

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto

(a) un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y

5 (b) un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

2. Un método para prevenir un crecimiento de células tumorales en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto

(a) un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y

10 (b) un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

3. Un método para prevenir la metástasis tumoral en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto

(a) un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y

15 (b) un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

4. Un método para inducir una respuesta inmunitaria en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto

(a) un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y

20 (b) un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

5. Un método para mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto

(a) un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP), y

25 (b) un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un

inhibidor de la angiogénesis.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el primer agente inhibe PARP1, o PARP2, o ambas.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el primer agente es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el primer agente es una molécula pequeña.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el primer agente se selecciona del grupo que consiste en: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticuerpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol, y las sales o derivados de los mismos.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el primer agente se selecciona del grupo que consiste en: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib, veliparib, y las sales o derivados de los mismos.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el primer

agente es niraparib o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el inhibidor de la angiogénesis reduce la producción de un factor pro-angiogénico, inhibe una interacción entre un factor pro-angiogénico y un receptor pro-angiogénico, inhibe una función de un factor pro-angiogénico, inhibe una función de un receptor de factor pro-angiogénico, reduce el flujo sanguíneo mediante la alteración de los vasos sanguíneos, inhibe la ramificación de los vasos, o cualquier combinación de los mismos.

13. El método de la reivindicación 12, en el que el factor pro-angiogénico comprende una proteína de la familia de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF),

10 FGF1-14, FGF15/19, FGF18-23, PDGF, una proteína de la familia de factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, angiogenina, angiopoyetina-1, angiopoyetina-2, Tie-1, Tie-2, MMP, DII4, SEMA3s, efrinas, leptina, quimiocinas, una
15 proteína de la familia de factores de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), o cualquier combinación de los mismos.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el inhibidor de la angiogénesis es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el

inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, fumagilina, CM101, IL-12, factor de plaquetas 4, suramina, SU5416, trombospondina, esteroides angiostáticos, heparina, factor inhibitorio de la angiogénesis derivado de cartílago, inhibidor de metaloproteinasas de la matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalano, tetratiomolibdato, trombospondina, talidomida, prolactina, inhibidor de $\alpha\beta 3$, lenalidomida, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2), receptor soluble de bFGF, factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, receptores solubles de KDR y FLT-1, proteína relacionada con proliferina placentaria, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, protamina, heparina, esteroides, éteres de ácido ascórbico, polisacárido sulfatado DS 4152, fumagilina, AGM 12470, neovastat, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, y cualquier combinación de los mismos.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el inhibidor de la angiogénesis inhibe una ruta de señalización DLL4/Notch.

17. El método de la reivindicación 16, en el que el inhibidor de la angiogénesis que inhibe la ruta de señalización DLL4/Notch es un inhibidor de gamma-secretasa (GSI), un siARN, o un anticuerpo monoclonal hacia un receptor o ligando de Notch.

18. El método de la reivindicación 16 o 17, en el que el inhibidor de la angiogénesis que inhibe una ruta de señalización DLL4/Notch se selecciona del grupo que consiste en RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina,

3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), y cualquier combinación de los mismos.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el inhibidor de la angiogénesis inhibe una ruta de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

20. El método de la reivindicación 19, en el que el inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de Akt, péptido autoinhibidor de calcineurina, ET-18-OCH₃, Go 6983, éster metílico de N^G-Nitro-L-arginina, inhibidor de quinasa activado por p21, inhibidor de cPLA₂α, PI-103, PP2, SB 203580, U0126, inhibidor de VEGFR tirosina quinasa V, inhibidor de VEGFR2 quinasa VI, inhibidor de VEGFR2 quinasa III, ZM 336372, y cualquier combinación de los mismos.

21. El método de la reivindicación 19 o 20, en el que el inhibidor de la angiogénesis inhibe una proteína de la familia de VEGF y/o una proteína de la familia de VEGFR.

22. El método de la reivindicación 21, en el que la proteína de la familia de VEGF comprende VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, o cualquier combinación de los mismos.

23. El método de la reivindicación 21 o 22, en el que la proteína de la familia de VEGFR comprende VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, o cualquier combinación de los mismos.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-23, en el que el inhibidor de la angiogénesis comprende un inhibidor de VEGF, un inhibidor de VEGFR, o una combinación de los mismos.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que el inhibidor de la angiogénesis induce una deficiencia de la recombinación homóloga (RH).

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en el que el inhibidor de la angiogénesis induce hipoxia.

5 27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que el inhibidor de la angiogénesis induce la deficiencia de la recombinación homóloga (RH) mediante hipoxia.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-27, en el que el inhibidor de VEGF es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un
10 oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los
15 mismos.

29. El método de la reivindicación 28, en el que el inhibidor de VEGF es un anticuerpo o un fragmento del mismo.

30. El método de la reivindicación 29, en el que el inhibidor de VEGF es bevacizumab, ranibizumab, OPT-302, ziv-aflibercept, o cualquier combinación de los
20 mismos.

31. El método de la reivindicación 28, en el que el inhibidor de VEGF es una molécula pequeña orgánica o inorgánica.

32. El método de la reivindicación 31, en el que la molécula pequeña orgánica o inorgánica es Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, o cualquier combinación de los mismos.

25 33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-32, en el que el

inhibidor de VEGFR es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; un inhibidor de tirosina quinasa; o cualquier combinación de los mismos.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-33, en el que el inhibidor de VEGFR es un inhibidor de tirosina quinasa.

35. El método de la reivindicación 34, en el que el inhibidor de tirosina quinasa es pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, o cualquier combinación de los mismos.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-34, en el que el inhibidor de VEGFR es un anticuerpo o un fragmento del mismo.

37. El método de la reivindicación 36, en el que el inhibidor de VEGFR es ramucirumab.

38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el primer agente es niraparib, y el segundo agente es cabozantinib.

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el primer agente es niraparib, y el segundo agente es bevacizumab.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en el que la administración comprende administrar el primer y segundo agentes de manera secuencial.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en el que la

administración comprende administrar el primer y segundo agentes de manera simultánea.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en el que la administración comprende administrar el primer agente antes de administrar el segundo agente.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en el que la administración comprende administrar el segundo agente antes de administrar el primer agente.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en el que el sujeto es un sujeto mamífero.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, en el que el sujeto es un ratón.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, en el que el sujeto es un ser humano.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en el que la enfermedad o afección es un cáncer.

48. El método de la reivindicación 47, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma, carcinoma escamoso, adenocarcinoma, sarcomas, cáncer endometrial, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de cuello uterino, cáncer de trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de células escamosas de la región anogenital, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer laríngeo, cáncer de glándulas salivares, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, glioma,

carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer pancreático, mesotelioma, sarcoma, cáncer hematológico, leucemia, linfoma, neuroma, y combinaciones de los mismos.

49. El método de la reivindicación 48, en el que el cáncer es un cáncer de mama.

50. El método de la reivindicación 49, en el que el cáncer de mama es un cáncer de mama triple negativo.

51. El método de la reivindicación 48, en el que el cáncer es un cáncer ovárico.

52. El método de la reivindicación 48, en el que el cáncer es un cáncer colorrectal.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 47-52, en el que el primer agente es niraparib, y el segundo agente es bevacizumab.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 47-52, en el que el primer agente es niraparib, y el segundo agente es cabozantinib.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en el que la administración del primer agente, el segundo agente, o ambos comprende administrar el primer agente, el segundo agente, o ambos de manera ocular, oral, parenteral, tópica, bronquial, bucal, intradérmica, interdérmica, transdérmica, enteral, intra-arterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, en un órgano específico (p.ej., intrahepática), mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal, vaginal, vítea, o cualquier combinación de las mismas.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-55, en el que la administración comprende administrar una composición formulada para la

administración oral que comprende el primer agente.

57. El método de la reivindicación 56, en el que la composición es una cápsula.

58. El método de la reivindicación 56, en el que la composición es un comprimido.

59. El método de cualquiera de las reivindicaciones 56-58, en el que la composición comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

60. El método de la reivindicación 59, en el que el o los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden lactosa monohidrato, estearato de magnesio, o una combinación de los mismos.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-60, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del primer o segundo agente.

62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-61, en el que el sujeto se ha tratado previamente con una o más modalidades diferentes de tratamiento del cáncer.

63. El método de la reivindicación 62, en el que el sujeto se ha tratado previamente con una o más de radioterapia, quimioterapia, o inmunoterapia.

64. El método de la reivindicación 62 o 63, en el que el sujeto se ha tratado con una, dos, tres, cuatro, o cinco líneas de terapia anteriores.

65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-64, en el que la terapia anterior es una terapia citotóxica.

66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-65, en el que el método comprende además administrar un tercer agente al sujeto, o llevar a cabo una terapia en el sujeto seleccionada del grupo que consiste en cirugía, radioterapia, o una combinación de las mismas.

67. El método de la reivindicación 66, en el que el tercer agente comprende un agente radioterápico, un agente anti-inmunosupresor o un agente inmunoestimulador, un agente quimioterápico, o una combinación de los mismos.

68. El método de la reivindicación 67, en el que el agente anti-
 5 inmunosupresor o el agente inmunoestimulador comprende un agente anti-PD-1, un agente anti-PD-L1, un agente anti-CTLA4, un agente anti-TIM-3, un agente anti-LAG-3, un agente estimulador de GITR (proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides), un agente anti-IDO, un agente anti-ICOS, un agente anti-OX40, un agente anti-CSF1R, un agente de señalización de quimiocinas, un agente estimulador
 10 de señales de citocinas, o cualquier combinación de los mismos.

69. El método de la reivindicación 68, en el que el agente anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, atezolizumab,
 15 avelumab, CX-072, durvalumab, FAZ053, LY3300054, millamolécula PD-L1, y cualquier combinación de los mismos.

70. El método de la reivindicación 68 o 69, en el que el agente anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, y cualquier combinación de los mismos.

71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 68-70, en el que el agente estimulador de GITR se selecciona del grupo que consiste en DTA-1, mGITRL, pGITRL, y cualquier combinación de los mismos.

72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 68-71, en el que el agente anti-CTLA4 se selecciona del grupo que consiste en ipilimumab, tremelimumab, y una
 25 combinación de los mismos.

73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 67-72, en el que el tercer agente es un agente anti-inmunosupresor o un agente inmunoestimulador seleccionado del grupo que consiste en un flavonoide (p.ej., glucósido de flavonoide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilendiamina, ciprofloxacina y moxifloxacina.

74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 67-73, en el que el tercer agente es un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfano, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteina, goserelina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecano, ironotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreótido, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

75. Una composición farmacéutica que comprende el primer y segundo agentes de cualquiera de las reivindicaciones 1-74.

76. La composición farmacéutica de la reivindicación 75, que comprende

además el tercer agente de las reivindicaciones 66-74.

77. Un kit que comprende el primer y segundo agentes de cualquiera de las reivindicaciones 1-74.

78. El kit de la reivindicación 77, que comprende además el tercer agente de las reivindicaciones 66-74.

5

10

15

20

25