0208] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增大第二细胞群体的生物标记物谱。在一些实施例中,第二细胞群体是Th1极化的T细胞。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增大Th1极化的T细胞群体的生物标记物谱。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增大受试者体内的Th1极化的T细胞群体的生物标记物谱。

[0209] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增大受试者体内的Th1极化的T细胞与Th2极化的T细胞的比率。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂使受试者体内的Th1极化的T细胞与Th2极化的T细胞的比率增大约4倍、9倍、19倍、29倍、39倍、49倍、59倍、69倍、79倍、89倍、99倍、199倍、299倍、399倍、499倍、599倍、699倍、799倍、899倍、999倍或更多倍。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内的细胞毒性CD8⁺T细胞的数量。

[0210] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的一种或多种生物标记物的表达。在一些实施例中,生物标记物是受试者体内的Th2相关标记物。c在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低选自如下的一种或多种Th2相关标记物的表达:CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1和Tim-1。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13或IL-15表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-4表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-5表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-6表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-10表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-13表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-15表达。

[0211] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,施用依鲁替尼可降低受试者体内的一种或多种生物标记物的表达。在一些实施例中,生物标记物是受试者体内的Th2相关标记物。在一些实施例中,施用依鲁替尼可降低选自如下的一种或多种Th2相关标记物的表达:CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1和Tim-1。在一些实施例中,施用依鲁替尼可降低受试者体内的IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13或IL-15表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可降低受试者体内的IL-4表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可降低受试者体内的IL-5表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可降低受试者体内的IL-6表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可降低受试者体内的IL-10表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可降低受试者体内的IL-13表达。在一些实施例

中,施用依鲁替尼可降低受试者体内的IL-15表达。

[0212] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂提高了受试者体内的一种或多种生物标记物的表达。在一些实施例中,生物标记物是受试者体内的Th1相关标记物。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高选自如下的一种或多种Th1相关标记物的表达:CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、颗粒酶B、IFN- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF- α 、TRANCE和sCD40L。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高受试者体内的IFN- γ 、GM-CSF、IL-2、IL-12 (p70) 表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高受试者体内的IFN- γ 表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高受试者体内的GM-CSF表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高受试者体内的IL-2表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可提高受试者体内的IL-12 (p70) 表达。

[0213] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,施用依鲁替尼可提高受试者体内的一种或多种生物标记物的表达。在一些实施例中,生物标记物是受试者体内的Th1相关标记物。在一些实施例中,施用依鲁替尼可提高选自如下的一种或多种Th1相关标记物的表达:CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、颗粒酶B、IFN- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF- α 、TRANCE和sCD40L。在一些实施例中,施用依鲁替尼可提高受试者体内的IFN- γ 、GM-CSF、IL-2、IL-12 (p70) 表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可提高受试者体内的IFN- γ 表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可提高受试者体内的GM-CSF表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可提高受试者体内的IL-2表达。在一些实施例中,施用依鲁替尼可提高受试者体内的IL-12 (p70) 表达。

[0214] 在一些实施例中,所述方法还包括在中止第一抗癌疗法之后,以生物标记物谱为依据,要么继续执行第一癌症疗法、要么启动第二癌症治疗方案。在一些实施例中,所述方法还包括不以生物标记物谱为依据来施用。在一些实施例中,所述方法还包括以生物标记物谱为依据来评估治疗方案的功效。在一些实施例中,生物标记物包括:IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-15、IFN- γ 、GM-CSF、TNF- α 、IL-2或IL-12。在一些实施例中,生物标记物是IFN- γ 。在一些实施例中,生物标记物是IL-4。在一些实施例中,生物标记物是IL-10。在一些实施例中,生物标记物是IL-13。在一些实施例中,生物标记物是IL-2。在一些实施例中,生物标记物是IL-12。

[0215] 用于确定生物标记物的表达或存在与否的方法是本领域熟知的。得自候选受试者的血液样品中的生物标记物的循环水平(例如)通过ELISA、放射免疫测定法(RIA)、电化学发光法(ECL)、蛋白质印迹法、多路复用技术或其他类似方法来测量。生物标记物的细胞表面表达(例如)通过针对表达这些细胞表面标记物中任一者的细胞执行流式细胞术、免疫组织化学法、蛋白质印迹法、免疫沉淀法、磁珠分选法和定量来测量。生物标记物RNA表达水平可通过RT-PCR、Q_t-PCR、微阵列、RNA印迹法或其他类似技术来测量。

[0216] 如此前所指出,确定所关注生物标记物在蛋白质或核苷酸水平上的表达或存在与否使用本领域技术人员已知的任何检测方法来完成。所谓“检测……的表达”或“检测……的水平”,是指确定生物标记物蛋白或基因在生物样品中的表达水平或存在与否。因此,“检

测……的表达”涵盖以下情况：生物标记物被确定为未表达、其表达不能被检测到、以低水平表达、以正常水平表达、或过表达。

[0217] 在本文所提供方法的某些方面，分离、检测或测量了一个或多个淋巴细胞亚群。在某些实施例中，使用免疫表型分型技术分离、检测或测量了一个或多个淋巴细胞亚群。在其他实施例中，使用荧光激活细胞分选 (FACS) 技术分离、检测或测量一个或多个淋巴细胞亚群。

[0218] 在本文所提供方法的某些实施例中，一种或多种生物标记物包括 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-15、IFN- γ 、GM-CSF、TNF- α 、IL-2 或 IL-12。

[0219] 在本文所述方法的某些方面，所述确定步骤需要确定生物标记物组合的表达或存在与否。在某些实施例中，生物标记物组合是 CD3 和 CD28。

[0220] 在某些方面，使用 (例如) 免疫组织化学技术或基于核酸的技术诸如原位杂交和 RT-PCR，在蛋白质或核酸水平上检测这些不同生物标记物和任何临床上可用的预后标记物在生物样品中的表达或存在与否。在一个实施例中，所述确定一种或多种生物标记物的表达或存在与否通过核酸扩增的方式、核酸测序的方式、利用核酸微阵列 (DNA 和 RNA) 的方式、或使用特异性标记探针进行原位杂交的方式来执行。

[0221] 在其他实施例中，所述确定一种或多种生物标记物的表达或存在与否通过凝胶电泳来执行。在一个实施例中，所述确定通过转移到膜上并与特异性探针杂交来执行。

[0222] 在其他实施例中，所述确定一种或多种生物标记物的表达或存在与否通过诊断性影像技术来执行。

[0223] 在另有其他实施例中，所述确定一种或多种生物标记物的表达或存在与否通过可检测固体基质来执行。在一个实施例中，所述可检测固体基质是用抗体功能化的顺磁性纳米粒子。

[0224] 在另一方面，本文提供了用于在治疗过程之后检测或测量残留淋巴瘤以便指导继续或中止治疗、或者从一种治疗方案变更为另一种治疗方案的方法，所述方法包括确定来自受试者体内的一个或多个淋巴细胞亚群的一种或多种生物标记物的表达或存在与否，其中所述治疗过程是用共价 TEC 家族激酶抑制剂进行的治疗。

[0225] 用于在测试生物样品和对照生物样品内检测本文所述的生物标记物的表达的方法包括在核酸或蛋白质水平上确定这些标记物的数量或存在与否的任何方法。此类方法是本领域熟知的，包括但不限于蛋白质印迹法、RNA 印迹法、ELISA、免疫沉淀法、免疫荧光法、流式细胞术、免疫组织化学法、核酸杂交技术、核酸逆转录法和核酸扩增法。在具体实施例中，使用 (例如) 针对特异性生物标记物蛋白的抗体，在蛋白质水平上检测生物标记物的表达。这些抗体用于各种方法，诸如蛋白质印迹法、ELISA、多路复用技术、免疫沉淀法或免疫组织化学技术。在一些实施例中，生物标记物的检测通过 ELISA 完成。在一些实施例中，生物标记物的检测通过电化学发光法 (ECL) 完成。

[0226] 设想了用于在候选受试者的生物样品中特异性鉴定和定量生物标记物 (例如以下生物标记物：指示细胞存活或增殖的生物标记物、指示细胞凋亡的生物标记物、指示 Btk 介导的信号传导途径的生物标记物) 的任何方式。因此，在一些实施例中，借助能够与生物标记物蛋白或其生物活性变体特异性地相互作用的结合蛋白，来检测生物样品中的所关注生物标记物蛋白的表达水平。在一些实施例中，使用了标记抗体、其结合部分、或其他结合伴

侣。词语“标签”在本文中使用时,是指直接地或间接地缀合到抗体以便生成“标记”抗体的可检测化合物或组合物。在一些实施例中,标签自身是可检测的(例如,放射性同位素标签或荧光标签)或在酶标签的情况下,催化底物化合物或组合物的化学变化,该化学变化是可检测的。

[0227] 用于检测生物标记物蛋白的抗体就来源而言要么是单克隆的、要么是多克隆的,或者以合成方式或重组方式产生。使用本领域技术人员已知的标准蛋白检测方法确定复合蛋白的量,例如,与结合蛋白(例如,特异性结合于生物标记物蛋白的抗体)缔合的生物标记物蛋白的量。免疫学测定法设计、理论和方案的详细综述可见于本领域的多篇文章(参见例如Ausubel et al.,eds.(1995) *Current Protocols in Molecular Biology*) (Greene Publishing and Wiley-Interscience,NY) (Ausubel等人编辑,1995年,《分子生物学现行规范》,格林出版社与威利国际科学出版社,纽约);Coligan et al.,eds.(1994) *Current Protocols in Immunology* (John Wiley&Sons,Inc.,New York,N.Y.) (Coligan等人编辑,1994年,《免疫学现行规范》,约翰威利父子股份有限公司,纽约州纽约市))。

[0228] 对用于标记抗体的标记物的选择将根据具体应用而变化。然而,对标记物的选择可易于被本领域的技术人员确定。这些标记抗体用于免疫测定法以及组织学应用,以检测任何所关注生物标记物或蛋白质存在与否。标记抗体是多克隆的或单克隆的。此外,用于检测所关注蛋白质的抗体被标记上放射性原子、酶、发色部分或荧光部分、或比色标志,如本文其他地方所述。对加标标签的选择还将取决于所需的检测限度。酶测定法(ELISA)通常允许检测由酶标复合物与酶底物相互作用形成的有色产物。充当可检测标签的放射性核素包括(例如)1-131、1-123、1-125、Y-90、Re-188、Re-186、At-211、Cu-67、Bi-212和Pd-109。充当可检测标签的酶的例子包括但不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。发色部分包括但不限于荧光素和若丹明。抗体通过本领域已知的方法缀合到这些标签。例如,酶和发色分子借助偶联剂诸如二醛、碳化二亚胺、双马来酰亚胺等缀合到抗体。或者,通过配体-受体对进行缀合。合适的配体-受体对的例子是生物素-亲和素或生物素-链霉亲和素,以及抗体-抗原。

[0229] 在某些实施例中,生物样品(例如体液样品)内的所关注的一种或多种生物标记物或其他蛋白质的表达或存在与否通过放射免疫测定法或酶联免疫测定法(ELISA)、竞争性结合酶联免疫测定法、斑点印迹法(参见例如Promega Protocols and Applications Guide,Promega Corporation(1991)《普洛麦格方案与应用指南》,普洛麦格公司,1991年)、蛋白质印迹法(参见例如Sambrook et al.(1989) *Molecular Cloning,A Laboratory Manual*,Vol.3,Chapter 18(Cold Spring Harbor Laboratory Press,Plainview,N.Y.) (Sambrook等人,1989年,《分子克隆:实验室手册》,第3卷,第18章,冷泉港实验室出版社,纽约普莱恩维尤))、色谱法(诸如高效液相色谱法(HPLC))、或本领域已知的其他测定法来确定。因此,检测测定法涉及诸如但不限于免疫印迹、免疫扩散、免疫电泳或免疫沉淀的步骤。

[0230] 在某些其他实施例中,本发明的方法可用于鉴定和治疗癌症,所述癌症包括以上列出的对于一线肿瘤疗法治疗而言难治(即,对于该治疗有抗性或已经变得对于该治疗有抗性)的那些癌症。

[0231] 在一些实施例中,还在核酸水平上确定了本文所述的一种或多种生物标记物的表达或存在与否。用于评估表达的基于核酸的技术是本领域熟知的,包括(例如)确定生物样

品中的生物标记物mRNA的水平。多种表达检测方法使用分离的RNA。任何一种不选择分离除去mRNA的RNA分离技术都可以用于纯化RNA(参见例如Ausubel et al., ed. (1987-1999) *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley&Sons, New York) (Ausubel等人编辑, 1987-1999年, 《分子生物学现行规范》, 约翰威利父子公司, 纽约))。另外, 使用本领域技术人员熟知的技术诸如美国专利No. 4, 843, 155中公开的单步RNA分离方法能够轻松地对大量组织样品进行处理。

[0232] 因此, 在一些实施例中, 所关注的生物标记物或其他蛋白质的检测使用核酸探针在核酸水平上进行测定。术语“核酸探针”是指任何能够选择性结合到特定所要的靶核酸分子例如核苷酸转录物的分子。探针由本领域的技术人员合成, 或源自适当的生物制剂。探针被具体设计成标记上(例如)放射性标签、荧光标签、酶、化学发光标志、比色标志、或上文讨论或本领域已知的其他标签或标志。用作探针的分子的例子包括但不限于RNA和DNA。

[0233] 举例来说, 分离的mRNA用于杂交或扩增测定法中, 所述测定法包括但不限于Southern或Northern分析法、聚合酶链反应分析和探针阵列。用于检测mRNA水平的一种方法涉及使分离的mRNA与杂交至正检测的基因所编码的mRNA的核酸分子(探针)接触。核酸探针由例如全长cDNA或其一部分诸如至少7、15、30、50、100、250或500个核苷酸长度的寡核苷酸构成, 并且在严格条件下足以特异性地杂交到编码上文所述生物标记物的mRNA或基因组DNA。mRNA与探针的杂交指示所关注的生物标记物或其他靶蛋白被表达。

[0234] 在一个实施例中, 将mRNA固定在固体表面上并与探针接触, 例如通过使分离的mRNA在琼脂糖凝胶上电泳并将mRNA从凝胶转移到膜(诸如硝化纤维)来进行。在可供选择的实施例中, 将探针固定在固体表面上并使mRNA与探针接触, 例如在基因芯片阵列中。技术人员可以容易地改变已知的mRNA检测方法, 以用于检测编码所关注的生物标记物或其他蛋白质的mRNA的水平。

[0235] 用于确定样品中所关注mRNA的水平的替代方法涉及核酸扩增过程, 例如经由RT-PCR(参见例如美国专利No. 4, 683, 202)、连接酶链式反应(Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193 (Barany, 1991年, 《美国国家科学院院刊》, 第88卷, 第189-193页))、自动维持序列复制(Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878 (Guatelli等人, 1990年, 《美国国家科学院院刊》, 第87卷, 第1874-1878页))、转录扩增系统(Kwoh et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177 (Kwoh等人, 1989年, 《美国国家科学院院刊》, 第86卷, 第1173-1177页))、Q-β复制酶(Lizardi et al. (1988) *Bio/Technology* 6:1197 (Lizardi等人, 1988年, 《生物技术》, 第6卷, 第1197页))、滚环复制(美国专利No. 5, 854, 033)或任何其他核酸扩增方法, 然后使用本领域技术人员熟知的技术检测经扩增的分子。如果核酸分子以非常低的数量存在, 这些检测方案特别可用于检测此类分子。在本发明的具体方面, 生物标记物表达通过定量荧光RT-PCR(即, TaqMan0体系)来评估。

[0236] 所关注RNA的表达水平使用膜印迹(诸如用于杂交分析如Northern杂交、斑点杂交等)或微孔、样品管、凝胶、小珠或纤维(或包含结合核酸的任何固相载体)来监测。参见美国专利No. 5, 770, 722、No. 5, 874, 219、No. 5, 744, 305、No. 5, 677, 195和No. 5, 445, 934, 这些专利以引用方式并入本文。表达的检测还包括在溶液中使用核酸探针。

[0237] 在本发明的一个实施例中, 微阵列用来测定一种或多种生物标记物的表达或存在

与否。由于不同实验之间的再现性的缘故,微阵列特别适用于该目的。DNA微阵列提供了一种用于同时测量大量基因的表达水平的方法。每个阵列由可再现模式的附接到固相载体的捕获探针组成。将标记RNA或DNA在阵列上与互补探针杂交,随后经由激光扫描检测。测定阵列上每个探针的杂交强度,并将其转换为代表相对基因表达水平的定量值。参见美国专利No.6,040,138、No.5,800,992、No.6,020,135、No.6,033,860和No.6,344,316,这些专利以引用方式并入本文。高密度寡核苷酸阵列特别可用于确定样品中的大量RNA的基因表达谱。

[0238] 使用机械合成方法合成这些阵列的技术在例如美国专利No.5,384,261中有所描述,所述专利全文以引用方式并入本文。在一些实施例中,阵列构建在几乎任何形状的表面或甚至多重表面上。在一些实施例中,阵列是平坦阵列表面。在一些实施例中,阵列包括位于小珠、凝胶、聚合物表面、纤维诸如光纤、玻璃或任何其他适当基质上的肽或核酸,参见美国专利No.5,770,358、No.5,789,162、No.5,708,153、No.6,040,193和No.5,800,992,这些专利中的每一者据此全文并入以用于所有目的。在一些实施例中,阵列以便于全包括式装置(all-inclusive device)的诊断或其他操作的方式进行包装。参见例如美国专利No.5,856,174和No.5,922,591,这些专利以引用的方式并入本文。

[0239] 剂量、施用途径和治疗方案

[0240] 本文描述了经由任何常规方式施用共价TEC家族激酶抑制剂的方法,包括口服、含服、直肠、肠胃外、腹膜内、皮内、静脉内、皮下、肌肉内、瘤内、经皮、气管内、脑脊髓内、关节内、滑膜内、全身、粘膜、局部、吸入等施用方式。在一些实施例中,使用两种不同的施用途径。例如,在一些实施例中,第一抗癌疗法通过诸如肌肉内、皮下或静脉内的途径施用,而共价TEC家族激酶抑制剂通过口服施用。

[0241] 共价TEC家族激酶抑制剂的皮下施用使用标准方法和装置例如针和注射器、皮下注射口递送系统等来完成。参见例如美国专利No.3,547,119、No.4,755,173、No.4,531,937、No.4,311,137和No.6,017,328。在一些实施例中,皮下施用通过装置的组合来实现,例如通过针和注射器来推注递送,然后使用连续递送系统来递送。术语“连续递送系统”涵盖与导管、注射装置等相结合的连续(例如,受控)递送装置(例如,泵),它们中的很多种是本领域已知的。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过连续递送系统来递送。

[0242] 机械或机电输液泵也适合与本发明一起使用。此类装置的例子包括(例如)美国专利No.4,692,147、No.4,360,019、No.4,487,603、No.4,360,019、No.4,725,852、No.5,820,589、No.5,643,207和No.6,198,966等中所述的那些。一般来讲,本发明的药物递送方法使用多种可再充装的泵系统中的任何一种来完成。泵提供随时间推移的恒定、受控释放。通常,共价TEC家族激酶抑制剂以液体制剂的形式装在药物不可渗透的储器中,并且以连续方式递送到个体。

[0243] 药物递送系统至少部分地是可植入装置。使用本领域熟知的方法和装置将可植入装置植入在任何合适的植入位点处。植入位点是药物递送装置被引入并定位的受试者体内的位点。植入位点包括但不必限于真皮下、皮下、肌肉内或受试者体内的其他合适位点。

[0244] 适用于本发明的药物释放装置基于多种操作模式中的任何一种。例如,药物释放装置基于扩散系统、对流系统或溶蚀系统(例如,基于溶蚀的系统)。例如,药物释放装置是电化学泵、渗透泵、电渗泵、蒸汽压泵或渗透破裂基质,例如,将药物掺入聚合物中,伴随浸渍药物聚合物材料(如,可生物降解的、浸渍药物的聚合物材料)的降解,聚合物释放出药物

制剂。在其他实施例中，药物释放装置基于电扩散系统、电解泵、泡腾泵、压电泵、水解系统等。

[0245] 在药物剂型的一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂以其可药用盐的形式施用。以下方法和赋形剂仅是示例性的，而绝非是限制性的。

[0246] 在一些实施例中，作为口服制剂，共价TEC家族激酶抑制剂被单独使用或与适当添加剂组合使用，以制备片剂、散剂、颗粒剂或胶囊剂，例如与常规添加剂诸如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉组合；与粘结剂诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶组合；与崩解剂诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠组合；与润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁组合；并且如果需要，与稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂 and 调味剂组合。

[0247] 共价TEC家族激酶抑制剂通过如下方式配制成注射用制剂：将其溶解、悬浮或乳化于水性或非水性溶剂，诸如植物油或其他类似油、合成脂族酸甘油酯、高级脂族酸或丙二醇的酯中；并且如果需要，加入常规添加剂诸如增溶剂、等渗剂、助悬剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。

[0248] 此外，共价TEC家族激酶抑制剂通过与多种基质诸如乳化基质或水溶性基质混合而被制成栓剂。栓剂包括在体温下融化而在室温下凝固的媒介物，诸如可可脂、碳蜡和聚乙二醇。

[0249] 本文描述了在施用第一抗癌疗法之后用共价TEC家族激酶抑制剂治疗的方法。在一些实施例中，在施用第一抗癌疗法后肿瘤尺寸缩小之后，开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗。在一些实施例中，在施用第一抗癌疗法后肿瘤消除之后，开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，在施用第一抗癌疗法后肿瘤尺寸缩小之后，开始用依鲁替尼治疗。在一些实施例中，在施用第一抗癌疗法后肿瘤消除之后，开始用依鲁替尼治疗。

[0250] 在一些实施例中，在中止第一抗癌疗法之后，开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗。在一些实施例中，在中止第一抗癌疗法之后不到1小时，1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后，开始施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中，在继续第一抗癌疗法之后，开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗。在一些实施例中，在继续第一抗癌疗法之后不到1小时，1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后，开始施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中，在继续第一抗癌疗法之后以及在开始第二抗癌疗法之后，开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗。在一些实施例中，在继续第一抗癌疗法之后以及在开始第二抗癌疗法之后不到1小时，1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后，开始施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中，在继续第一抗癌疗法但同时或间歇开始第二抗癌疗法之后，开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗。在一些实施例中，在继续第一抗癌疗法但同时或间歇开始第二抗癌疗法之后不到1小时，1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后，开始施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中，在中止第一抗癌疗法之后以及在开始第二抗癌疗法之后，开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗。在一些实施例中，在中止第一抗癌疗法之后以及在开始第二抗癌疗法之后不到1小

时,1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后,开始施用共价TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中,在中止第一抗癌疗法但同时或间歇开始第二抗癌疗法之后,开始用共价TEC家族激酶抑制剂治疗。在一些实施例中,在中止第一抗癌疗法但同时或间歇开始第二抗癌疗法之后不到1小时,1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后,开始施用共价TEC家族激酶抑制剂。

[0251] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,在中止第一抗癌疗法之后,开始用依鲁替尼治疗。在一些实施例中,在中止第一抗癌疗法之后不到1小时,1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后,开始施用依鲁替尼。在一些实施例中,在继续第一抗癌疗法之后,开始用依鲁替尼治疗。在一些实施例中,在继续第一抗癌疗法之后不到1小时,1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后,开始施用依鲁替尼。在一些实施例中,在继续第一抗癌疗法之后以及在开始第二抗癌疗法之后,开始用依鲁替尼治疗。在一些实施例中,在继续第一抗癌疗法之后以及在开始第二抗癌疗法之后不到1小时,1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后,开始施用依鲁替尼。在一些实施例中,在继续第一抗癌疗法但同时或间歇开始第二抗癌疗法之后,开始用依鲁替尼治疗。在一些实施例中,在继续第一抗癌疗法但同时或间歇开始第二抗癌疗法之后不到1小时,1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后,开始施用依鲁替尼。在一些实施例中,在中止第一抗癌疗法之后以及在开始第二抗癌疗法之后,开始用依鲁替尼治疗。在一些实施例中,在中止第一抗癌疗法之后以及在开始第二抗癌疗法之后不到1小时,1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后,开始施用依鲁替尼。在一些实施例中,在中止第一抗癌疗法但同时或间歇开始第二抗癌疗法之后,开始用依鲁替尼治疗。在一些实施例中,在中止第一抗癌疗法但同时或间歇开始第二抗癌疗法之后不到1小时,1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或更长时间之后,开始施用依鲁替尼。

[0252] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂在继续第一抗癌疗法治疗的整个过程期间施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂在继续第一抗癌疗法治疗和第二抗癌疗法治疗的整个过程期间施用。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂施用一段与继续第一抗癌疗法和第二抗癌疗法的治疗重叠的时间,例如,共价TEC家族激酶抑制剂治疗在继续第一抗癌疗法和第二抗癌疗法的治疗结束之前结束;共价TEC家族激酶抑制剂治疗在继续第一抗癌疗法和第二抗癌疗法的治疗结束之后结束。

[0253] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,依鲁替尼在继续第一抗癌疗法治疗的整个过程期间施用。在一些实施例中,依鲁替尼在继续第一抗癌疗法治疗和第二抗癌疗法治疗的整个过程期间施用。在一些实施例中,将依鲁替尼施用一段与继续第一抗癌疗法和第二抗癌疗法的治疗重叠的时间,例如,依鲁替尼治疗在继续第一抗癌疗法和第二抗癌疗法的治疗结束之前结束;依鲁替尼治疗在继续第一抗癌疗法

和第二抗癌疗法的治疗结束之后结束。

[0254] 在一些实施例中,在施用共价TEC家族激酶抑制剂之后测量生物标记物谱以评估或评价治疗方案。在一些实施例中,生物标记物谱以每日一次、每周一次、每周两次、每周三次、每两周一次、一月一次、一月两次、一月三次,整个治疗过程期间一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次或更多次的方式测量。在一些实施例中,生物标记物是:CCR1、CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD26、CD28、CD30、CD81、CD94、CD119、CD183、CD184、CD195、CD212、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、ST2L/T1、Tim-1、Tim-3、GM-CSF、颗粒酶B、IFN- α 、IFN- γ 、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、TNF- α 、TRANCE、sCD40L,或它们的组合。在一些实施例中,生物标记物是Th1相关标记物。在一些实施例中,Th1相关标记物包括CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、颗粒酶B、IFN- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF- α 、TRANCE和sCD40L。在一些实施例中,Th1生物标记物是IFN- γ 。在一些实施例中,Th1生物标记物是IL-2。在一些实施例中,Th1生物标记物是IL-12。在一些实施例中,生物标记物是Th2相关标记物。在一些实施例中,Th2相关标记物包括CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1和Tim-1。在一些实施例中,Th2生物标记物是IL-4。在一些实施例中,Th2生物标记物是IL-10。在一些实施例中,Th2生物标记物是IL-13。在一些实施例中,采用共价TEC家族激酶抑制剂的治疗基于生物标记物谱进行调整。在一些实施例中,基于生物标记物谱来增加、减少或不改变向患者施用的共价TEC家族激酶抑制剂的量。在一些实施例中,基于生物标记物谱来增大、降低或不改变向患者施用共价TEC家族激酶抑制剂的频率。在一些实施例中,使用细胞因子生物标记物谱来计算患者体内的Th1:Th2比率。在一些实施例中,采用共价TEC家族激酶抑制剂的治疗基于Th1:Th2比率进行调整。在一些实施例中,基于Th1:Th2比率来增加、减少或不改变向患者施用的共价TEC家族激酶抑制剂的量。在一些实施例中,基于Th1:Th2比率来增大、降低或不改变向患者施用共价TEC家族激酶抑制剂的频率。在一些实施例中,在患者样品中测量表达Th1生物标记物的细胞的数量。在一些实施例中,在患者样品中测量表达Th2生物标记物的细胞的数量。在一些实施例中,基于患者样品中测得的表达Th1生物标记物的细胞的数量相对于表达Th2生物标记物的细胞的数量,来计算Th1:Th2比率。在一些实施例中,基于患者样品中Th1生物标记物的总表达量相对于Th2生物标记物的总表达量,来计算Th1:Th2比率。

[0255] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,在施用依鲁替尼之后测量生物标记物谱以评估或评价治疗过程。在一些实施例中,生物标记物谱以每日一次、每周一次、每周两次、每周三次、每两周一次、一月一次、一月两次、一月三次,整个治疗过程期间一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次或更多次的方式测量。在一些实施例中,生物标记物是:CCR1、CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD26、CD28、CD30、CD81、CD94、CD119、CD183、CD184、CD195、CD212、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、ST2L/T1、Tim-1、Tim-3、GM-CSF、颗粒酶B、IFN- α 、IFN- γ 、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、TNF- α 、TRANCE、sCD40L,或它们的组合。在一些实施例中,生物标记物是

Th1相关标记物。在一些实施例中, Th1相关标记物包括CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、颗粒酶B、IFN- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF- α 、TRANCE和sCD40L。在一些实施例中, Th1生物标记物是IFN- γ 。在一些实施例中, Th1生物标记物是IL-2。在一些实施例中, Th1生物标记物是IL-12。在一些实施例中, 生物标记物是Th2相关标记物。在一些实施例中, Th2相关标记物包括CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1和Tim-1。在一些实施例中, Th2生物标记物是IL-4。在一些实施例中, Th2生物标记物是IL-10。在一些实施例中, Th2生物标记物是IL-13。在一些实施例中, 采用依鲁替尼的治疗基于生物标记物谱进行调整。在一些实施例中, 基于生物标记物谱来增加、减少或不改变向患者施用的依鲁替尼的量。在一些实施例中, 基于生物标记物谱来增大、降低或不改变向患者施用依鲁替尼的频率。在一些实施例中, 使用细胞因子生物标记物谱来计算患者体内的Th1:Th2比率。在一些实施例中, 采用依鲁替尼的治疗基于Th1:Th2比率进行调整。在一些实施例中, 基于Th1:Th2比率来增加、减少或不改变向患者施用的依鲁替尼的量。在一些实施例中, 基于Th1:Th2比率来增大、降低或不改变向患者施用依鲁替尼的频率。在一些实施例中, 在患者样品中测量表达Th1生物标记物的细胞的数量。在一些实施例中, 在患者样品中测量表达Th2生物标记物的细胞的数量。在一些实施例中, 基于患者样品中测得的表达Th1生物标记物的细胞的数量相对于表达Th2生物标记物的细胞的数量, 来计算Th1:Th2比率。在一些实施例中, 基于患者样品中Th1生物标记物的总表达量相对于Th2生物标记物的总表达量, 来计算Th1:Th2比率。

[0256] 在一些实施例中, 辅助疗法包括单次施用。在一些实施例中, 辅助疗法包括多周期施用。在一些实施例中, 施用周期是1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施例中, 施用周期包括在该周期内施用共价TEC家族激酶抑制剂的单个治疗剂量。在一些实施例中, 施用周期包括该周期内的共价TEC家族激酶抑制剂的两个或更多个不同剂量。在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂的剂量在各连续周期内有差异。在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂的剂量在各连续周期内增加。在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂的剂量在各连续周期内相同。在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂施用约1周至5年。

[0257] 在一些实施例中, 辅助疗法包括施用共价TEC家族激酶抑制剂的日剂量。在一些实施例中, 所施用的共价TEC家族激酶抑制剂的日剂量为等于或约10毫克/天至约2000毫克/天, 诸如约40毫克/天至约1500毫克/天, 诸如约40毫克/天至约1000毫克/天, 诸如约100毫克/天至约1000毫克/天, 诸如约250毫克/天至约850毫克/天, 诸如约300毫克/天至约600毫克/天。在一个具体实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂的日剂量为约420毫克/天。在一个具体实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼并且日剂量为约420毫克/天。在一个具体实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂的日剂量为约140毫克/天。在一个具体实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼并且日剂量为约140毫克依鲁替尼/天。

[0258] 在一些实施例中, 共价TEC家族激酶抑制剂以每月一次、每月两次、每月三次、每隔一周、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次、每隔一天、每日一次、一天两次、一天三次或更频繁的方式连续地在一段范围为约一天至约一周、约两周至约四

周、约一个月至约两个月、约两个月至约四个月、约四个月至约六个月、约六个月至约八个月、约八个月至约一年、约一年至约两年、或约两年至约四年或更长时间的时间内施用。在一个具体实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂每日施用一次。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂，即依鲁替尼，以每月一次、每月两次、每月三次、每隔一周、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次、每隔一天、每日一次、一天两次、一天三次或更频繁的方式连续地在一段范围为约一天至约一周、约两周至约四周、约一个月至约两个月、约两个月至约四个月、约四个月至约六个月、约六个月至约八个月、约八个月至约一年、约一年至约两年、或约两年至约四年或更长时间的时间内施用。在一个具体实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂，即依鲁替尼，每日施用一次。

[0259] 在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂通过任何合适的施用途径施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂口服施用。

[0260] 在一些实施例中，在施用共价TEC家族激酶抑制剂之后评价DFS或OS。在一些实施例中，在开始施用共价TEC家族激酶抑制剂之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年或更长时间评价DFS或OS。

[0261] 在一些实施例中，施用周期包括将共价TEC家族激酶抑制剂与另外的治疗剂联合施用。在一些实施例中，另外的治疗剂与共价TEC家族激酶抑制剂同时、顺序或间歇施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂和另外的治疗剂作为单一组合物施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂和另外的治疗剂作为独立的组合物施用。

[0262] 在一些实施例中，另外的治疗剂或生物制剂是抗癌剂。在一些实施例中，另外的治疗剂是用于治疗实体瘤的抗癌剂。在一些实施例中，另外的治疗剂是用于治疗血液学癌症的抗癌剂。在一些实施例中，另外的治疗剂是用于治疗白血病、淋巴瘤或骨髓瘤的抗癌剂。在一些实施例中，另外的治疗剂是用于治疗膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌和上段或下段胆管癌的抗癌剂。与共价TEC家族激酶抑制剂联合施用的示例性抗癌剂在本文的其他地方提供，包括但不限于化学治疗剂、生物制剂、放射疗法、热疗或外科手术。在一个具体实施例中，抗癌剂是抗CD 20抗体（例如，美罗华）。在一个具体实施例中，抗癌剂是苯达莫司汀。在一些实施例中，另外的抗癌剂是可逆TEC家族激酶抑制剂。在一些实施例中，另外的抗癌剂是可逆ITK抑制剂。在一些实施例中，另外的抗癌剂是不依赖第442位半胱氨酸来结合至ITK的可逆BTK抑制剂。在一些实施例中，另外的抗癌剂是可逆BTK抑制剂。在一些实施例中，另外的抗癌剂是不依赖第481位半胱氨酸来结合至BTK的可逆BTK抑制剂。

[0263] 在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂单独施用（例如，单一疗法）。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂与另外的化学治疗剂或生物制剂联合施用。在一些实施例中，另外的化学治疗剂或生物制剂选自抗体、B细胞受体途径抑制剂、T细胞受体抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、蛋白酶体抑制剂、组蛋白去乙酰化酶（HDCA）抑制剂、蛋白激酶抑制剂、IRAK抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂（例如，鲁索替尼、巴瑞克替尼、CYT387、来他替尼、帕克替尼、TG101348、SAR302503、托法替尼（Xeljanz）、依那西普（Enbrel）、GLPG0634、R256）、蛋白酶抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂、蛋白体抑制剂、CYP3A4抑制剂、AKT抑制剂、Erk抑制剂、烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、萜类化合物、细胞毒素、拓扑异构酶抑制剂，或它们的组合。

在一些实施例中,B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKC β 抑制剂、CD22抑制剂、Bcl-2抑制剂、IRAK 1/4抑制剂、微管抑制剂、Topo II抑制剂、抗TWEAK、抗IL17双特异性抗体、CK2抑制剂、间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-Met抑制剂,T细胞受体抑制剂是莫罗单抗-CD3、诸如去甲基化酶HDM、LSDI和KDM之类的去甲基化酶抑制剂、诸如螺环哌啶衍生物之类的脂肪酸合酶抑制剂、糖皮质类固醇受体激动剂、融合蛋白抗CD 19-细胞毒素剂偶联物、抗代谢物、p70S6K抑制剂、免疫调节剂、AKT/PKB抑制剂、半胱天冬酶-3酶原活化剂PAC-1、BRAF抑制剂、乳酸脱氢酶A(LDH-A)抑制剂、CCR2抑制剂、CXCR4抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、DNA双链断裂修复抑制剂、NOR202、GA-101、TLR2抑制剂,或它们的组合。在一些实施例中,化学治疗剂或生物制剂选自利妥昔单抗、卡非佐米、氟达拉滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉秦、沙利度胺、来拉度胺、坦西莫司、依维莫司、福他替尼、紫杉醇、多西他赛、奥法木单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮抑素、利托那韦、酮康唑、抗VEGF抗体、赫塞汀、西妥昔单抗、顺铂、卡铂、多西他赛、厄洛替尼、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(Gleevec)、吉非替尼、丙卡巴肼、强的松、伊立替康、亚叶酸、氮芥、甲氨蝶呤、奥沙利铂、紫杉醇、索拉非尼、舒尼替尼、拓扑替康、长春花碱、双硫仑、没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、ONX0912、CEP-18770、MLN9708、R-406、来那度胺、螺环哌啶衍生物、喹唑啉甲酰胺氮杂环丁烷化合物、噻替派、DWA2114R、NK121、IS 3 295、254-S、烷基磺酸盐诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类诸如苄替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺、甲基蜜胺类诸如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺;茶氮芥;雌莫司汀;异环磷酰胺;氮芥;氧化物盐酸盐;新生霉素;苯芥胆甾醇;泼尼莫司汀;曲洛磷胺;尿嘧啶氮芥;亚硝基脲诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡米诺霉素、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、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、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物诸如安西他滨、氮杂胞苷、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;雄激素类诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂诸如亚叶酸;醋葡萄糖内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基酮戊酸;安吡啶;贝他布昔;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吡醌;依氟鸟氨酸;依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吡啶;喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;足叶草酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;多糖-K;雷佐生;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星;胞嘧啶阿拉伯糖苷;紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;诺消灵;替尼泊苷;柔红霉素;氨喋呤;

希罗达;伊班膦酸盐;CPT11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMF0);视黄酸;埃斯培拉霉素;卡培他滨;及其可药用盐、酸或衍生物;抗激素剂诸如抗雌激素类,包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑类、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston);抗雄激素类诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;或它们的组合。在一些实施例中,化学治疗剂或生物制剂选自AVL-263(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-292(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、AVL-291(阿维拉治疗/赛尔基因公司)、BMS-488516(百时美施贵宝公司)、BMS-509744(百时美施贵宝公司)、CGI-1746(CGI制药/吉利德科学公司)、CTA-056、GDC-0834(基因泰克公司)、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(小野药品工业株式会社)、ONO-WG37(小野药品工业株式会社)、PLS-123(北京大学)、RN486(罗氏公司)、HM71224(韩美药品有限公司),或它们的组合。

[0264] 在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与用于治疗白血病、淋巴瘤或骨髓瘤的另外的化学治疗剂或生物制剂联合施用。用于治疗白血病、淋巴瘤或骨髓瘤的示例性化学治疗剂包括但不限于阿霉素(多柔比星)、百克沙、苯达莫司汀、博来霉素、blenoxane、硼替佐米、达卡巴嗪、德耳塔松、顺铂、环磷酰胺、癌得星、DTIC达卡巴嗪、达沙替尼、多柔比星、依托泊苷、氟达拉滨、格拉司琼、康泉、来拉度胺、matulane、二氯甲基二乙胺、氮芥、盐酸氮芥、甲基苄肼、美罗华(利妥昔单抗、抗CD20抗体)、VCR、neosar、氮芥、安可平、昂丹司琼、orason、强的松、丙卡巴肼、沙利度胺、VP-16、velban、癌备、velsar、凡毕士、长春花碱、长春新碱、**Zevalin[®]**、枢复宁、干细胞移植、放射疗法或联合疗法诸如ABVD(阿霉素、博来霉素、长春花碱和达卡巴嗪)、ChlvPP(苯丁酸氮芥、长春花碱、丙卡巴肼和强的松龙)、Stanford V(盐酸氮芥、多柔比星、长春花碱、长春新碱、博来霉素、依托泊苷和类固醇)、BEACOPP(博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼和强的松龙)、BEAM(卡莫司汀(BicNU)依托泊苷、阿糖胞苷(Ara-C、胞嘧啶阿拉伯糖苷)和美法仑)、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松)、R-CHOP(利妥昔单抗、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱和强的松)、EPOCH(依托泊苷、长春新碱、多柔比星、环磷酰胺和强的松)、CVP(环磷酰胺、长春新碱和强的松)、ICE(异环磷酰胺-卡铂-依托泊苷)、R-ACVBP(利妥昔单抗、多柔比星、环磷酰胺、长春地辛、博来霉素和强的松)、DHAP(地塞米松、高剂量阿糖胞苷、(Ara C)、顺铂)、R-DHAP(利妥昔单抗、地塞米松、高剂量阿糖胞苷、(Ara C)、顺铂)、ESHAP(依托泊苷(VP-16)、甲基-强的松龙和高剂量阿糖胞苷(Ara-C)、顺铂)、CDE(环磷酰胺、多柔比星和依托泊苷)、**Velcade[®]**(硼替佐米)加**Doxil[®]**(脂质体多柔比星)、**Revlimid[®]**(来拉度胺)加地塞米松、以及硼替佐米加地塞米松。

[0265] 在一些实施例中,抗癌剂是氟达拉滨。在一些实施例中,抗癌剂是苯达莫司汀。在一些实施例中,抗癌剂是美罗华。在一些实施例中,抗癌剂是达沙替尼。在一些实施例中,抗癌剂是HDAC抑制剂。在一些实施例中,抗癌剂是Cyp3A4抑制剂。在一些实施例中,抗癌剂是卡非佐米。在一些实施例中,抗癌剂是硼替佐米(Velod)。在一些实施例中,抗癌剂是IRAK抑制剂。在一些实施例中,抗癌剂是雷利米得。在一些实施例中,抗癌剂是来拉度胺。在一些实施例中,抗癌剂是地塞米松。在一些实施例中,抗癌剂是蛋白酶抑制剂。在一些实施例中,抗癌剂是JAK抑制剂。在一些实施例中,抗癌剂是AKT抑制剂。在一些实施例中,抗癌剂是Erk

抑制剂。

[0266] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂单独施用(例如,单一疗法)。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与另外的治疗剂联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与免疫疗法联合施用。在一些实施例中,T细胞免疫疗法选自过继性T细胞转移、疫苗、细胞因子、白介素、趋化因子、细胞因子诱导剂、白介素诱导剂、趋化因子诱导剂或免疫调节抗体。在一些实施例中,疫苗是抗癌疫苗,诸如西普鲁塞-T。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与抗癌剂、抗病毒剂或抗菌剂联合施用。

[0267] 用于治疗病原性感染的辅助剂

[0268] 本文在某些实施例中描述了用于治疗免疫紊乱的辅助疗法的方法。在一些实施例中,所述辅助疗法的方法包括向具有免疫紊乱的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶以治疗免疫紊乱。在一些实施例中,所述辅助疗法的方法包括向具有免疫紊乱的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶以治疗与免疫紊乱相关联的病原性感染。在一些实施例中,所述辅助疗法的方法包括向具有病原性感染的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶以治疗病原性感染。

[0269] 本文在某些实施例中描述了用于治疗免疫紊乱的辅助疗法的方法,所述免疫紊乱表征为Th1免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃。在一些实施例中,辅助疗法的方法包括向具有表征为Th1免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃的免疫紊乱的受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂,以增强受试者体内的Th1免疫应答或减弱其体内的Th2应答。在一些实施例中,受试者具有病原性感染。在一些实施例中,疾病或病症与Th2活性增加相关联,诸如变应性或哮喘性紊乱。在一些实施例中,病原性感染是病毒性、细菌性、真菌性或寄生性感染。在一些实施例中,自身免疫疾病是自身免疫性关节炎。在一些实施例中,免疫紊乱是特应性皮炎、炎性肠病、非特指T细胞淋巴瘤(U-PTCL)、类风湿性关节炎、支气管哮喘、变应性气道炎性疾病或再生障碍性贫血。

[0270] 在一些实施例中,辅助疗法的方法用于治疗个体体内的病原性感染。在一些实施例中,辅助疗法的方法用于治疗个体体内的病原性感染,其中病原性感染表征为Th1免疫应答被削弱或Th2应答过度活跃。在一些实施例中,辅助疗法的方法包括向受试者施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以治疗病原性感染。在一些实施例中,辅助疗法的方法包括向受试者联合施用有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以及一种或多种治疗剂以治疗病原性感染。

[0271] 在一些实施例中,辅助疗法的方法用于治疗病毒感染。在一些实施例中,受试者具有慢性病毒感染。在一些实施例中,受试者具有急性病毒感染。

[0272] 在一些实施例中,病毒感染是DNA病毒感染。在一些实施例中,病毒是腺病毒、乳头状瘤病毒、细小病毒、疱疹病毒、痘病毒、肝炎病毒。在一些实施例中,病毒感染是RNA病毒感染。在一些实施例中,病毒是呼肠孤病毒、微小RNA病毒、杯状病毒、披膜病毒、沙粒病毒、黄病毒、正粘病毒、副粘病毒、布尼亚病毒、弹状病毒、丝状病毒、冠状病毒、星状病毒、玻那病毒、动脉炎病毒或肝炎病毒。在一些实施例中,病毒感染是逆转录病毒感染。在一些实施例中,病毒感染是乙型肝炎感染。在一些实施例中,病毒感染是细胞质病毒感染。在一些实施例中,病毒感染是细胞核病毒感染。在一些实施例中,病毒是肝炎病毒(例如,HCV)、流感病毒、人免疫缺陷病毒感染、麻疹病毒、人乳头瘤病毒(HPV)、人疱疹病毒(HHV-6A、HHV-6B、

HHV-7)、单纯性疱疹病毒(HSV)、EB病毒(EBV)、巨细胞病毒、呼吸道合胞体病毒或慢性肉芽肿病。

[0273] 在某些实施例中,病毒感染从急性病毒感染向慢性病毒感染发展表征为Th2免疫谱增大和Th1免疫谱缩减。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂抑制或延迟了病毒感染从急性病毒感染向慢性病毒感染发展。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂增强了具有慢性病毒感染的受试者体内的Th1免疫应答。

[0274] 在一些实施例中,受试者具有肝炎感染。在一些实施例中,肝炎感染是甲型肝炎感染。在一些实施例中,肝炎感染是乙型肝炎感染。在一些实施例中,肝炎感染是丙型肝炎感染。在一些实施例中,肝炎感染是丁型肝炎感染。在一些实施例中,肝炎感染是戊型肝炎感染。在一些实施例中,肝炎感染是HCV感染。在一些实施例中,具有HCV感染的受试者被多种HCV基因型感染。在一些实施例中,多种HCV基因型包括1型、2型、3型、4型、5型或6型或它们的任何组合。基因型1进一步被定义为1a或1b。基因型2进一步被定义为2a、2b、2c或2d。基因型3进一步被定义为3a、3b、3c、3d、3e或3f。基因型4进一步被定义为4a、4b、4c、4d、4e、4f、4g、4h、4i或4j。基因型5进一步被定义为5a。基因型6进一步被定义为6a。在一些实施例中,多种HCV基因型包括1型和2型或它们的任何组合。在一些实施例中,多种HCV基因型包括1型和3型或它们的任何组合。在一些实施例中,多种HCV基因型包括1型、2型和3型或它们的任何组合。在一些实施例中,受试者具有慢性HCV感染。在一些实施例中,慢性HCV感染表征为抗HCV和HCV RNA存在于血清中超过六个月。在一些实施例中,受试者具有急性HCV感染。在一些实施例中,急性HCV感染表征为在初始HCV暴露的六个月内抗HCV和HCV RNA存在于血清中。在一些实施例中,受试者具有隐匿性HCV感染。在一些实施例中,隐匿性HCV感染表征为HCV-RNA存在于肝细胞中,且未检测到抗HCV和血清病毒RNA。

[0275] 在某些实施例中,HCV感染从急性病毒感染向慢性病毒感染发展表征为Th2免疫谱增大和Th1免疫谱缩减。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂抑制或延迟了HCV感染从急性HCV感染向慢性HCV感染发展。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂增强了具有慢性HCV感染的受试者体内的Th1免疫应答。

[0276] 在一些实施例中,受试者具有流感感染。在一些实施例中,具有流感感染的受试者被甲型流感病毒感染。在一些实施例中,甲型流感病毒包括所有亚型——H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3、H10N7和H7N9。

[0277] 在一些实施例中,受试者患有AIDS。在一些实施例中,患有AIDS的受试者被人免疫缺陷病毒(HIV)感染。在一些实施例中,HIV包括HIV-1和HIV-2。

[0278] 在一些实施例中,受试者具有细菌性感染。在一些实施例中,受试者具有慢性细菌性感染。在一些实施例中,细菌是细胞内细菌。在一些实施例中,受试者具有单核细胞增多性李斯特菌感染。

[0279] 在一些实施例中,受试者具有真菌性感染。在一些实施例中,受试者具有慢性真菌性感染。在一些实施例中,受试者具有寄生性感染。

[0280] 在一些实施例中,受试者是哺乳动物,诸如但不限于人、非人灵长类、小鼠、大鼠、兔、山羊、狗、猫或牛。在一些实施例中,哺乳动物是人。在一些实施例中,人是具有HCV感染的患者。在一些实施例中,患者具有慢性HCV感染。在一些实施例中,具有慢性HCV感染的患者意指具有慢性HCV感染的任何患者,包括初治患者、复发者和无应答者。在一些实施例中,

患者具有由多种病毒引起的感染。在一些实施例中,患者具有原发感染,随后具有继发感染。在一些实施例中,患者具有由HCV和HIV引起的感染。在一些实施例中,原发感染是HIV感染,并且继发感染是病毒性、细菌性、真菌性或寄生性感染。在一些实施例中,原发感染是HIV感染,并且继发感染是HCV感染。

[0281] 辅助治疗方案

[0282] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与T细胞免疫疗法联合施用。在一些实施例中,T细胞免疫疗法选自过继性T细胞转移、疫苗、细胞因子、白介素、趋化因子、细胞因子诱导剂、白介素诱导剂、趋化因子诱导剂或免疫调节抗体。在一些实施例中,疫苗是抗癌疫苗,诸如西普鲁塞-T。

[0283] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂单独施用(例如,单一疗法)以用于治疗病毒感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与抗病毒剂联合施用。与共价TEC家族激酶抑制剂联合用于辅助疗法的示例性抗病毒剂包括但不限于免疫刺激剂诸如干扰素(例如, α 干扰素、 β 干扰素、 γ 干扰素、聚乙二醇化 α 干扰素、聚乙二醇化 β 干扰素、聚乙二醇化 γ 干扰素以及它们之中任何两种或更多种的混合物)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、新核枯灵、异丙肌苷、辅助剂、生物可降解微球(例如,聚乳交酯)和脂质体(其中掺入了化合物)、和胸腺因子;免疫抑制剂诸如环孢素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、FK 506、皮质醇、倍他米松、可的松、地塞米松、氟尼缩松、强的松龙、甲基强的松龙、强的松、曲安缩松、阿氯米松、安西奈德、地奈德、去氧米松、强的松、环孢素、吗替麦考酚酯和他克莫司;核苷和核苷酸抗病毒剂诸如阿巴卡韦、阿昔洛韦(ACV)、阿德福韦、齐多夫定(ZDV)、利巴韦林、拉米夫定、阿德福韦和恩替卡韦、替诺福韦、恩曲他滨、替比夫定、克拉夫定、伐托他滨、西多福韦及其衍生物;蛋白酶抑制剂诸如沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、阿扎那韦、波西普韦、和HCV NS3蛋白酶抑制剂;肌苷5'-单磷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂诸如美泊地布(VX-497);病毒入侵抑制剂;病毒成熟抑制剂;病毒脱壳抑制剂诸如金刚烷胺、金刚乙胺、普可那利及其衍生物;整合酶抑制剂;病毒酶抑制剂;反义抗病毒分子;核酶抗病毒剂诸如RNA酶P核酶;纳米抗病毒药物、反义抗病毒分子;核酶抗病毒剂诸如RNA酶P核酶;纳米抗病毒药物、反义抗病毒分子包括但不限于被设计为识别病毒基因并使之失活的寡核苷酸以及抗体。

[0284] 与本文所提供的共价TEC家族激酶抑制剂联合使用的抗体包括但不限于单克隆抗体、多特异性抗体、合成抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、细胞内抗体、单链Fvs(scFv)、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、二硫键连接的Fvs(sdFv)、和抗独特型(抗Id)抗体(包括例如针对本文所提供的抗体的抗Id抗体),以及任何上述抗体的表位结合片段。与本文所提供的共价TEC家族激酶抑制剂联合使用的抗体可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如,IgGi、IgG2、IgG3、IgG4、IgAi和IgA2)或亚类。

[0285] 与本文所提供的共价TEC家族激酶抑制剂联合使用的抗体可以来自任何动物来源,包括禽类和哺乳动物(例如,人、鼠、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼、马、鲨鱼、美洲驼或鸡)。通常,与本文所提供的共价TEC家族激酶抑制剂联合使用的抗体是人抗体或人源化抗体。与本文所提供的共价TEC家族激酶抑制剂联合使用的抗体可以是单特异性的、双特异性的、三特异性的、或更高的多重特异性的。

[0286] 与本文所提供的共价TEC家族激酶抑制剂联合使用的抗体可以包括衍生抗体,所述衍生抗体例如通过任何类型的分子连接到抗体或其抗原结合片段(诸如经共价连接)而

被修饰。衍生物的示例性抗体或其抗原结合片段包括这样的抗体,其例如通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、通过已知的保护/阻断基团衍生化、蛋白水解裂解、连接到细胞配体或其他蛋白质而被修饰,或包含对FcRN受体具有更高亲和力的异源Fc结构域(参见例如美国专利No.7,083,784)。多种化学修饰中的任何一种可通过已知技术进行,所述已知技术包括但不限于特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、或在存在衣霉素的情况下合成。另外,衍生物可包含一种或多种非经典氨基酸。

[0287] 在一些实施例中,抗体包括actoxumab、bezlotoxumab、阿非莫单抗、巴维昔单抗、CR6261、埃巴单抗、依芬古单抗、泛维珠单抗、易博利、利韦单抗、莫维珠单抗、奈巴库单抗、帕吉昔单抗、帕利珠单抗、帕诺库单抗、普立木单抗、PRO 140、雷韦单抗、瑞加韦单抗、司韦单抗、suvizumab和替非珠单抗。

[0288] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与能够刺激细胞免疫诸如细胞粘膜免疫的一种或多种药剂联合施用。可使用能够刺激细胞免疫的任何药剂。示例性免疫刺激剂包括细胞因子,诸如但不限于干扰素(例如,IFN- α 、 β 、 γ 、 ω);淋巴因子和造血生长因子,诸如,GM-CSF(粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)、白介素-2(IL-2)、白介素-3(IL-3)、白介素-4(IL-4)、白介素-7(IL-7)、白介素-10(IL-10)、白介素-12(IL-12)、白介素-14(IL-14)和肿瘤坏死因子(TNF)。

[0289] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂改善了抗病毒剂的功效。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过促进感染患者体内针对病毒的Th1应答(例如,针对病毒感染细胞的Th1应答)而改善了抗病毒剂的功效。在一些实施例中,当与抗病毒剂联合施用时,共价TEC家族激酶抑制剂改善了病毒从受试者的清除。在一些实施例中,具有病毒感染的受试者具有过度活跃的Th2应答。在一些实施例中,具有病毒感染的受试者针对病毒的Th1应答存在缺陷。

[0290] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂单独施用(例如,单一疗法)以用于治疗细菌性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与抗菌剂联合施用。与共价TEC家族激酶抑制剂联合用于辅助疗法的示例性抗菌剂包括但不限于氨基糖苷类,诸如阿米卡星、阿贝卡星、卡那霉素B、地贝卡星、弗拉霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、核糖霉素、红链霉素、壮观霉素、潮霉素B、硫酸巴龙霉素、西索米星、异帕米星、威达米星、阿司米星、链霉素、妥布霉素和安普霉素;安莎霉素类,诸如格尔德霉素、除莠霉素、利福昔明或链霉素;碳青霉烯(β -内酰胺),诸如亚胺培南、美罗培南、厄他培南、多尼培南、帕尼培南/倍他米隆、比阿培南、阿祖培南、泰比培南、来那培南或头茂培南;头孢菌素类,诸如头孢赛曲(cephacetrile)、头孢羟氨苄(cefadroxyl;Duricef)、头孢氨苄(cefalexin;Keflex)、头孢来星(cephaloglycin)、头孢洛宁(cephalonium)、头孢噻啉(cephaloradine)、头孢噻吩(cephalothin;Keflin)、头孢匹林(cephapirin;Cefadryl)、头孢三嗪、头孢氟唑、头孢西酮、头孢唑林(cephazolin;Ancef、Kefzol)、头孢拉定(cephradine;Velosef)、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛(Ceclor、Distaclor、Keflor、Raniclor)、头孢尼西(Monocid)、头孢丙烯(cefproxil;Cefzil)、头孢呋辛(Zefu、Zinnat、Zinacef、Ceftin、Biofuroksym、Xorimax)、头孢哌酮(Cefobid)、头孢他啶(Meezat、Fortum、Fortaz)、头孢托罗、头孢洛林;糖肽抗生素,诸如万古霉素、替考拉宁、特拉万星、博来霉素、雷莫拉宁和迪卡拉宁(decaplanin);林可酰胺类,诸如克林霉素或林可霉素;脂肽,诸如达

托霉素;大环内酯类,诸如阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、泰利霉素、交沙霉素、北里霉素、麦迪霉素、竹桃霉素、索利霉素、螺旋霉素、醋竹桃霉素或泰乐菌素;酮内酯类,诸如泰利霉素、喹红霉素、索利霉素、螺旋霉素、安莎霉素、竹桃霉素或碳霉素;单胺菌素,诸如氨基糖苷类;硝基咪唑类,诸如咪唑啉酮、咪唑基糖酰胺、咪唑妥因、咪唑西林、硝咪太尔、硝咪奎唑、硝咪妥因醇、硝咪齐特或雷贝唑胺;噁唑烷酮类,诸如利奈唑酮、泼斯唑来、泰地唑胺、雷得唑来、环丝氨酸、利伐沙班或噁唑烷酮及其衍生物;青霉素类,诸如所有天然青霉素(例如,由产黄青霉菌(*P. chrysogenum*)天然产生的青霉素,例如青霉素G)、生物合成青霉素(例如,在将侧链酸加入培养基中时由产黄青霉菌经定向生物合成产生的青霉素,例如青霉素V)、半合成青霉素(通过化学方式由天然或生物合成青霉素制成的青霉素,例如氨苄青霉素)、合成青霉素(例如,完全通过合成方式制成的青霉素)、己二酰-6-APA、阿莫西林、氨苄青霉素、丁酰-6-APA、癸酰-6-APA、庚酰-6-APA、己酰-6-APA、壬酰-6-APA、辛酰-6-APA、青霉素F、青霉素G、青霉素V、青霉素mX、青霉素X、2-噻吩乙酰-6-APA或戊酰-6-APA、阿洛西林、氟氯西林、阿莫西林/克拉维酸、氨苄青霉素/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸;多肽类,诸如杆菌肽、粘菌素或多粘菌素B;喹诺酮类,诸如西诺沙星、萘啶酸、恶喹酸、吡咯米酸、吡哌酸、罗索沙星、环丙沙星、依诺沙星、氟罗沙星、洛美沙星、那氟沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、帕珠沙星、司帕沙星、替马沙星、妥舒沙星、克林沙星、加替沙星、吉米沙星、莫西沙星、西他沙星、曲伐沙星、普卢利沙星、德拉沙星、JNJ-Q2或奈诺沙星;磺胺类,诸如磺胺米隆、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺甲噁二唑、磺胺甲噁唑、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、TMP-SMX或磺胺柯衣定;四环素,诸如天然存在的四环素、氯四环素、氧四环素、地美环素、强力霉素、赖甲环素、甲氯环素、甲烯土霉素、米诺环素或罗列环素;抗分枝杆菌剂,诸如氯法齐明、氨苯砜、卷曲霉素、环丝氨酸、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、异烟肼、吡嗪酰胺、利福平(rifampicin)、利福布丁、利福喷丁或链霉素。

[0291] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂改善了抗细菌剂的功效。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过促进感染受试者体内针对细菌的Th1应答(例如,针对被细胞内细菌感染的细胞的Th1应答)而改善了抗细菌剂的功效。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过促进感染受试者体内针对细菌的Th17应答而改善了抗细菌剂的功效。在一些实施例中,细菌是细胞内细菌(例如,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、单核细胞增多性李斯特菌、福氏志贺菌(*Shigella flexneri*)、鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*))。在一些实施例中,细菌是细胞外细菌(例如,金黄色葡萄球菌、淋病奈瑟氏菌、沙眼衣原体、酿脓链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、沙门氏菌属(*Salmonella*)、梭菌属(*Clostridium*))。在一些实施例中,当与抗细菌剂联合施用时,共价TEC家族激酶抑制剂改善了细菌从受试者的清除。在一些实施例中,具有细菌性感染的受试者具有过度活跃的Th2应答。在一些实施例中,具有细菌性感染的受试者针对细菌的Th1或Th17应答存在缺陷。

[0292] 在一些实施例中,患者患有李斯特菌病(即,单核细胞增多性李斯特菌感染)。在一些实施例中,向患有李斯特菌病的患者施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于李斯特菌病的辅助疗法。在一些实施例中,向患有李斯特菌病的患者联合施用共价家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗李斯特菌病的疗法。用于治疗李斯特菌病的示例性疗法包括但不限于抗

生素诸如氨苄青霉素和庆大霉素、甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲噁唑、红霉素、万古霉素和氟喹诺酮类。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与氨苄青霉素和庆大霉素联合施用以用于治疗李斯特菌病。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与氨苄青霉素和庆大霉素联合施用以用于治疗李斯特菌病。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗李斯特菌病的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0293] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂单独施用(例如,单一疗法)以用于治疗真菌性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与抗真菌剂联合施用。与共价TEC家族激酶抑制剂联合用于辅助疗法的示例性抗真菌剂包括但不限于多烯抗真菌剂,诸如两性霉素B、杀念珠菌素、非律平、哈霉素、那他霉素、制霉菌素或龟裂霉素;咪唑类,诸如联苯苄唑、布康唑、克霉唑、益康唑、芬替康唑、异康唑、酮康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑或噻康唑;三唑类,诸如阿巴康唑、氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、特康唑或伏立康唑;噻唑类,诸如阿巴芬净;烯丙胺类,诸如阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬或特比萘芬;棘白菌素类包括阿尼芬净、卡泊芬净或米卡芬净;抗真菌大环内酯类,诸如多烯抗真菌药(例如,两性霉素B、制霉菌素苯甲酸);环吡酮胺;氟胞嘧啶;灰黄霉素;卤普罗近;水蓼二醛;托萘酯;十一碳烯酸;或结晶紫;以及天然替代物,诸如牛至、蒜素、香茅油、椰子油、碘、柠檬香桃木、印楝籽油、橄榄叶、橙油、玫瑰草油、广藿香、硒、茶树油、锌、胡鲁皮脱、芜菁、香葱、萝卜和大蒜。

[0294] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂改善了抗真菌剂的功效。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过促进感染受试者体内针对真菌的Th17应答而改善了抗真菌剂的功效。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过促进感染受试者体内针对细菌的Th1应答(例如,针对被细胞内真菌感染的细胞的Th1应答)而改善了抗细菌剂的功效。在一些实施例中,真菌是细胞内真菌(例如新型隐球菌)。在一些实施例中,细菌是细胞外真菌(例如,白色念珠菌、球孢子菌属(*Coccidioides*)、曲霉属(*Aspergillus*))。在一些实施例中,具有真菌性感染的受试者具有过度活跃的Th2应答。在一些实施例中,具有真菌性感染的受试者针对真菌的Th17应答存在缺陷。在一些实施例中,具有真菌性感染的受试者针对真菌的Th1应答存在缺陷。

[0295] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂单独施用(例如,单一疗法)以用于治疗寄生性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与抗寄生物剂联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。与共价TEC家族激酶抑制剂联合用于辅助疗法的示例性抗寄生物剂包括但不限于抗线虫药,诸如甲苯咪唑、双羟萘酸噻嘧啶、噻苯咪唑、乙胺嗪或伊维菌素;抗绦虫药,诸如氯硝柳胺、吡喹酮或阿苯达唑;抗吸虫药,诸如吡喹酮;抗变形虫药,诸如利福平(rafampin)或两性霉素B;抗原虫药,诸如美拉唑醇、依氟鸟氨酸、甲硝唑、替硝唑或米替福新。

[0296] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂改善了抗寄生物剂的功效。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过促进感染受试者体内针对寄生生物的Th1应答而改善了抗寄生物剂的功效。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过促进感染受试者体内针对寄生生物的Th17应答而改善了抗寄生物剂的功效。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂通过促进感染受试者体内针对寄生生物的Th1应答(例如,针对被细胞内寄生生物感染

的细胞的Th1应答)而改善了抗寄生物剂的功效。在一些实施例中,寄生物是细胞内寄生物(例如利什曼原虫属(*Leishmania*))。在一些实施例中,寄生物是细胞外寄生物。在一些实施例中,具有寄生性感染的受试者具有过度活跃的Th2应答。在一些实施例中,具有寄生性感染的受试者针对寄生物Th17应答存在缺陷。在一些实施例中,具有寄生性感染的受试者针对寄生物Th1应答存在缺陷。

[0297] 在一些实施例中,患者患有利什曼病。在一些实施例中,向患有利什曼病的患者施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于利什曼病(例如,被利什曼原虫属寄生物感染)的辅助疗法。在一些实施例中,向患有利什曼病的患者联合施用共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗利什曼病的疗法。用于治疗利什曼病的示例性疗法包括但不限于含铋化合物诸如铋酸葡甲胺和葡萄糖酸铋钠、两性霉素B、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、米替福新、巴龙霉素和戊烷脒。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与含铋化合物诸如铋酸葡甲胺和葡萄糖酸铋钠、两性霉素B、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、米替福新、巴龙霉素、戊烷脒或它们的任何组合联合施用以用于治疗利什曼病。在一些实施例中,共价家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与含铋化合物诸如铋酸葡甲胺和葡萄糖酸铋钠、两性霉素B、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、米替福新、巴龙霉素、戊烷脒或它们的任何组合联合施用以用于治疗利什曼病。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂(例如,依鲁替尼)与一种或多种用于治疗利什曼病的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0298] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂单独施用(例如,单一疗法)以用于治疗原虫性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂与抗原虫剂联合施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。与共价TEC家族激酶抑制剂联合用于辅助疗法的示例性抗原虫剂包括但不限于乙酰肿胺、阿扎硝唑、氯喹、甲硝唑、硝呋太尔、尼莫唑、奥硝唑、普罗硝唑、塞克硝唑、西奈芬净、替诺尼唑、Temidazole、替硝唑,以及它们的可药用盐或酯。

[0299] 在某些情况下,与不存在共价TEC家族激酶抑制剂时施用抗病毒剂或抗菌剂的标准剂量相比,共价TEC家族激酶抑制剂允许抗病毒剂或抗菌剂以较低剂量施用就能实现相同的治疗效果。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与利巴韦林或聚乙二醇干扰素 α -2a联合施用以用于治疗HCV,这允许利巴韦林或聚乙二醇干扰素 α -2a以相比于标准疗法低的剂量施用。在某些情况下,用于治疗个体体内的慢性HCV的标准疗法是100-200微克聚乙二醇干扰素 α -2a和500-2000毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,聚乙二醇干扰素 α -2a的剂量为约或等于135微克聚乙二醇干扰素 α -2a/天。在一些实施例中,聚乙二醇干扰素 α -2a的剂量为约或等于180微克聚乙二醇干扰素 α -2a/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于500毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于600毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于700毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于800毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于900毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1000毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1100毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1200毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1300毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1400毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1500毫克利巴韦

林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1600毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1700毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1800毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于1900毫克利巴韦林/天。在一些实施例中,利巴韦林的剂量为约或等于2000毫克利巴韦林/天。

[0300] 在一些实施例中,抗病毒剂抑制病毒生命周期的一个或多个阶段。例如,在一些实施例中,抗病毒剂抑制病毒附着于宿主细胞、抑制病毒核酸或酶释放到宿主细胞中、抑制病毒使用宿主细胞机制复制病毒组分、抑制病毒组分组装成完整的病毒颗粒,或者抑制病毒颗粒从宿主细胞释放。在一些实施例中,抗病毒剂包括但不限于受体、配体、抗体、蛋白酶抑制剂、细胞因子、核酶、逆转录酶抑制剂、聚合酶抑制剂、整合酶抑制剂、HDAC抑制剂、Cyp3A4抑制剂、IRAK抑制剂、JAK抑制剂、反义核酸或嘌呤核苷类似物。在一些实施例中,抗病毒剂包括但不限于阿昔洛韦、泛昔洛韦、更昔洛韦、喷昔洛韦、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、碘苷、三氟尿苷、溴夫定、西多福韦、二十二醇、福米韦生、膦甲酸、曲金刚胺、咪喹莫特、鬼臼毒素、恩替卡韦、拉米夫定、替比夫定、克拉夫定、阿德福韦、替诺福韦、NS5B聚合酶的抗病毒核苷抑制剂(例如,4-氨基-7-(2-C-甲基--D-呋喃核糖基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪;PSI-7977;PSI-938;美西他滨;IDX-184;INX-189)、NS5B聚合酶的非核苷抑制剂(例如,替格布韦;非利布韦;VX-222;IDX-375;ABT-072;ABT-333;VX-135;赛拓布韦;BI207127;JTK-853;GS-9669)、NS3/4A蛋白酶抑制剂(例如,波西普韦;特拉匹韦;B1-201335;TMC-435;丹诺普韦;伐尼普韦;GS-9451;GS-9256;BMS-650032;ACH-1625;ACH-2684;MK-5172;ABT-450;IDX-320;SCH-900518)、NS5A抑制剂(例如,达卡他韦;GS-5885;ABT-267;PPI-461;ACH-2928;GSK2336805)、卡非佐米、硼替佐米、雷利米得、来拉度胺、地塞米松、苯达莫司汀、普可那利、阿比朵尔、金刚烷胺、金刚乙胺、奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦、肌苷、干扰素或干扰素衍生物(例如,干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b)、复合干扰素(例如,复合干扰素 α -1)、重组干扰素 α 2A、淋巴母细胞样干扰素 τ 、聚乙二醇化干扰素 λ 、肌苷-5'-单磷酸脱氢酶(IMPDH)的抑制剂、利巴韦林/塔利韦林、D-利巴韦林、L-利巴韦林、阿巴卡韦、恩曲他滨、拉米夫定、去羟肌苷、阿那匹韦、达卡他韦、索非布韦、齐多夫定、阿立他滨、斯坦匹定、艾夫他滨、瑞西韦、氨多索韦、司他夫定、扎西他滨、替诺福韦、依法韦伦、奈韦拉平、依曲韦林、利匹韦林、洛韦胺、地拉韦啉、阿扎那韦、福沙那韦、洛匹那韦、地瑞那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、替拉那韦、安普那韦、茚地那韦、恩夫韦地、马拉韦罗、维克韦罗、PRO 140、易博利、雷特格韦、埃替格韦、贝韦立马、韦未从,包括它们的互变异构形式、类似物、异构体、多形体、溶剂化物、衍生物或盐。在一个具体实施例中,抗病毒剂是利巴韦林(1- β -D-呋喃核糖基-1,2,4-三唑-3-甲酰胺)。

[0301] 在一些实施例中,抗菌剂包括但不限于靶向细菌细胞壁的抗菌剂(例如,青霉素类和头孢菌素类)或靶向细菌细胞膜的抗菌剂(例如,多粘菌素类)、干扰必需细菌酶的抗菌剂(例如,利福霉素类、闰年霉素类、喹诺酮类和磺胺类)以及靶向细菌蛋白合成的抗菌剂(例如,氨基糖苷类、大环内酯类和四环素类)。在一些实施例中,抗菌剂包括但不限于青霉素类、头孢菌素类、多粘菌素类、碳青霉烯类、磺胺类、利福霉素类、喹诺酮类、噁唑烷酮类(例如,利奈唑酮)、环脂肽类(例如,达托霉素)、甘氨酸环素类(例如,替加环素)和闰年霉素类(例如,非达霉素)。

[0302] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于HCV感染的辅助疗法。在一

些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HCV感染的疗法联合施用。用于治疗HCV感染的示例性疗法包括但不限于干扰素或干扰素衍生物,诸如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b、重组干扰素 α -2a、Sumiferon(天然 α 干扰素的纯化共混物)、ALFERON[®](天然 α 干扰素的混合物)、复合 α 干扰素、聚乙二醇化干扰素 λ ;核苷类似物,诸如利巴韦林或其衍生物、D-利巴韦林、L-利巴韦林或塔利韦林;核苷和核苷酸NS5B聚合酶抑制剂,诸如索非布韦;NS5A抑制剂,诸如达卡他韦、雷迪帕韦、ABT-267、ACH-3102、GS-5816、GS-5885、IDX719、MK-8742或PPI-668;非核苷NS5B聚合酶抑制剂,诸如得利奥布韦、ABT-072、ABT-333、BMS-791325、VX-222或替格布韦;蛋白酶抑制剂,诸如波西普韦、丹诺普韦、福达瑞韦、incivek、特拉匹韦、西咪匹韦、victrelis、ACH-1625、ACH-2684、ABT-450/r或VX-950;聚合酶抑制剂,诸如得利奥布韦、索非布韦或VX-135;NS3/4A蛋白酶抑制剂,诸如阿那匹韦、丹诺普韦、MK-5172或VX-950;ALN-VSP;PV-10;HDAC抑制剂,诸如阿贝司他、瑞米司他、伏立诺他、贝利司他和帕比司他;噻唑化物类,诸如alinia(硝唑尼特);A3AR激动剂,诸如CF102;GI-5005(Tarmogen);MBL-HCV1;微RNA,诸如米拉韦生;口服干扰素;亲环素抑制剂,诸如SCY-635;TG4040;多柔比星、livatag;免疫调节剂,诸如Cc-、 β -和 γ -干扰素或胸腺素、聚乙二醇化衍生的干扰素- α 化合物、和胸腺素;其他抗病毒剂,诸如利巴韦林、金刚烷胺和替比夫定;丙型肝炎蛋白酶的其他抑制剂(NS2-NS3抑制剂和NS3-NS4A抑制剂);HCV生命周期中其他靶标的抑制剂,包括解旋酶、聚合酶和金属蛋白酶抑制剂;内部核糖体进入的抑制剂;广谱病毒抑制剂,诸如IMPDH抑制剂(例如,美国专利No.5,807,876、No.6,498,178、No.6,344,465和No.6,054,472;以及PCT公布WO 97/40028、WO 98/40381和WO 00/56331中所述的化合物;以及霉酚酸及其衍生物,包括但不限于VX-497、VX-148和VX-944);细胞色素P-450抑制剂,诸如利托那韦(WO 94/14436)、酮康唑、醋竹桃霉素、4-甲基吡唑、环孢素、氯美噻唑、西咪替丁、伊曲康唑、氟康唑、咪康唑、氟伏沙明、氟西汀、奈法唑酮、舍曲林、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦、沙奎那韦、洛匹那韦、地拉韦啉、红霉素、VX-944和VX-497;激酶抑制剂,诸如2-氰基-3,12-二氧代齐墩果-1,9-二烯-28-酸甲酯(用于抑制CHUK);西妥昔单抗(用于抑制EGFR)、AEE 788、帕尼单抗、BMS-599626、ARRY-334543、XL647、卡奈替尼、吉非替尼、HKI-272、PD 153035、拉帕替尼、凡德他尼和厄洛替尼(用于抑制EGFR);BMS-387032和夫拉平度(用于抑制CDK2、CDK3、CDK4和CDK8);XL647(用于抑制EPHB4);达沙替尼和AZM-475271(用于抑制SRC);伊马替尼(用于抑制BCR);达沙替尼(用于抑制EPHA2);以及AZD-1152(用于抑制AURKB)。已知激酶抑制剂的其他例子包括但不限于索拉非尼(用于抑制BRAF);BMS-599626(用于抑制ERBB4);PD-0332991和夫拉平度(用于抑制CDK4)。

[0303] 在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与如下物质联合施用:干扰素或干扰素衍生物,诸如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b、重组干扰素 α -2a、Sumiferon(天然 α 干扰素的纯化共混物)、ALFERON[®](天然 α 干扰素的混合物)、复合 α 干扰素、聚乙二醇化干扰素 λ ;核苷类似物,诸如利巴韦林或其衍生物、D-利巴韦林、L-利巴韦林或塔利韦林;核苷和核苷酸NS5B聚合酶抑制剂,诸如索非布韦;NS5A抑制剂,诸如达卡他韦、雷迪帕韦、ABT-267、ACH-3102、GS-5816、GS-5885、IDX719、MK-8742或PPI-668;非核苷NS5B聚合酶抑制剂,诸如得利奥布韦、ABT-072、ABT-333、BMS-791325、VX-222或

替格布韦;蛋白酶抑制剂,诸如波西普韦、丹诺普韦、福达瑞韦、incivek、特拉匹韦、西咪匹韦、victrelis、ACH-1625、ACH-2684、ABT-450/r或VX-950;聚合酶抑制剂,诸如得利奥布韦、索非布韦或VX-135;NS3/4A蛋白酶抑制剂,诸如阿那匹韦、丹诺普韦、MK-5172或VX-950;ALN-VSP;PV-10;HDAC抑制剂,诸如阿贝司他、瑞米司他、伏立诺他、贝利司他和帕比司他;噻唑化物类,诸如alinia(硝唑尼特);A3AR激动剂,诸如CF102;GI-5005(Tarmogen);MBL-HCV1;微RNA,诸如米拉韦生;口服干扰素;亲环素抑制剂,诸如SCY-635;TG4040;多柔比星、livatag;免疫调节剂,诸如Cc-、 β -和 γ -干扰素或胸腺素、聚乙二醇化衍生的干扰素- α 化合物、和胸腺素;其他抗病毒剂,诸如利巴韦林、金刚烷胺和替比夫定;丙型肝炎蛋白酶的其他抑制剂(NS2-NS3抑制剂和NS3-NS4A抑制剂);HCV生命周期中其他靶标的抑制剂,包括解旋酶、聚合酶和金属蛋白酶抑制剂;内部核糖体进入的抑制剂;广谱病毒抑制剂,诸如IMPDH抑制剂(例如,美国专利No.5,807,876、No.6,498,178、No.6,344,465和No.6,054,472;以及PCT公布WO 97/40028、WO 98/40381和WO 00/56331中所述的化合物;以及霉酚酸及其衍生物,包括但不限于VX-497、VX-148和VX-944);细胞色素P-450抑制剂,诸如利托那韦(WO 94/14436)、酮康唑、醋竹桃霉素、4-甲基吡唑、环孢素、氯美噻唑、西咪替丁、伊曲康唑、氟康唑、咪康唑、氟伏沙明、氟西汀、奈法唑酮、舍曲林、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦、沙奎那韦、洛匹那韦、地拉韦啉、红霉素、VX-944和VX-497;激酶抑制剂,诸如2-氰基-3,12-二氧代齐墩果-1,9-二烯-28-酸甲酯(用于抑制CHUK);西妥昔单抗(用于抑制EGFR)、AEE 788、帕尼单抗、BMS-599626、ARRY-334543、XL647、卡奈替尼、吉非替尼、HKI-272、PD 153035、拉帕替尼、凡德他尼和厄洛替尼(用于抑制EGFR);BMS-387032和夫拉平度(用于抑制CDK2、CDK3、CDK4和CDK8);XL647(用于抑制EPHB4);达沙替尼和AZM-475271(用于抑制SRC);伊马替尼(用于抑制BCR);达沙替尼(用于抑制EPHA2);以及AZD-1152(用于抑制AURKB)。已知激酶抑制剂的其他例子包括但不限于索拉非尼(用于抑制BRAF);BMS-599626(用于抑制ERBB4);PD-0332991和夫拉平度(用于抑制CDK4)。

[0304] 在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与利巴韦林联合施用以用于治疗HCV感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与IFN- α 联合施用以用于治疗HCV感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与利巴韦林和IFN- α 联合施用以用于治疗HCV感染。

[0305] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与如下物质联合施用:干扰素或干扰素衍生物,诸如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b、重组干扰素 α -2a、Sumiferon(天然 α 干扰素的纯化混合物)、ALFERON[®](天然 α 干扰素的混合物)、复合 α 干扰素、聚乙二醇化干扰素 λ ;核苷类似物,诸如利巴韦林或其衍生物、D-利巴韦林、L-利巴韦林或塔利韦林;核苷和核苷酸NS5B聚合酶抑制剂,诸如索非布韦;NS5A抑制剂,诸如达卡他韦、雷迪帕韦、ABT-267、ACH-3102、GS-5816、GS-5885、IDX719、MK-8742或PPI-668;非核苷NS5B聚合酶抑制剂,诸如得利奥布韦、ABT-072、ABT-333、BMS-791325、VX-222或替格布韦;蛋白酶抑制剂,诸如波西普韦、丹诺普韦、福达瑞韦、incivek、特拉匹韦、西咪匹韦、victrelis、ACH-1625、ACH-2684、ABT-450/r或VX-950;聚合酶抑制剂,诸如得利奥布韦、索非布韦或VX-135;NS3/4A蛋白酶抑制剂,诸如阿那匹韦、丹诺普韦、MK-5172或VX-950;ALN-VSP;PV-10;HDAC抑制剂,诸如阿贝司他、瑞米司他、伏立诺他、贝利司他和帕比司他;噻唑化物类,诸如alinia(硝唑尼特);A3AR激动剂,

诸如CF102;GI-5005 (Tarmogen);MBL-HCV1;微RNA,诸如米拉韦生;口服干扰素;亲环素抑制剂,诸如SCY-635;TG4040;多柔比星、livatag;免疫调节剂,诸如Cc-、 β -和 γ -干扰素或胸腺素、聚乙二醇化衍生的干扰素- α 化合物、和胸腺素;其他抗病毒剂,诸如利巴韦林、金刚烷胺和替比夫定;丙型肝炎蛋白酶的其他抑制剂(NS2-NS3抑制剂和NS3-NS4A抑制剂);HCV生命周期中其他靶标的抑制剂,包括解旋酶、聚合酶和金属蛋白酶抑制剂;内部核糖体进入的抑制剂;广谱病毒抑制剂,诸如IMPDH抑制剂(例如,美国专利No.5,807,876、No.6,498,178、No.6,344,465和No.6,054,472;以及PCT公布WO 97/40028、WO 98/40381和WO 00/56331中所述的化合物;以及霉酚酸及其衍生物,包括但不限于VX-497、VX-148和VX-944);细胞色素P-450抑制剂,诸如利托那韦(WO 94/14436)、酮康唑、醋竹桃霉素、4-甲基吡唑、环孢素、氯美噻唑、西咪替丁、伊曲康唑、氟康唑、咪康唑、氟伏沙明、氟西汀、奈法唑酮、舍曲林、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、福沙那韦、沙奎那韦、洛匹那韦、地拉韦啉、红霉素、VX-944和VX-497;激酶抑制剂,诸如2-氰基-3,12-二氧代齐墩果-1,9-二烯-28-酸甲酯(用于抑制CHUK);西妥昔单抗(用于抑制EGFR)、AEE 788、帕尼单抗、BMS-599626、ARRY-334543、XL647、卡奈替尼、吉非替尼、HKI-272、PD 153035、拉帕替尼、凡德他尼和厄洛替尼(用于抑制EGFR);BMS-387032和夫拉平度(用于抑制CDK2、CDK3、CDK4和CDK8);XL647(用于抑制EPHB4);达沙替尼和AZM-475271(用于抑制SRC);伊马替尼(用于抑制BCR);达沙替尼(用于抑制EPHA2);以及AZD-1152(用于抑制AURKB)。已知激酶抑制剂的其他例子包括但不限于用于治疗HCV感染的索拉非尼(用于抑制BRAF);BMS-599626(用于抑制ERBB4);PD-0332991和夫拉平度(用于抑制CDK4)。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HCV感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0306] 在一些实施例中,将依鲁替尼与利巴韦林联合施用以用于治疗HCV感染。在一些实施例中,将依鲁替尼与IFN- α 联合施用以用于治疗HCV感染。在一些实施例中,将依鲁替尼与利巴韦林和IFN- α 联合施用以用于治疗HCV感染。

[0307] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于HBV感染的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HBV感染的疗法联合施用。用于治疗HBV感染的示例性疗法包括但不限于干扰素或干扰素衍生物,诸如干扰素 α -2b和聚乙二醇干扰素 α -2a;核苷类似物,诸如拉米夫定(益平维-HBV)、阿德福韦酯(贺维力)、恩替卡韦(博路定)、替比夫定(替泽卡/素比伏)、替诺福韦(韦瑞德)、L-FMAU(克拉夫定)、LB80380(贝西福韦)和AGX-1009;非核苷抗病毒药,诸如BAM 205 (NOV-205)、Myrcludex B、HAP化合物Bay 41-4109、REP 9AC、硝唑尼特(Alinia)、dd-RNAi化合物、ARC-520、NVR-1221和IHVR-25;非干扰素免疫增强剂,诸如胸腺素 α -1(日达仙)、白介素-7(CYT107)、DV-601、HBV核心抗原疫苗、GS-9620和GI13000;暴露后治疗和/或肝移植术后治疗,诸如hyperHEP S/D、Nabi-HB和Hepa Gam B;以及替代天然药剂,诸如奶蓿草。

[0308] 在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与如下物质联合施用:干扰素或干扰素衍生物,诸如干扰素 α -2b和聚乙二醇干扰素 α -2a;核苷类似物,诸如拉米夫定(益平维-HBV)、阿德福韦酯(贺维力)、恩替卡韦(博路定)、替比夫定(替泽卡/素比伏)、替诺福韦(韦瑞德)、L-FMAU(克拉夫定)、LB80380(贝西福韦)和AGX-1009;非核苷抗病毒药,诸如BAM 205 (NOV-205)、Myrcludex B、HAP化合物Bay 41-4109、REP 9AC、硝唑尼特(Alinia)、dd-RNAi化合物、ARC-520、NVR-1221和IHVR-25;非干扰素免疫增强剂,诸如胸腺素 α -1(日达仙)、白介

素-7 (CYT107)、DV-601、HBV核心抗原疫苗、GS-9620和GI13000;暴露后治疗和/或肝移植术后治疗,诸如hyperHEP S/D、Nabi-HB和Hepa Gam B;或替代天然药剂,诸如奶蓿草。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与如下物质联合施用以用于治疗HBV感染:干扰素或干扰素衍生物,诸如干扰素 α -2b和聚乙二醇干扰素 α -2a;核苷类似物,诸如拉米夫定(益平维-HBV)、阿德福韦酯(贺维力)、恩替卡韦(博路定)、替比夫定(替泽卡/素比伏)、替诺福韦(韦瑞德)、L-FMAU(克拉夫定)、LB80380(贝西福韦)和AGX-1009;非核苷抗病毒药,诸如BAM 205 (NOV-205)、Myrcludex B、HAP化合物Bay 41-4109、REP 9AC、硝唑尼特(Alinia)、dd-RNAi化合物、ARC-520、NVR-1221和IHVR-25;非干扰素免疫增强剂,诸如胸腺素 α -1(日达仙)、白介素-7 (CYT107)、DV-601、HBV核心抗原疫苗、GS-9620和GI13000;暴露后治疗和/或肝移植术后治疗,诸如hyperHEP S/D、Nabi-HB和Hepa Gam B;或替代天然药剂,诸如奶蓿草。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HBV感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0309] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于HIV感染的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HIV感染的疗法联合施用。用于治疗HIV感染的示例性疗法包括但不限于多类复方药,诸如atrima(依法韦伦+替诺福韦+恩曲他滨);complaner(eviplera,利匹韦林+替诺福韦+恩曲他滨);stribild(埃替格韦+考比泰特+替诺福韦+恩曲他滨);“572-Trii”(度鲁特韦+阿巴卡韦+拉米夫定或DTG+ABC+3TC);核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI),包括双汰芝(齐多夫定+拉米夫定,AZT+3TC);emtriva(恩曲他滨,FTC);益平维(拉米夫定,3TC);epzicom(Livexa,阿巴卡韦+拉米夫定,ABC+3TC);立妥威(齐多夫定,AZT,ZDV);三协唯(阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定,ABC+AZT+3TC);特鲁瓦达(替诺福韦DF+恩曲他滨,TDF+FTC);惠妥滋和惠妥滋EC(去羟肌苷,ddI);韦瑞德(富马酸泰诺福韦酯,TDF);赛瑞特(司他夫定,d4T);赛进(阿巴卡韦,ABC);氨多索韦(AMD, DAPD);替诺福韦艾拉酚胺富马酸(TAF);非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI),包括恩临(利匹韦林,RPV,TMC-278);英特莱(依曲韦林,ETR,TMC-125);rescriptor(地拉韦啉,DLV);萨斯迪瓦(施多宁,依法韦伦,EFV);维乐命和维乐命XR(奈韦拉平,NVP)、来司韦林(UK-453061);基于免疫的疗法,包括aralen(磷酸氯喹)、dermaVir、白介素-7、lexgenleucel-T (VRX-496)、必赖克(羟基氯喹)、普留净(阿地白介素,IL-2)、SB-782-T和Vacc-4x;蛋白酶抑制剂,诸如aptivus(替拉那韦,TPV)、佳息患(茚地那韦,IDV)、因服雷(沙奎那韦,SQV)、克力芝(Aluvia,洛匹那韦/利托那韦,LPV/r)、lexiva(Telzir,福沙那韦,FPV)、诺韦(利托那韦,RTV)、普利他(地瑞那韦,DRV)、锐艾妥(阿扎那韦,ATV)和泛罗赛(奈非那韦,NFV);进入抑制剂(包括融合抑制剂),诸如福泽昂(恩夫韦地,ENF,T-20)、selzentry(Celsentri,马拉韦罗,UK-427,857)、cenicriviroc (TBR-652,TAK-652)、易博利(TNX-355)和PRO140;整合酶抑制剂,诸如宜升瑞(雷特格韦,MK-0518)、tivica(度鲁特韦,S/GSK-572)和埃替格韦(GS-9137);药代动力学增强剂,诸如诺韦(利托那韦,RTV)、考比泰特(GS-9350)和SPI-452;HIV疫苗,诸如肽疫苗、重组亚基蛋白质疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、病毒样颗粒疫苗(伪病毒疫苗)、疫苗组合、rgp120 (AIDSVAX) (VAX003和VAX004)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、腺病毒5型(Ad5)/gag/pol/nef (HVTN 502/Merck 023)、Ad5 gag/pol/nef (HVTB 503)和DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);引起免疫应答的联合疗法,诸如聚乙二醇化干扰素 α 、羟基脲、吗替麦考酚酯(MPA)及其酯衍生物吗替麦考酚酯(MMF);利巴韦林、

IL-2、IL-12、聚合物聚乙烯亚胺(PEI)或它们的组合;HIV相关机会性感染治疗,诸如复方新诺明;以及替代生命周期联合疗法,诸如针刺运动疗法。

[0310] 在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与如下物质联合施用:多类复方药,诸如atrimpla(依法韦伦+替诺福韦+恩曲他滨);complanera(eviplanera,利匹韦林+替诺福韦+恩曲他滨);stribild(埃替格韦+考比泰特+替诺福韦+恩曲他滨);“572-Trii”(度鲁特韦+阿巴卡韦+拉米夫定或DTG+ABC+3TC);核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI),包括双汰芝(齐多夫定+拉米夫定,AZT+3TC);emtriva(恩曲他滨,FTC);益平维(拉米夫定,3TC);epzicom(Livexa,阿巴卡韦+拉米夫定,ABC+3TC);立妥威(齐多夫定,AZT,ZDV);三协唯(阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定,ABC+AZT+3TC);特鲁瓦达(替诺福韦DF+恩曲他滨,TDF+FTC);惠妥滋和惠妥滋EC(去羟肌苷,ddI);韦瑞德(富马酸泰诺福韦酯,TDF);赛瑞特(司他夫定,d4T);赛进(阿巴卡韦,ABC);氨多索韦(AMDX,DAPD);替诺福韦艾拉酚胺富马酸(TAF);非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI),包括恩临(利匹韦林,RPV,TMC-278);英特莱(依曲韦林,ETR,TMC-125);rescriptor(地拉韦啉,DLV);萨斯迪瓦(施多宁,依法韦伦,EFV);维乐命和维乐命XR(奈韦拉平,NVP)、来司韦林(UK-453061);基于免疫的疗法,包括aralen(磷酸氯喹)、dermaVir、白介素-7、lexgenleucel-T(VRX-496)、必赖克瘰(羟基氯喹)、普留净(阿地白介素,IL-2)、SB-782-T和Vacc-4x;蛋白酶抑制剂,诸如aptivus(替拉那韦,TPV)、佳息患(茚地那韦,IDV)、因服雷(沙奎那韦,SQV)、克力芝(Aluvia,洛匹那韦/利托那韦,LPV/r)、lexiva(Telzir,福沙那韦,FPV)、诺韦(利托那韦,RTV)、普利他(地瑞那韦,DRV)、锐艾妥(阿扎那韦,ATV)和泛罗赛(奈非那韦,NFV);进入抑制剂(包括融合抑制剂),诸如福泽昂(恩夫韦地,ENF,T-20)、selzentry(Celsentri,马拉韦罗,UK-427,857)、cenicriviroc(TBR-652,TAK-652)、易博利(TNX-355)和PR0140;整合酶抑制剂,诸如宜升瑞(雷特格韦,MK-0518)、tivica(度鲁特韦,S/GSK-572)和埃替格韦(GS-9137);药代动力学增强剂,诸如诺韦(利托那韦,RTV)、考比泰特(GS-9350)和SPI-452;HIV疫苗,诸如肽疫苗、重组亚基蛋白质疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、病毒样颗粒疫苗(伪病毒疫苗)、疫苗组合、rgp120(AIDSVAX)(VAX003和VAX004)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、腺病毒5型(Ad5)/gag/pol/nef(HVTN 502/Merck 023)、Ad5 gag/pol/nef(HVTB 503)和DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505);引起免疫应答的联合疗法,诸如聚乙二醇化干扰素 α 、羟基脲、吗替麦考酚酯(MPA)及其酯衍生物吗替麦考酚酯(MMF);利巴韦林、IL-2、IL-12、聚合物聚乙烯亚胺(PEI)或它们的组合;HIV相关机会性感染治疗,诸如复方新诺明;或替代生命周期联合疗法,诸如针刺运动疗法。

[0311] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与如下物质联合施用以用于治疗HIV感染:多类复方药,诸如atrimpla(依法韦伦+替诺福韦+恩曲他滨);complanera(eviplanera,利匹韦林+替诺福韦+恩曲他滨);stribild(埃替格韦+考比泰特+替诺福韦+恩曲他滨);“572-Trii”(度鲁特韦+阿巴卡韦+拉米夫定或DTG+ABC+3TC);核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI),包括双汰芝(齐多夫定+拉米夫定,AZT+3TC);emtriva(恩曲他滨,FTC);益平维(拉米夫定,3TC);epzicom(Livexa,阿巴卡韦+拉米夫定,ABC+3TC);立妥威(齐多夫定,AZT,ZDV);三协唯(阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定,ABC+AZT+3TC);特鲁瓦达(替诺福韦DF+恩曲他滨,TDF+FTC);惠妥滋和惠妥滋EC(去羟肌苷,ddI);韦瑞德(富马酸泰诺福韦酯,TDF);赛瑞特(司他夫定,d4T);赛进(阿巴卡韦,ABC);氨多索韦(AMDX,DAPD);替诺福韦艾拉酚胺富马酸(TAF);非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI),包括恩临

(利匹韦林,RPV,TMC-278);英特莱(依曲韦林,ETR,TMC-125);rescriptor(地拉韦啉,DLV);萨斯迪瓦(施多宁,依法韦伦,EFV);维乐命和维乐命XR(奈韦拉平,NVP)、来司韦林(UK-453061);基于免疫的疗法,包括aralen(磷酸氯喹)、dermaVir、白介素-7、lexgenleucel-T(VRX-496)、必赖克瘰(羟基氯喹)、普留净(阿地白介素,IL-2)、SB-782-T和Vacc-4x;蛋白酶抑制剂,诸如aptivus(替拉那韦,TPV)、佳息患(茚地那韦,IDV)、因服雷(沙奎那韦,SQV)、克力芝(Aluvia,洛匹那韦/利托那韦,LPV/r)、lexiva(Telzir,福沙那韦,FPV)、诺韦(利托那韦,RTV)、普利他(地瑞那韦,DRV)、锐艾妥(阿扎那韦,ATV)和泛罗赛(奈非那韦,NFV);进入抑制剂(包括融合抑制剂),诸如福泽昂(恩夫韦地,ENF,T-20)、selzentry(Celsentri,马拉韦罗,UK-427,857)、cenicriviroc(TBR-652,TAK-652)、易博利(TNX-355)和PRO140;整合酶抑制剂,诸如宜升瑞(雷特格韦,MK-0518)、tivicay(度鲁特韦,S/GSK-572)和埃替格韦(GS-9137);药代动力学增强剂,诸如诺韦(利托那韦,RTV)、考比泰特(GS-9350)和SPI-452;HIV疫苗,诸如肽疫苗、重组亚基蛋白质疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、病毒样颗粒疫苗(伪病毒疫苗)、疫苗组合、rgp120(AIDSVAX)(VAX003和VAX004)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、腺病毒5型(Ad5)/gag/pol/nef(HVTN 502/Merck 023)、Ad5 gag/pol/nef(HVTB 503)和DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505);引起免疫应答的联合疗法,诸如聚乙二醇化干扰素 α 、羟基脲、吗替麦考酚酯(MPA)及其酯衍生物吗替麦考酚酯(MMF);利巴韦林、IL-2、IL-12、聚合物聚乙烯亚胺(PEI)或它们的组合;HIV相关机会性感染治疗,诸如复方新诺明;或替代生命周期联合疗法,诸如针刺运动疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HIV感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0312] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于流感病毒感染的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗流感病毒感染的疗法联合施用。用于治疗流感病毒感染的示例性疗法包括但不限于抗病毒药,诸如神经氨酸酶抑制剂(例如,奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦)和金刚烷类(例如,金刚烷胺和金刚乙胺);季节性流感疫苗(代表三种(三价)或四种(四价)流感病毒株的抗原),诸如四价鼻喷雾流感疫苗(美国马里兰州盖瑟斯堡的医学免疫公司(MedImmune,Gaithersburg,Maryland))、四价伏流感疫苗(美国北卡罗莱纳州三角研究园的葛兰素史克公司(Glaxo Smith Kline, Research Triangle Park,North Carolina))、Fluzone四价流感疫苗(美国宾夕法尼亚州斯威夫特沃特的赛诺菲巴斯德公司(Sanofi Pasteur,Swiftwater,Pennsylvania))、Flulaval四价流感疫苗(美国北卡罗莱纳州三角研究园的葛兰素史克公司旗下的爱迪魁北克生物医药公司(ID Biomedical Corporation of Quebec/GlaxoSmith Kline,Research Triangle Park,North Carolina))、Flucelvax(美国马萨诸塞州剑桥的诺华疫苗与诊断事业部(Novartis Vaccines and Diagnostics,Cambridge,Massachusetts))以及FluBlok(美国康乃狄克州梅里登的蛋白质科学公司(Protein Sciences,Meriden,Connecticut));以及用于治疗流感的复方药,包括一种或多种免疫调节剂,诸如免疫抑制剂或增强剂和抗炎剂。

[0313] 在某些实施例中,抗炎剂可以是非甾体抗炎剂、甾体抗炎剂、或它们的组合。非甾体抗炎剂的代表性例子包括但不限于昔康类,诸如吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康;水杨酸酯类,诸如阿司匹林、双水杨酯、贝诺酯、曲利塞特、萨法比恩、索尔比林、二氟尼柳和芬度柳;乙酸衍生物,诸如双氯芬酸、芬氟酸、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、伊索克酸、吠

罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、环氯茛酸、奥昔平酸、联苯乙酸和酮咯酸；芬那酸类，诸如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸和托芬那酸；丙酸衍生物，诸如布洛芬、萘普生、苯噁洛芬、氟比洛芬、酪洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫噁洛芬、舒洛芬、阿明洛芬和噻洛芬酸；吡唑类，诸如保泰松、羟基保泰松、非普拉宗、阿扎丙宗和曲保松。甾体抗炎药的代表性例子包括但不限于皮质类固醇，诸如氢化可的松、羟基-曲安缩松、 α -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、地奈德、去羟米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、醋酸双氟拉松、戊酸二氟可龙、福德诺龙(fludrenolone)、氟氯奈德、氟氢可的松、特戊酸氟米松、氟新诺龙丙酮、醋酸氟轻松、二氟美松(flucortine)丁酯、氟可龙、醋酸氟泼尼定(氟甲叉龙)、氟氢缩松、哈西奈德、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲基强的松龙、丙酮曲安缩松、可的松、可托多松、氟科奈德(flucetonide)、氟氢可的松、双醋酸二氟松、氟羟可舒松、氟氢可的松、双醋酸二氟拉松、氟氢缩松丙酮、甲羟松、安西那非、安西非特、倍他米松且余量为其酯、氯强的松、醋酸氯强的松、氯可托龙、克辛诺龙、二氯松、二氟泼尼酯、氟二氯松、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟强的松龙、氢化可的松戊酸酯、氢化可的松环戊丙酸酯、氢可他酯、甲基强的松、帕拉米松、强的松龙、强的松、二丙酸倍氯米松、曲安缩松，以及它们的混合物。

[0314] 在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与如下物质联合施用：抗病毒药，诸如神经氨酸酶抑制剂(例如，奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦)和金刚烷类(例如，金刚烷胺和金刚乙胺)；季节性流感疫苗(代表三种(三价)或四种(四价)流感病毒株的抗原)，诸如四价鼻喷雾流感疫苗(美国马里兰州盖瑟斯堡的医学免疫公司)、四价伏流感疫苗(美国北卡罗莱纳州三角研究园的葛兰素史克公司)、Fluzone四价流感疫苗(美国宾夕法尼亚州斯威夫特沃特的赛诺菲巴斯德公司)、Flulaval四价流感疫苗(美国北卡罗莱纳州三角研究园的葛兰素史克公司旗下的爱迪魁北克生物医药公司)、Flucelvax(美国马萨诸塞州剑桥的诺华疫苗与诊断事业部)以及FluBlok(美国康乃狄克州梅里登的蛋白质科学公司)；或用于治疗流感的复方药，包括一种或多种免疫调节剂，诸如免疫抑制剂或增强剂和抗炎剂。

[0315] 在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，将依鲁替尼与如下物质联合施用以用于治疗流感感染：抗病毒药，诸如神经氨酸酶抑制剂(例如，奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦)和金刚烷类(例如，金刚烷胺和金刚乙胺)；季节性流感疫苗(代表三种(三价)或四种(四价)流感病毒株的抗原)，诸如四价鼻喷雾流感疫苗(美国马里兰州盖瑟斯堡的医学免疫公司)、四价伏流感疫苗(美国北卡罗莱纳州三角研究园的葛兰素史克公司)、Fluzone四价流感疫苗(美国宾夕法尼亚州斯威夫特沃特的赛诺菲巴斯德公司)、Flulaval四价流感疫苗(美国北卡罗莱纳州三角研究园的葛兰素史克公司旗下的爱迪魁北克生物医药公司)、Flucelvax(美国马萨诸塞州剑桥的诺华疫苗与诊断事业部)以及FluBlok(美国康乃狄克州梅里登的蛋白质科学公司)；或用于治疗流感的复方药，包括一种或多种免疫调节剂，诸如免疫抑制剂或增强剂和抗炎剂。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗流感感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0316] 在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于麻疹病毒感染的辅助疗法。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗麻疹病毒感染的疗法联合施用。用于治疗麻疹病毒感染的示例性疗法包括但不限于麻疹接种疫苗和免疫血清球蛋白。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与麻疹接种疫苗和免疫血清球蛋白联合

施用以用于治疗麻疹病毒感染。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，将依鲁替尼与麻疹接种疫苗和免疫血清球蛋白联合施用以用于治疗麻疹病毒感染。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗麻疹病毒感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0317] 在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于人乳头瘤病毒 (HPV) 感染的辅助疗法。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HPV感染的疗法联合施用。用于治疗HPV感染的示例性疗法包括但不限于普达非洛或咪喹莫特。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与普达非洛或咪喹莫特联合施用以用于治疗HPV感染。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，将依鲁替尼与普达非洛或咪喹莫特联合施用以用于治疗HPV感染。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HPV感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0318] 在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于人疱疹病毒6A (HHV-6A)、人疱疹病毒6B (HHV-6B) 或人疱疹病毒7 (HHV-7) 感染的辅助疗法。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HHV-6A、HHV-6B或HHV-7感染的疗法联合施用。用于治疗HHV-6A、HHV-6B或HHV-7感染的示例性疗法包括但不限于缙更昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦和膦甲酸。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与缙更昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸联合施用以用于治疗HHV-6A、HHV-6B或HHV-7感染。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，将依鲁替尼与缙更昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸联合施用以用于治疗HHV-6A、HHV-6B或HHV-7感染。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HHV-6A、HHV-6B或HHV-7感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0319] 在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于单纯性疱疹病毒 (HSV) 感染的辅助疗法。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HSV感染的疗法联合施用。用于治疗HSV感染的示例性疗法包括但不限于阿昔洛韦、泛昔洛韦和伐昔洛韦。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与阿昔洛韦、泛昔洛韦和伐昔洛韦联合施用以用于治疗HSV感染。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，将依鲁替尼与阿昔洛韦、泛昔洛韦或伐昔洛韦联合施用以用于治疗HSV感染。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HSV感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0320] 在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于EB病毒 (EBV) 感染的辅助疗法。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗EBV感染的疗法联合施用。用于治疗EBV感染的示例性疗法包括但不限于阿昔洛韦、更昔洛韦和膦甲酸。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与阿昔洛韦、更昔洛韦或膦甲酸联合施用以用于治疗EBV感染。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中，将依鲁替尼与阿昔洛韦、更昔洛韦和膦甲酸联合施用以用于治疗EBV感染。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗EBV感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0321] 在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于人巨细胞病毒 (HCMV) 感染的辅助疗法。在一些实施例中，将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HCMV感染的疗法联合施用。用于治疗HCMV感染的示例性疗法包括但不限于更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦

甲酸、西多福韦、马立巴韦和来氟米特。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与更昔洛韦联合施用以用于治疗HCMV感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与更昔洛韦、膦甲酸、西多福韦、马立巴韦或来氟米特联合施用以用于治疗HCMV感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗HCMV感染的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0322] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于劳氏肉瘤病毒(RSV)感染的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗RSV感染的疗法联合施用。用于治疗RSV感染的示例性疗法包括但不限于核苷类似物诸如利巴韦林、施行免疫球蛋白静脉内输注、施行辅助供氧和流体或辅助呼吸、抗RSV抗体(例如,帕利珠单抗)、反义核酸、调控肺成熟和表面活性蛋白表达的一种或多种药剂,诸如但不限于糖皮质激素、PPAR γ 配体和血管内皮细胞生长因子(VEGF)。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与利巴韦林或抗RSV抗体联合施用以用于治疗RSV感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与利巴韦林或抗RSV抗体联合施用以用于治疗RSV。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗RSV的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0323] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂以用于慢性肉芽肿病(CGD)的辅助疗法。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗CGD的疗法诸如一种或多种用于预防或治疗与CGD相关联的病原性感染的疗法联合施用。用于治疗CGD的示例性疗法包括但不限于施用抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂或抗寄生物剂以用于预防或治疗与CGD相关联的病原性感染。示例性的抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂或抗寄生物剂在本文其他地方提供,并且可与TEC家族激酶抑制剂联合用于预防或治疗与CGD相关联的病原性感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与 γ -干扰素联合施用以用于预防或治疗与CGD相关联的病原性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与 γ -干扰素联合施用以用于预防或治疗与CGD相关联的病原性感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗CGD的疗法顺序、同时或间歇施用。

[0324] 在一些实施例中,患者患有表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症。在一些实施例中,向患有表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症的患者施用TEC家族激酶抑制剂以用于所述疾病或紊乱的辅助疗法。在一些实施例中,向患有表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症的患者联合施用TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗所述疾病或紊乱的疗法,诸如一种或多种用于预防或治疗与表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症相关联的病原性感染的疗法。用于治疗表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症的示例性疗法包括但不限于施用抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂或抗寄生物剂以用于预防或治疗与表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症相关联的病原性感染。示例性的抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂或抗寄生物剂在本文其他地方提供,并且可与TEC家族激酶抑制剂联合用于预防或治疗与表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症相关联的病原性感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与 γ -干扰素联合施用以用于预防或治疗与表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症相关联的病原性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与 γ -干扰素联合施用以用于预防或治疗与表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病

症相关联的病原性感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症的疗法顺序、同时或间歇施用。在一些实施例中,患有表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症的患者存在Th1细胞因子生成或Th1细胞因子受体的缺陷,诸如IFN- γ 、IL-12或IL-12受体的缺陷。在一些实施例中,表征为Th1应答存在缺陷的疾病或病症继发于患者体内的癌症(例如,白血病、淋巴瘤或骨髓瘤)。

[0325] 在一些实施例中,患者患有表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症。在一些实施例中,向患有表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症的患者施用TEC家族激酶抑制剂以用于所述疾病或紊乱的辅助疗法。在一些实施例中,向患有表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症的患者联合施用TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗所述疾病或紊乱的疗法,诸如一种或多种用于预防或治疗与表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症相关联的病原性感染的疗法。用于治疗表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症的示例性疗法包括但不限于施用抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂或抗寄生物剂以用于预防或治疗与表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症相关联的病原性感染。示例性的抗病毒剂、抗菌剂、抗真菌剂或抗寄生物剂在本文其他地方提供,并且可与TEC家族激酶抑制剂联合用于预防或治疗与表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症相关联的病原性感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与 γ -干扰素联合施用以用于预防或治疗与表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症相关联的病原性感染。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。在一些实施例中,将依鲁替尼与 γ -干扰素联合施用以用于预防或治疗与表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症相关联的病原性感染。在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与一种或多种用于治疗表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症的疗法顺序、同时或间歇施用。在一些实施例中,表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症继发于患者体内的癌症(例如,白血病、淋巴瘤或骨髓瘤)。在一些实施例中,表征为Th2应答过度活跃的疾病或病症是炎性疾病或自身免疫疾病。

[0326] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制TEC家族激酶的一个或多个成员(例如,ITK、BTK、TEC、RLK和BMX)的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制IL2诱导型T细胞激酶(ITK)的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于ITK的第442位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-263、AVL-291、AVL-292、ONO-WG-37、BMS-488516、BMS-509744、CGI-1746、CTA-056、GDC-0834、HY-11066(另外,CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059、ONO-WG37、PLS-123、RN486、HM71224,或它们的组合。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。用于本文所提供的任何方法的另外的共价TEC家族激酶抑制剂可见于(例如)美国专利No. 7,547,689、No. 7,960,396和美国专利公布No. US 2009-0197853 A1和No. US 2012-0065201 A1,所有这些专利均全文以引用的方式并入。

[0327] 在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可减少受试者体内的Th2极化的T细胞的数量。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内的Th1极化的T细胞的数量。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增大受试者体内的Th1极化的T细胞与Th2极化的T细胞的比率。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内的细胞毒性CD8⁺T细胞的数量。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制

剂可降低受试者体内的一种或多种Th2细胞因子的表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10或IL-13表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂提高了受试者体内的一种或多种Th1细胞因子的表达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂提高了受试者体内的IL-2、GM-CSF、IFN- γ 、IL-12(p70)、IL-18和TNF- α 表达。

[0328] 用于疫苗接种的辅助剂

[0329] 本文在某些实施例中描述了通过向受试者联合施用疫苗和有效量的共价TEC家族激酶抑制剂以改善疫苗功效的辅助疗法的方法。

[0330] 在一些实施例中,增强所述辅助疗法的功效包括与通过单独施用所述疫苗或所述辅助疗法过程实现的病毒减少速率相比,增大在施用所述辅助疗法过程期间测得的患者病毒载量减少率。在一些实施例中,与通过单独施用疫苗或所述辅助疗法过程实现的病毒减少速率相比,在施用所述辅助疗法过程期间患者病毒载量的减少率增大至少约1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%。在一些实施例中,与通过单独施用凝集素亲和性血液透析治疗实现的病毒减少率连同通过单独施用所述辅助疗法过程实现的病毒载量减少率相比,在施用所述辅助疗法过程期间的患者病毒载量减少率要高至少约1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%的百分比。在一些实施例中,在施用所述辅助疗法过程期间患者病毒载量每小时、每8小时、每12小时或每天的减少率为至少约99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。

[0331] 在一些实施例中,增强所述辅助疗法的功效通过如下方式实现:与单独施用所述疫苗治疗或所述辅助疗法过程相比,减少在施用所述辅助疗法过程期间在患者体内实现临床上相关的病毒载量所需的时间量。在一些实施例中,临床上相关的病毒载量为不到约100000、90000、80000、70000、60000、50000、40000、30000、20000、10000、9000、8000、7000、6000、5000、4000、3000、2000、1000、900、800、700、600、500、400、300、200、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个拷贝/毫升。在一些实施例中,与单独施用疫苗或所述辅助疗法过程相比,实现临床上相关的病毒载量所需的时间量减少至少约99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。在一些实施例中,实现临床上相关的病毒载量所需的时间量为不到约36、35、34、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13或12个月,或者56、55、50、45、40、35、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4个周,或者28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天。

[0332] 在一些实施例中,将共价TEC家族激酶抑制剂与疫苗顺序、同时或间歇施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂在施用疫苗之前或之后施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂和疫苗作为单一组合物施用。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制

剂和疫苗作为独立的组合物施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂和疫苗通过相同的施用途径施用。在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂和疫苗通过不同的施用途径施用。在一些实施例中，疫苗通过任何合适的方法施用，诸如但不限于肌内、皮下、鼻内、口服、皮内、经皮或透皮施用。

[0333] 在一些实施例中，共价TEC家族激酶抑制剂与疫苗同时、顺序或间歇施用。

[0334] 在一些实施例中，疫苗是抗癌疫苗。在一些实施例中，癌症疫苗包括用于免疫的一种或多种癌症抗原或肿瘤抗原。在一些实施例中，癌症抗原为(但不限于)急性淋巴母细胞性白血病抗原(etv6、aml1、亲环素b)、B细胞淋巴瘤抗原(Ig独特型)、胶质瘤抗原(E-钙粘蛋白、 α -连环蛋白、P-连环蛋白、 γ -连环蛋白、p120ctn)、膀胱癌抗原(p21ras)、胆管癌抗原(p21ras)、乳腺癌抗原(MUC家族、HER2/neu、c-erbB-2)、宫颈癌抗原(p53、p21ras)、结肠癌抗原(p21ras、HER2/neu、c-erbB-2、MUC家族)、结肠直肠癌抗原(结肠直肠相关抗原(CRC)-C017-1A/GA733、APC)、绒毛膜癌抗原(CEA)、上皮细胞癌抗原(亲环素b)、胃癌抗原(HER2/neu、c-erbB-2、ga733糖蛋白)、肝细胞癌抗原(甲胎蛋白)、霍奇金淋巴瘤抗原(lmp-1、EBNA-1)、肺癌抗原(CEA、MAGE-3、NY-ESO-1)、淋巴样细胞衍生的白血病抗原(亲环素b)、黑素瘤抗原(p15蛋白、gp75、癌胚抗原、GM2和GD2神经节苷脂、黑色素A/MART-1、cdc27、MAGE-3、p21ras、gp100)、骨髓瘤抗原(MUC家族、p21ras)、非小细胞肺癌抗原(HER2/neu、c-erbB-2)、鼻咽癌抗原(lmp-1、EBNA-1)、卵巢癌抗原(MUC家族、HER2/neu、c-erbB-2)、前列腺癌抗原(前列腺特异性抗原(PSA)及其抗原表位PSA-1、PSA-2和PSA-3、PSMA、HER2/neu、c-erbB-2、ga733糖蛋白)、肾癌抗原(HER2/neu、c-erbB-2)、子宫颈和食管的鳞状细胞癌抗原(病毒产物诸如人乳头瘤病毒蛋白)、睾丸癌抗原(NY-ESO-1)，以及T细胞白血病抗原(HTLV-1表位)。

[0335] 在一些实施例中，疫苗是抗病毒疫苗。在一些实施例中，癌症疫苗包括用于免疫的一种或多种病毒抗原。在一些实施例中，疫苗包括减毒病毒或灭活病毒。在一些实施例中，疫苗是腺病毒疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、狂犬病疫苗、轮状病毒疫苗、黄热病病毒疫苗、水痘病毒疫苗、风疹疫苗、脊髓灰质炎疫苗、甲型肝炎病毒疫苗、乙型肝炎病毒疫苗、丙型肝炎病毒疫苗、人乳头瘤病毒疫苗、人免疫缺陷病毒疫苗、人疱疹病毒疫苗、单纯性疱疹病毒疫苗、EB病毒疫苗、人巨细胞病毒疫苗、劳氏肉瘤病毒疫苗、天花病毒疫苗或流感病毒疫苗。

[0336] 在一些实施例中，疫苗是抗细菌疫苗。在一些实施例中，癌症疫苗包括用于免疫的一种或多种细菌抗原。在一些实施例中，疫苗包括减毒细菌或被杀灭细菌。在一些实施例中，疫苗包括细菌产生的毒素。在一些实施例中，疫苗包括白喉疫苗、炭疽疫苗、百日咳疫苗、脑膜炎球菌疫苗、伤寒疫苗、肺炎球菌疫苗或破伤风疫苗。

[0337] 在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂可减少受试者体内的Th2极化的T细胞的数量。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内的Th1极化的T细胞的数量。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂可增大受试者体内的Th1极化的T细胞与Th2极化的T细胞的比率。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的一种或多种Th2细胞因子的表达。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂可降低受试者体内的IL-10、IL-2或IL-13表达。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂提高了受试者体内的一种或多种Th1细胞因子的表达。在一些实施例中，施用共价TEC家族激酶抑制剂提高了受试者体内的IL-2、GM-CSF、IFN- γ 、IL-12(p70)和TNF- α 表

达。在一些实施例中,施用共价TEC家族激酶抑制剂可增加受试者体内的细胞毒性CD8+T细胞的数量。

[0338] 在一些实施例中,在施用共价TEC家族激酶抑制剂之后检查Th1极化的T细胞和Th2极化的T细胞的谱图。在一些实施例中,将Th1极化的T细胞和Th2极化的T细胞的谱图连同第三亚群的T辅助细胞(即Th17极化的T细胞)的谱图一起检查。在一些实施例中,在施用共价TEC家族激酶抑制剂之后检查Th1和Th2相关标记物。在一些实施例中,在施用共价TEC家族激酶抑制剂之后检查Th1、Th2和Th17相关标记物。在一些实施例中,Th1相关标记物包括IL-2、GM-CSF、IFN- γ 、IL-12(p70)和TNF- α 。在一些实施例中,Th2相关标记物包括IL-10、IL-4或IL-13。在一些实施例中,Th17相关标记物包括IL17。

[0339] 在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制TEC家族激酶的一个或多个成员(例如,ITK、BTK、TEC、RLK和BMX)的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂抑制IL2诱导型T细胞激酶(ITK)的激酶活性。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂共价结合于ITK的第442位半胱氨酸。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂选自依鲁替尼(PCI-32765)、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101、AVL-291、AVL-292或ONO-WG-37。在一些实施例中,共价TEC家族激酶抑制剂是依鲁替尼。用于本文所提供的任何方法的另外的共价TEC家族激酶抑制剂可见于(例如)美国专利No.7,547,689、No.7,960,396和美国专利公布No.US 2009-0197853 A1和No.US 2012-0065201 A1,所有这些专利均全文以引用的方式并入。

[0340] 在一些实施例中,将疫苗与共价TEC家族激酶抑制剂和一种或多种另外的辅助剂联合施用。在一些实施例中,与不存在所述一种或多种另外的辅助剂相比,所述另外的辅助剂可改善疫苗的功效。在一些实施例中,所述一种或多种另外的辅助剂诱导Th1极化的应答、减弱Th2极化的应答、改善效应细胞上的抗原呈递、诱导CD8+细胞毒性T细胞、改善抗原向免疫效应细胞的递送、和/或提供短期或长期储库递送。在一些实施例中,所述一种或多种另外的辅助剂包括但不限于铝盐(例如,氢氧化铝、磷酸铝或明矾)、油包水乳液(例如,在连续油相(例如,矿物油、角鲨烯或角鲨烯)中被表面活性剂(例如,二缩甘露醇一油酸、弗氏不完全辅助剂(IFA)和MF59)稳定的微水滴、水包油乳液、免疫刺激复合物(例如,ISCOM辅助剂-Iscotec AB)、脂质体、纳米粒子或微粒子、钙盐、蛋白酶、病毒体、硬脂酰酪氨酸、 γ -菊粉、algammulin、胞壁酰二肽(MDP)(例如,N-乙酰胞壁酰-L-丙-D-异谷氨酰胺)及其衍生物(例如,苏氨酸MDP、莫拉丁酯、N-乙酰葡萄糖胺基-MDP、GMDP、merametine和nor-MDP)、非离子嵌段共聚物(例如,疏水性聚氧化丙烯(POP))、皂苷(例如,QuilA、Spikoside、QS21(Stimulon)和ISCOPREP703)、脂质A(MPL)、细胞因子(例如,IL-1、IFN- γ 、IL-2和IL-12)、碳水化合物聚合物(例如,甘露糖聚合物(例如,甘露聚糖)、葡聚糖、乙酰化甘露聚糖和香菇多糖)、衍生多糖(例如,糊精、二乙氨基乙基右旋糖酐)、模式识别受体(PRR)配体、Toll样受体配体(TLR)(例如,双链RNA、聚(I:C)、脂多糖、单磷酸脂质A、细菌鞭毛蛋白、咪唑喹啉、咪唑莫特、嘎德莫特、R848、CpG寡脱氧核苷酸诸如ODN1826和ODB2006)、Nod样受体(NLR)配体(例如,MDP)、RIG-I样受体(RLR)配体)以及C型凝集素受体(CLR)配体。

[0341] 在一些实施例中,用于免疫的受试者是哺乳动物,诸如但不限于人、非人灵长类、小鼠、大鼠、兔、山羊、狗、猫或牛。在一些实施例中,哺乳动物是人。

[0342] 试剂盒和制品

[0343] 本文还描述了用于本文所述的诊断和治疗应用的试剂盒和制品。此类试剂盒包括被区隔开以容纳一个或多个容器诸如小瓶、试管等(所述容器中的每一个装有用于本文所述方法的独立成分之一)的载体、包装或容器。合适的容器包括(例如)瓶、小瓶、注射器和试管。所述容器由任何可接受的材料(包括例如玻璃或塑料)形成。

[0344] 在一些实施例中,所述容器装有组合物中的一种或多种共价TEC家族激酶抑制剂,或与本文所公开的另一种治疗剂结合的一种或多种共价TEC家族激酶抑制剂。所述容器任选地具有用于施用的材料,诸如注射器、针、加药杯或小瓶。此类试剂盒任选地包含带有识别描述或标签或与其在本文所述方法中的使用相关的说明的化合物的化合物。

[0345] 实例

[0346] 这些实例仅出于举例说明的目的提供,并不限制本文提供的权利要求的范围。

[0347] 实例1

[0348] T-淋巴细胞构成适应性免疫应答的必需组分,但某些自身免疫病、传染病、寄生虫病和肿瘤性疾病通过特异性诱导T辅助细胞极化而颠覆适应性免疫。免疫颠覆的共同机制是直接促进B细胞抗体生成并干扰效应细胞的直接细胞毒性的Th2优势应答的异常募集。相比之下,Th1优势应答利用IFN γ 和IL2的生成来引起细胞毒性效应,这有助于基于效应细胞的免疫监视。某些细胞内细菌性病原体诸如李斯特氏菌属和寄生生物诸如利什曼原虫属的清除以及肿瘤免疫监视,取决于引发强有力的Th1和CD8 T细胞应答的能力。

[0349] 白介素-2诱导激酶(ITK)是促进邻近T细胞受体(TCR)信号传导的共价Tec激酶家族的T细胞主要成员。在Th1和CD8 T细胞中TCR连接后,ITK和丰余静息淋巴细胞激酶(RLK或TXK)将PLC γ 活化,从而启动信号级联,所述信号级联包括NFAT、NF κ B和MAPK途径,并最终导致细胞活化、细胞因子释放和快速增殖。重要的是,ITK对Th1极化的细胞和CD8效应细胞中的RLK起到支持性但非必需的作用。然而,Th2细胞的表现遗传进化保留了ITK的单一主导作用,使其成为Th2 T细胞的致命弱点。考虑到特异性地抑制范围从特应性皮炎到炎症肠病到癌症免疫抑制以及甚至HIV/AIDS的多种Th2优势自身免疫疾病、炎症疾病和传染性疾病的可能性,临床上适用的ITK特异性抑制剂是医学界所寻求的。虽然已报道了多种化学类似物,但任一种都尚未成功过渡到临床试验。依鲁替尼是阻断下游B细胞受体(BCR)活化的布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)的不可逆抑制剂。许多体外和体内研究证实了依鲁替尼对抗BTK限制性靶标的特异性活性。依鲁替尼在I/II期临床试验中表现出了临床活动性,对包括套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病(CLL)在内的多种B细胞恶性肿瘤起到了持久缓解作用。有趣的是,ITK与BTK具有显著的序列和功能同源性,且两者均含有由连接活性位点的C和N小叶(lobe)的铰链区内的SH3可自磷酸化酪氨酸(Tyr)和共价结合半胱氨酸(Cys)残基组成的依鲁替尼抑制基序。考虑到体外激酶抑制谱减弱及缺少足够的体外证据,之前一直对ITK是依鲁替尼的相关靶标持怀疑态度。BTK与ITK之间的显著同源性,与有趣的计算机对接研究及很有价值的体外激酶抑制谱相结合,得出了这样的假设:依鲁替尼是第一种临床上可行的不可逆ITK抑制剂。这使用健康人T细胞及人和鼠CLL作为失调性Th2偏移免疫抑制的模型系统来探明。在CLL中,日渐缺陷的免疫突触使恶性B细胞能够通过诱导T细胞无能以及不恰当的Th2极化而逃避免疫检测。除了不能对环境病原体作出应答之外,这些不恰当极化的T细胞还对恶性B细胞起到细胞因子和直接信号传导支持的作用。该免疫抑制的最终结果是严重感染高发,这通常会导致患者死亡。

[0350] 此处,详细的分子分析证实依鲁替尼在Cys442处不可逆地结合ITK,并且在TCR刺激后抑制Th2细胞的下游活化。这种抑制对Th2极化的CD4T细胞具有特异性,因为RLK保持不被依鲁替尼抑制,从而为Th1和CD8T细胞的活化和增殖提供补偿平台。这些数据表明在短暂暴露于依鲁替尼后,分离自CLL患者的CD4 T细胞群体在分子和表型水平上朝着Th1谱偏斜。使用白血病、皮肤利什曼病和单核细胞增多性李斯特菌感染的小鼠模型验证了这些发现。使用I期临床试验中经依鲁替尼治疗的CLL患者的不可逆ITK结合、细胞因子和T细胞信号传导分析,证实了人体内的ITK抑制。总之,这些结果表明,依鲁替尼是第一种实现临床可行性的强效且选择性的ITK不可逆抑制剂,有可能将该药物再利用于多种新型治疗应用。

[0351] 方法:

[0352] 受试者群体

[0353] 根据赫尔辛基宣言从正常供体或患有CLL的患者获得血清和外周血单核细胞(PBMC)。所有受试者均出具了书面知情同意书,同意使用他们的血液制品根据伦理审查委员会(IRB)批准的方案进行研究。在美国俄亥俄州哥伦布的俄亥俄州立大学韦克斯纳医学中心(The Ohio State University Wexner Medical Center(Columbus,OH))采集血液。PBMC新鲜使用或以1ml等分试样保存在-140℃下,而血清以等分试样保存在-80℃下直至使用。

[0354] 细胞培养、药物治疗和T细胞极化

[0355] 使用RosetteSep未触碰(untouched)CD3或CD4选择、EasySep初始CD4+T细胞富集试剂盒(加拿大卑诗省温哥华的干细胞技术公司(STEMCELL Technologies,Vancouver,BC,Canada))或磁性分离(MACS人CD8+微珠,美国加利福尼亚州奥本的美天旎公司(Miltenyi,Auburn,CA)),根据制造商方案分离原代T细胞。使用RPMI1640/10%胎牛血清在37℃和5%CO₂下体外培养细胞。用依鲁替尼预处理细胞30分钟,洗涤2次,然后用平板结合的抗CD3和可溶性抗CD28(美国加利福尼亚州圣地亚哥的eBiosciences公司(eBiosciences,San Diego,CA))刺激。在45分钟后采集细胞核和细胞质裂解物(NEN-PER试剂盒,美国伊利诺伊州罗克福德的赛默公司(Thermo,Rockford,IL)),随后在2小时采集全细胞裂解物。根据我们之前公布的方法生成Th1和Th2极化的原代CD4 T细胞。简而言之,从磁性纯化的初始人CD4 T细胞获得T细胞。每周在存在针对Th1的IL-12(10ng/ml)和抗IL-4(1:100),或者IL-4(5ng/ml)和抗IL-12(1:100)的情况下,用平板结合的抗CD3、可溶性抗CD28和IL-2(20U/ml)刺激细胞。

[0356] 逆转录酶-PCR(RT-PCR)

[0357] 由沉淀的细胞制备总RNA(RNA小量提取柱和无RNA酶的DNA酶,美国加利福尼亚州瓦伦西亚的凯杰公司(Qiagen,Valencia,CA))。使用凯杰一步RT-PCR试剂盒(凯杰公司)或iScript SYBR green RT-PCR试剂盒(美国加利福尼亚州赫拉克勒斯的伯乐公司(BioRad,Hercules,CA)),以转录物特异性引物(mITK:5' GGTCATCAAGGTGTCCGACT、3' TCGTATGGGATTTTGCCTTC)(mBTK:5' AAAGGTCCCCGTACCCATTC、3' CCCATAGCATTCTTGGCTGT)(mGAPDH:5' CTCATGACCACAGTCCATGC、3' CACATTGGGGGTAGGAACAC)(hGAPDH:5' AGAAGGCTGGGGCTCATTTG、3' AGGGGCCATCCACAGTCTTC)(hRLK:GTACGGAGGCTGCCATAAAA、3' CAGCTGTGGCTGGTAAACAA)和200ng的总RNA进行RT-PCR和qRT-PCR反应。在2%琼脂糖凝胶上分离RT-PCR扩增反应物,并通过与标准DNA梯形条带(GelPilot 1Kb Plus Ladder,凯杰公

司)比较来确认所扩增的转录物的大小。使用MyiQ软件包分析qRT-PCR实验。在确认单个熔解曲线峰之后,使用Pfaffl方法42将GAPDH的CT值与所关注转录物的CT值比较。

[0358] 钙流分析

[0359] 使用Fluo4-AM(英杰公司(Invitrogen))将Jurkat细胞染色,洗涤两次,然后重悬于无酚红RPMI中。使用读板机在535nm下测量Fluo4荧光。

[0360] 依鲁替尼探针测定法

[0361] 用依鲁替尼的生物素酰化衍生物标记蛋白裂解物,随后加入链霉亲和素包被的平板中,洗涤3次,并与小鼠抗ITK一起温育。在用SULFO-TAG缀合的抗小鼠抗体(MSD,目录号R32AC-5)洗涤后,洗涤并在S12400上读数。

[0362] 流式细胞术和细胞因子微珠阵列(CBA)

[0363] 使用荧光染料标记的单克隆抗体(mAb;抗-CD3、抗-CD4、抗-CD5、抗-CD8、抗-CD19、抗-CD62L、抗-CD45RA、抗-IL-4、抗-IFN γ ,膜联蛋白V、PI,美国加利福尼亚州圣荷西的碧迪公司(Becton Dickinson, San Jose, CA))进行流式细胞检测分析。根据适当的制造商方案(碧迪公司)进行细胞内染色。为进行IL-4和IFN γ 的细胞内染色,利用了PMA和离子霉素刺激。为进行PLC γ 1细胞的磷物质流分析,在表面染色后用4%多聚甲醛/PBS将细胞固定,并在冷90%甲醇中透化。细胞内染色使用抗pPLC γ 1-Tyr783(细胞信号传导技术公司(Cell Signaling Technologies),目录号2821S),然后是抗兔Alexa488(英杰公司,目录号A11008)。使用来自三个平行实验或小鼠血浆的细胞上清液,根据制造商公布的方案实施CBA(碧迪公司)。按照之前所述的方法执行基于CFSE和PKH26的细胞增殖测定法(Dubovsky, J.A., et al. Leukemia research 35, 1193-1199 (2011) (Dubovsky, J.A. 等人,《白血病研究》,第35卷,第1193-1199页,2011年)和Dubovsky, J.A., et al. Leukemia research 35, 394-404 (2011) (Dubovsky, J.A. 等人,《白血病研究》,第35卷,第394-404页,2011年))。使用FlowJo或Kaluza软件(美国俄勒冈州阿什兰的Tree Star公司(Tree Star, Ashland, OR))或类似软件(美国印第安纳州印第安纳波利斯的贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter, Indianapolis, IN))针对最少30,000个采集的事件分析流式细胞检测数据。在含有抗-CD4、抗-CD8、抗-CD19(碧迪公司)和2 μ g/ml Alexa647-H-2K(b) SIINFEKL四聚物(NIH四聚物机构(NIH Tetramer Facility))的PBS(+5%FBS,+0.02%NaN₃)中在冰上对50 μ l全血进行1小时基于流式细胞术的四聚物染色。然后,根据制造商方案(eBiosciences公司)裂解RBC,接着将样品洗涤一次,之后进行分析。使用在李斯特菌感染之前7天获得的基线样品验证四聚物阳性CD8 T细胞的门,并使用FMO对照确认。

[0364] 免疫印迹分析

[0365] 使用此前在Lapalombella, R., et al. Cancer Cell 21, 694-708 (2012) (Lapalombella, R. 等人,《癌细胞》,第21卷,第694-708页,2012年)中所述的常规方法进行实验。使用pSTAT1#9177S、STAT1#9176、NFAT1#4389S、pITK#3531S、ITK#2380S、JUNB#3746S、pIKB α #9246L、pSTAT6#9361S和STAT6#9362S(美国马萨诸塞州丹弗斯的细胞信号传导技术公司(Cell Signaling Technologies, Danvers, MA))、T-bet#14-5825-82(eBiosciences公司)、IkB α #sc-371、BRG1#sc-17796、TCL1#sc-32331和 β -肌动蛋白#sc-1616(美国加利福尼亚州圣克鲁兹的圣克鲁兹生物技术公司(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA))特异性抗体实施印迹。

[0366] 固定细胞的共焦免疫荧光显微术

[0367] 使用Cytospin3 (赛默公司) 离心机在显微镜载片上以离心方式浓缩细胞, 并按照此前所述的方法染色 (Dubovsky, J.A., et al. Leukemia research 35, 394-404 (2011) (Dubovsky, J.A. 等人, 《白血病研究》, 第35卷, 第394-404页, 2011年))。然后在PBS/2%多聚甲醛中将细胞固定。将载片在封闭溶液 (PBS中的4%牛血清白蛋白) 中温育, 并通过与一抗一起在4℃下温育过夜、然后与荧光二抗Alexa fluor 488 (美国加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司 (Invitrogen, Carlsbad, CA)) 一起温育而将NFAT1 (美国马萨诸塞州波士顿的细胞信号传导公司 (Cell Signaling, Boston, MA)) 染色。用DAPI (美国加利福尼亚州伯灵格姆的矢量实验室公司 (Vector Laboratories, Burlingame, CA)) 将细胞核染成蓝色。在俄亥俄州立大学校园显微术与成像机构 (Ohio State University Campus Microscopy and Imaging Facility) 利用Olympus Fluoview 1000激光扫描共焦显微镜使用60倍物镜和4倍数字变焦拍摄图像。

[0368] 小鼠模型

[0369] 将C57BL/6小鼠和基于C57BL/6背景的E μ TCL1转基因 (Tg) 小鼠在受控的温度和湿度下圈养于微隔离笼中。所有动物实验程序均根据联邦与机构动物管理及使用委员会 (Federal and Institutional Animal Care and Use Committee) 要求进行。为进行Th1/Th2偏斜的纵向分析, 给予4周龄E μ TCL1转基因动物包含无菌对照溶媒 (1%HP- β -CD) 或1%HP- β -CD中0.16mg/mL的依鲁替尼的饮用水。记录消耗的水体积和小鼠的体重。平均而言, 小鼠服用0、2.5或25mg/kg/d依鲁替尼共计16天。为进行白血病/李斯特菌病研究, 执行1 \times 10⁷新鲜分离的脾细胞从E μ TCL1动物的过继转移。在该模型中, 小鼠通常在8-10周内死于肿瘤。

[0370] 注射后一周, 给予小鼠包含无菌对照溶媒 (1%HP- β -CD) 或1%HP- β -CD中0.16mg/mL的依鲁替尼的饮用水。平均而言, 小鼠服用25mg/kg/d依鲁替尼共计16天。移植后14天, 用亚致死静脉注射剂量 (5000CFU) 的重组单核细胞增多性李斯特菌 (rLM-OVA, 由美国华盛顿州西雅图华盛顿大学 (University of Washington, Seattle, WA) 的Michael J. Bevan博士惠赠) 攻击小鼠。在处理期间, 定期抽取血液以跟踪疾病进展。在第2、8和13天对个体小鼠施以安乐死, 并评估肝区室中生长的李斯特菌。在感染前两天, 将6-8周龄BALB/c小鼠 (美国缅因州巴港的杰克逊实验室 (Jackson labs, Bar Harbor, ME)) 随机分配至溶媒或依鲁替尼处理组。按照之前针对单核细胞增多性李斯特菌实验所述的方法经由饮用水施用依鲁替尼。在第0天, 将2E6静止期硕大利什曼原虫前鞭毛体注射到后左足跖中, 随后每周监测病灶, 观察皮肤利什曼病的发展。在第6和第9周采集腭淋巴结进行T-细胞细胞因子的期中分析。捣碎足跖病灶并使用标准方法确定寄生生物载量计算值 (Fowell, D.J., et al. Immunity 11, 399-409 (1999) (Fowell, D.J. 等人, 《免疫》, 第11卷, 第399-409页, 1999年))。

[0371] 酶联免疫吸附测定 (ELISA)

[0372] 采集下颌下血液, 并以离心方式分离血浆。使用克隆分型系统 (B6/C57J-AP-5300-04B, 美国阿拉巴马州伯明翰的南方生物技术公司 (Southern Biotech, Birmingham, AL)) 在EIA/RIA高结合96孔板 (Costar 3590, 纽约康宁公司 (Corning, NY)) 上根据制造商说明对每种IgG亚同种型执行ELISA测定。按照如下方式在1XBBS中制备血浆稀释液: IgG1-1:10,000, IgG2c-1:10,000。将标准曲线用于每个单独平板 (B6/C57J小鼠免疫球蛋白套装-5300-01B, 南方生物技术公司) 上的每个同种型, 随后使用分光光度计 (Labsystem Multiskan MCC/

340, 飞世尔科技公司 (Fisher Scientific)) 在 405nm 下从曲线读取样品三次重复的平均值。按照此前所述的方法进行源自硕大利什曼原虫感染的小鼠的腭淋巴结细胞的 IL4、IL10、IL13 和 IFN γ 分析 (Cummings, H.E., et al. PNAS USA 109, 1251-1256 (2012) (Cummings, H.E. 等人, 《美国国家科学院院刊》, 第 109 卷, 第 1251-1256 页, 2012 年))。简而言之, 用可溶性硕大利什曼原虫抗原刺激细胞 72 小时。采集培养上清液进行基于 ELISA 的分析。

[0373] 激酶筛选

[0374] 按照此前由 Honigberg 等人在 PNAS USA 107, 13075-13080 (2010) (《美国国家科学院院刊》, 第 107 卷, 第 13075-13080 页, 2010 年) 中所述的方法进行体外激酶抑制测定。

[0375] 统计

[0376] 除非另有说明, 否则将双侧 student T 检验用于等方差的常规数据。p<0.05 时认为有显著性。使用混合效应模型进行 CD4 T 细胞中 IL4 和 IFN γ 表达的比较, 以允许来自同一名患者的各观察结果间存在依存关系。由该模型估计五种剂量水平的每一者下的表达的估计差异, 且置信区间为 95%, 调整的显著水平为 $\alpha=0.01$ 。相似地, 对于李斯特菌/白血病小鼠模型, 将混合效应模型应用于对数变换数据, 并评估条件与时间之间的相互联系。由该模型估计从基线 (第-7 天) 到峰值 (第+8 天) 依鲁替尼组与溶媒组、以及健康李斯特菌组与对照组之间的四聚物阳性百分比的变化, 且置信区间为 95%。所有分析均使用 SAS/STAT 软件版本 9.2 (美国北卡罗莱纳州卡瑞的 SAS 软件研究所 (SAS Institute Inc., Cary, NC)) 执行。

[0377] 依鲁替尼是 ITK 的不可逆抑制剂并且表现出对于表达 ITK 的 BTK 缺失 T 细胞白血病的细胞毒性潜能。

[0378] 依鲁替尼的体外激酶筛选揭示了包括 T 细胞优势 ITK 在内的少量未验证靶标 (图 1a)。通过与 BTK 中 Cys481 同源的半胱氨酸残基的存在与否, 来鉴定是否存在潜在的不可逆靶标。ITK 保留与 BTK 的显著结构和功能同源性, 包括位于活性位点的铰链区内的 Cys442 共价结合位点以及 SH3 结构域中的可自磷酸化 Tyr180 (图 1b)。计算机对接研究显示 ITK 可能在 Cys442 处共价结合并占用活性位点 (图 1c)。体外探针结合测定法证实, 依鲁替尼能够以生理上相关浓度不可逆地结合 Jurkat T 细胞白血病细胞系中显著百分比的内源 ITK (图 1d)。新型 CD8+T 细胞白血病 (其很少在 E μ TCL1 小鼠模型中发展, 这是由于 T 细胞中 E μ 启动子的渗漏表达) 的 qRT-PCR 分析揭示了与健康 C57BL/6 小鼠脾淋巴细胞相比, ITK 的转录水平升高 (图 1e、图 7-图 9)。我们之前的研究确定了在 72 小时连续暴露的情况下依鲁替尼在 BTK 相关白血病靶标中的体外 LD50 (50% 细胞的致死剂量) 介于 1 μ M 与 10 μ M 之间。使用这些相同条件, 在 BTK 缺失 E μ TCL1 T 细胞白血病细胞中确定了相似的细胞毒性水平 (图 1f)。

[0379] 为确认依鲁替尼在体内不可逆地结合 ITK, 我们对从依鲁替尼 I 期临床试验的 CLL 患者获得的 PBMC 样品执行了 ITK 探针测定法。在即将接受依鲁替尼之前以及在每日口服八天之后测试样品。数据揭示了显著百分比 (40 至 80%) 的 ITK 被依鲁替尼不可逆地结合 (图 1g)。

[0380] Jurkat T 细胞系是 Th2 样 CD4 T 细胞的被普遍接受的转化肿瘤模型。对用依鲁替尼预处理过的、经 CD3/CD28 刺激的 Jurkat 细胞执行的免疫印迹法证实了 ITK 的 Tyr180 自磷酸化位点受到功能抑制 (图 1h)。下游 T 细胞活化建立在强有力的 NF κ B、MAPK 和 NFAT 信号传导的基础上; 因此, 检查每个途径的组分以确定依鲁替尼的 T 细胞特异性效应。不出所料, 依鲁替

尼处理导致I κ B α 、JunB和NFAT信号传导受到剂量依赖性抑制,从而支持了依鲁替尼抑制ITK及因此邻近的TCR信号复合体的作用(图1i和图1j)。值得注意的是,观察到了JunB和pSTAT6信号传导两者受到抑制,这指示Th2优势IL4/STAT6自分泌轴由于短暂暴露于依鲁替尼而被破坏。虽然JAK3抑制可以解释我们的体外数据中的一些,但我们最初的靶标验证研究表明,在基于细胞的测定法中,依鲁替尼不会直接影响该激酶(图10)。

[0381] 依鲁替尼不成比例地抑制Th2信号传导途径,但不会抑制T细胞培养物的混合群体的增殖能力。

[0382] 为了将这些发现应用于原代人CD4⁺ T细胞,在依鲁替尼处理之后评估ITK和下游TCR抑制。与之前对Jurkat细胞开展的工作一致的是,确定了TCR诱导的ITK磷酸化受到强效不可逆抑制(图2a)。此外,在原代CD4⁺ T细胞中证实了NFAT、JunB和I κ B α 下游信号传导受到抑制(图2a和图2b)。同样,在大约10倍浓度的依鲁替尼下,JunB-IL4/pSTAT6 Th2信号传导轴被破坏,但IFN γ /pSTAT1 Th1分子轴仍然完好,如免疫印迹所证实(图2a和图11)。在一定比例的CD4⁺ T细胞中NFAT细胞核定位被抑制(图2c和图2d),进一步证实了CD4⁺ T细胞活化受到抑制。然而,即便在依鲁替尼预处理剂量超过1 μ M时,也存在剩余的活化CD4⁺ T细胞群体。

[0383] 为了确认ITK自磷酸化之前的TCR诱导的活化事件未改变,使用原代CD4⁺ T细胞和Jurkat T细胞两者检查了邻近途径组分。免疫印迹数据揭示了LCK、ZAP70和LAT的上游磷酸化保持不变。此外,使用PKC活化剂佛波醇-12-十四烷酰-13-乙酸酯(PMA)以及钙离子载体离子霉素来确认TCR活化(包括NFAT活性和I κ B α 磷酸化)的远端元件不论是否进行依鲁替尼处理均在Jurkat细胞中被占用。

[0384] 考虑到PLC γ 1在Tyr783处被活性ITK直接磷酸化,对来自给药前和第八天冷冻保存PBMC的经CD3/CD28刺激的CD4⁺ T细胞进行pPLC γ 1-Tyr783磷物质流分析。这是为了确认接受口服依鲁替尼的CLL患者体内存在功能性ITK抑制。结果揭示TCR诱导的pPLC γ 1活化存在显著下降,确认了这些患者体内的CD4⁺ T细胞ITK信号传导受到抑制(图2e和图12)。

[0385] 之前对小鼠开展的工作已证明丧失ITK会削弱但不会消除对TCR信号传导作出应答的细胞内钙流。对Jurkat细胞进行依鲁替尼处理得到了类似的结果。这表明,基于依鲁替尼的ITK抑制显著削弱了对TCR刺激作出应答的细胞内钙流。

[0386] 快速增殖是TCR诱导的刺激的标志。为了研究依鲁替尼预处理对反复进行的CD3/CD28诱导的增殖的效应,分析了用CFSE染色的CD4⁺ T细胞的7天培养物。在依鲁替尼处理后的最初7天内观察到总体CD4⁺ T细胞增殖能力受到非常轻微的抑制(图2f)。为了确保回忆应答增殖也未受影响,经由CD3/CD28再次刺激培养物,随后用PKH26增殖示踪染料将细胞再次染色。在受到回忆刺激时,用依鲁替尼处理过的CD4⁺ T细胞培养物比未处理过的培养物增殖更多,但10 μ M的超药理学剂量例外。此外,初始亚群、中央记忆亚群、效应记忆亚群和终末记忆亚群不受依鲁替尼影响(图13)。总之,这些数据表明,Th1偏移T细胞的剩余群体抵抗依鲁替尼抑制并且保留经由TCR刺激来活化的功能能力,从而在CD4⁺ T细胞的以其他方式受抑制的多克隆群体中实现了增殖优势。

[0387] 依鲁替尼诱导的ITK-C442不可逆抑制为表达RLK的Th1和CD8⁺ T细胞提供了选择优势。

[0388] 为了确认依鲁替尼在CD4⁺ T细胞中的主要不可逆分子靶标是ITK,在用依鲁替尼或不靶向ITK的两种替代BTK抑制剂之一(IC₅₀>22.5nM)预处理的原代CD4⁺ T细胞中,评价了

NFAT、pSTAT1、pSTAT6、pI κ B α 和JunB的TCR诱导的活化(图3a、图3b以及图14-图18)。当与这两种不靶向ITK的替代BTK抑制剂相比时,仅依鲁替尼(ITK IC₅₀=2.2nM)能够体外抑制TCR下游分子活化。

[0389] 作为ITK是CD4 T细胞中的主要不可逆靶标的分子证据,用ITK-C442A(一种缺少依鲁替尼的共价不可逆结合位点的ITK形式)生成了稳定转导的Jurkat品系(图3c)。ITK-C442A Jurkat品系保持NFAT活化一直到药物浓度超过8 μ M,而野生型品系和亲本品系在2-4 μ M时被抑制(图3d)。

[0390] 依鲁替尼在0.1 μ M与1 μ M之间的生理上相关剂量下使体外Th1/Th2应答偏斜,并削弱某些Th2关键信号传导途径诸如JunB和STAT6,同时保持Th1相关的信号传导途径如STAT1。该分子抑制模式与向外生长不受抑制的CD4 T细胞相伴发生。为了阐明Th2极化的T细胞相对于Th1的差别抑制,使用此前所述的策略使初始CD4 T细胞在体外极化以获得产IFN γ 的Th1细胞和产IL4的Th2细胞的富集培养物(图3e)。仅Th2培养物对依鲁替尼的生理上相关水平敏感,如IL4产量减少所证实。另外,依鲁替尼抑制Th2 T细胞中的NFAT和I κ B α 活化,而Th1极化的CD4 T细胞以及纯化的CD8 T细胞两者均抵抗不足10 μ M的依鲁替尼预处理水平(图3f)。

[0391] 在Th1 CD4细胞和常规CD8 T细胞中,RLK对ITK起到冗余作用;然而,Th2极化的CD4 T细胞和Th2样Jurkat细胞系不表达RLK31。为了测试RLK表达能保护Th1 T细胞不受依鲁替尼抑制这一假设,测试了稳定转导以表达RLK的Jurkat细胞(图3g)。在超过8 μ M的依鲁替尼剂量下,NFAT的TCR下游活化在Jurkat-RLK细胞系中受到保护,而亲本稳定转染子和空载体稳定转染子两者均易受体外浓度为2-4 μ M的依鲁替尼抑制(图3h)。验证性细胞内钙释放实验表明,钙流在稳定表达RLK的Jurkat细胞中显著恢复。该结果表明,RLK补偿被依鲁替尼抑制的ITK,从而为表达RLK的特异性T细胞亚群提供替代活化平台。

[0392] 依鲁替尼限制Th2活化,从而在来自健康供体和慢性淋巴细胞白血病患者CD4 T细胞的混合群体中选择性地促进Th1扩增。

[0393] 为评价随时间推移依鲁替尼对CD4 T细胞群体的Th1/Th2极化的效应,在用依鲁替尼预处理之后将分离自健康供体的CD4 T细胞培养三天。IFN γ 阳性T细胞的向外生长通过细胞内染色分析确认(图4a)。该向外生长与JunB蛋白水平下降和T-bet表达急剧提高相关(图4b)。这些数据表明,Th1细胞在用依鲁替尼处理过的CD4 T细胞培养物中形成快速扩增的优势亚群。

[0394] 为了确认CLL环境中这些结果的功能相关性,在从未用依鲁替尼治疗的CLL患者纯化的用依鲁替尼预处理过且经CD3/CD28刺激的批量CD4 T细胞培养物中对IFN γ 和IL4进行细胞内染色。数据揭示了IL4+Th2 CD4 T细胞减少,而IFN γ +Th1 CD4 T细胞未受影响(图4c)。为了确认依鲁替尼诱导的Th2抑制在较大队列的患者中是相关的,用依鲁替尼预处理从健康供体和CLL患者分离的CD4 T细胞。在刺激之后,在CD4 T细胞的产IL4的Th2群体中确定了显著降低;而在不到1 μ M的依鲁替尼预处理剂量下,产IFN γ 的Th1细胞很大程度上未受影响(图4d和图4e)。在0.1-1 μ M的依鲁替尼剂量下观察到这两种群体的显著差异,这与根据小鼠和人试验两者中施用该药剂的体内药代动力学在患者体内可达到的浓度一致。

[0395] 依鲁替尼驱动Th2优势皮肤利什曼病的体内模型中Th1介导的硕大利什曼原虫免疫。

[0396] 在ITK敲除小鼠中进行的研究揭示了Th1偏移免疫,其特别能够针对皮肤硕大利什曼原虫寄生性感染启动有效应答。使用Th1/Th2免疫的该原型模型,我们试图证实使用依鲁替尼作为ITK抑制剂能得出类似结果(图5a)。T-细胞细胞因子分析表明,Th2细胞因子IL10、IL4和IL13相对Th1细胞因子IFN γ 显著减少(图5b和图5c)。在用依鲁替尼处理过的小鼠体内的Th1免疫增强与寄生生物清除改善相关,如皮肤病变较轻和寄生生物负荷较低所证实(图5d、图5e和图5f)。

[0397] 依鲁替尼I期临床试验连同E μ TCL1白血病模型一起确认了感染环境中的Th1/Th2偏斜和直接功能相关性。

[0398] 为了验证人患者体内的这些生物化学发现,研究了接受依鲁替尼的复发性或难治性CLL患者体内的一系列血清细胞因子水平,作为I期研究的一部分。数据表明自预处理到依鲁替尼疗法的第28天,血清Th2型细胞因子(包括IL10、IL4和IL13)降低(图6a)。与此形成鲜明对照的是,Th1型细胞因子IFN γ 同步增加。这些提高的细胞因子水平不可简单地归因于B细胞或BTK驱动的靶标受到抑制,这是因为血浆IFN γ 、IL4和IL13中的大多数来源于活化的效应T细胞。为了进一步排除B细胞对所观察到的Th1细胞因子偏斜的任何可能贡献,我们在相同时间点分析了外周CD19+B细胞和CLL mRNA水平并发现B-细胞细胞因子表达没有这样的改变(图19)。

[0399] 为了评估该依鲁替尼诱导的Th1细胞因子偏斜的长期功能意义,在8月龄C57BL/6E μ TCL1小鼠的队列中进行了IgG亚同种型分析。用依鲁替尼或溶媒连续处理这些小鼠7个月。该分析揭示了Th1/Th2比率的显著($p=0.002$)逆转,如通过IgG1(Th2)和IgG2c(Th1)的相对水平所测得,这证实了体内存在依鲁替尼相关的Th1偏斜(图6b)。

[0400] 与免疫抑制相关联的感染是CLL患者的主要死因。因此,研究了并发白血病/李斯特菌病的小鼠模型中的依鲁替尼免疫调节的治疗相关性。在该模型中,用依鲁替尼或溶媒处理移植了白血病的E μ TCL1小鼠。在7天的疗法后,用亚致死静脉注射剂量(5000CFU)的表达免疫显性鸡卵清蛋白(OVA)的单核细胞增多性李斯特菌(李斯特菌)攻击小鼠(以及非白血病对照队列)(图6c)。由于李斯特菌是细胞内病原体,故需要强有力的Th1和CD8 T细胞应答才能实现消除性免疫。李斯特菌应答性的基于Th1的免疫由血浆IFN γ 和TNF α 升高以及单核细胞IL6稳定产生所指示。感染后第2天的血浆细胞因子分析揭示了与用溶媒处理的白血病动物相比,用依鲁替尼处理的小鼠具有显著升高的($p=0.0198$)IFN γ 、TNF α 和IL6(图6d-图6f)。四聚物分析揭示了用溶媒处理的白血病组中OVA特异性CD8 T细胞应答受抑制;然而,该免疫抑制被依鲁替尼疗法逆转(图6g和图20)。纵向分析确认了李斯特菌应答的总体量级在白血病小鼠体内显著削弱(第6天时, $p=0.025$)。然而,依鲁替尼将应答准确性显著恢复($p=0.028$)到接近健康的非白血病小鼠(图6h)。期中分析揭示了所有健康小鼠和用依鲁替尼处理的白血病小鼠到第8天均清除了感染,而第8天分析的用溶媒处理的小鼠的一半表现出肝内不受控制的李斯特菌感染,这很可能导致死亡(图6i)。

[0401] 实例2:依鲁替尼PCYC-04753 I期临床试验展示了由IFN γ 水平升高所导致的Th1/Th2偏斜。

[0402] 研究了接受依鲁替尼的CLL患者体内的一系列血清细胞因子和趋化因子水平,作为I期研究的一部分。数据表明自预处理到依鲁替尼疗法的第28天,血清Th2型细胞因子(包括IL10、IL4和IL13)降低(图21A)。自预处理到第28天,Th2型趋化因子(包括MIP1 α 、MIP1 β 和

MDC) 也表现出降低。这些Th2型细胞因子/趋化因子水平与Th1型细胞因子IFN γ 的同步增加形成鲜明对照。可溶性CD40L (sCD40L) (一种Th1型细胞因子) 在作为I期研究的一部分接受依鲁替尼治疗的患者体内显示出减少。还研究了接受依鲁替尼的CLL患者体内的Th1/Th2比率, 作为I期研究的一部分 (图21B)。数据表明血清细胞因子IL4、IL13和sCD40L减少, 而IFN γ 增加。

[0403] 实例3: 依鲁替尼在高风险RR CLL患者体内对细胞因子/趋化因子应答的影响。

[0404] 研究了接受依鲁替尼的高风险RR CLL患者体内的一系列血清细胞因子和趋化因子水平, 作为队列4研究的一部分。数据表明自预处理到依鲁替尼疗法的第28天, 血清Th2型细胞因子 (包括IL10、IL8、MCP-1、MDC、MIP1 α 和MIP1 β) 的水平降低 (图22)。在依鲁替尼治疗过程期间, Th2型细胞因子IL6的水平保持恒定。在依鲁替尼治疗过程期间, Th1型细胞因子TNF- α 的水平也降低。

[0405] 实例4: 依鲁替尼临床试验表明在套细胞淋巴瘤患者体内存在Th1/Th2偏斜。

[0406] 研究了接受依鲁替尼的MCL患者体内的一系列血清细胞因子和趋化因子水平, 作为临床研究的一部分。在第0天、第1天第4小时、第1天第24小时、第15天和第29天测量细胞因子和趋化因子 (包括IL10、IL13、IL4、sCD40L、IFN γ 和MIP1 β) 的水平 (图23)。在用依鲁替尼治疗后观察到IL10、IL13和IL4的水平下降。与此形成鲜明对照的是, IFN γ 的水平升高。

[0407] 本文所述的实例和实施例仅仅是为了进行示意性的说明, 本领域技术人员所能预见到的各种修改或变化将包括在本申请的实质和范围内及所附权利要求的范围内。

	酪氨酸激酶	依鲁替尼 IC50 (nM)
不可逆抑制 (含有Cys-481)	ITK	2.2
	BTK	0.1
	Bmx	0.7
	Tec	0.4
	EGFR	4.5
	JAK3	3.8
	HER2	1.4
	HER4	<0.5
	Blk	<0.5
可逆抑制	Lck	0.9
	C-src	148.5
	Lyn	0.9
	Yes	<0.5
	Csk	4.2
	VEGFR2	241

图1a

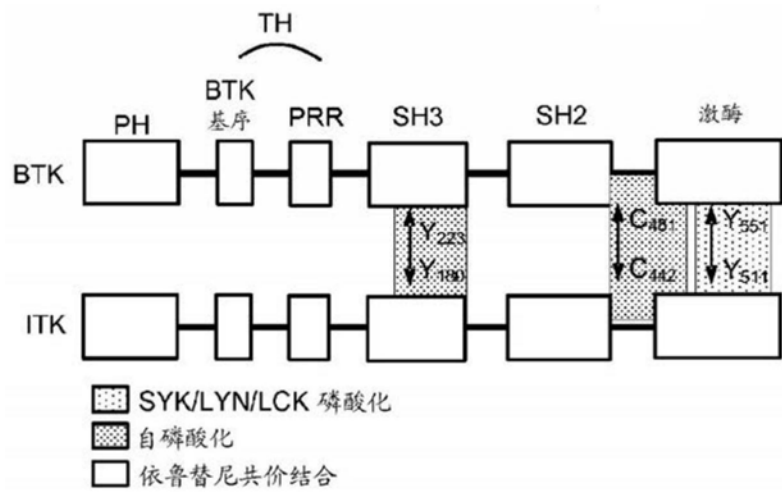


图1b

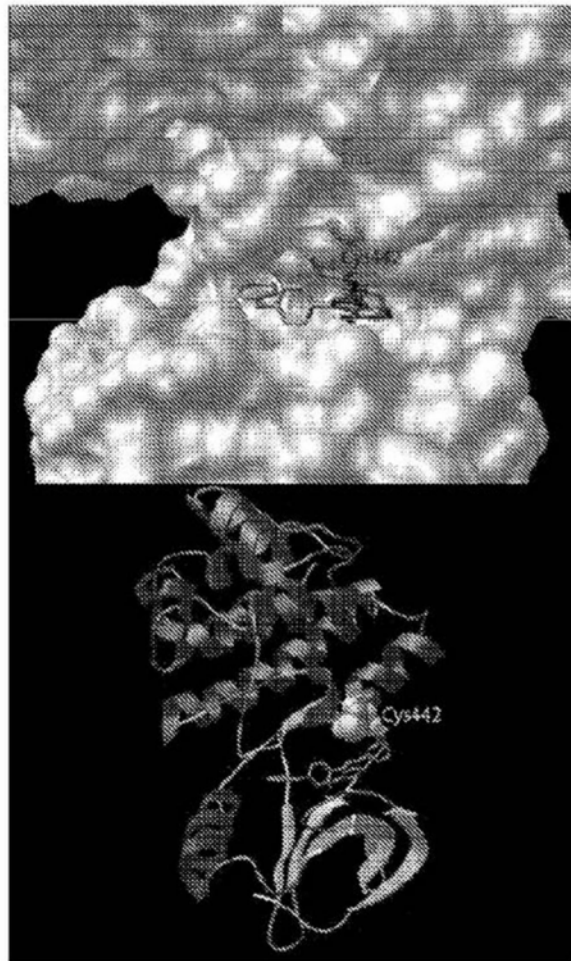


图1c

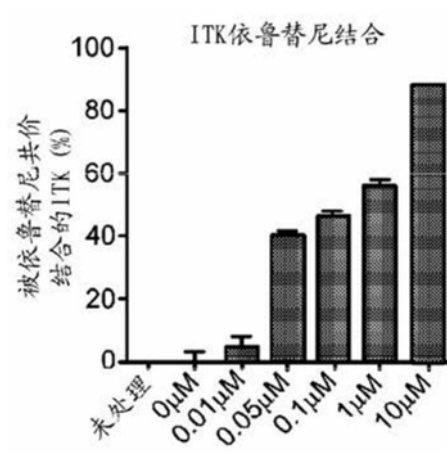


图1d

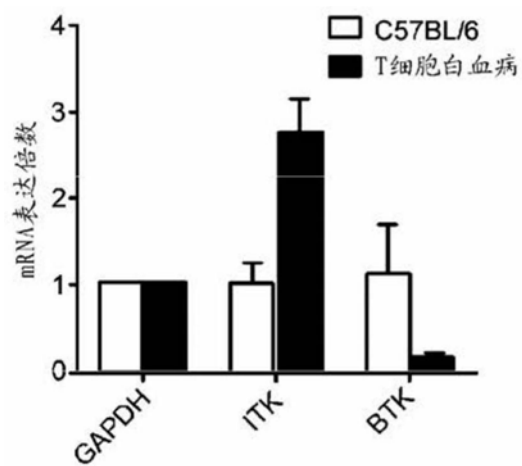


图1e

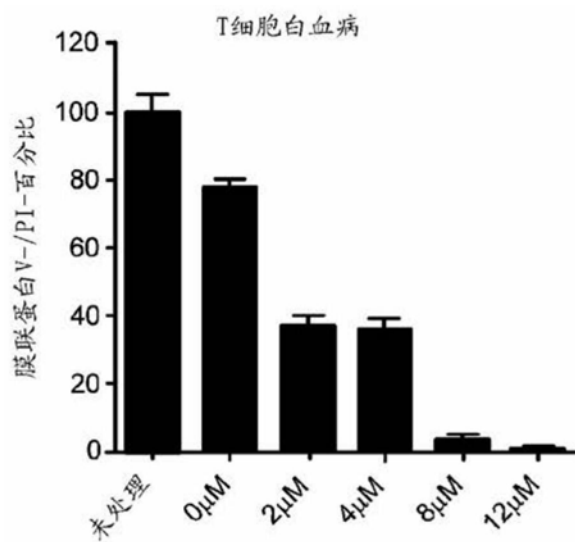


图1f

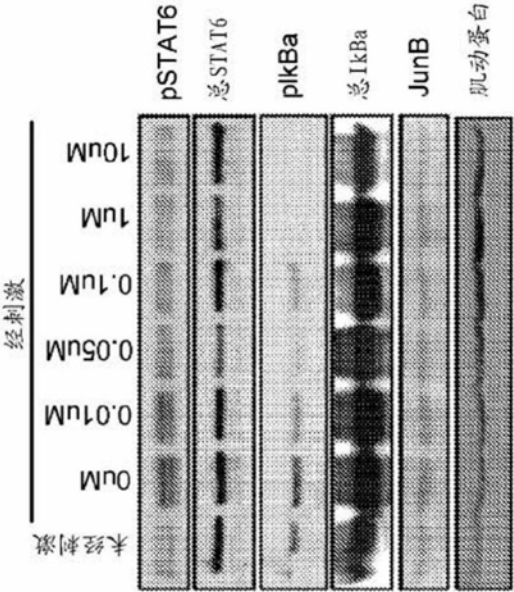


图1i

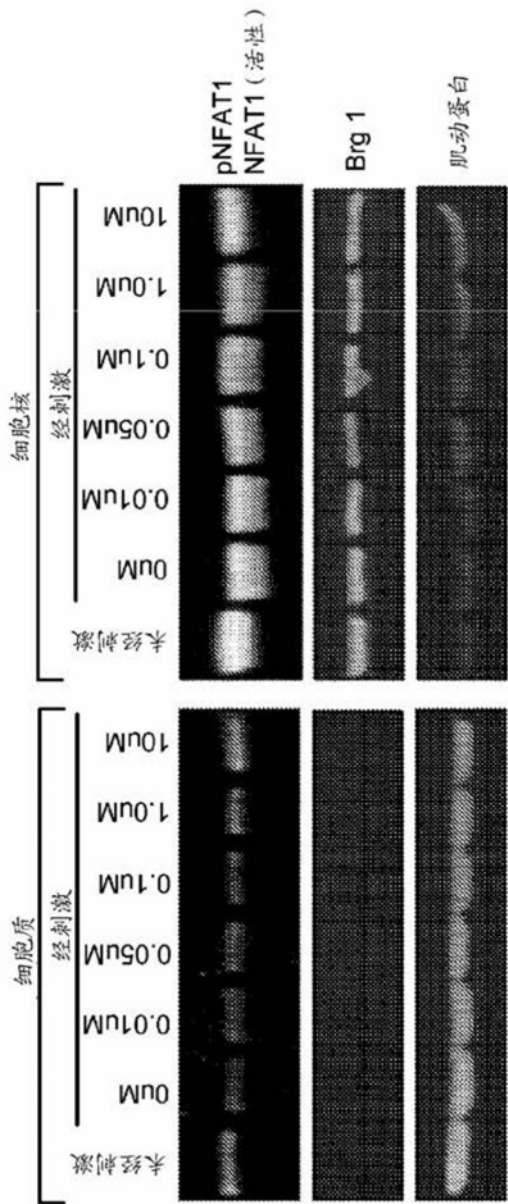


图1j

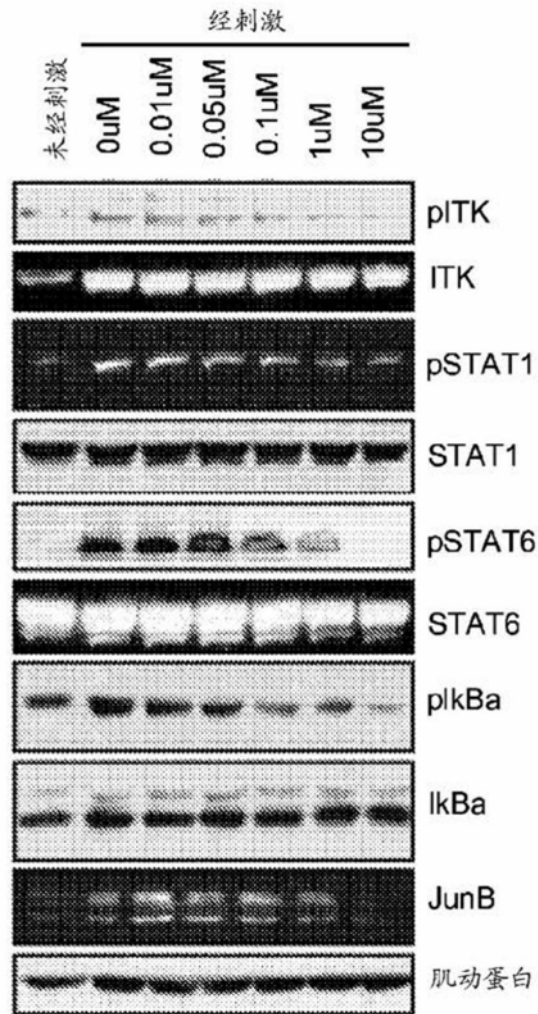


图2a

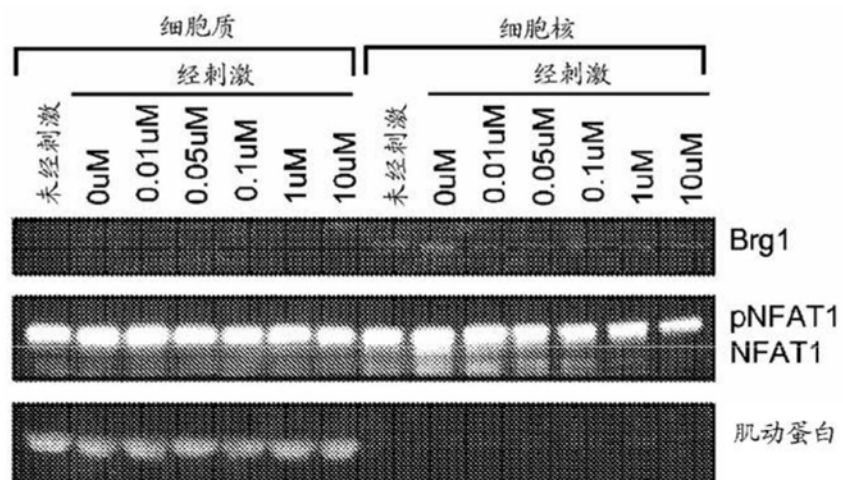


图2b

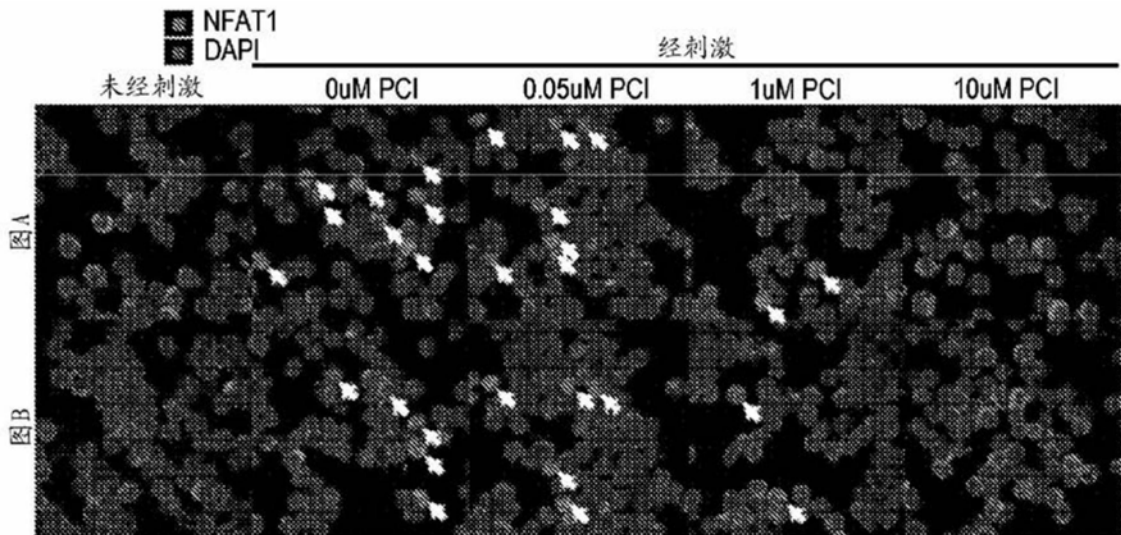


图2c

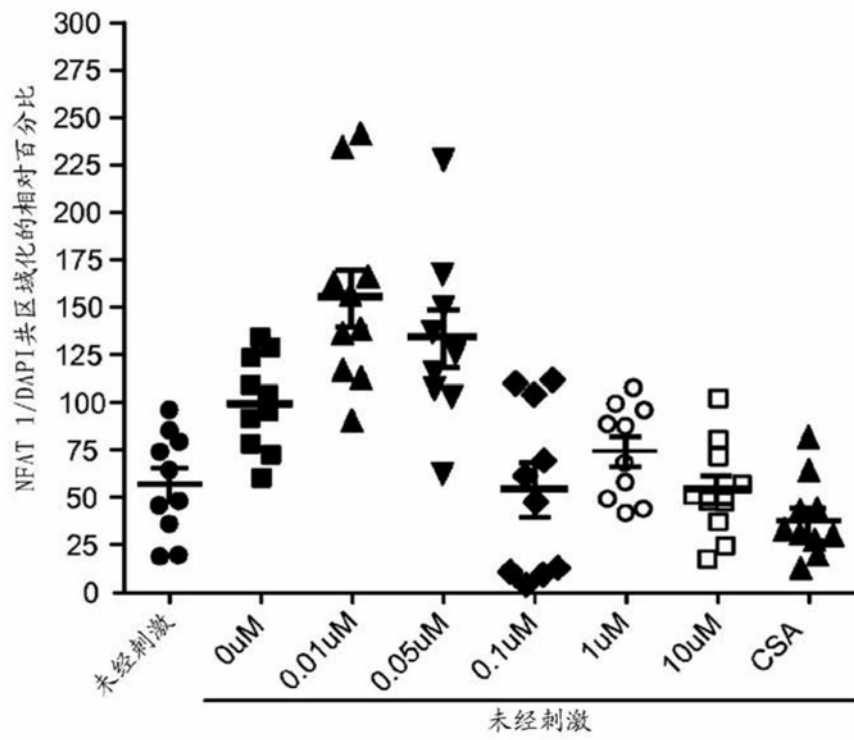


图2d

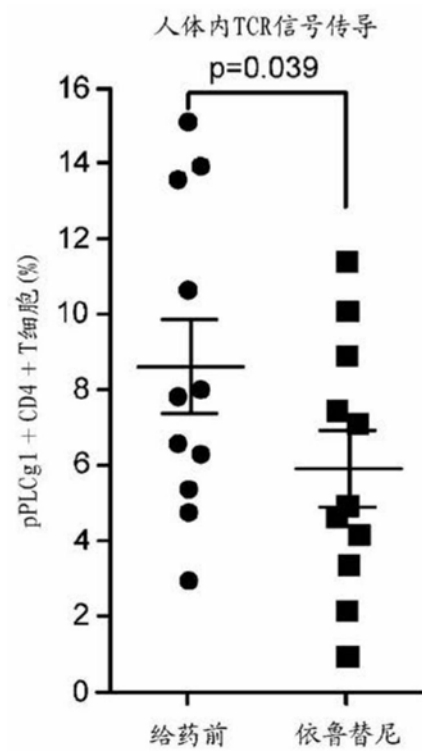


图2e

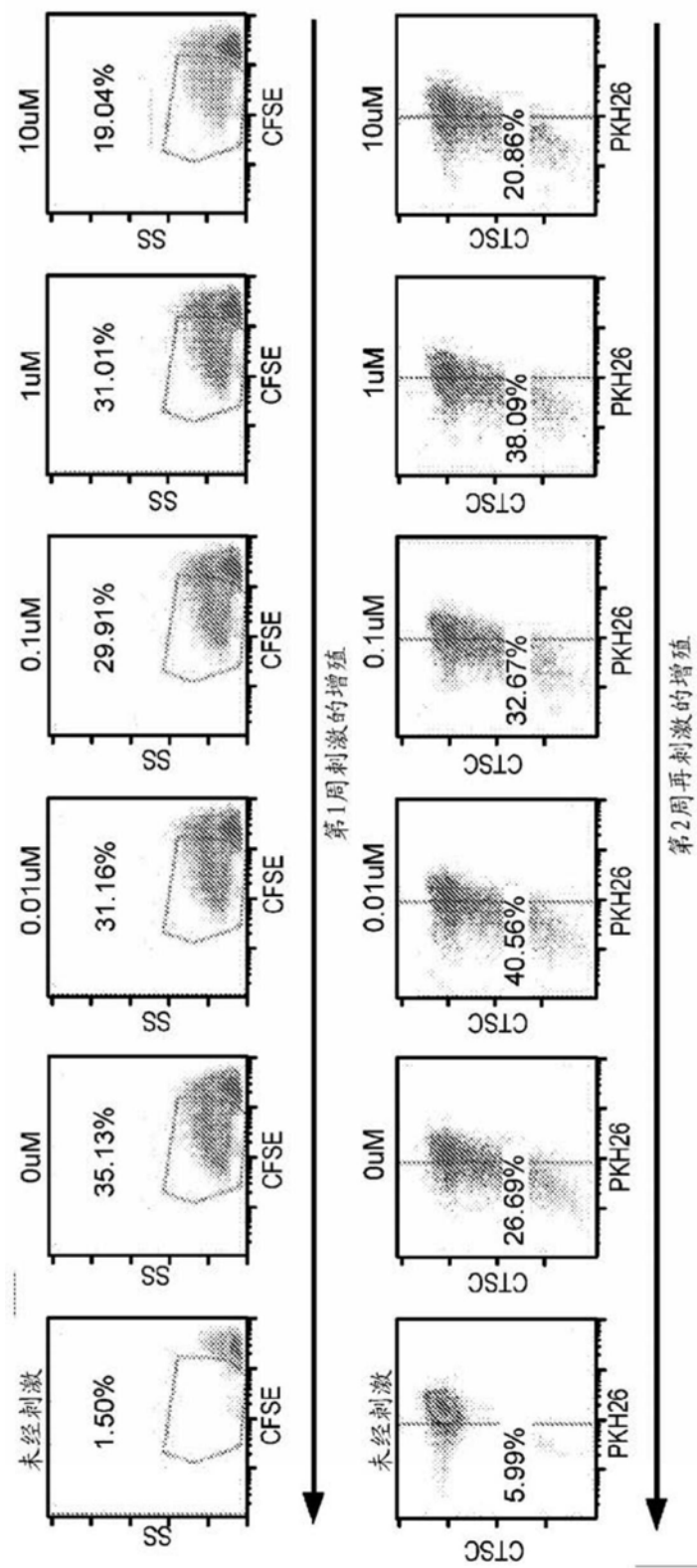


图2f

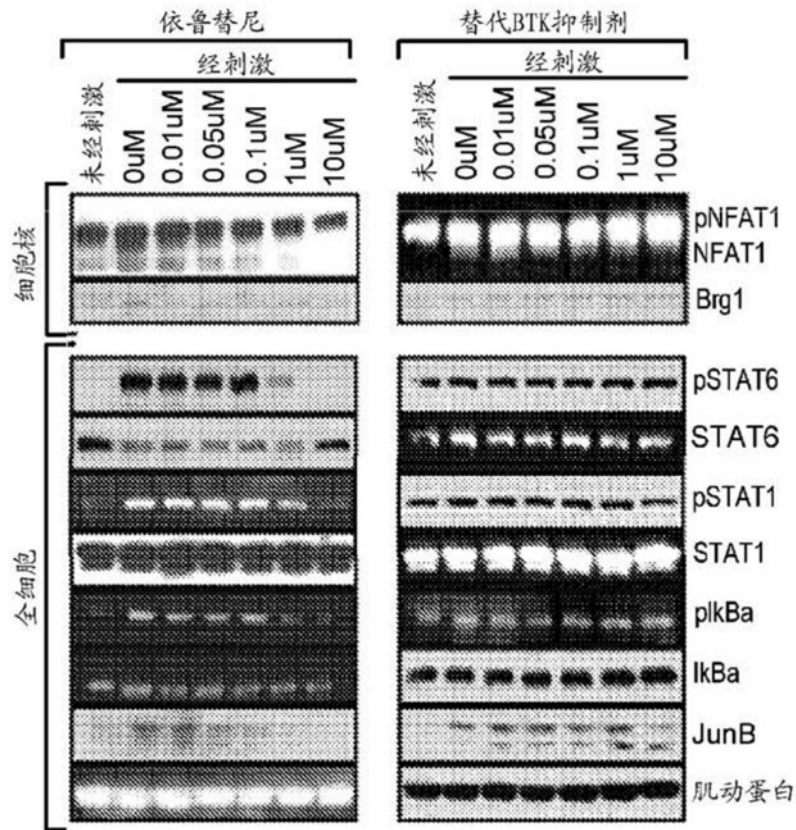


图3a

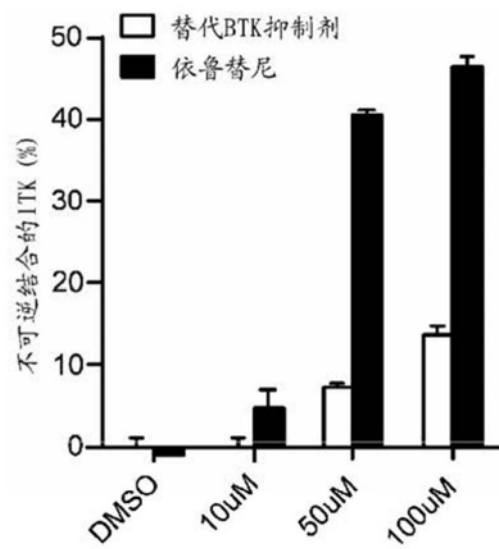


图3b

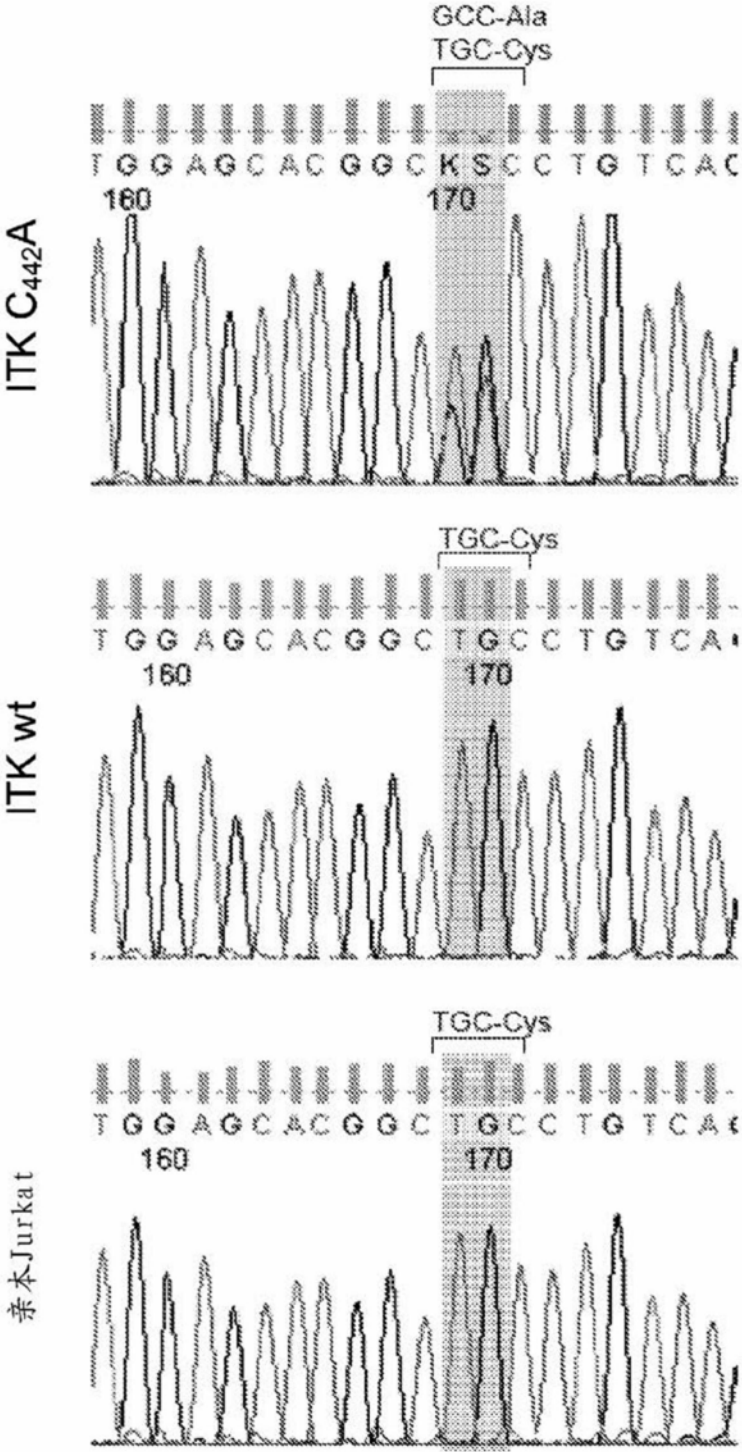


图3c

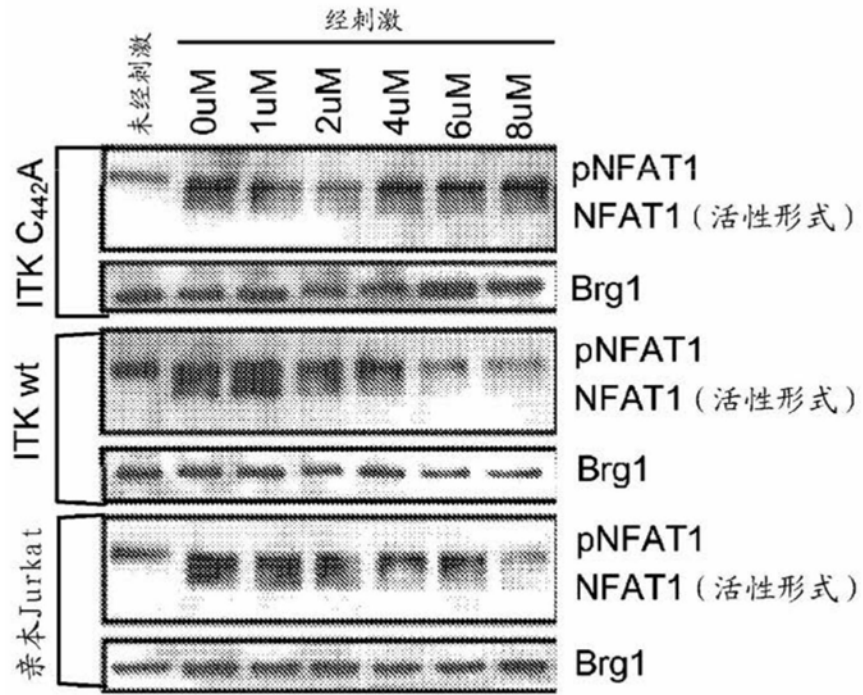


图3d

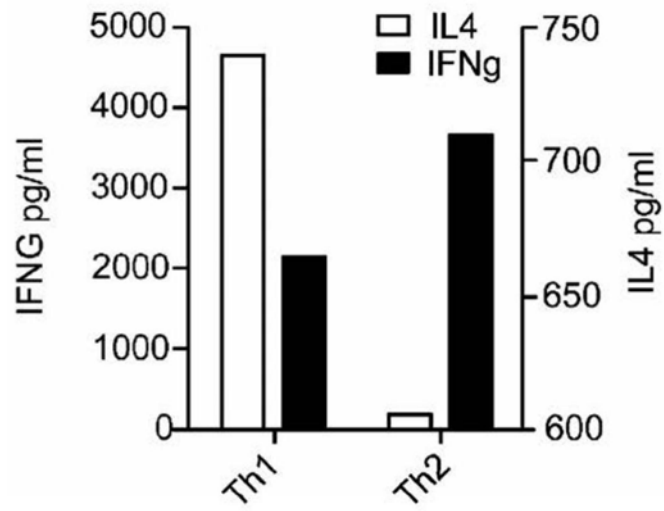


图3e

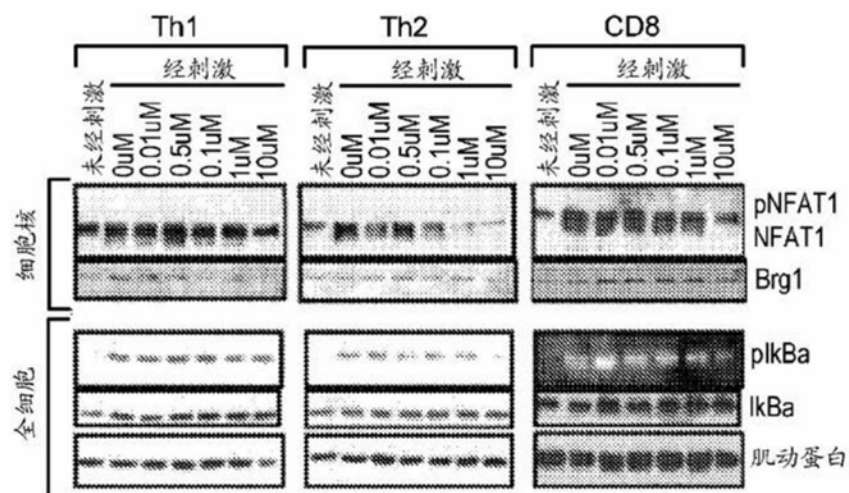


图3f

细胞系	GAPDH (Ct)	RLK (Ct)
亲本Jurkat	13.15	∞
空载体	12.5	∞
RLK-Jurkat	12.7	24.6

图3g

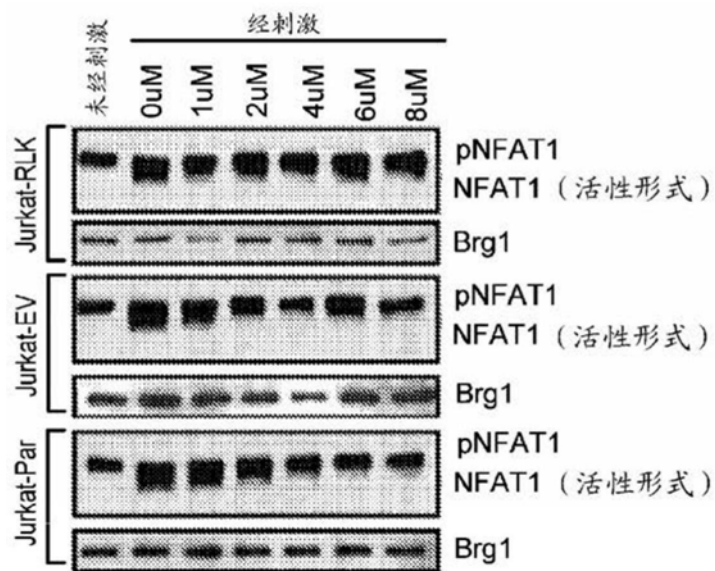


图3h

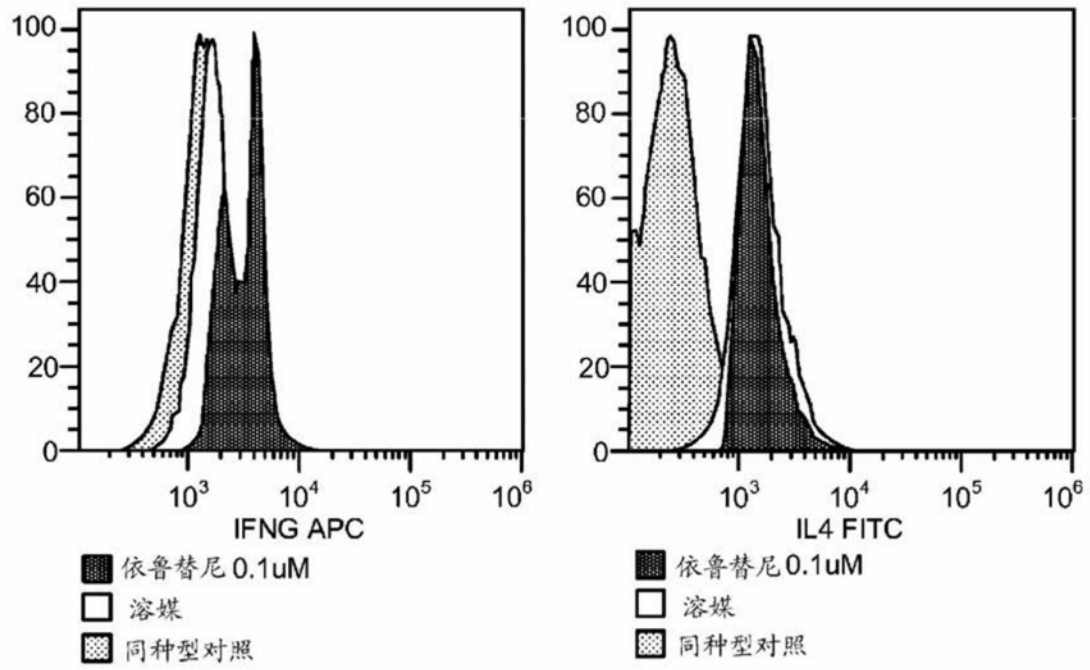


图4a

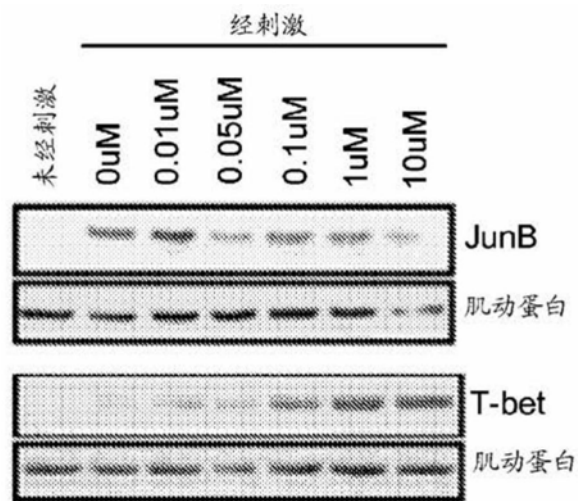


图4b

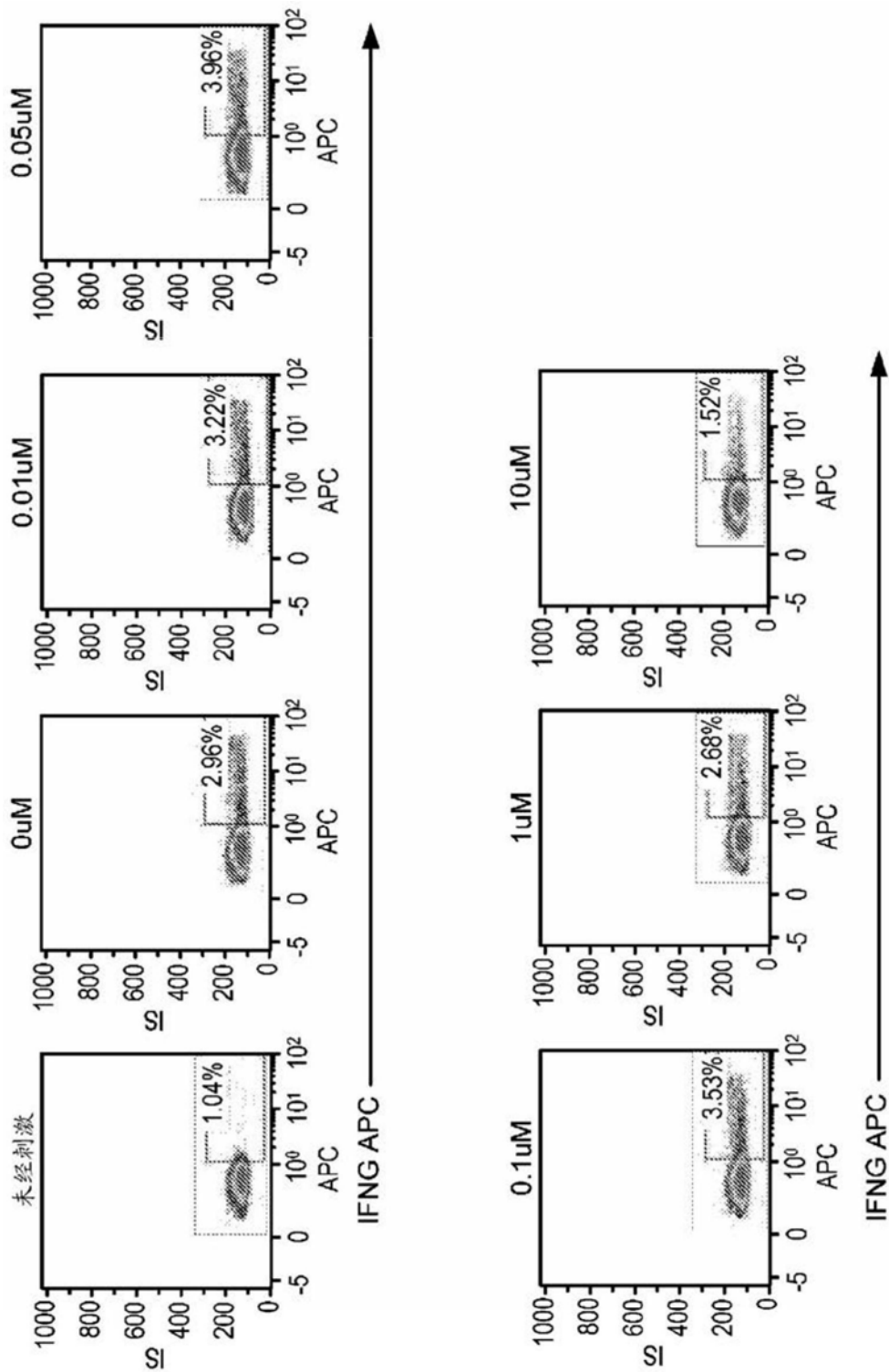


图4c

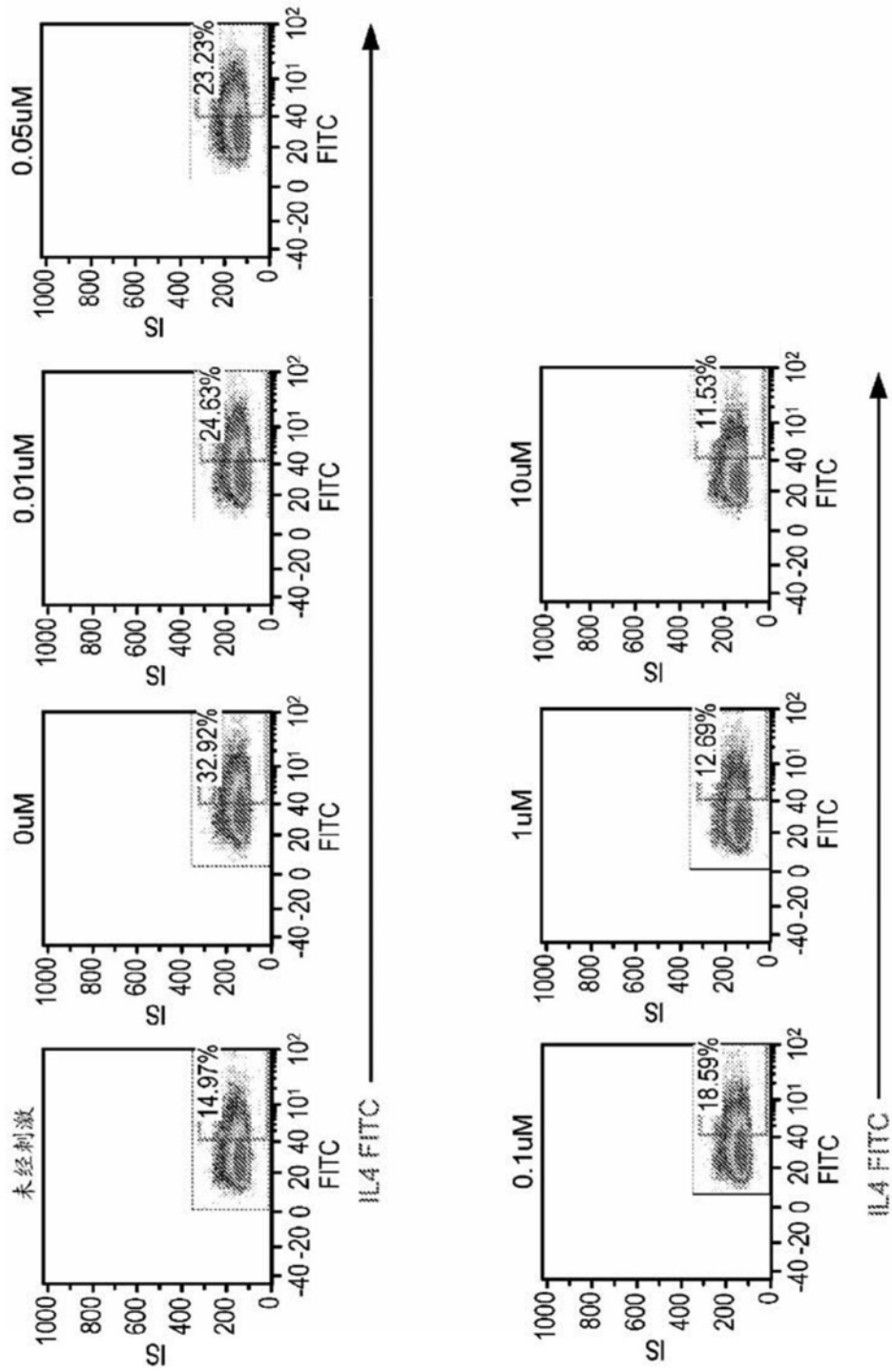


图4c (续)

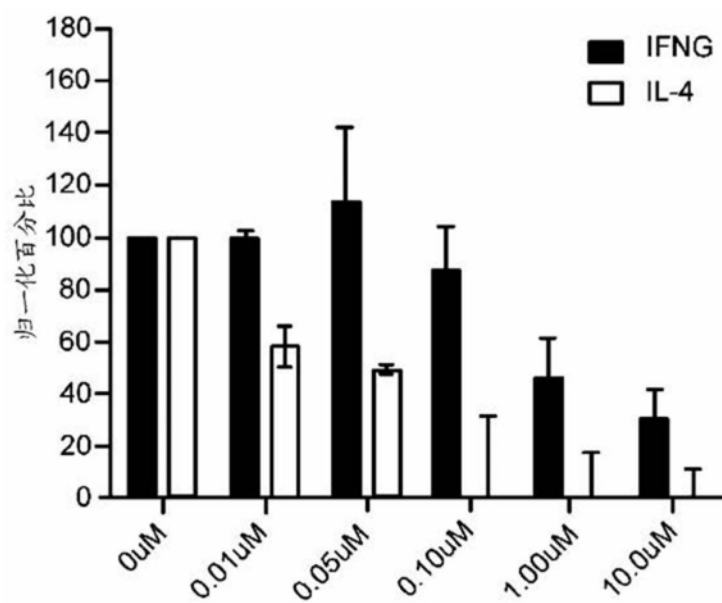


图4d

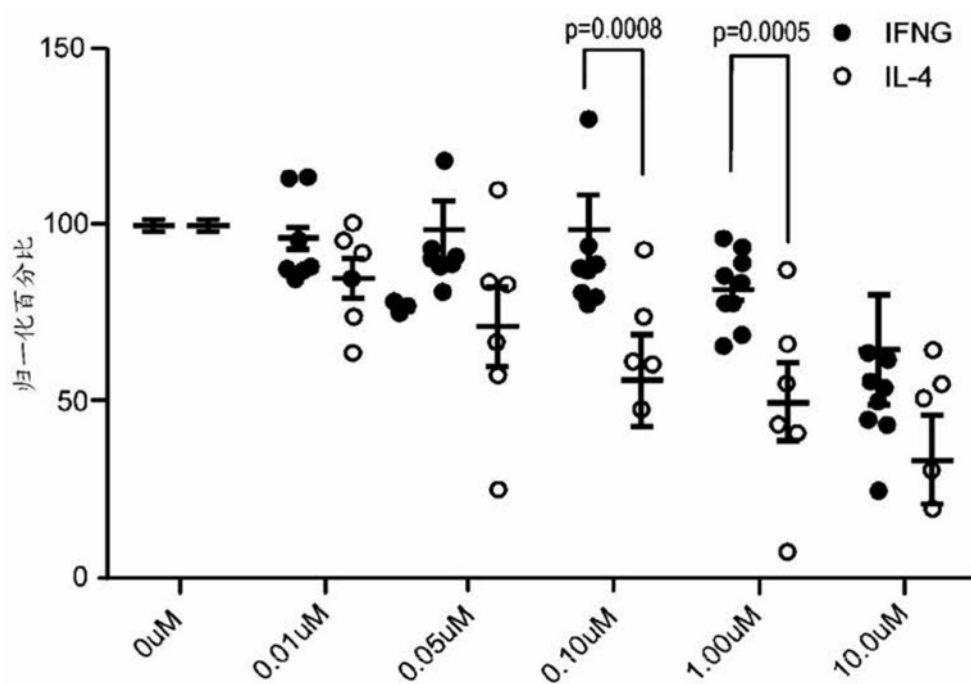


图4e

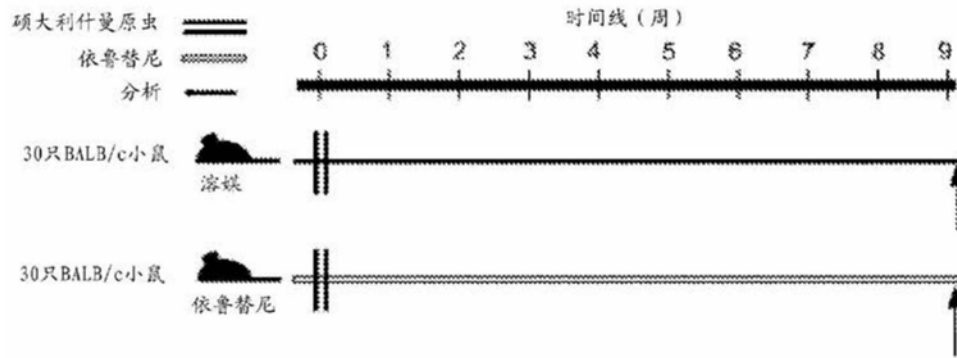


图5a

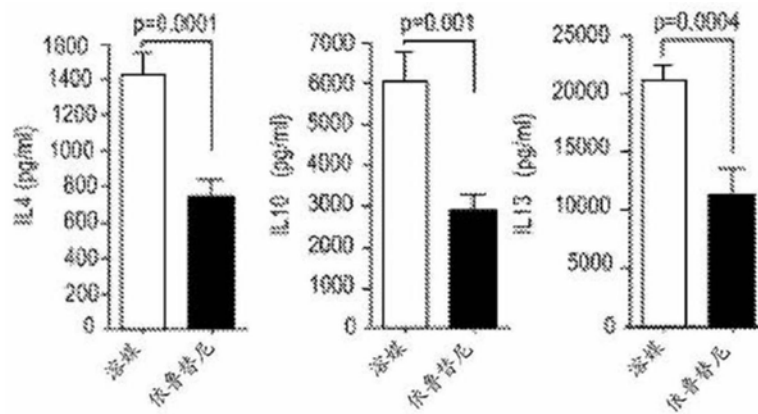


图5b

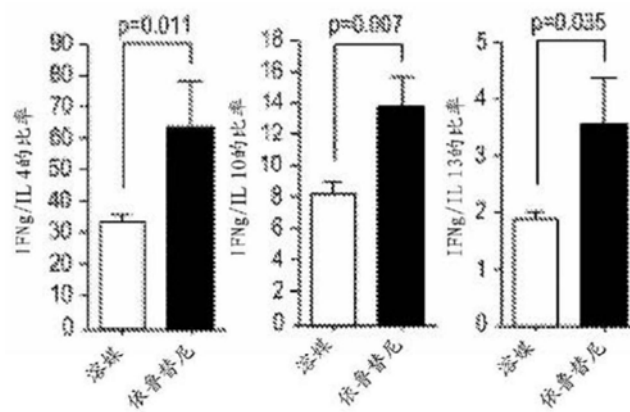


图5c

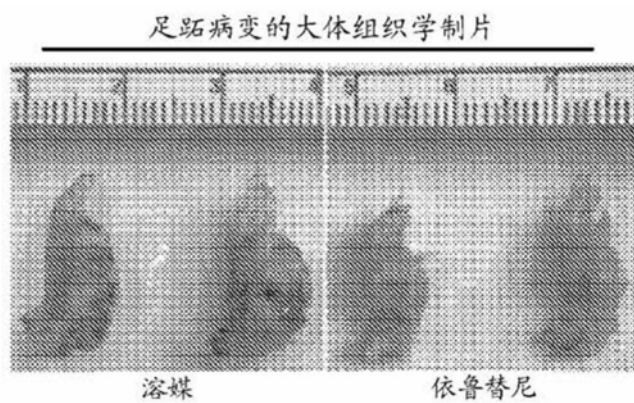


图5d

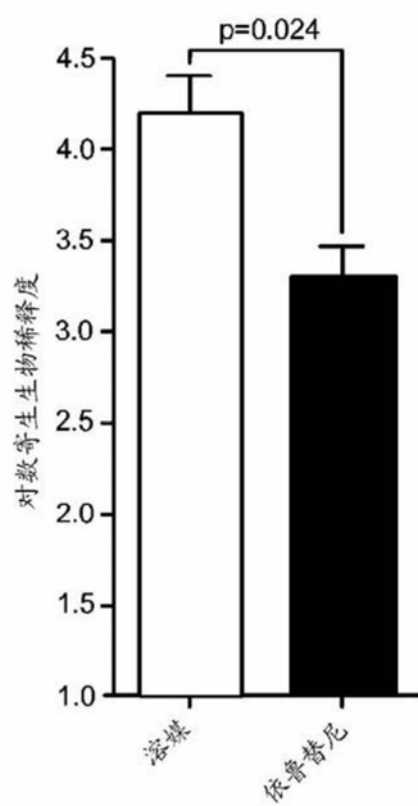


图5e

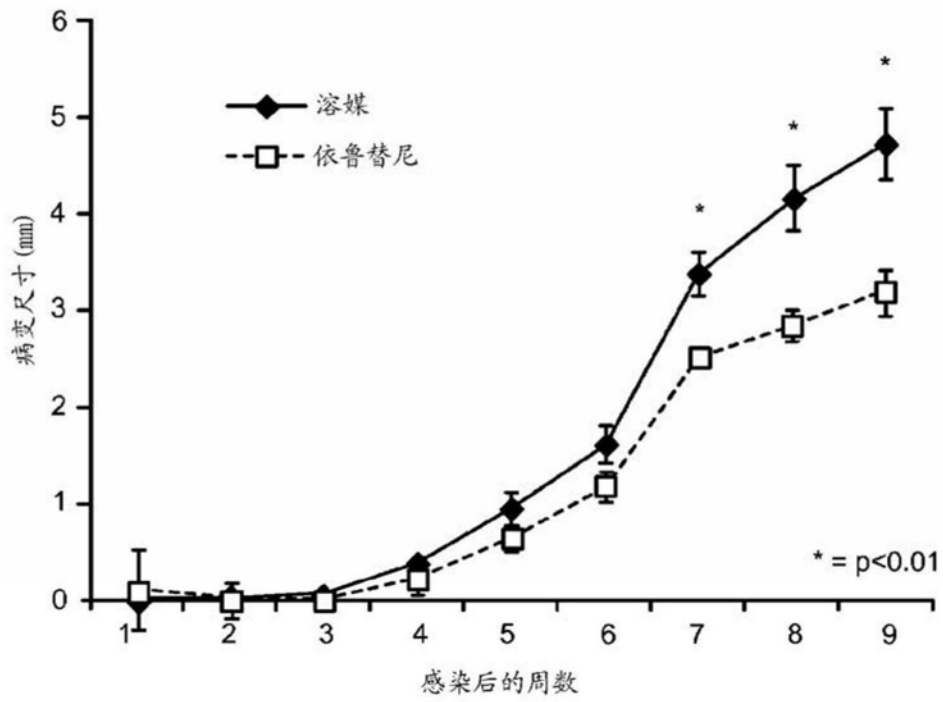


图5f

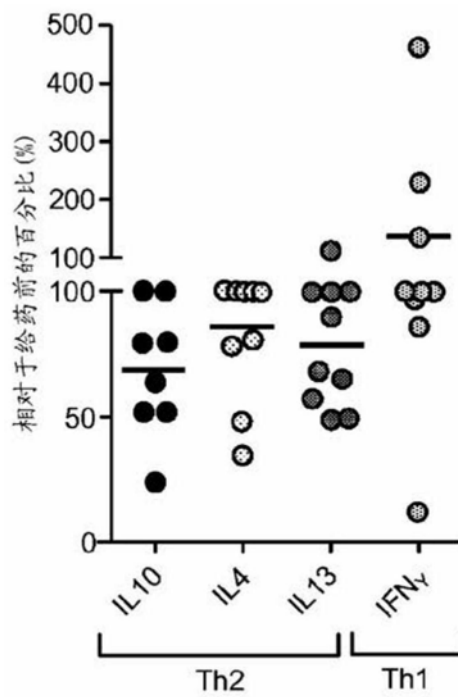


图6a

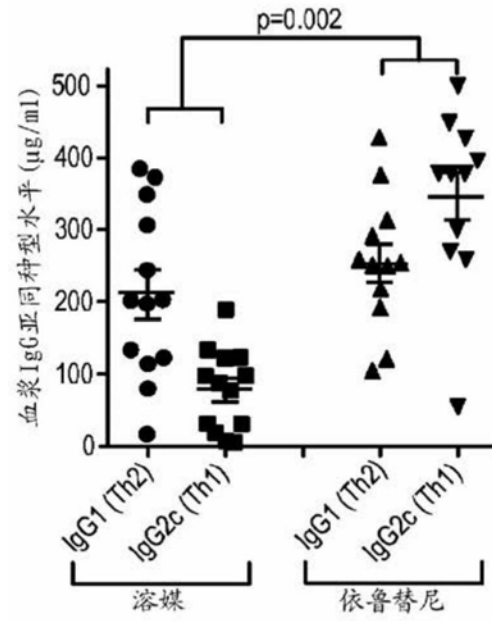


图6b

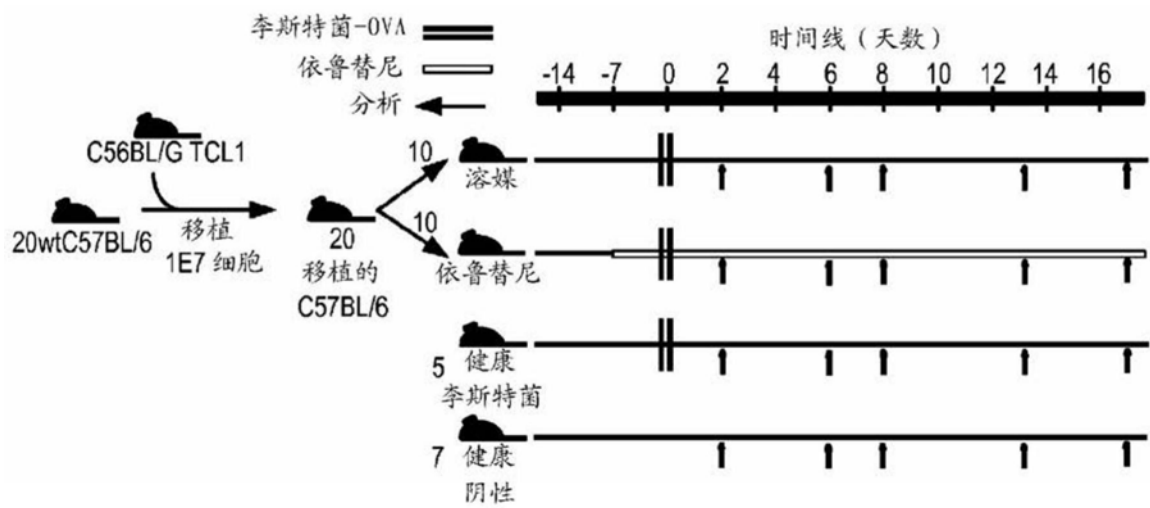


图6c

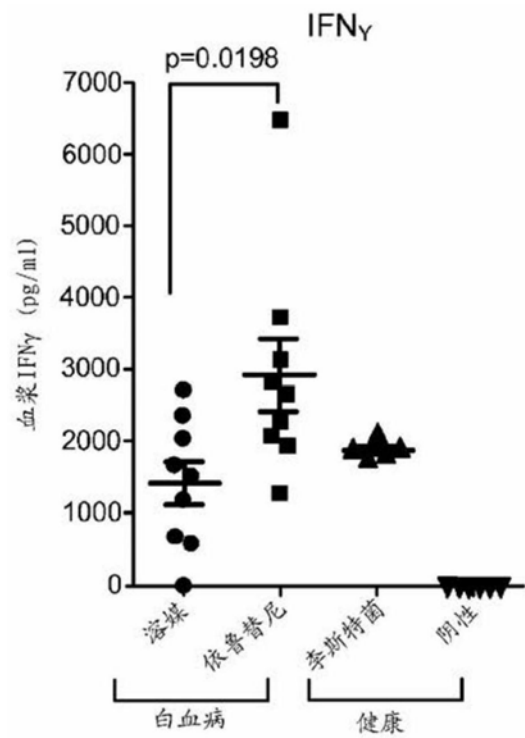


图6d

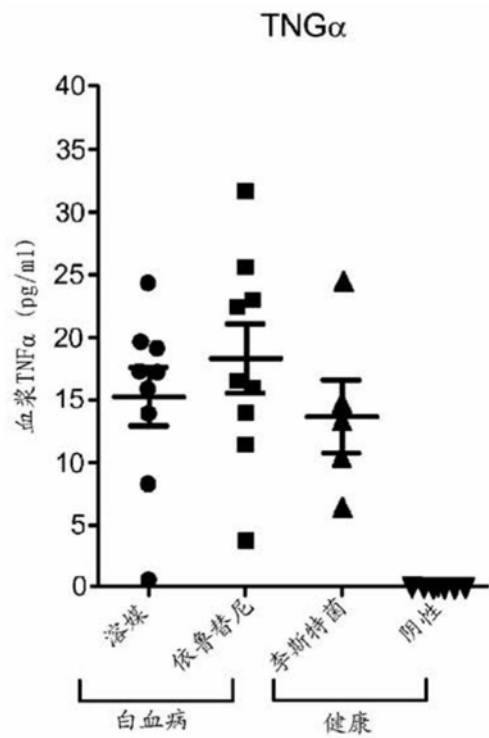


图6e

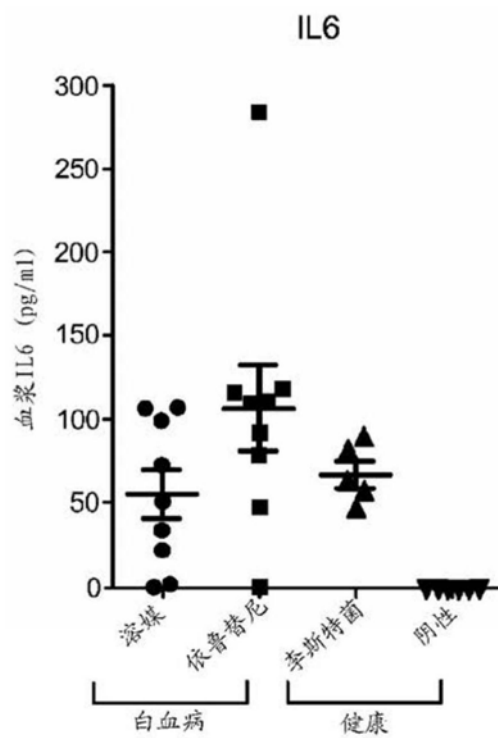


图6f

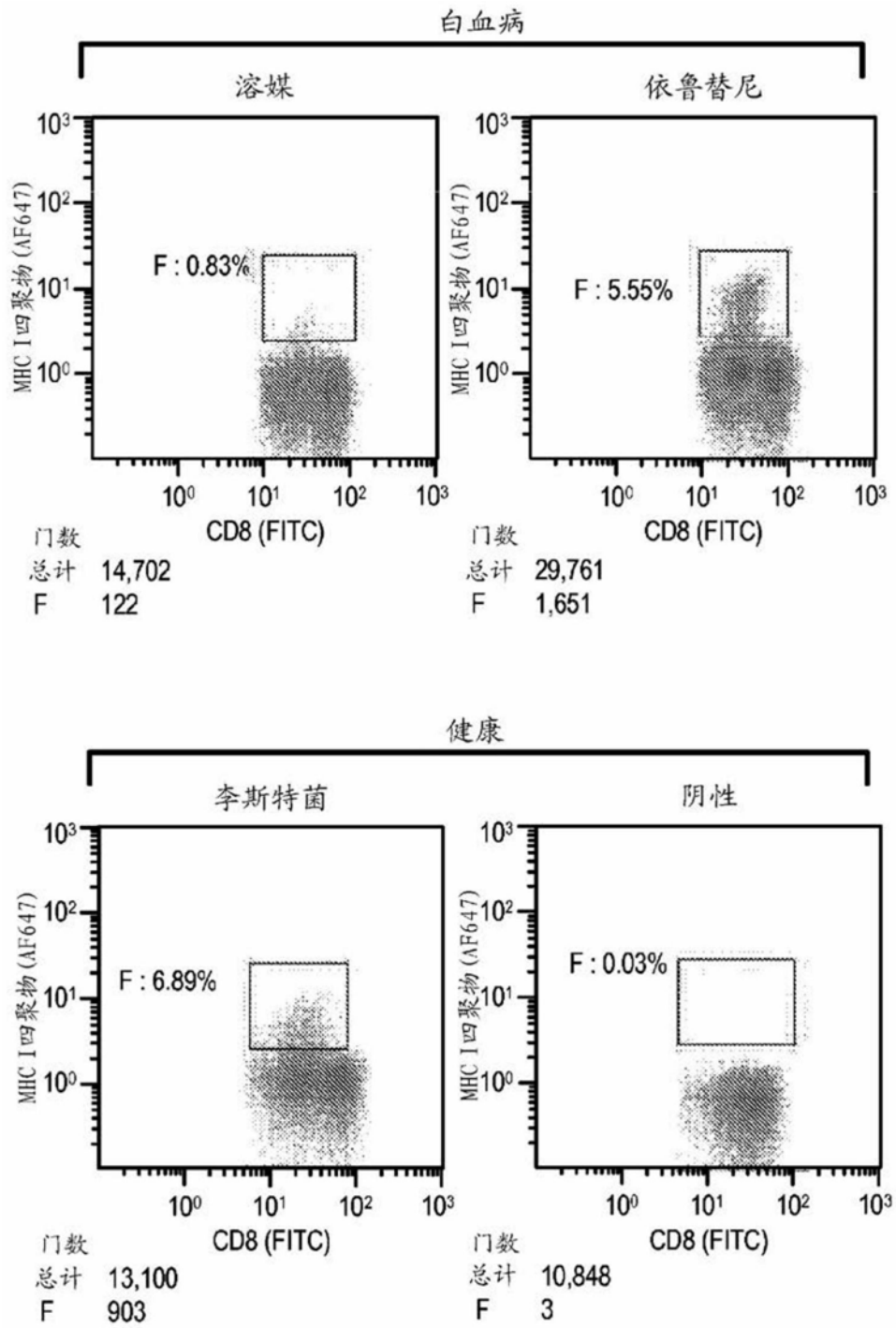


图6g

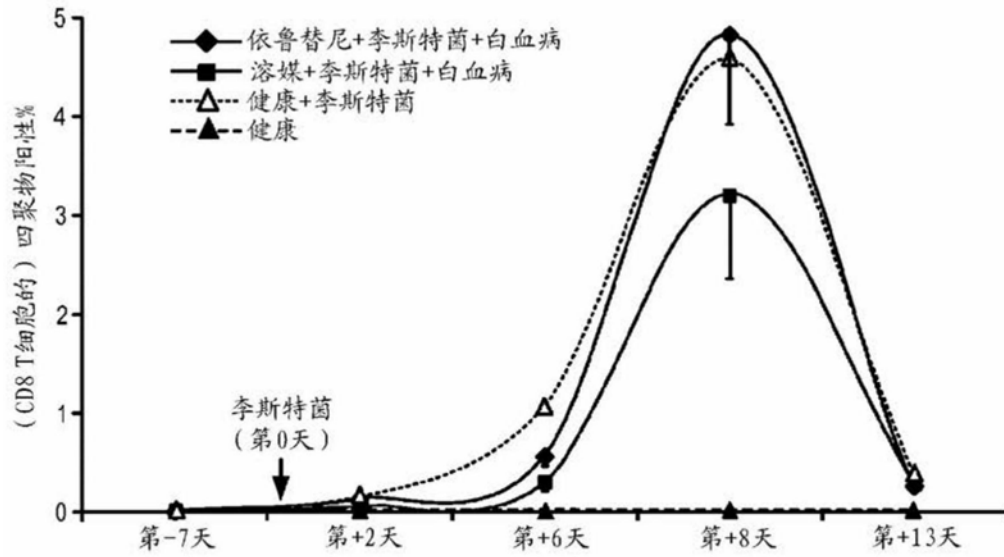


图6h

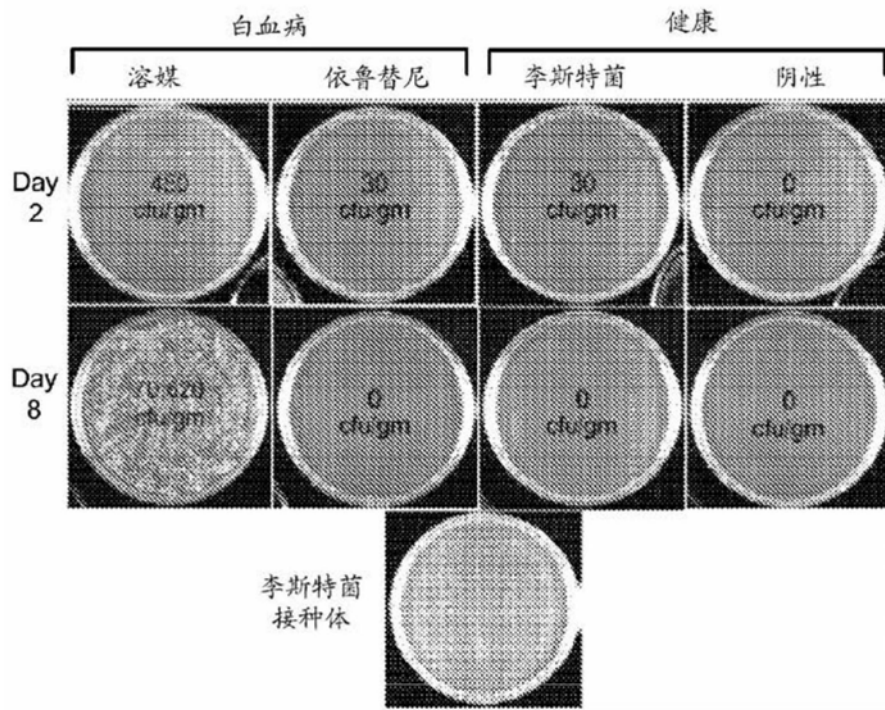


图6i

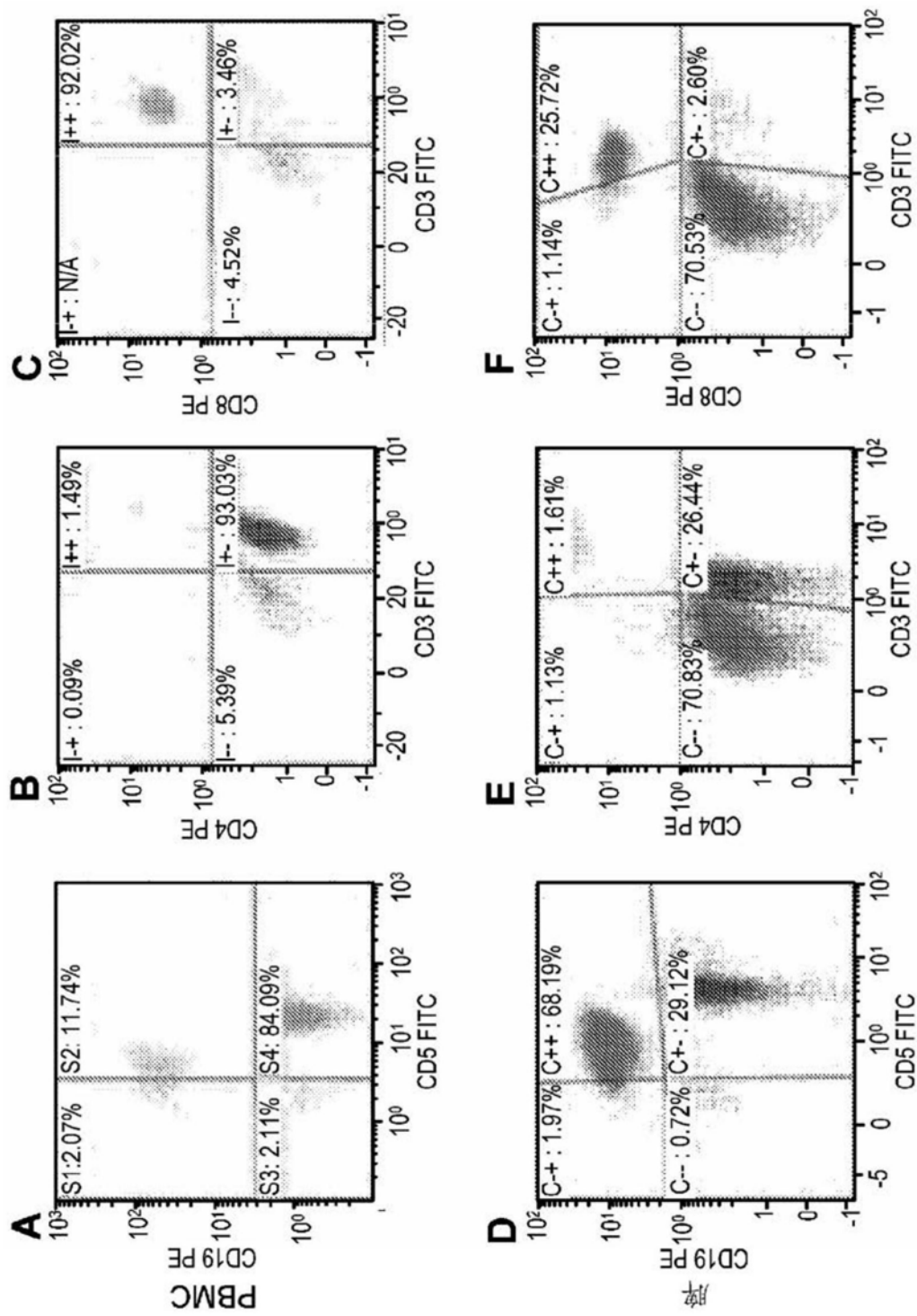


图7

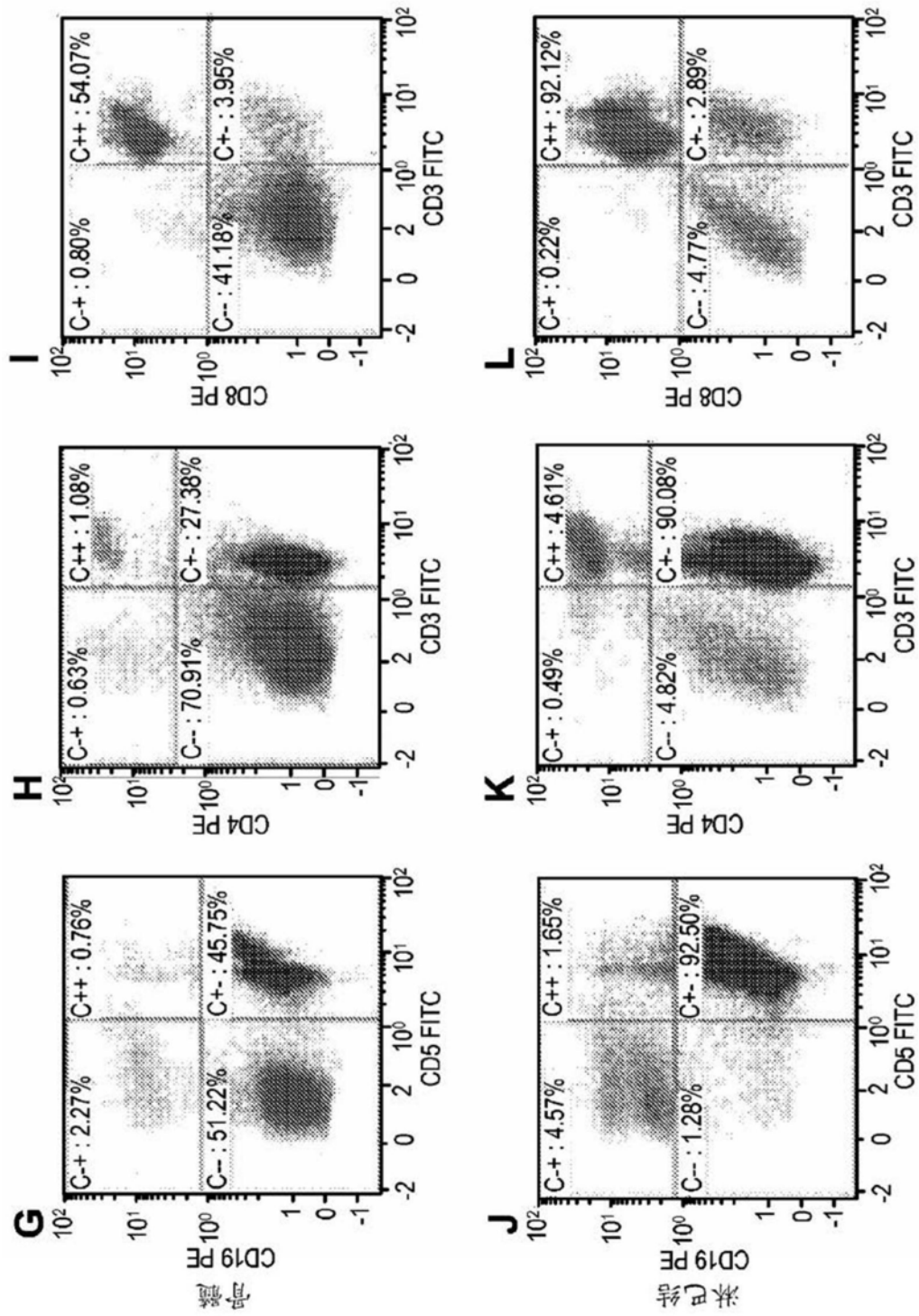


图7(续)

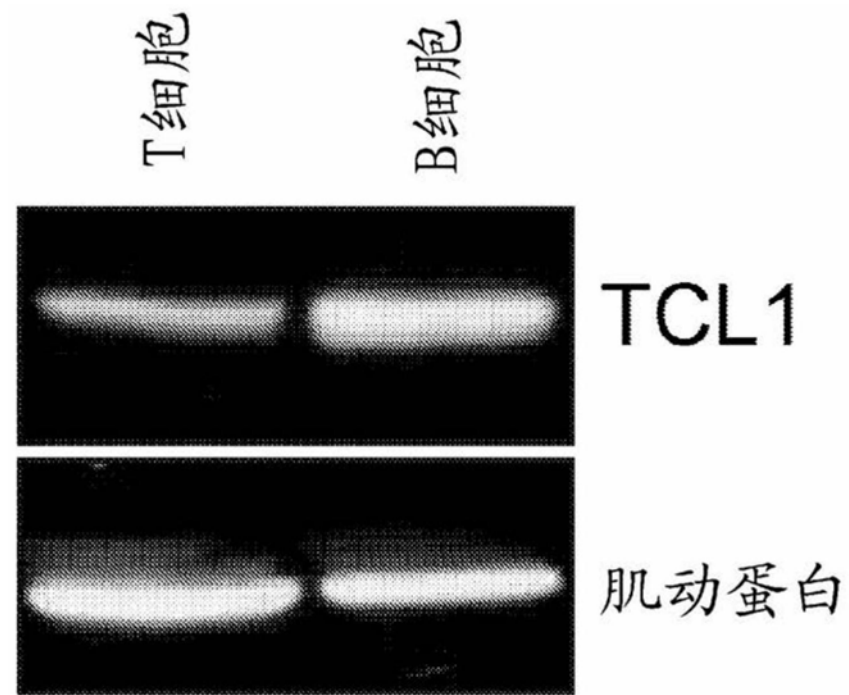


图8

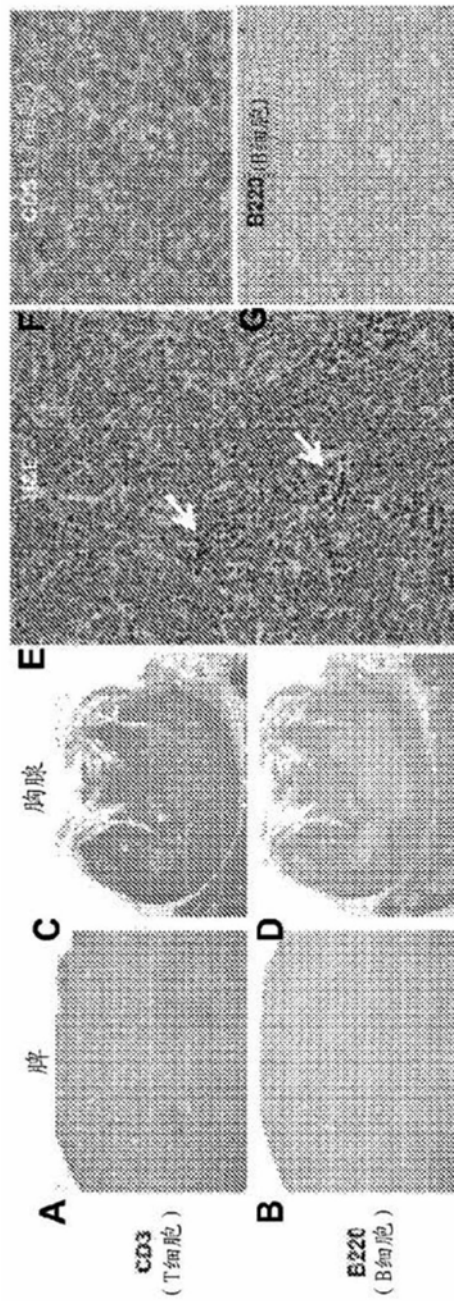


图9

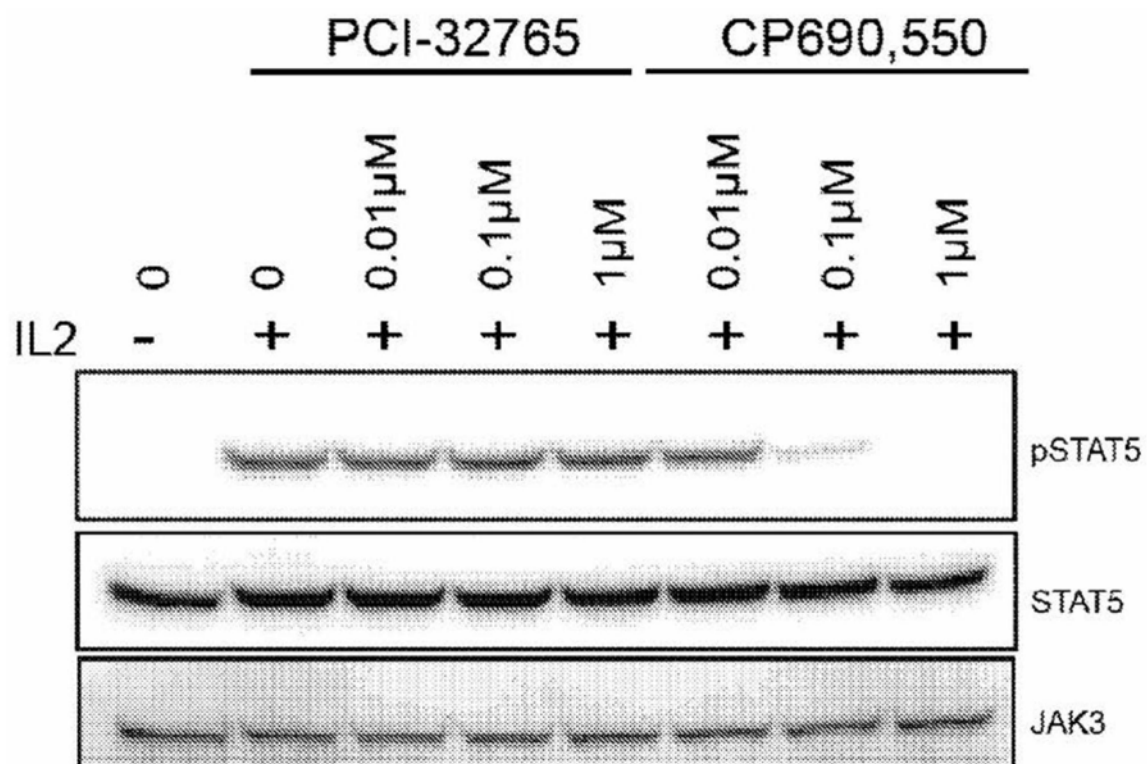


图10

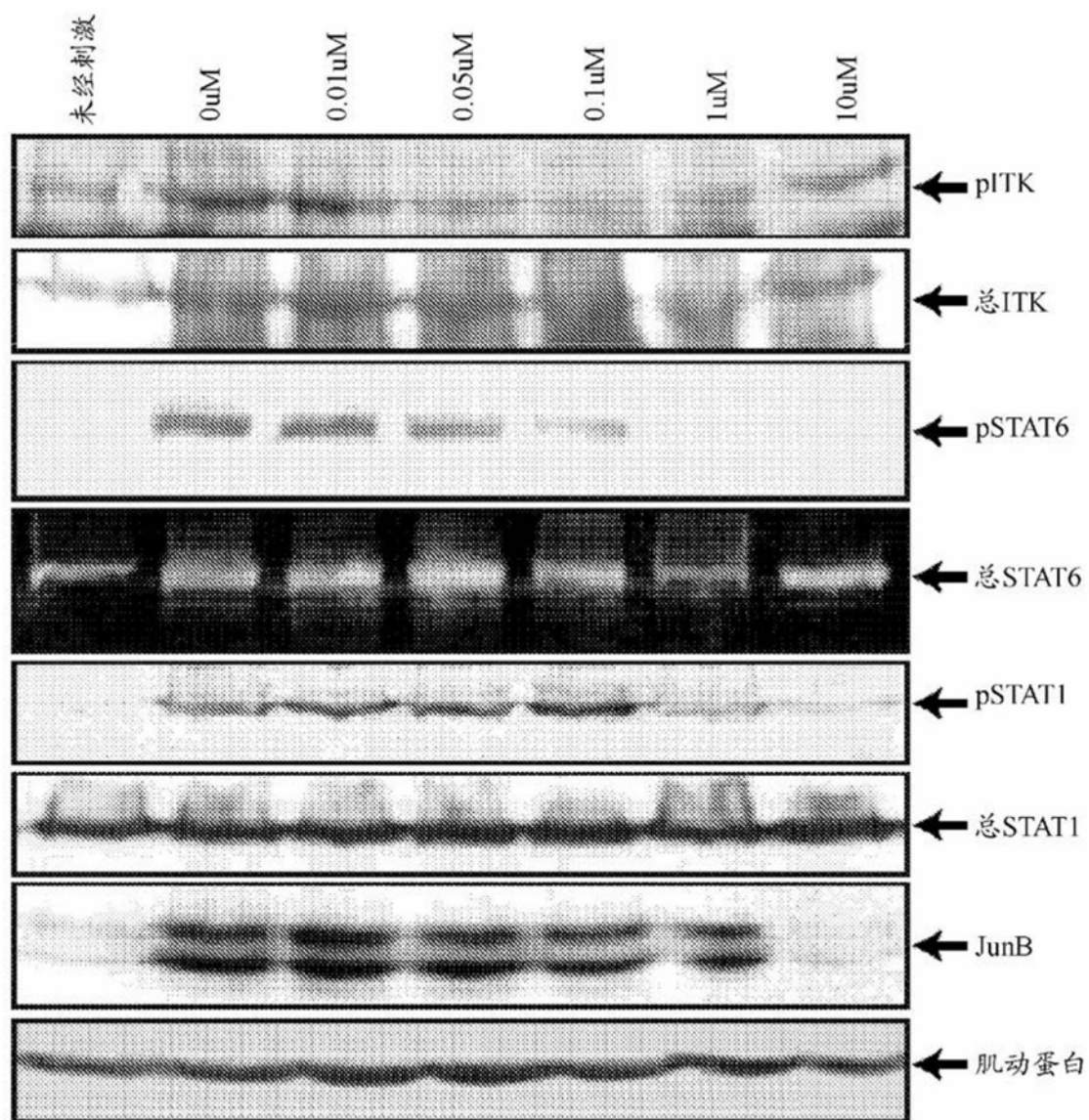


图11

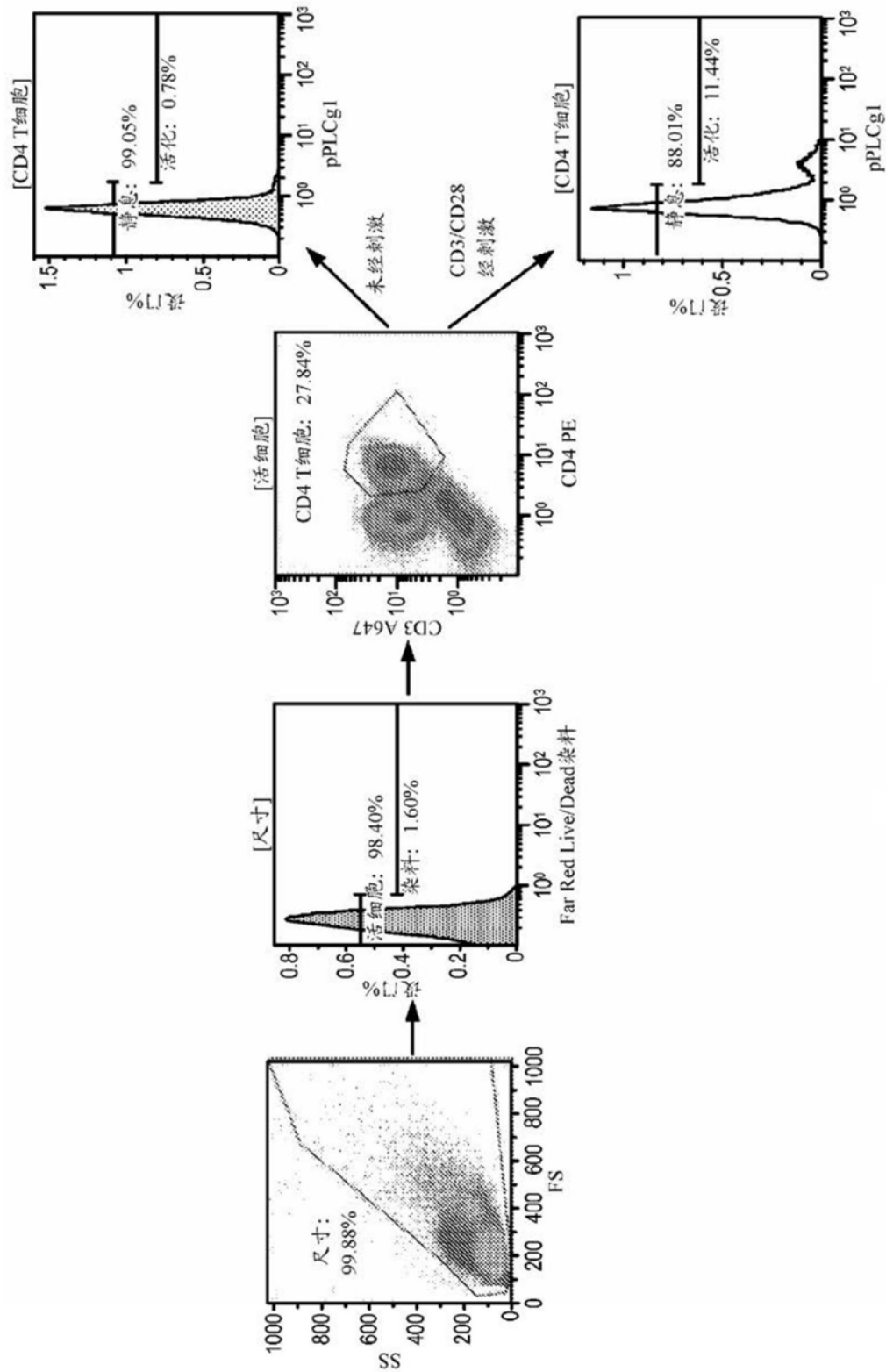


图12

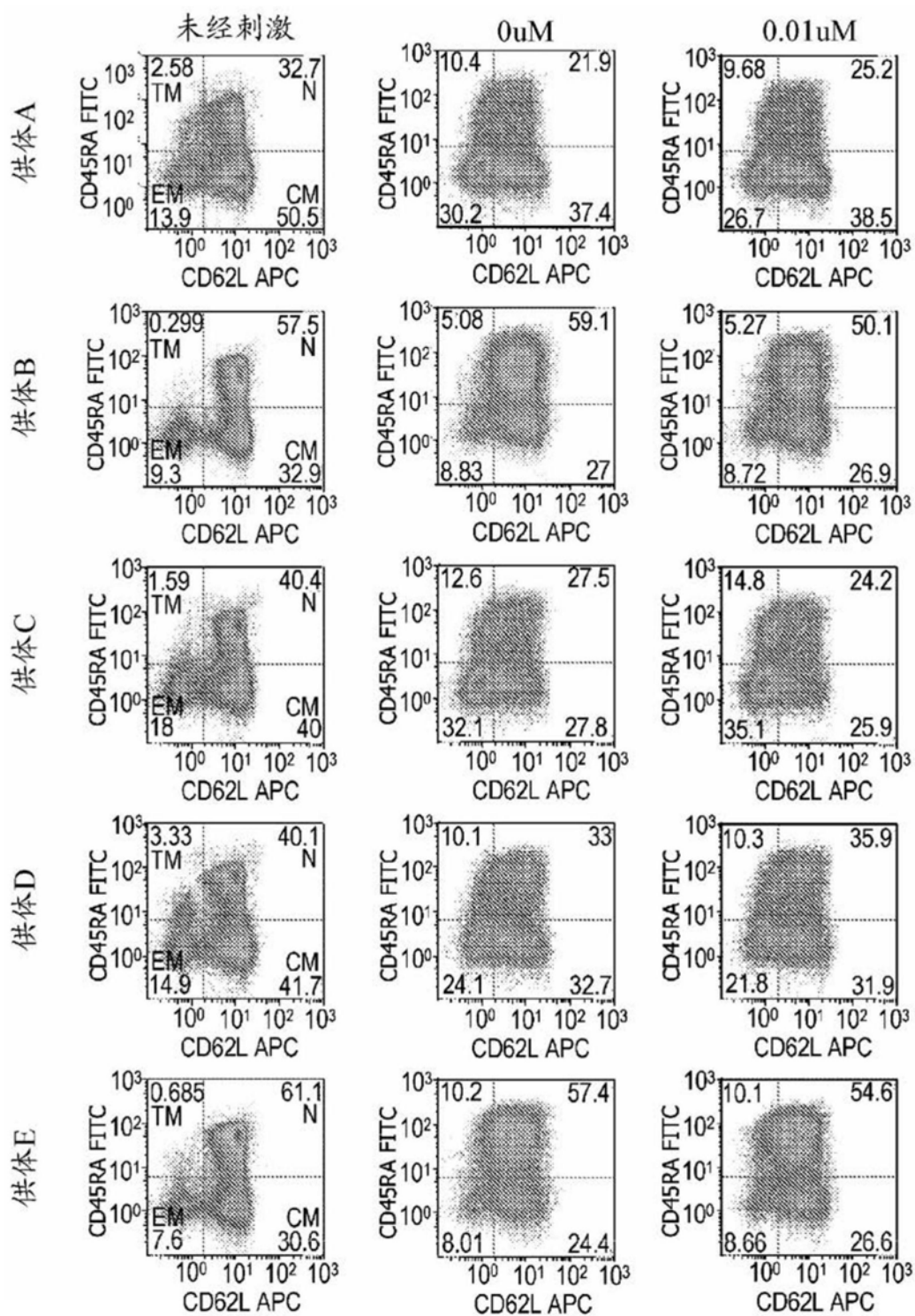


图13

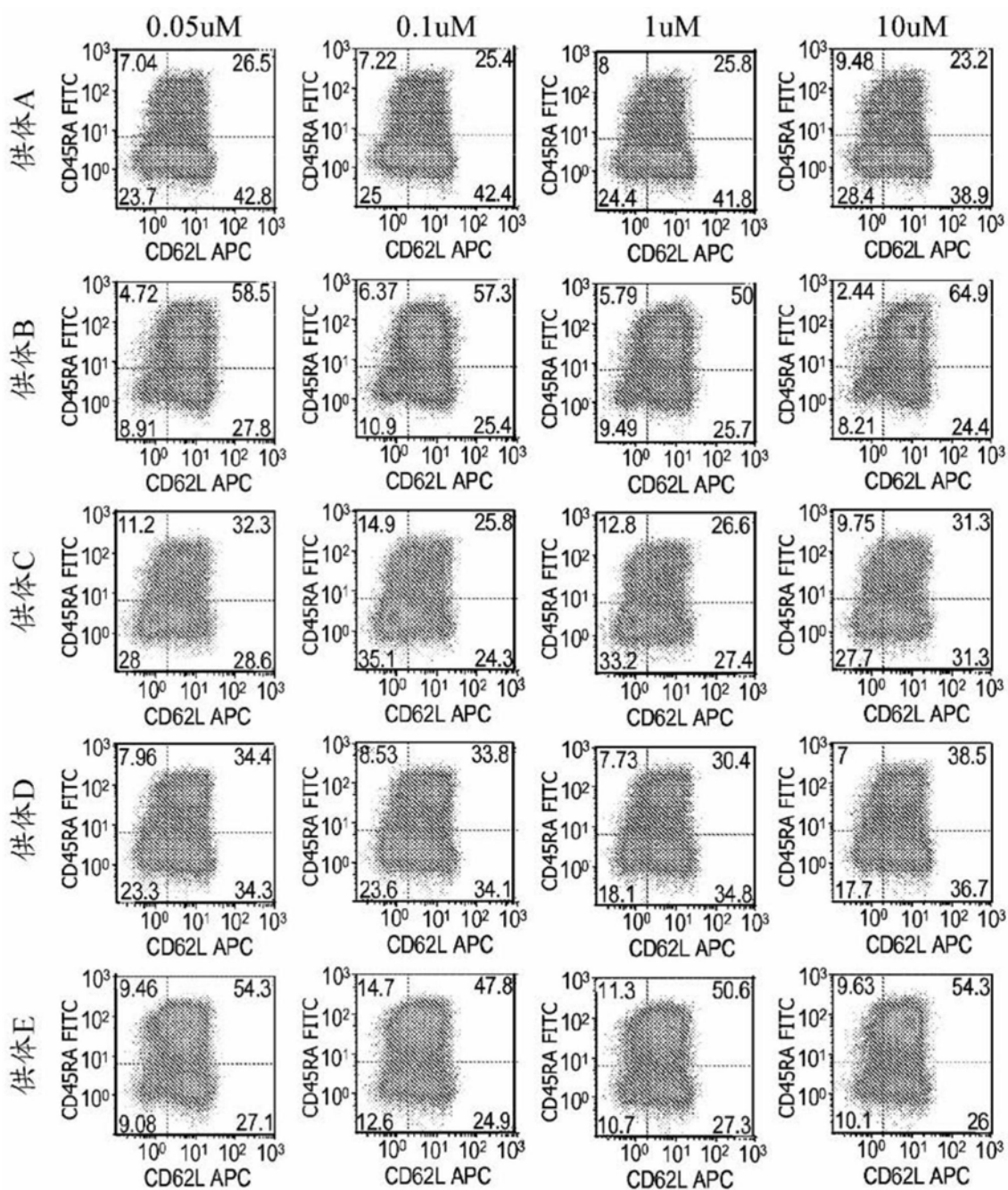
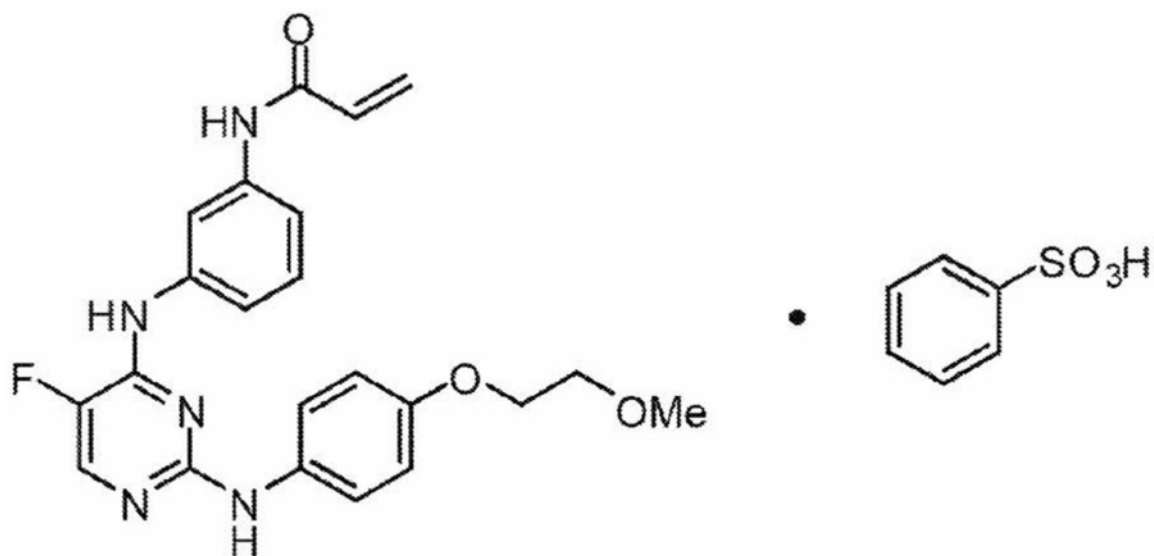


图13 (续)

	酪氨酸激酶	依鲁替尼 IC ₅₀ (nM)	替代BTK抑制剂 IC ₅₀ (nM)	PCI-45292 IC ₅₀ (nM)
不可逆抑制 (包含Csk)	ITK	2.2	22.5	139
	BTK	0.1	1.8	0.78
	Bmx	0.7	1.2	0.77
	Tec	0.4	2.2	32
	EGFR	4.5	108.9	4,156
	JAK3	3.8	0.9	>10,000
	HER2	1.4	141	3,256
	HER4	<0.5	7.5	3.9
	Blk	<0.5	20.5	2.6
可逆抑制	Lck	0.9	352.9	4.3
	C-src	148.5	378.2	147
	Lyn	0.9	904	40
	Yes	<0.5	88.3	0.94
	Csk	4.2	3931	3.2
	VEGFR2	241	nd	4,437

图14



替代BTK抑制剂

化学式: C₂₂H₂₂FN₅O₃

精确质量: 423.17

分子量: 423.44

式量: 581.62

图15

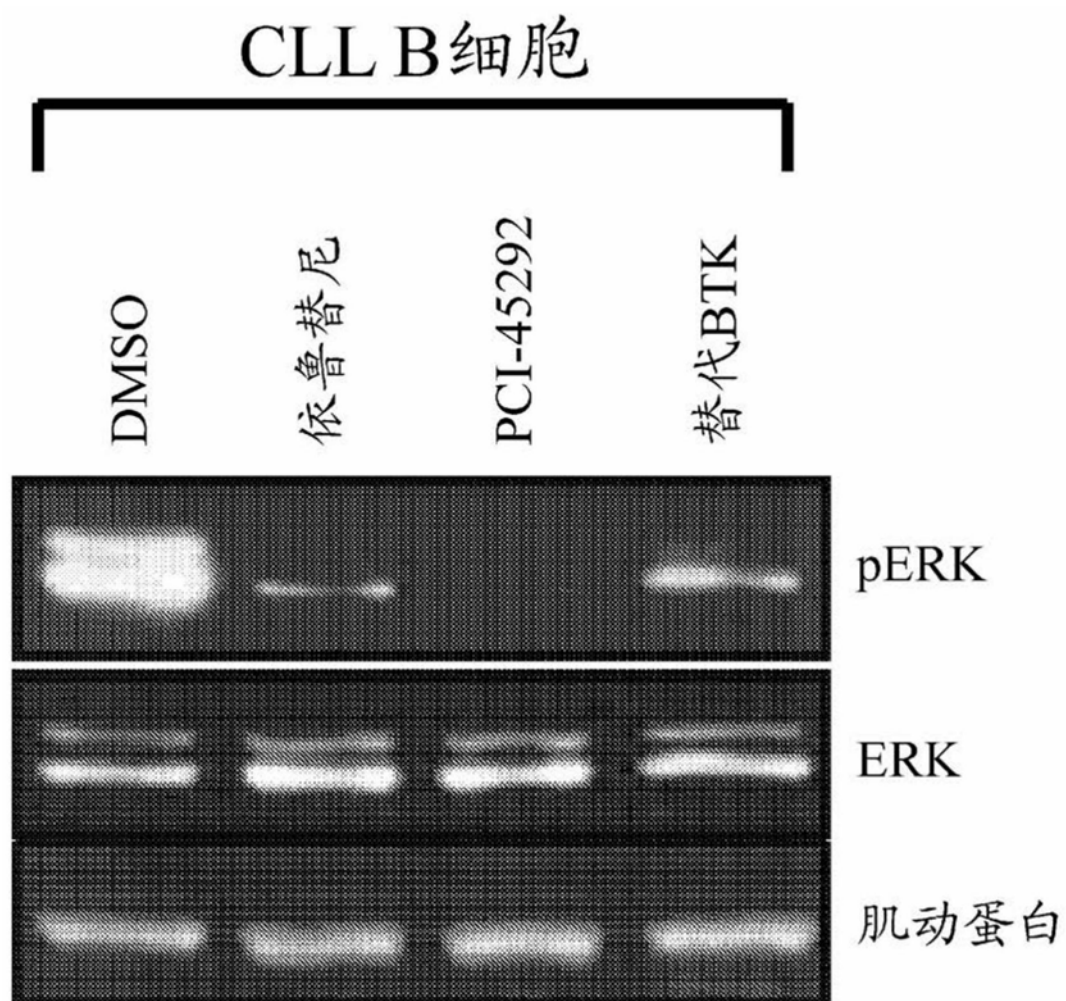


图16

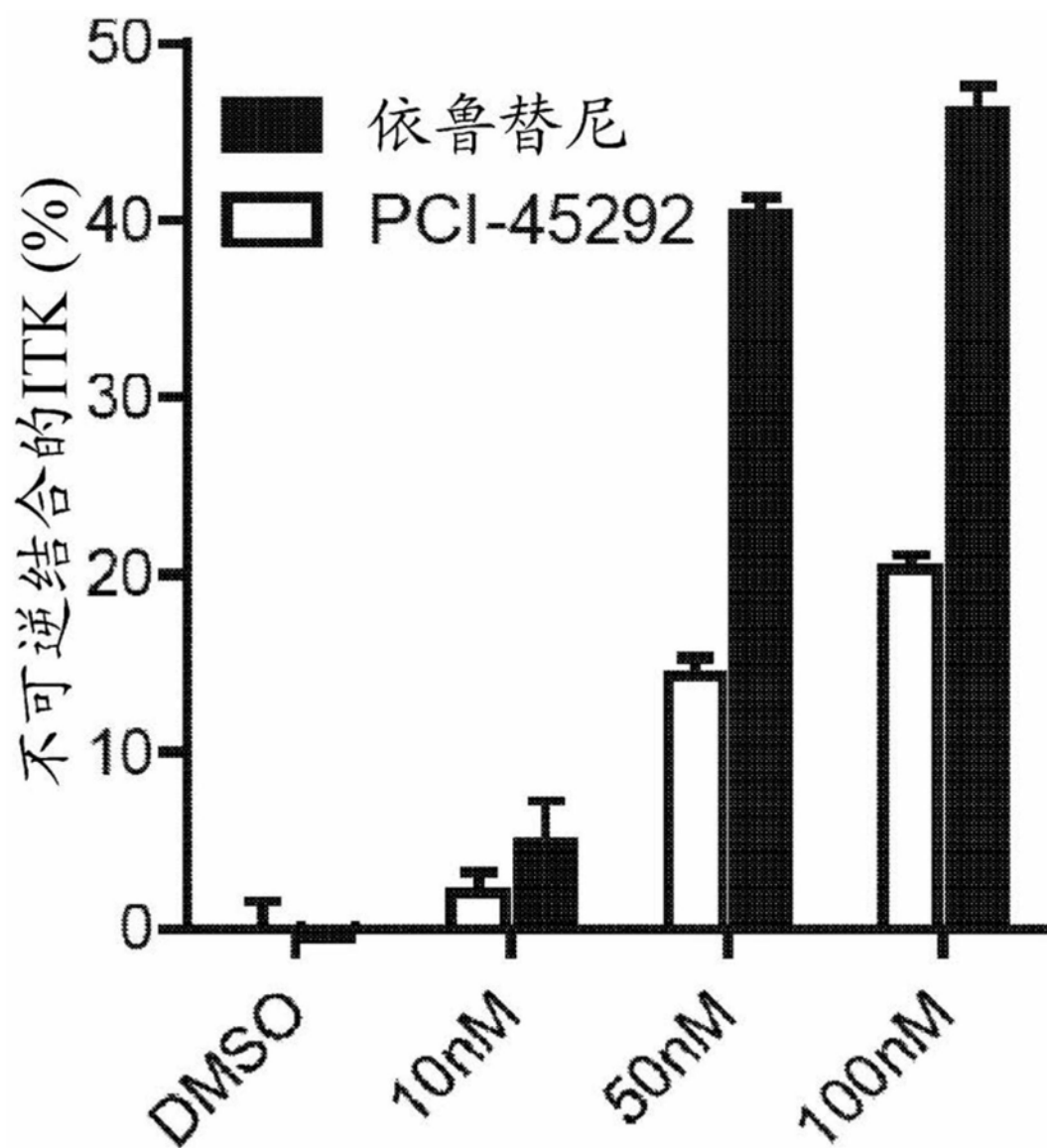


图17

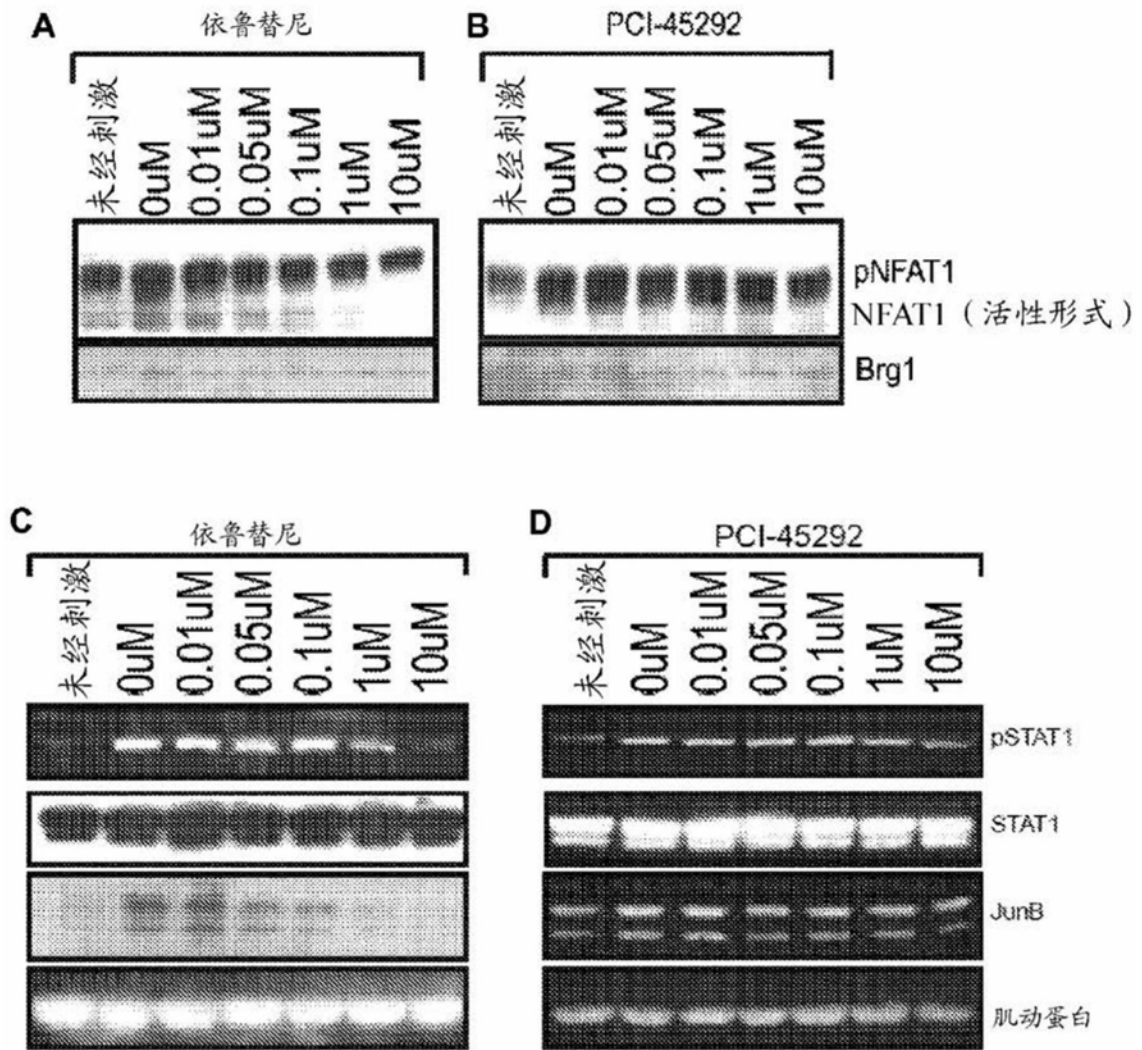


图18

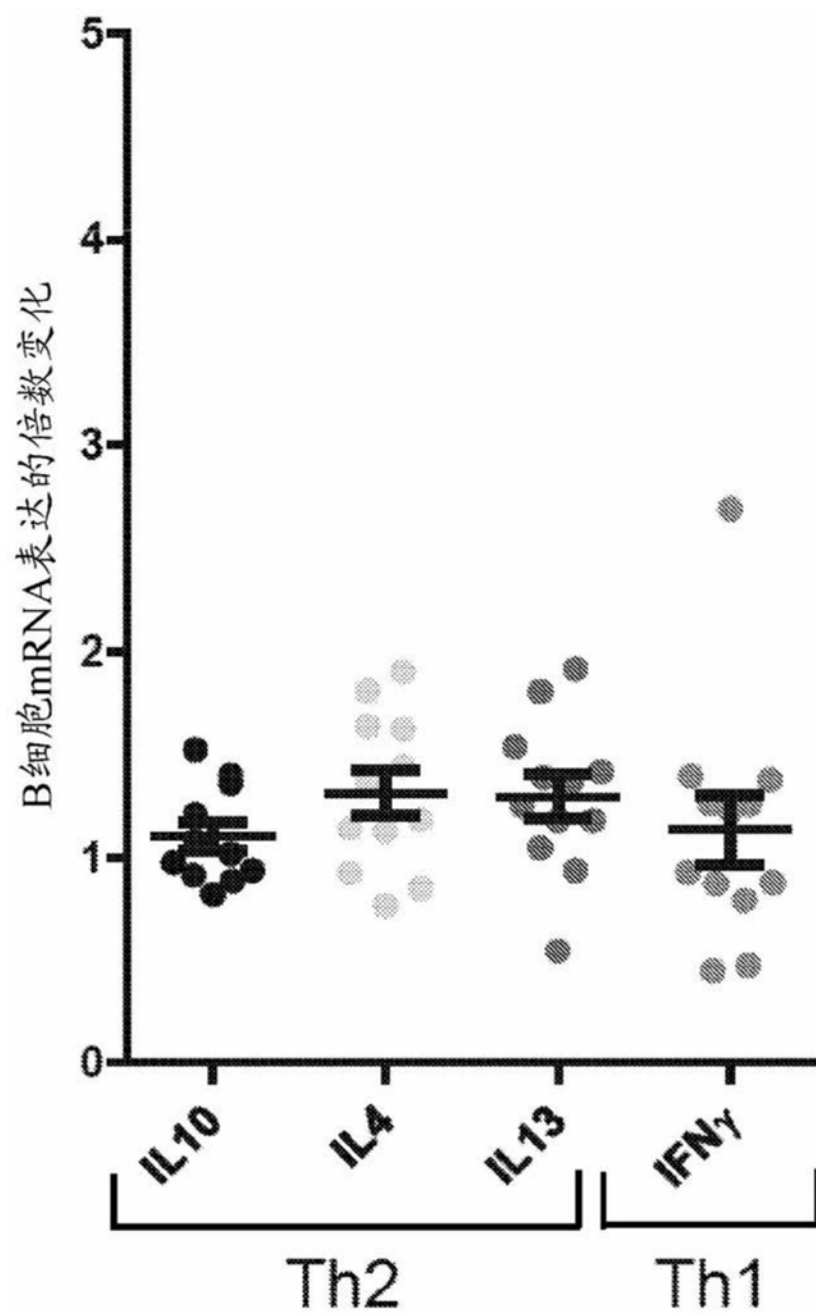


图19

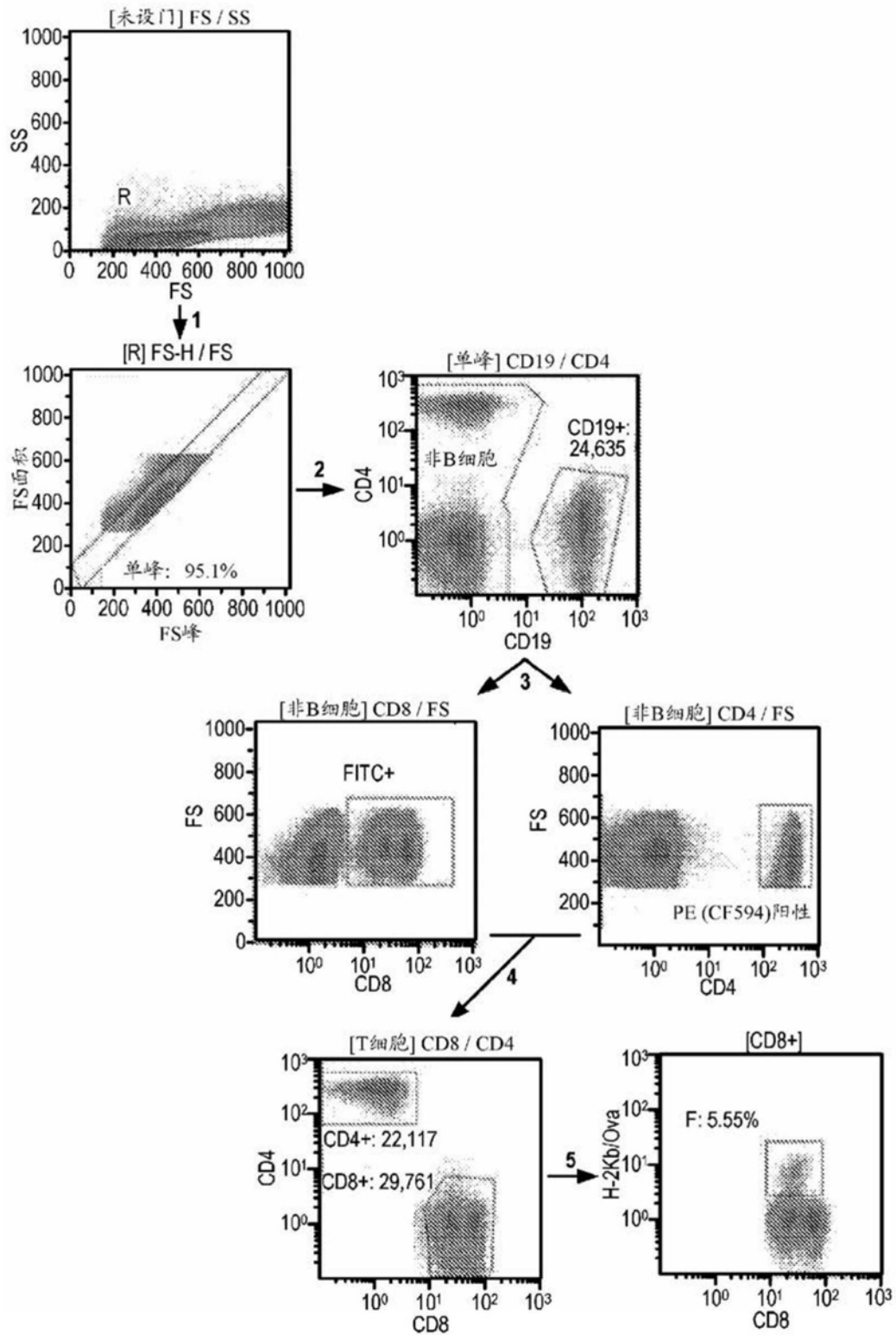


图20

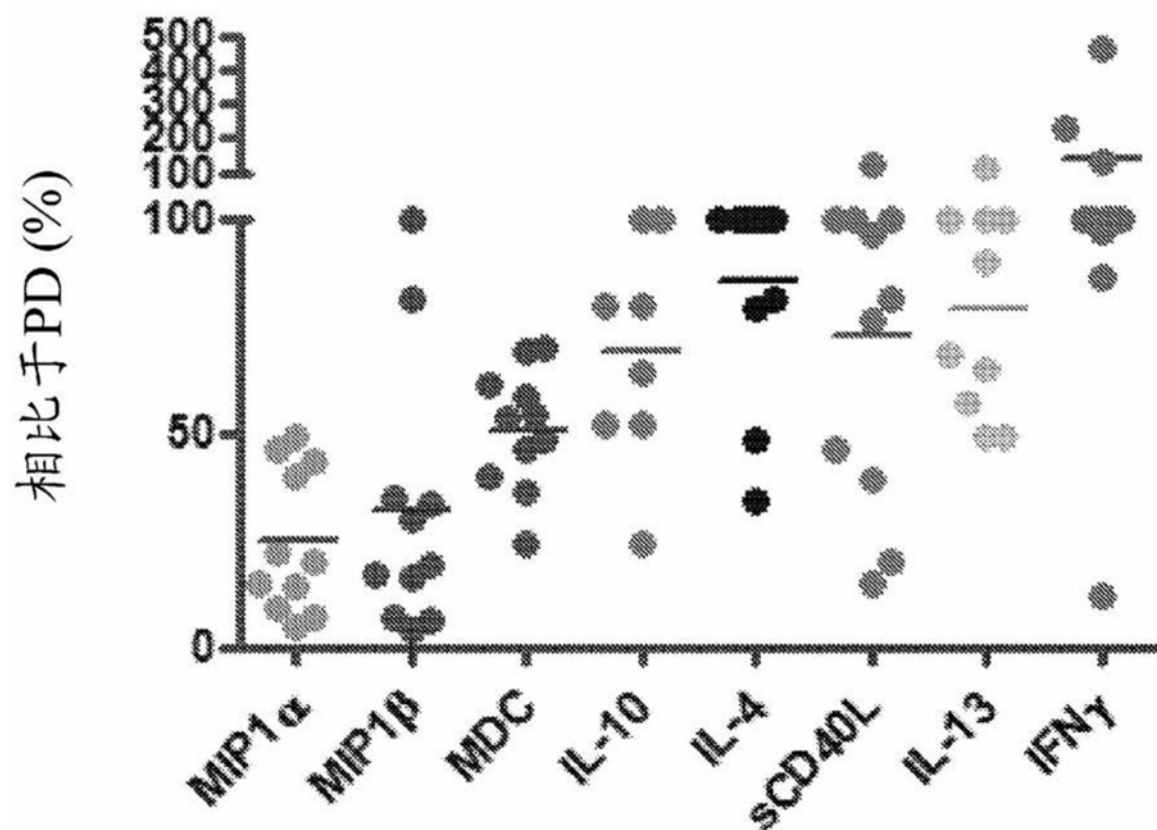


图21A

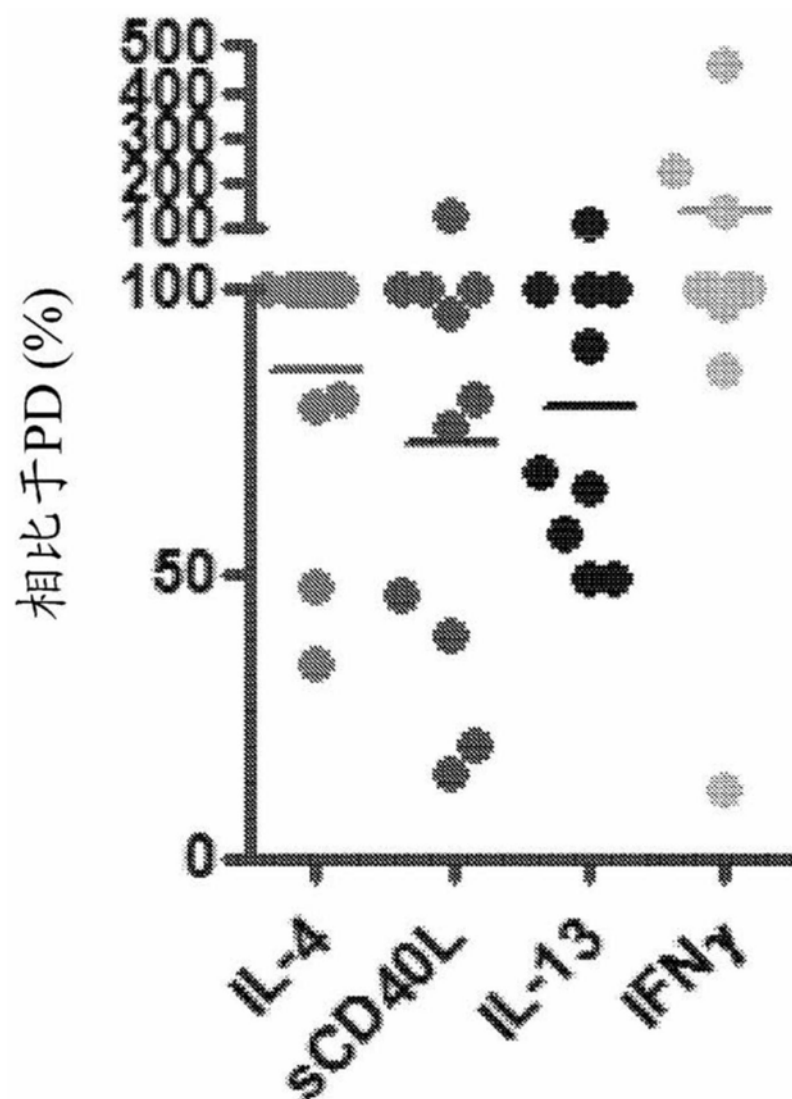


图21B

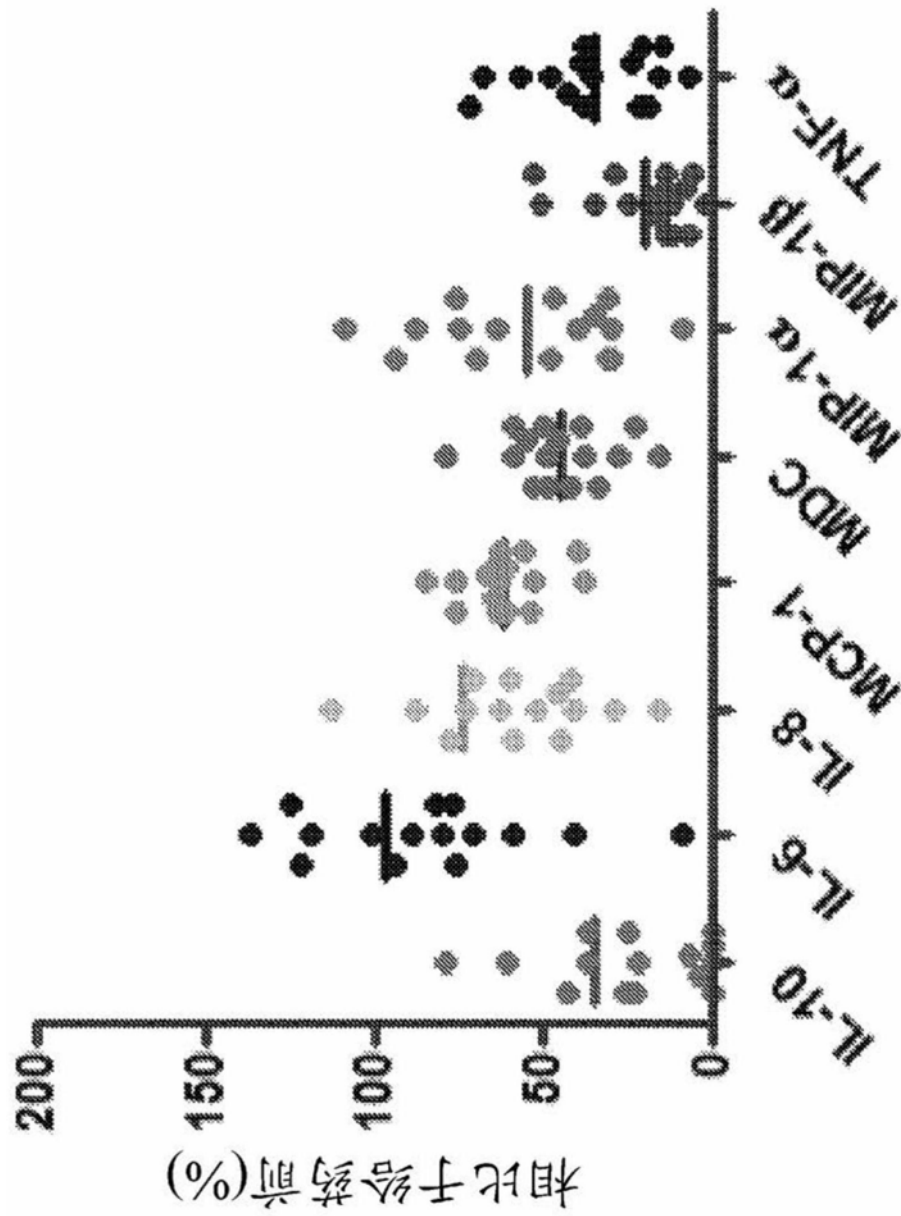


图22

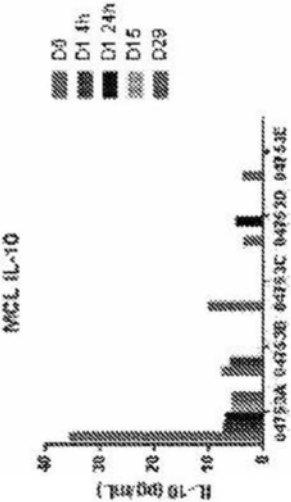


图23A

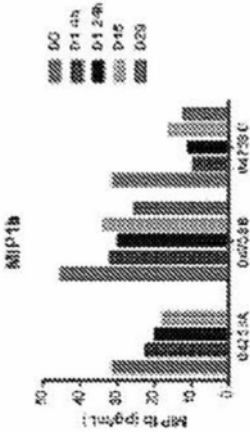


图23B

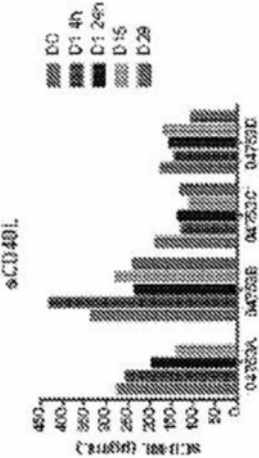


图23C

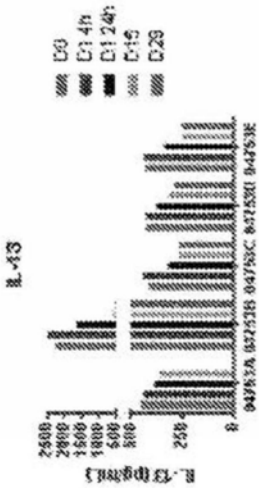


图23D

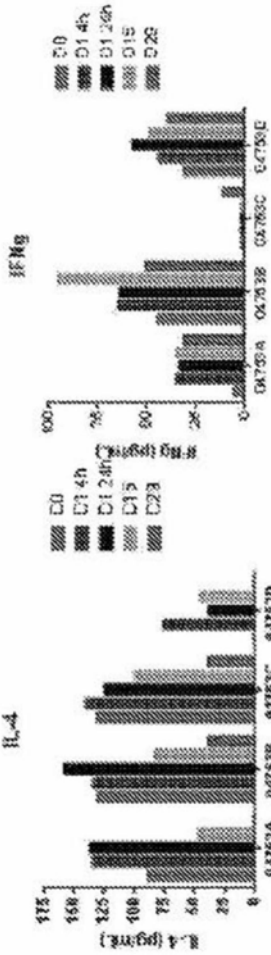


图23F

图23E