(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0040989
(43) 공개일자 2023년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6803 (2017.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2023-7001463
(22) 출원일자(국제) 2021년06월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/037994
(87) 국제공개번호 WO 2021/257938
국제공개일자 2021년12월23일
(30) 우선권주장
63/041,636 2020년06월19일 미국(US)

(71) 출원인
어젠시스 인코포레이티드
미국, 일리노이 60062, 노쓰브룩, 아스텔라스 웨이 1
씨젠 인크.
미국 98021 워싱턴주 보델 30번 드라이브 에스.이. 21823
(72) 발명자
루이스, 티모시, 숀
미국, 워싱턴 98021, 보셀, 30쓰 드라이브 에스이 21823
리우, 버나드, 아서
미국, 워싱턴 98021, 보셀, 30쓰 드라이브 에스이 21823
(74) 대리인
청운특허법인

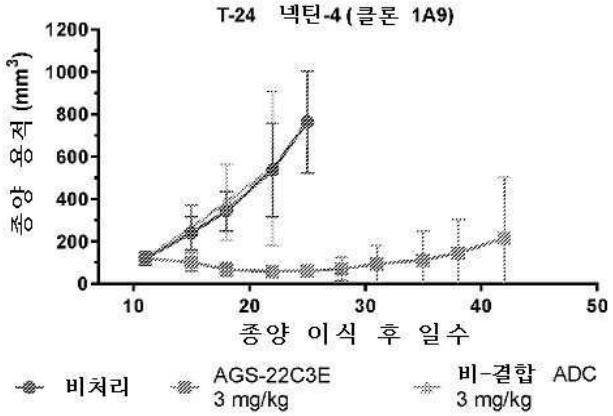
전체 청구항 수 : 총 183 항

(54) 발명의 명칭 **항체 약물 접합체(ADC)로 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 마커**

(57) 요 약

제공된 마커를 이용하여 항체 약물 접합체(ADC)로 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

대 표 도



도 5A

(52) CPC특허분류
A61K 47/6851 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 약물 접합체(antibody drug conjugate: ADC)를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 ADC의 투여를 중단하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 주조직적합복합체(major histocompatibility complex: MHC) 서명 유전자, 하나 이상의 톨-유사 수용체(toll-like receptor: TLR) 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 2

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 3

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관

문 저해제를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 4

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 상기 관문 저해제는 상기 ADC와 함께 투여되지 않고,

상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 5

면역원성 세포사(ICD) 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 면역원성 세포사를 유도하는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 ADC의 투여를 중단하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 6

ICD 유도를 필요로 하는 대상체의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량

의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현에 비해 증가된다면 상기 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 7

ICD 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 8

포함하는 ICD 유도를 필요로 하는 대상체의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 상기 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고

상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의

저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 9

암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는

(b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계

를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 10

암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 11

암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 상기 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀

리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 12

암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 상기 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고,

상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 13

암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 투여 전 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 ADC의 투여를 중단하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 14

암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 제1 용량과 동일

하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 15

암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 상기 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 상기 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 상기 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 16

암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서,

(1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 상기 대상체에게 투여하는 단계,

(2) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

(3) (a) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 상기 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 상기 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

(b) 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 상기 발현이 상기 ADC의 투여 전 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 상기 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고

상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4(anti-nectin-4) 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포독성제는 튜불린 붕괴제(tubulin disrupting agent)인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 튜불린 붕괴제는 돌라스타틴, 아우리스타틴, 헤미아스텔린(hemiasterlin), 빈카 알칼로이드, 메이탄시노이드, 에리불린, 콜히친, 플로카불린(plocabulin), 포몹신, 에포틸론(epothilone), 크립토피신 및 탁산으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 튜불린 붕괴제는 아우리스타틴인, 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), AFP 또는 아우리스타틴 T인, 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아우리스타틴은 MMAE인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자로 이루어진, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 I 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 클래스 I 유전자는 인간 백혈구 항원-A(HLA-A), HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 수송체 2, ATP 결합 카세트 슈퍼패밀리 B 구성원(TAP2)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 II 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 클래스 유전자 또는 상기 하나 이상의 MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPB1을 포함하지 않는, 방법.

청구항 32

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MHC 서명 유전자, 상기 MHC 클래스 유전자 또는 상기 MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPB1이 아닌, 방법.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 III 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 조절자 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 인터페론 조절 인자(IRF) 유전자, 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄-인핸서(NF-κB) 패밀리 유전자, 전사 신호 전달자 및 활성체(signal transducer and activator of transcription: STAT) 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 핵 전사 인자 Y(NFY) 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 NF-κB 패밀리 유전자는 핵 인자 카파 B 서브유닛 1(NFKB1), NFKB2, RELA, RELB 및 REL로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2, RELA, 또는 NFKB2와 RELA 둘 다를 포함하는, 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 STAT 패밀리 유전자는 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 및 STAT6으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 STAT 패밀리 유전자는 STAT2인, 방법.

청구항 41

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5, RFX7, RFXAP 및 RFXANK로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 42

제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRF 유전자는 IRF7, IRF8, 또는 IRF7과 IRF8 둘 다를 포함하는, 방법.

청구항 43

제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 CTCF를 포함하는, 방법.

청구항 44

제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 CIITA를 포함하는, 방법.

청구항 45

제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 SPI1을 포함하는, 방법.

청구항 46

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NFY 유전자는 NFYA, NFYC, 또는 NFYA와 NFYC 둘 다를 포함하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자는 TLR9, TLR8 및 TLR7로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자는 TLR3을 포함하지 않는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA를 포함하는, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA로 이루

어진, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자는 하나 이상의 B7 패밀리 유전자, 하나 이상의 Ig 슈퍼패밀리 유전자, 또는 하나 이상의 B7 패밀리 유전자와 하나 이상의 Ig 슈퍼패밀리 유전자를 둘 다 포함하는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 B7 패밀리 유전자는 VTCN1, CD276, 또는 VTCN1과 CD276 둘 다를 포함하는, 방법.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, 상기 B7 패밀리 유전자는 VTCN1을 포함하는, 방법.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B7 패밀리 유전자는 VTCN1로 이루어진, 방법.

청구항 59

제55항에 있어서, 상기 Ig 슈퍼패밀리 유전자는 넥틴 패밀리 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 60

제55항 또는 제59항에 있어서, 상기 Ig 슈퍼패밀리 유전자는 넥틴 패밀리 유전자로 이루어진, 방법.

청구항 61

제55항 또는 제59항에 있어서, 상기 Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3 및 넥틴 패밀리 유전자로 이루어진, 방법.

청구항 62

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2 및 TIGIT로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 63

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 넥틴 패밀리 유전자는 TIGIT를 포함하는, 방법.

청구항 64

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 넥틴 패밀리 유전자는 TIGIT로 이루어진, 방법.

청구항 65

제55항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3를 포함하는, 방법.

청구항 66

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3으로 이루어진, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 및 FLT3으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R로 이루어진, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R을 포함하는, 방법.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 및 TNFRSF1B로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1, IFNAR2, 또는 IFNAR1과 IFNAR2를 둘 다 포함하는, 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1로 이루어진, 방법.

청구항 76

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1을 포함하는, 방법.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저해 면역수용체 유전자는 TIM3, VSIR, 또는 TIM3과 VSIR을 둘 다 포함하는, 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저해 면역수용체 유전자는 VSIR을 포함하는, 방법.

청구항 80

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저해 면역수용체 유전자는 VSIR로 이루어진, 방법.

청구항 81

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저해 면역수용체 유전자는 TIM3을 포함하는, 방법.

청구항 82

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저해 면역수용체 유전자는 TIM3으로 이루어진, 방법.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 효소 유전자는 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1), TDO2, EIF2AK2, ACSS1 및 ACSS2로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 효소 유전자는 IDO1로 이루어진, 방법.

청구항 86

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 효소 유전자는 IDO1을 포함하는, 방법.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 단계 (1)에서 상기 ADC의 투여 전에 상기 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현에 비해 상기 대상체에서의 상기 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 단계 (3)(a)에서의 상기 투여는 제87항에서 결정된 바와 같이 상기 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현의 증가에 대해 추가로 조건화되는(conditioned), 방법.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 상기 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 상기 ER 스트레스 유전자는 EDEM2 또는 XBP-1L을 포함하지 않는, 방법.

청구항 92

제89항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 ATP2A3, MT-ATP6 및 MT-ATP8로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 93

제89항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포사 유전자는 Bax, BCL2L1, BCL2L11 및 BOK로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 94

제89항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포사 유전자는 FAS를 포함하지 않는, 방법.

청구항 95

제89항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T 세포 자극제 유전자는 MIG(CXCL9), IP10 (CXCL10), 또는 MIG와 IP10을 둘 다 포함하는, 방법.

청구항 96

제89항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대식세포/선천면역 자극제 유전자는 IL-1α, M-CSF (CSF), 또는 IL-1α와 M-CSF를 둘 다 포함하는, 방법.

청구항 97

제89항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학유인물질 유전자는 에오탁신(Eotaxin)(CCL11), MIP1α, MIP1β 및 MCP1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 98

제89항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Rho GTPase 유전자는 RhoB, RhoF 및 RhoG로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 99

제89항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Rho GTPase 유전자는 CDC42, RhoA 및 RhoC 중 어느 하나를 포함하지 않는, 방법.

청구항 100

제89항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 및 RASAL1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 101

제89항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 102

제89항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유사분열 저지 유전자는 DDIAS 또는 CDK1을 포함하지 않는, 방법.

청구항 103

제89항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 siglec 패밀리 유전자는 siglec1을 포함하는, 방법.

청구항 104

제89항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 105

제89항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BNIP3 또는 BNIP3L을 포함하지 않는, 방법.

청구항 106

제89항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GTPase 관련 키나제 유전자는 ROCK1, PAK4, 또는 ROCK1과 PAK4를 둘 다 포함하는, 방법.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유전자 발현 중 어느 것의 상기 증가는 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000% 이상의 증가인, 방법.

청구항 108

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유전자 발현 중 어느 것의 상기 증가는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30배 이상의 증가인, 방법.

청구항 109

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제, PD-L2 저해제, CTLA-4 저해제, LAG-3 저해제, B7 저해제, TIM3(HAVCR2) 저해제, OX40(CD134) 저해제, GITR 작용제, CD137 작용제, CD40 작용제, VTCN1 저해제, IDO1 저해제, CD276 저해제, PVRIG 저해제, TIGIT 저해제, CD25(IL2RA) 저해제, IFNAR2 저해제, IFNAR1 저해제, CSF1R 저해제, VSIR(VISTA) 저해제, 또는 치료제 표적화 HLA인, 방법.

청구항 110

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 항-PD-1 항체인, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, CT-011, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, TSR-042, PDR001 또는 토리팔리맙인, 방법.

청구항 112

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 항-PD-L1 항체인, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 더발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, MEDI4736 또는 아벨루맙인, 방법.

청구항 114

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 항-PD-L2 항체인, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 항-PD-L2 항체는 rHIgM12B7A인, 방법.

청구항 116

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 VTCN1 저해제인, 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 VTCN1 저해제는 FPA150인, 방법.

청구항 118

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 IDO1 저해제인, 방법.

청구항 119

제118항에 있어서, 상기 IDO1 저해제는 에파카도스타트(Epacadostat), BMS986205, 나복시모드(Navoximod), PF-06840003, KHK2455, RG70099, IOM-E 또는 IOM-D인, 방법.

청구항 120

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 TIGIT 저해제인, 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 상기 TIGIT 저해제는 MTIG7192A, BMS-986207, OMP-313M32, MK-7684, AB154, CGEN-15137, SEA-TIGIT, ASP8374 또는 AJUD008인, 방법.

청구항 122

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 VSIR 저해제인, 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 VSIR 저해제는 CA-170, JNJ 61610588 또는 HMBD-002인, 방법.

청구항 124

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 TIM3 저해제인, 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 TIM3 저해제는 AJUD009인, 방법.

청구항 126

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 CD25(IL2RA) 저해제인, 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 상기 CD25(IL2RA) 저해제는 다클리주맙 또는 바실릭시맙인, 방법.

청구항 128

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 IFNAR1 저해제인, 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 IFNAR1 저해제는 아니프롤루맙 또는 시팔리무맙인, 방법.

청구항 130

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 CSF1R 저해제인, 방법.

청구항 131

제130항에 있어서, 상기 CSF1R 저해제는 펙시다르티닙, 에막투주맙, 카비랄리주맙, ARRY-382, BLZ945, AJUD010, AMG820, IMC-CS4, JNJ-40346527, PLX5622 또는 FPA008인, 방법.

청구항 132

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 제11항, 제12항 및 제15항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역관문 저해제는 치료제 표적화 HLA인, 방법.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 치료제 표적화 HLA는 GSK01, IMC-C103C, IMC-F106C, IMC-G107C 또는 ABBV-184인, 방법.

청구항 134

제1항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하거나, 또는

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 방법.

청구항 135

제1항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 136

제1항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)으로부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)으로부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 137

제1항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')2, Fv 또는 scFv인, 방법.

청구항 138

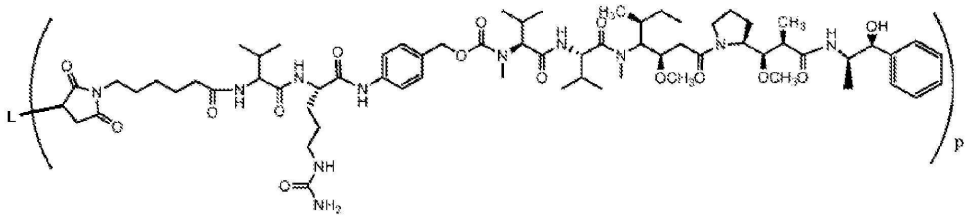
제1항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 완전 인간 항체인, 방법.

청구항 139

제1항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합적으로 생산된, 방법.

청구항 140

제1항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, ADC는 다음의 구조를 갖는, 방법:



상기 구조 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10이다.

청구항 141

제140항에 있어서, p는 2 내지 8인, 방법.

청구항 142

제140항 또는 제141항에 있어서, p는 3 내지 5인, 방법.

청구항 143

제1항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 각 단위에 접합된, 방법.

청구항 144

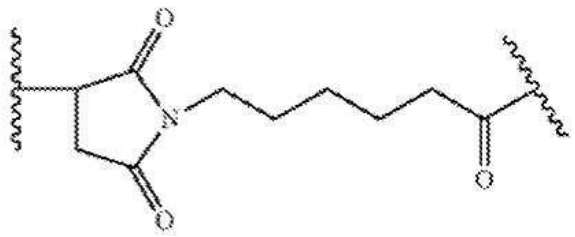
제143항에 있어서, 상기 링커는 효소-절단 가능 링커이고, 링커는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와의 결합을 형성하는, 방법.

청구항 145

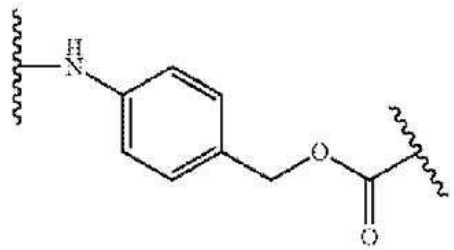
제143항 또는 제144항에 있어서, 상기 링커는 식 -Aa-Ww-Yy-을 갖되; -A-는 스트레처(stretcher) 단위이고, a는 0 또는 1이며; -W-는 아미노산 단위이고, w는 0 내지 12 범위의 정수이며; -Y-는 스페이서 단위이고, y는 0, 1 또는 2인, 방법.

청구항 146

제145항에 있어서, 스트레처 단위는 아래의 화학식 (1)의 구조를 갖고; 아미노산 단위는 발린-시트룰린이며; 스페이서 단위는 아래의 화학식 (2)의 구조를 포함하는 PAB 기인, 방법:



화학식 (1)



화학식 (2).

청구항 147

제145항 또는 제146항에 있어서, 상기 스트레처 단위는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와의 결합을 형성하되; 상기 스페이서 단위는 카바메이트기를 통해 MMAE에 연결된, 방법.

청구항 148

제1항 내지 제139항 및 제143항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 20개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 149

제1항 내지 제139항 및 제143항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 10개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 150

제1항 내지 제139항 및 제143항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 2 내지 8개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 151

제1항 내지 제139항 및 제143항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 5개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 152

제1항, 제5항, 제9항, 제13항 및 제17항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 약 1 내지 약 10mg/대상체의 체중(kg), 약 1 내지 약 5mg/대상체의 체중(kg), 약 1 내지 약 2.5mg/대상체의 체중(kg), 또는 약 1 내지 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 153

제1항, 제5항, 제9항, 제13항 및 제17항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 약 0.25mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.75mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 2.25mg/kg, 또는 약 2.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 154

제1항, 제5항, 제9항, 제13항 및 제17항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 약 1mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 155

제1항, 제5항, 제9항, 제13항 및 제17항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 156

제2항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항, 제10항 내지 제12항, 제14항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제1 용량은 약 1 내지 약 10mg/대상체의 체중(kg), 약 1 내지 약 5mg/대상체의 체중(kg), 약 1 내지 약 2.5mg/대상체의 체중(kg), 또는 약 1 내지 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

청구항 157

제156항에 있어서, 상기 ADC의 제1 용량은 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.75mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 2.25mg/kg, 또는 약 2.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

청구항 158

제156항 또는 제157항에 있어서, 상기 ADC의 제1 용량은 약 1mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

청구항 159

제156항 또는 제157항에 있어서, 상기 ADC의 제1 용량은 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

청구항 160

제156항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제2 용량은 약 0.1mg/kg 내지 약 1mg/대상체의 체중(kg)의 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

청구항 161

제156항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제2 용량은 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.25mg/kg, 약 0.3mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.9mg/kg, 또는 약 1mg/대상체의 체중(kg)의 상기 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

청구항 162

제156항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제2 용량은 약 0.25mg/대상체의 체중(kg)의 상기 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

청구항 163

제156항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제2 용량은 약 0.5mg/대상체의 체중(kg)의 상기 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

청구항 164

제156항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제2 용량은 약 0.75mg/대상체의 체중(kg)의 상기 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

청구항 165

제156항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제2 용량은 약 1.0mg/대상체의 체중(kg)의 상기 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

청구항 166

제156항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제2 용량은 약 0.25mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.75mg/kg, 약 2.0mg/kg 또는 약 2.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

청구항 167

제156항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 제2 용량은 ADC의 상기 제1 용량과 동일한, 방법.

청구항 168

제1항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 169

제1항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 170

제1항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 171

제1항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 172

제1항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 173

제1항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 L-히스티딘, 폴리소르베이트-20(TWEEN-20), 및 트레할로스 탈수물을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되는, 방법.

청구항 174

제1항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 염산염을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되되, 상기 약제학적 조성물의 pH는 25℃에서 약 6.0인, 방법.

청구항 175

제1항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 약 9mM 히스티딘, 약 11mM 히스티딘 염산염 일수화물, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되되, 상기 약제학적 조성물의 pH는 25℃에서 약 6.0인, 방법.

청구항 176

제1항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 방광암, 요로상피암, 위암, 식도암, 두부암, 경부암, 편평 비소세포 폐암(NSCLC), 비편평 NSCLC, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 담관암 및 담관암종, 췌장암, 외음부 및 음경의 편평세포암종, 전립선 선암종, 또는 자궁내막암종인, 방법.

청구항 177

제1항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 국소 진행된 암인, 방법.

청구항 178

제1항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 전이성 암인, 방법.

청구항 179

제176항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 ER 음성, PR 음성 및 HER2 음성(ER-/PR-/HER2-) 유방암인, 방법.

청구항 180

제176항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방암은 호르몬 수용체 양성 및 인간 표피성장인자 수용체 2 음성(HR+/HER2-) 유방암인, 방법.

청구항 181

제176항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요로상피암은 방광요로 상피암종 또는 편평 요로상피세포암종인, 방법.

청구항 182

제176항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방광암은 비근육-침윤성 방광암(NMIBC) 또는 근육-침윤성 방광암인, 방법.

청구항 183

제182항에 있어서, 상기 근육-침윤성 방광암은 편평세포암종, 선암종, 소세포 암종 또는 육종인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 6월 19일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/041,636호에 대한 우선권의 유익을 주장하며, 이의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0003] **서열목록**

[0004] 본 명세서는 서열목록의 컴퓨터 판독 가능한 형태(CRF) 사본과 함께 출원 중이다. 2021년 6월 8일자로 생성된 파일명이 "14369-256-228_SEQ_LISTING.txt"인 CRF는 용량이 39,661 바이트이고, 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0005] **기술분야**

[0006] 본 명세서에서 항체 약물 접합체(antibody drug conjugate: ADC)로 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 마커가 제공된다.

배 경 기 술

[0007] 암은 미국에서 35세 내지 65세 인구의 주요 사망 원인이며 전 세계적으로 두 번째 주요 사망 원인이다. 2019년에는 미국에서 대략 1백 7십만 건의 새로운 암 사례가 발생하고 대략 610000명이 암으로 사망할 것으로 추정되었다(National Cancer Institute. 2019. Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site. seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html. 2019년 6월 5일에 액세스함). 전 세계적으로 2018년에 약 1천 8백 십만 건의 새로운 암 사례가 있었고 2018년에는 암으로 인해 대략 9백 6십만 명이 사망했다(World Health Organization. Press Release. Sept 2018. who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf. 2019년 6월 5일 액세스함). 대부분의 사망은 현재 전이성 암 환자에서 발생한다. 실제로 지난 20년 동안 수술, 방사선 요법 및 보조 화학 요법을 포함한 치료의 발전으로 국소 암을 갖는 대부분의 환자가 치료되었다. 암이 전이성 질환으로 나타나거나 재발한 환자는 전체 생존(OS) 측면에서 기존 요법의 이점을 거의 얻지 못했고 거의 치료되지 않았다.

[0008] 진행된 및/또는 전이성 암에 대한 새로운 치료 전략은 암세포 생존 및 신규 세포독성 화합물에 중요한 표적 분자 경로를 포함한다. 상기 새로운 약물의 이점은 연장된 생존에 반영된다; 그러나 원격 전이가 있는 대부분의 환자에 대한 결과는 여전히 좋지 않으며 새로운 요법이 필요하다.

[0009] 191P4D12(넥틴-4로도 알려짐)는 I형 막관통 단백질이며 세포-대-세포 부착과 관련된, 관련 면역글로불린-유사 부착 분자 패밀리의 멤버이다. 191P4D12는 부착 분자의 넥틴 패밀리에 속한다. 191P4D12는 3개의 Ig-유사 서브도메인을 함유하는 세포외 도메인(ECD), 막관통 나선 및 세포내 영역으로 구성된다(Takai Y et al, Annu Rev Cell Dev Biol 2008;24:309-42). 넥틴은 카드헤린을 모집하고 세포골격 재배치를 조절할 수 있는 부착 접합(adherens junctions)에서 동종 및 이종 트랜스 상호작용 모두를 통해 Ca2+-독립적 세포-세포 부착을 매개하는 것으로 생각된다(Rikitake & Takai, Cell Mol Life Sci. 2008;65(2):253- 63). 다른 Nectin 패밀리 멤버에 대한 191P4D12의 서열 동일성은 낮고 ECD에서 25% 내지 30% 범위이다(Reymond N et al, J Biol Chem 2001;43205-15). 넥틴 촉진 부착은 면역 조절, 숙주-병원체 상호작용 및 면역 회피와 같은 여러 생물학적 프로세스를 지원한다(Sakisaka T et al, Current Opinion in Cell Biology 2007;19:593-602).

[0010] **방광암**

[0011] 미국에서의 모든 신규한 사례의 암 중에서, 방광암은 남성의 대략 5%(다섯 번째로 흔한 신생물) 및 여성의 3%(여덟 번째로 흔한 신생물)로 나타난다. 발생률은 서서히 증가하고 있고, 노인 집단의 증가와 일치된다. 미국암협회(cancer.org)는 남성에서 62,100건 및 여성에서 19,300건을 비롯한 81,400건의 신규한 사례가 있는 것으로 추정하며, 이는 모든 암 사례의 4.5%를 차지한다. 미국에서의 연령-조정된(age-adjusted) 발생률은 남성 및 여성의 경우 100,000건당 20건이다. 매년 방광암으로부터의 17,980건으로 추정되는 사망(남성에서 13,050건 및 여성에서 4,930건)이 있으며, 이는 암 관련 사망의 3%를 차지한다. 방광암 발생률 및 사망률은 연령에 따라 강

하게 증가되며, 집단이 나이를 먹음에 따라 문제는 증가될 것이다.

[0012] 대부분의 방광암은 방광에서 재발된다. 방광암은 경요도 방광 절제술(transurethral resection of the bladder: TUR)과 방광내 화학요법 또는 면역요법의 조합으로 관리된다. 방광암의 다병소성 및 재발 특성은 TUR의 제한을 가리킨다. 대부분의 근육-침윤성 암은 TUR 단독에 의해서는 치료되지 않는다. 근치적 방광절제술 및 요로전환술은 암을 제거하기 위한 가장 효과적인 수단이지만, 배뇨 및 성 기능에 대해 명백한 영향을 지닌다. 방광암 환자에게 유리한 치료 양상에 대한 유의미한 필요가 계속되고 있다.

[0013] **유방암**

[0014] 전 세계적으로 2018년에 새로 진단된 여성 유방암 사례는 대략 2백 십만 건이 될 것이며, 이는 여성의 암 사례 4건 중 거의 1건을 차지한다. 이 질환(disease)은 대다수 국가에서 가장 흔히 진단되는 암이며, 여성의 암 관련 사망의 주요 원인이기도 하다. 전이 진단 후, 예후는 5년 생존율이 약 15%로 좋지 않다.

[0015] 전이성 유방암에 대한 적절한 요법의 선택은 질환의 많은 치료 옵션 및 생물학적 이질성 때문에 복잡하다. 잠재적인 치료 옵션은 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체와 종양의 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 상태에 영향을 받는다. 전이성 유방암을 나타내는 대상에 대한 치료 옵션은 무슨 보조 요법이 사용되었는지, 보조 요법 후 얼마나 빨리 대상이 재발하는지, 및 전이 부위에 의해 또한 영향을 받을 수 있다.

[0016] **호르몬 수용체 양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성 유방암**

[0017] 호르몬 수용체 양성(HR+)/HER2- 음성 유방암은 폐경 후의 여성에게 우세하게 발생하는, 가장 흔한 유방암 서브타입이다(> 70%). 전이성 질환이 있는 여성의 초기 치료는 주로 내분비 요법으로 구성된다. 이는 일반적으로 단독으로, CDK4/6 저해제와 함께, 또는 이중 내분비 차단제로 투여된다. 내분비 난치성인 여성 또는 증상이 있는 내장 질환을 갖는 여성의 경우, 전신 화학 요법이 권장된다.

[0018] 안트라사이클린, 탁산, 젬시타빈, 카페시타빈, 비노렐빈, 에리불린, 및 익사베필론을 포함하는 여러 세포독성 화학요법제는 전이성 유방암에서 활성을 나타낸다. 이들 제제의 반응률은 이전 요법의 타입뿐만 아니라 유방암 서브 타입에 따라 다르다. 일반적으로, 안트라사이클린-계 병용 요법 및 파클리탁셀 및 도시탁셀과 같은 탁산이 가장 활성을 보이는 것으로 생각된다(Piccart M, Clin Breast Cancer 2008;100-13). 보조 환경(adjuvant setting)에서 안트라사이클린의 광범위한 사용 및 심장독성의 증가된 위험을 감안할 때, 전이 환경에서 안트라사이클린의 사용은 제한된다. 탁산은 특히 프론트-라인 환경에서, 국소 진행성 또는 전이성 질환을 갖는 환자에게 가장 일반적으로 사용되는 제제이다(Greene & Hennessy, J Oncol Pharm Pract 2015;201-12). 더 낮은 독성 및 제한된 생존 이익으로 인해 순차 단일 제제 요법이 병용 요법보다 권장된다. HR+/HER2 음성 유방암을 갖는 환자의 일반적으로 사용되는 단일 제제 화학요법 대한 반응은 주로 서브 그룹 분석으로 제한되며, 이들은 11% 내지 36%의 범위이다(Robson M et al, N Engl J Med. 2017;377(18):1792-3; Kaufman PA et al, J Clin Onco. 2015;33(6):594-601; Cortes J et al, Lancet. 2011;377:914-23). 일반적으로, 반응은 10% 내지 13% 사이의 보고 범위로 사전에 치료된 환자에게 더 낮은 경향이 있었다(Perez EA et al, J Clin Oncol. 2007;25:3407-14; Jones S et al, J Clin Oncol. 1995;13(10):2567-74).

[0019] **삼중 음성 유방암**

[0020] 삼중 음성 유방암(TNBC)은 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR), 및 HER2에 대한 면역염색의 부재로 정의된다. 전체적으로, 유방암의 대략 15% 내지 20%는 TNBC로 분류된다. TNBC는 악성 종양 생물학(aggressive tumor biology), 내장 전이 및 나쁜 예후와 관련된다(Plasilova ML et al, Medicine (Baltimore). 2016;95(35):e4614).

[0021] 탁산-계 요법은 TNBC를 포함하는, 전이성 유방암을 갖는 환자에 대한 1차 요법의 표준 치료로 고려된다. 보다 최근에 FDA는 종양이 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1; 7.5개월 대 5.0 개월의 중앙 무진행 생존 기간(PFS); 56% 대 46%의 목적반응 비율(ORR))을 발현하는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 TNBC를 갖는 환자의 치료를 위한 냅-파클리탁셀과 병용한 아테졸리주맙에 대한 가속 승인을 승인했다(Schmid P et al, N Engl J Med. 2019;380(10):987-988). 2차 또는 추가 치료에 대한 표준 접근 방식이 존재하지 않으며, 화학 요법에 대한 옵션은 다른 서브타입에 대한 것과 동일하다. 단일-제제 세포독성 화학요법제는 악성 질환 및 내장 침범을 제외하고 생존 이점의 결여 및 증가된 독성으로 인해 병용 화학요법보다 일반적으로 선호된다(Cardoso F et al, Ann Oncol. 2017;28(2):208-217; National Comprehensive Cancer Network, 2017, Non-small cell lung cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology(NCCN 가이드라인), nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed 5 Jun 2019). 사전 치료를 받은 환자의 표준

화학 요법은 낮은 반응률(10% 내지 15%) 및 짧은 무진행 생존 기간(2 내지 3 개월)과 관련이 있다(Hurvitz & Mead, Curr Opin Obstet Gynecol. 2016;28(1):59-69).

[0022] **비소세포 폐암**

[0023] 폐암(소세포 및 비소세포 모두)은 미국의 암 사망의 주요 원인이다(American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. 8 Jan 2019a. cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html. Accessed 5 Jun 2019). 폐암 진단을 받은 대부분의 환자는 65세 이상이고, 진단 당시 평균 연령은 대략 70세이다.

[0024] 비소세포폐암(NSCLC)은 전체 폐암의 대략 85%를 차지하고(Tan & Huq, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), April 13, 2019, emedicine.medscape.com/article/279960-overview, accessed 5 Jun 2019; American Cancer Society: What is non-small cell lung cancer, 16 May 2016, cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html, accessed 5 Jun 2019), 편평(squamous)(NSCLC 사례의 대략 30%) 및 비편평(NSCLC 사례의 대략 40%) 조직학적 타입으로 하위분류될 수 있다(American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer. 2019b. cancer.org/Cancer/LungCancer-Non-SmallCell/DetailedGuide/lung-cancer--non-small-cell--non-small-cell-lung-cancer. Accessed 5 Jun 2019).

[0025] **편평 비소세포폐암**

[0026] 편평 NSCLC는 고령, 진단 시 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환, 동반이환 질환, 및 중양의 중심 위치를 포함하는 특정 환자 및 질환 특성의 결과로 치료하기 어려운 NSCLC의 뚜렷한 조직학적 서브타입이다(Socinski M et al, Cell Lung Cancer 2018;165-183). 이러한 특징은 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 편평 NSCLC의 치료 결과에 영향을 미치므로 다른 NSCLC 서브타입을 갖는 환자보다 대략 30% 더 짧은 중앙 생존율을 결과한다.

[0027] 특히, 생존 결과에 영향을 미치는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 편평 NSCLC의 1차 치료에 대한 제한된 치료 옵션이 있다(National Comprehensive Cancer Network. 2017, Non-small cell lung cancer, NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines), nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, accessed 5 Jun 2019; Novello S et al, Ann Oncol 2016;27 (Supple 5):v1-v27; Masters GA et al, J Clin Oncol 2015;33(30):3488-3515). 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) NSCLC에 대한 표적 요법 및 면역 요법의 최근 승인 및 폐암 치료의 개인화를 향한 지속을 감안할 때, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 편평 NSCLC에 대한 상기 새로운 치료의 효과를 평가할 필요가 있다.

[0028] **비편평 비소세포암**

[0029] 비편평 NSCLC는 병기, 전이의 존재, 및 다른 고려사항 중에서 동반 질환의 존재를 포함하는 환자 인자에 의존하는 다중 치료 옵션을 갖는 이종 질환이다. 따라서, 현재 치료 옵션은 외과적 절제, 화학 요법, 방사선, 면역 요법, 및 표적 요법을 포함한다. 현재, 표적화 가능한 유전적 이상(genetic aberrations)이 없는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 비편평 NSCLC를 갖는 환자의 1차 요법은 백금-이중 화학요법이다. 베바시주맙을 제외하고, 그리고 다중 표적 및 세포독성 제제의 광범위한 연구에도 불구하고, 백금-이중 화학요법에의 제3의 제제의 추가는 무작위 연구에서 백금-이중 화학요법 단독에 비해 무진행 또는 OS를 개선하는 것으로 나타나지 않는다(Reck M et al, Ann Oncol 2010;1804-09; Sandler A et al, N Engl J Med 2006; 355:2542-50).

[0030] **두경부암**

[0031] 두경부암은 입, 코, 인후, 후두, 부비강, 또는 침샘에서 시작하는 암 그룹이다(National Cancer Institute, Head and Neck Cancers, 29 Mar 2017, https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet, accessed 5 Jun 2019). 전 세계적으로, 두경부암은 5백 5십만 명 이상의 사람들에게 영향을 미치고(입 2백 4십만 명, 인후 1백 7십만 명, 및 후두 1백 4십만 명), 379000명 이상의 사망을 초래했다(GBD. 2016a. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, accessed 5 Jun 2019, thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31678-6/fulltext; GBD. 2016b. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616310121, accessed 5 Jun 2019). 전 세계적으로, 두경부암의 대략 600000건의 사례가 올 해 발생할 것이며, 환자의 40% 내지 60%만이 5년 동안 생존할 것이다(Rene

Leemans C, et al. The molecular biology of head and neck cancer, Nature Reviews Cancer, 16 Dec 2011, accessed 5 Jun 2019, nature.com/articles/nrc2982).

[0032] 가장 중요한 위험 인자는 흡연 및 음주이며, 이들은 시너지 효과가 있는 것으로 보인다(Decker & Goldstein, N Engl J Med. 1982;1151-1155). 두경부암의 서브그룹, 특히 구인두(oropharynx)의 암은 고-위험 타입의 인간 유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)의 감염에 의해 발생된다(Rene Leemans C, et al. The molecular biology of head and neck cancer, Nature Reviews Cancer, 16 Dec 2011, accessed 5 Jun 2019, nature.com/articles/nrc2982).

[0033] 치료는 발병 단계에 따라 주로 결정되지만, 수술, 방사선 요법, 화학 요법, 및 표적 요법의 조합을 포함할 수 있다(National Cancer Institute, 2019, Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site, seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html, accessed 5 Jun 2019). 생존율은, 그러나, 환자에게 종종 국소 재발, 원격 전이, 및 2차 원발성 종양이 발생하기에 최근 수십년 동안 크게 향상되지 않았다. 두경부암의 분자적 발암성 및 장애의 유전적 및 생물학적 이질성에 대한 이용할 수 있는 제한된 정보는 새로운 치료 전략의 개발을 방해했다.

[0034] **위암 또는 식도암**

[0035] 2019년에는 미국에서 약 17650명의 성인 환자가 위암으로 진단될 것이며, 대략 16080명의 사망이 상기 장애으로부터 발생할 것이다(American Cancer Society, Survival Rates for Esophageal Cancer, 31 Jan 2019c, cancer.org/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html, accessed 6 Jun 2019). 2019년에는 미국에서 약 27510명의 성인은 식도암으로 진단될 것이고 대략 11140명의 사망이 상기 장애으로부터 발생할 것이다(American Cancer Society, Key Statistics About Stomach Cancer, 09 Jan 2019d, cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/key-statistics.html, accessed 6 Jun 2019). 식도선암(esophageal adenocarcinoma) 및 위 심장선암(gastric cardia adenocarcinoma)의 비율이 증가하는 반면, 식도 편평 세포 암종(esophageal squamous cell carcinoma) 및 위 비심장 선암종의 비율은 감소하여, 뚜렷한 병인을 시사한다(Crew & Neugut, World J Gastroenterol. 2016;354-362).

[0036] 화학요법은 절제할 수 없는, 국소 진행성, 또는 전이성 질환을 갖는 환자에 대한 증상의 유의미한 감소를 제공할 수 있다. 부분 반응(PR)률(시스플라틴, 독소루비신 및 미토마이신)을 생성하는 단일 제제는 위장관(GI) 암에서 가장 활성적인 것으로 간주된다(Preusser P et al, Oncology 1998;99-102). 이러한 제제를 사용하는 조합 요법은 단일 제제 요법과 비교하여, 더 높은 반응률(30% 내지 50%)을 나타내지만, 더 큰 독성과 관련되고 유사한 OS(6 내지 10개월 범위)를 생성한다(Preusser P et al, Oncology 1998;99 102). 따라서, 환자 생존의 연장이 달성되기 위해 새로운 제제의 식별이 필수적이다.

[0037] 암에 대한 추가적인 치료 방법에 대한 상당한 필요성이 있다. 이들은 치료 양상(modalities)으로서 항체 및 항원 약물 접합의 사용을 포함한다.

발명의 내용

[0038] 실시형태 1. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

[0039] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 약물 접합체(ADC)를 대상체에게 투여하는 단계,

[0040] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0041] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는

[0042] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계

[0043] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 주조직적합복합체(MHC) 서명 유전자, 하나 이상의 톨-유사 수용체(TLR) 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0044] 실시형태 2. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

[0045] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0046] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0047] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는

[0048] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0049] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0050] 실시형태 3. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

[0051] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0052] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0053] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

[0054] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0055] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0056] 실시형태 4. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

[0057] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0058] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0059] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

[0060] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0061] 를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고

[0062] 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0063] 실시형태 5. 면역원성 세포사(ICD) 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 면역원성 세포사를 유도하는 방법으로서,

[0064] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 대

상체에게 투여하는 단계,

[0065] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0066] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는

[0067] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계

[0068] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0069] 실시형태 6. ICD 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서,

[0070] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0071] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0072] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계 또는

[0073] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0074] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0075] 실시형태 7. ICD 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서,

[0076] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0077] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0078] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계 또는

[0079] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0080] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0081] 실시형태 8. ICD 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서,

[0082] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0083] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0084] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

[0085] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0086] 를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고,

[0087] 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0088] 실시형태 9. 암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서,

[0089] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0090] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0091] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는

[0092] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계

[0093] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0094] 실시형태 10. 암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서,

[0095] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0096] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0097] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는

[0098] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0099] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0100] 실시형태 11. 암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서,

[0101] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0102] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0103] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

[0104] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC

세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0105] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0106] 실시형태 12. 암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서,

[0107] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0108] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0109] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

[0110] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0111] 를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고,

[0112] 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0113] 실시형태 13. 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서,

[0114] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0115] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0116] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는

[0117] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계

[0118] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0119] 실시형태 14. 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서,

[0120] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0121] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0122] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는

[0123] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0124] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0125] 실시형태 15. 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서,

[0126] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0127] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0128] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

[0129] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0130] 를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0131] 실시형태 16. 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서,

[0132] (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계,

[0133] (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및

[0134] (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는

[0135] (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계

[0136] 를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고,

[0137] 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0138] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4(anti-nectin-4) 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.

[0139] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 세포독성제는 튜불린 붕괴제(tubulin disrupting agent)인, 방법.

[0140] 실시형태 19. 실시형태 18에 있어서, 튜불린 붕괴제는 돌라스타틴, 아우리스타틴, 헤미아스텔린(hemiasterlin), 빈카 알칼로이드, 메이탄시노이드, 에리불린, 콜히친, 플로카불린(plocabulin), 포몹신, 에포틸론(epothilone), 크립토피신 및 탁산으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

[0141] 실시형태 20. 실시형태 18 또는 19에 있어서, 상기 튜불린 붕괴제는 아우리스타틴인, 방법.

[0142] 실시형태 21. 실시형태 19 또는 20에 있어서, 상기 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), AFP 또는 아우리스타틴 T인, 방법.

[0143] 실시형태 22. 실시형태 19 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 아우리스타틴은 MMAE인, 방법.

[0144] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합되는, 방법.

[0145] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자를 포함하는, 방법.

[0146] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자로 이루어진, 방법.

[0147] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 유전자를 포함하는, 방법.

[0148] 실시형태 27. 실시형태 26에 있어서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 I 유전자를 포함하는, 방법.

[0149] 실시형태 28. 실시형태 27에 있어서, 하나 이상의 MHC 클래스 I 유전자는 인간 백혈구 항원-A(HLA-A), HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 수송체 2, ATP 결합 카세트 슈퍼패밀리 B 구성원(TAP2)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0150] 실시형태 29. 실시형태 26 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 II 유전자를 포함하는, 방법.

[0151] 실시형태 30. 실시형태 29에 있어서, 하나 이상의 MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0152] 실시형태 31. 실시형태 26 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자 또는 하나 이상의 MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPB1을 포함하지 않는, 방법.

[0153] 실시형태 32. 실시형태 26 내지 30 중 어느 하나에 있어서, MHC 서명 유전자, MHC 클래스 유전자 또는 MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPB1이 아닌, 방법.

[0154] 실시형태 33. 실시형태 26 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 III 유전자를 포함하는, 방법.

[0155] 실시형태 34. 실시형태 33에 있어서, 하나 이상의 MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0156] 실시형태 35. 실시형태 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 조절자 유전자를 포함하는, 방법.

[0157] 실시형태 36. 실시형태 35에 있어서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 인터페론 조절 인자(IRF) 유전자, 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄-인핸서(NF-κB) 패밀리 유전자, 전사 신호 전달자 및 활성체(signal transducer and activator of transcription: STAT) 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 핵 전사 인자 Y(NFY) 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0158] 실시형태 37. 실시형태 36에 있어서, NF-κB 패밀리 유전자는 핵 인자 카파 B 서브유닛 1(NFKB1), NFKB2, RELA, RELB 및 REL로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0159] 실시형태 38. 실시형태 36 또는 37에 있어서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2, RELA, 또는 NFKB2와 RELA 둘 다를 포함하는, 방법.

[0160] 실시형태 39. 실시형태 36 내지 38 중 어느 하나에 있어서, STAT 패밀리 유전자는 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 및 STAT6으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0161] 실시형태 40. 실시형태 36 내지 39 중 어느 하나에 있어서, STAT 패밀리 유전자는 STAT2인, 방법.

[0162] 실시형태 41. 실시형태 36 내지 40 중 어느 하나에 있어서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5, RFX7, RFXAP 및 RFXANK로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0163] 실시형태 42. 실시형태 36 내지 41 중 어느 하나에 있어서, IRF 유전자는 IRF7, IRF8, 또는 IRF7과 IRF8 둘 다를 포함하는, 방법.

[0164] 실시형태 43. 실시형태 35 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 CTCF를 포함하는, 방법.

[0165] 실시형태 44. 실시형태 35 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 CIITA를 포함하는, 방법.

[0166] 실시형태 45. 실시형태 35 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 SPI1을 포함하는, 방법.

[0167] 실시형태 46. 실시형태 36 내지 45 중 어느 하나에 있어서, NFY 유전자는 NFYA, NFYC, 또는 NFYA와 NFYC 둘 다를 포함하는, 방법.

[0168] 실시형태 47. 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자를 포함하는, 방법.

[0169] 실시형태 48. 실시형태 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자는 TLR9, TLR8 및 TLR7로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0170] 실시형태 49. 실시형태 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자는 TLR3을 포함하지 않는, 방법.

[0171] 실시형태 50. 실시형태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자를 포함하는, 방법.

[0172] 실시형태 51. 실시형태 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0173] 실시형태 52. 실시형태 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA를 포함하는, 방법.

[0174] 실시형태 53. 실시형태 1 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA로 이루어진, 방법.

[0175] 실시형태 54. 실시형태 1 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자를 포함하는, 방법.

[0176] 실시형태 55. 실시형태 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자는 하나 이상의 B7 패밀리 유전자, 하나 이상의 Ig 슈퍼패밀리 유전자, 또는 하나 이상의 B7 패밀리 유전자와 하나 이상의 Ig 슈퍼패밀리 유전자 둘 다 포함하는, 방법.

[0177] 실시형태 56. 실시형태 55에 있어서, B7 패밀리 유전자는 VTCN1, CD276, 또는 VTCN1과 CD276 둘 다를 포함하는, 방법.

[0178] 실시형태 57. 실시형태 55 또는 56에 있어서, B7 패밀리 유전자는 VTCN1을 포함하는, 방법.

[0179] 실시형태 58. 실시형태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, B7 패밀리 유전자는 VTCN1로 이루어진, 방법.

[0180] 실시형태 59. 실시형태 55에 있어서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 넥틴 패밀리 유전자를 포함하는, 방법.

[0181] 실시형태 60. 실시형태 55 또는 59에 있어서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 넥틴 패밀리 유전자로 이루어진, 방법.

[0182] 실시형태 61. 실시형태 55 또는 59에 있어서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3 및 넥틴 패밀리 유전자로 이루어진, 방법.

[0183] 실시형태 62. 실시형태 59 내지 61에 있어서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2 및 TIGIT로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0184] 실시형태 63. 실시형태 59 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 넥틴 패밀리 유전자는 TIGIT를 포함하는, 방법.

[0185] 실시형태 64. 실시형태 59 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 넥틴 패밀리 유전자는 TIGIT로 이루어진, 방법.

[0186] 실시형태 65. 실시형태 55 내지 64 중 어느 하나에 있어서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3를 포함하는, 방법.

[0187] 실시형태 66. 실시형태 55 내지 58 중 어느 하나에 있어서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3으로 이루어진, 방법.

[0188] 실시형태 67. 실시형태 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자를 포함하는, 방법.

[0189] 실시형태 68. 실시형태 1 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 및 FLT3으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0190] 실시형태 69. 실시형태 1 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R로 이루어진, 방법.

[0191] 실시형태 70. 실시형태 1 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R을 포함하는, 방법.

[0192] 실시형태 71. 실시형태 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자를 포함하는, 방법.

[0193] 실시형태 72. 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나에 있어서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 및 TNFRSF1B로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0194] 실시형태 73. 실시형태 1 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자를 포함하는, 방법.

[0195] 실시형태 74. 실시형태 1 내지 73 중 어느 하나에 있어서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1, IFNAR2, 또는 IFNAR1과 IFNAR2를 둘 다 포함하는, 방법.

[0196] 실시형태 75. 실시형태 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1로 이루어진, 방법.

[0197] 실시형태 76. 실시형태 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1을 포함하는, 방법.

[0198] 실시형태 77. 실시형태 1 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자를 포함하는, 방법.

[0199] 실시형태 78. 실시형태 1 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 저해 면역수용체 유전자는 TIM3, VSIR, 또는 TIM3과 VSIR을 둘 다 포함하는, 방법.

[0200] 실시형태 79. 실시형태 1 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 저해 면역수용체 유전자는 VSIR을 포함하는, 방법.

[0201] 실시형태 80. 실시형태 1 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 저해 면역수용체 유전자는 VSIR을 이루어진, 방법.

[0202] 실시형태 81. 실시형태 1 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 저해 면역수용체 유전자는 TIM3을 포함하는, 방법.

[0203] 실시형태 82. 실시형태 1 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 저해 면역수용체 유전자는 TIM3을 이루어진, 방법.

[0204] 실시형태 83. 실시형태 1 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법.

[0205] 실시형태 84. 실시형태 1 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 대사 효소 유전자는 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1), TDO2, EIF2AK2, ACSS1 및 ACSS2로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0206] 실시형태 85. 실시형태 1 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 대사 효소 유전자는 IDO1로 이루어진, 방법.

[0207] 실시형태 86. 실시형태 1 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 대사 효소 유전자는 IDO1을 포함하는, 방법.

[0208] 실시형태 87. 실시형태 1 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 단계 (1)에서 ADC의 투여 전에 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현에 비해 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자

의 발현 증가를 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0209] 실시형태 88. 87에 있어서, 단계 (3)(a)에서의 투여는 실시형태 87에서 결정된 바와 같이 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자 발현의 증가에 대해 추가로 조건화되는(conditioned), 방법.

[0210] 실시형태 89. 실시형태 87 또는 88에 있어서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0211] 실시형태 90. 실시형태 89에 있어서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0212] 실시형태 91. 실시형태 89 또는 90에 있어서, ER 스트레스 유전자는 EDEM2 또는 XBP-1L을 포함하지 않는, 방법.

[0213] 실시형태 92. 실시형태 89 내지 91 중 어느 하나에 있어서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 ATP2A3, MT-ATP6 및 MT-ATP8로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0214] 실시형태 93. 실시형태 89 내지 92에 있어서, 세포사 유전자는 BCL2L1, BCL2L11 및 BOK로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0215] 실시형태 94. 실시형태 89 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 세포사 유전자는 FAS를 포함하지 않는, 방법.

[0216] 실시형태 95. 실시형태 89 내지 94 중 어느 하나에 있어서, T 세포 자극제 유전자는 MIG(CXCL9), IP10(CXCL10), 또는 MIG와 IP10을 둘 다 포함하는, 방법.

[0217] 실시형태 96. 실시형태 89 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 대식세포/선천면역 자극제 유전자는 IL-1α, M-CSF(CSF), 또는 IL-1α와 M-CSF를 둘 다 포함하는, 방법.

[0218] 실시형태 97. 실시형태 89 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(Eotaxin)(CCL11), MIP1α, MIP1β 및 MCP1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0219] 실시형태 98. 실시형태 89 내지 97 중 어느 하나에 있어서, Rho GTPase 유전자는 RhoB, RhoF 및 RhoG로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0220] 실시형태 99. 실시형태 89 내지 98 중 어느 하나에 있어서, Rho GTPase 유전자는 CDC42, RhoA 및 RhoC 중 어느 하나를 포함하지 않는, 방법.

[0221] 실시형태 100. 실시형태 89 내지 99 중 어느 하나에 있어서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 및 RASAL1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0222] 실시형태 101. 실시형태 89 내지 100 중 어느 하나에 있어서, 유사분열 저지 유전자는CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0223] 실시형태 102. 실시형태 89 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 유사분열 저지 유전자는 DDIAS 또는 CDK1을 포함하지 않는, 방법.

[0224] 실시형태 103. 실시형태 89 내지 102 중 어느 하나에 있어서, siglec 패밀리 유전자는 siglec1을 포함하는, 방법.

[0225] 실시형태 104. 실시형태 89 내지 103 중 어느 하나에 있어서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하는, 방법.

[0226] 실시형태 105. 실시형태 89 내지 104 중 어느 하나에 있어서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BNIP3 또는 BNIP3L을 포함하지 않는, 방법.

[0227] 실시형태 106. 실시형태 89 내지 105 중 어느 하나에 있어서, GTPase 관련 키나제 유전자는 ROCK1, PAK4, 또는 ROCK1과 PAK4를 둘 다 포함하는, 방법.

[0228] 실시형태 107. 실시형태 1 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 유전자 발현 중 어느 것의 증가는 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000% 이상의 증가인, 방법.

[0229] 실시형태 108. 실시형태 1 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 유전자 발현 중 어느 것의 증가는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30배 이상의 증가인, 방법.

[0230] 실시형태 109. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12 및 15 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제, PD-L2 저해제, CTLA-4 저해제, LAG-3 저해제, B7 저해제, TIM3(HAVCR2) 저해제, OX40(CD134) 저해제, GITR 작용제, CD137 작용제, CD40 작용제, VTCN1 저해제, IDO1 저해제, CD276 저해제, PVRIG 저해제, TIGIT 저해제, CD25(IL2RA) 저해제, IFNAR2 저해제, IFNAR1 저해제, CSF1R 저해제, VSIR(VISTA) 저해제, 또는 치료제 표적화 HLA인, 방법.

[0231] 실시형태 110. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 항-PD-1 항체인, 방법.

[0232] 실시형태 111. 실시형태 110에 있어서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, CT-011, 캄렐리주맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, TSR-042, PDR001 또는 토리팔리맙인, 방법.

[0233] 실시형태 112. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 항-PD-L1 항체인, 방법.

[0234] 실시형태 113. 실시형태 112에 있어서, 항-PD-L1 항체는 더발루맙, BMS-936559, 아테졸리주맙, MEDI4736 또는 아벨루맙인, 방법.

[0235] 실시형태 114. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 항-PD-L2 항체인, 방법.

[0236] 실시형태 115. 실시형태 114에 있어서, 항-PD-L2 항체는 rHIgM12B7A인, 방법.

[0237] 실시형태 116. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 VTCN1 저해제인, 방법.

[0238] 실시형태 117. 실시형태 116, VTCN1 저해제는 FPA150인, 방법.

[0239] 실시형태 118. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 IDO1 저해제인, 방법.

[0240] 실시형태 119. 실시형태 118에 있어서, IDO1 저해제는 에파카도스타트(Epacadostat), BMS986205, Navoximod, PF-06840003, KHK2455, RG70099, IOM-E 또는 IOM-D인, 방법.

[0241] 실시형태 120. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 TIGIT 저해제인, 방법.

[0242] 실시형태 121. 실시형태 120에 있어서, TIGIT 저해제는 MTIG7192A, BMS-986207, OMP-313M32, MK-7684, AB154, CGEN-15137, SEA-TIGIT, ASP8374 또는 AJUD008인, 방법.

[0243] 실시형태 122. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 VSIR 저해제인, 방법.

[0244] 실시형태 123. 실시형태 122에 있어서, VSIR 저해제는 CA-170, JNJ 61610588 또는 HMBD-002인, 방법.

[0245] 실시형태 124. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 TIM3 저해제인, 방법.

[0246] 실시형태 125. 실시형태 124에 있어서, TIM3 저해제는 AJUD009인, 방법.

[0247] 실시형태 126. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 CD25(IL2RA) 저해제인, 방법.

[0248] 실시형태 127. 실시형태 126에 있어서, CD25(IL2RA) 저해제는 다클리주맙 또는 바실릭시맙인, 방법.

[0249] 실시형태 128. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 IFNAR1 저해제인, 방법.

[0250] 실시형태 129. 실시형태 128에 있어서, IFNAR1 저해제는 아니프롤루맙 또는 시팔리무맙인, 방법.

[0251] 실시형태 130. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 CSF1R 저해제인, 방법.

[0252] 실시형태 131. 실시형태 130에 있어서, CSF1R 저해제는 펙시다르티닙, 에막투주맙, 카비랄리주맙, ARRY-382, BLZ945, AJUD010, AMG820, IMC-CS4, JNJ-40346527, PLX5622 또는 FPA008인, 방법.

[0253] 실시형태 132. 실시형태 3, 4, 7, 8, 11, 12, 및 15 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 면역관문 저해제는 치료제 표적화 HLA인, 방법.

[0254] 실시형태 133. 실시형태 132에 있어서, 치료제 표적화 HLA는 GSK01, IMC-C103C, IMC-F106C, IMC-G107C 또는 ABBV-184인, 방법.

[0255] 실시형태 134. 실시형태 1 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하거나, 또는

[0256] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0257] 실시형태 135. 실시형태 1 내지 134 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

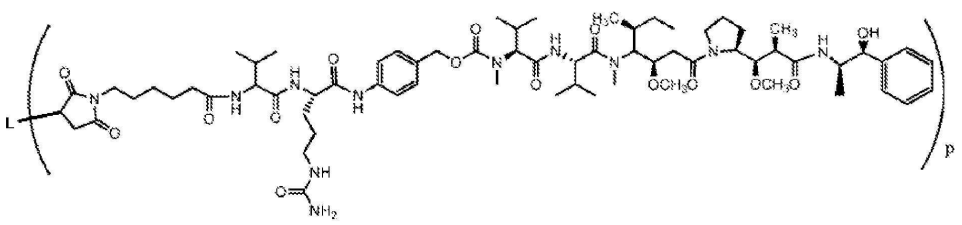
[0258] 실시형태 136. 실시형태 1 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 항체는 서열번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)으로부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)으로부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

[0259] 실시형태 137. 실시형태 1 내지 136 중 어느 하나에 있어서, 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')2, Fv 또는 scFv인, 방법.

[0260] 실시형태 138. 실시형태 1 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 항체는 완전 인간 항체인, 방법.

[0261] 실시형태 139. 실시형태 1 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합적으로 생산된, 방법.

[0262] 실시형태 140. 실시형태 1 내지 139 중 어느 하나에 있어서, ADC는 다음의 구조를 갖는, 방법:

[0263] 

[0264] 상기 구조 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10이다.

[0265] 실시형태 141. 실시형태 140에 있어서, p는 2 내지 8인, 방법.

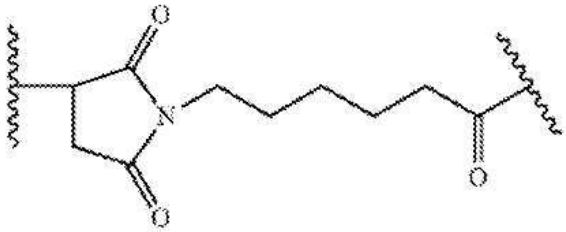
[0266] 실시형태 142. 실시형태 140 또는 141에 있어서, p는 3 내지 5인, 방법.

[0267] 실시형태 143. 실시형태 1 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 각 단위에 접합된, 방법.

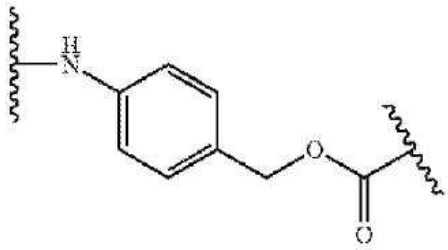
[0268] 실시형태 144. 실시형태 143에 있어서, 링커는 효소-절단 가능 링커이고, 링커는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와의 결합을 형성하는, 방법.

[0269] 실시형태 145. 실시형태 143 또는 144에 있어서, 링커는 식 -Aa-Ww-Yy-을 갖되; -A-는 스트레처(stretcher) 단위이고, a는 0 또는 1이며; -W-는 아미노산 단위이고, w는 0 내지 12 범위의 정수이며; -Y-는 스페이서 단위이고, y는 0, 1 또는 2인, 방법.

[0270] 실시형태 146. 실시형태 145에 있어서, 스트레처 단위는 아래의 화학식 (1)의 구조를 갖고; 아미노산 단위는 발린-시트룰린이며; 스페이서 단위는 아래의 화학식 (2)의 구조를 포함하는 PAB 기인, 방법:



화학식 (1)



화학식 (2).

[0271]

[0272] 실시형태 147. 실시형태 145 또는 146에 있어서, 스트레처 단위는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와의 결합을 형성하되; 스페이서 단위는 카바메이트기를 통해 MMAE에 연결된, 방법.

[0273] 실시형태 148. 실시형태 1 내지 139 및 143 내지 147 중 어느 하나에 있어서, ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 20개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0274] 실시형태 149. 실시형태 1 내지 139 및 143 내지 148 중 어느 하나에 있어서, ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 10개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0275] 실시형태 150. 실시형태 1 내지 139 및 143 내지 149 중 어느 하나에 있어서, ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 2 내지 8개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0276] 실시형태 151. 실시형태 1 내지 139 및 143 내지 150 중 어느 하나에 있어서, ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 5개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0277] 실시형태 152. 실시형태 1, 5, 9, 13, 및 17 내지 151 중 어느 하나에 있어서, ADC는 약 1 내지 약 10mg/대상체의 체중(kg), 약 1 내지 약 5mg/대상체의 체중(kg), 약 1 내지 약 2.5mg/대상체의 체중(kg), 또는 약 1 내지 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여되는, 방법.

[0278] 실시형태 153. 실시형태 1, 5, 9, 13, 및 17 내지 152 중 어느 하나에 있어서, ADC는 약 0.25mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.75mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 2.25mg/kg, 또는 약 2.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여되는, 방법.

[0279] 실시형태 154. 실시형태 1, 5, 9, 13, 및 17 내지 153 중 어느 하나에 있어서, ADC는 약 1mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여되는, 방법.

[0280] 실시형태 155. 실시형태 1, 5, 9, 13, 및 17 내지 153 중 어느 하나에 있어서, ADC는 약 1.25mg/대상체의 체중

(kg)의 용량으로 투여되는, 방법.

[0281] 실시형태 156. 실시형태 2 내지 4, 6 내지 8, 10 내지 12, 14 내지 151 중 어느 하나에 있어서, ADC의 제1 용량은 약 1 내지 약 10mg/대상체의 체중(kg), 약 1 내지 약 5mg/대상체의 체중(kg), 약 1 내지 약 2.5mg/대상체의 체중(kg), 또는 약 1 내지 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

[0282] 실시형태 157. 실시형태 156에 있어서, ADC의 제1 용량은 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.75mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 2.25mg/kg, 또는 약 2.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

[0283] 실시형태 158. 실시형태 156 또는 157에 있어서, ADC의 제1 용량은 약 1mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

[0284] 실시형태 159. 실시형태 156 또는 157에 있어서, ADC의 제1 용량은 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

[0285] 실시형태 160. 실시형태 156 내지 159 중 어느 하나에 있어서, ADC의 제2 용량은 약 0.1mg/kg 내지 약 1mg/대상체의 체중(kg)의 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

[0286] 실시형태 161. 실시형태 156 내지 160 중 어느 하나에 있어서, ADC의 제2 용량은 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.25mg/kg, 약 0.3mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.9mg/kg, 또는 약 1mg/대상체의 체중(kg)의 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

[0287] 실시형태 162. 실시형태 156 내지 161 중 어느 하나에 있어서, ADC의 제2 용량은 약 0.25mg/대상체의 체중(kg)의 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

[0288] 실시형태 163. 실시형태 156 내지 161 중 어느 하나에 있어서, ADC의 제2 용량은 약 0.5mg/대상체의 체중(kg)의 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

[0289] 실시형태 164. 실시형태 156 내지 161 중 어느 하나에 있어서, ADC의 제2 용량은 약 0.75mg/대상체의 체중(kg)의 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

[0290] 실시형태 165. 실시형태 156 내지 161 중 어느 하나에 있어서, ADC의 제2 용량은 약 1.0mg/대상체의 체중(kg)의 제1 용량보다 더 낮은, 방법.

[0291] 실시형태 166. 실시형태 156 내지 165 중 어느 하나에 있어서, ADC의 제2 용량은 약 0.25mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.75mg/kg, 약 2.0mg/kg, 또는 약 2.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량인, 방법.

[0292] 실시형태 167. 실시형태 156 내지 166에 있어서, ADC의 제2 용량은 ADC의 제1 용량과 동일한, 방법.

[0293] 실시형태 168. 실시형태 1 내지 166 중 어느 하나에 있어서, ADC는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

[0294] 실시형태 169. 실시형태 1 내지 168 중 어느 하나에 있어서, ADC는 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

[0295] 실시형태 170. 실시형태 1 내지 169 중 어느 하나에 있어서, ADC는 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

[0296] 실시형태 171. 실시형태 1 내지 170 중 어느 하나에 있어서, ADC는 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

[0297] 실시형태 172. 실시형태 1 내지 171 중 어느 하나에 있어서, ADC는 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

[0298] 실시형태 173. 실시형태 1 내지 172 중 어느 하나에 있어서, ADC는 L-히스티딘, 폴리소르베이트-20 (TWEEN-20), 및 트레할로스 탈수물을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되는, 방법.

[0299] 실시형태 174. 실시형태 1 내지 173 중 어느 하나에 있어서, ADC는 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 염산염을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되되, 약제학적 조성물의 pH는 25℃에서 약 6.0인, 방법.

[0300] 실시형태 175. 실시형태 1 내지 173 중 어느 하나에 있어서, ADC는 약 9mM 히스티딘, 약 11mM 히스티딘 염산염 일수화물, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되되, 약제학적 조성물의 pH는 25℃에서 약 6.0인, 방법.

[0301] 실시형태 176. 실시형태 1 내지 175 중 어느 하나에 있어서, 암은 방광암, 요로상피암, 위암, 식도암, 두부암, 경부암, 편평 비소세포 폐암(NSCLC), 비편평 NSCLC, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 담관암 및 담관암종, 췌장암, 외음부 및 음경의 편평세포암종, 전립선 선암종, 또는 자궁내막암종인, 방법.

[0302] 실시형태 177. 실시형태 1 내지 176 중 어느 하나에 있어서, 암은 국소 진행된 암인, 방법.

[0303] 실시형태 178. 실시형태 1 내지 176 중 어느 하나에 있어서, 암은 전이성 암인, 방법.

[0304] 실시형태 179. 실시형태 176 내지 178 중 어느 하나에 있어서, 유방암은 ER 음성, PR 음성 및 HER2 음성(ER-/PR-/HER2-) 유방암인, 방법.

[0305] 실시형태 180. 실시형태 176 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 유방암은 호르몬 수용체 양성 및 인간 표피성장인자 수용체 2 음성(HR+/HER2-) 유방암인, 방법.

[0306] 실시형태 181. 실시형태 176 내지 178 중 어느 하나에 있어서, 요로상피암은 방광요로 상피암종 또는 편평 요로상피세포암종인, 방법.

[0307] 실시형태 182. 실시형태 176 내지 178 중 어느 하나에 있어서, 방광암은 비근육-침윤성 방광암(NMIBC) 또는 근육-침윤성 방광암인, 방법.

[0308] 실시형태 183. 실시형태 182에 있어서, 근육-침윤성 방광암은 편평세포암종, 선암종, 소세포 암종 또는 육종인, 방법.

도면의 간단한 설명

[0309] **도 1A 내지 도 1E**는 넥틴-4 단백질의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열(**도 1A**), Ha22-2(2.4)6.1의 중쇄(**도 1B**) 및 경쇄(**도 1C**)의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열, 및 Ha22-2(2.4)6.1의 중쇄(**도 1D**) 및 경쇄(**도 1E**)의 아미노산 서열을 도시한 도면.

도 2A는 MMAE의 세포내 축적을 도시한 도면. 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴 또는 AGS-22C3E)에 의한 치료 24시간 후에 T-24 모체 및 넥틴-4를 발현시키는 T-24 세포(클론 1A9)에서 세포내 유리 MMAE를 측정하였다. BLLQ는 정량하한 미만을 의미한다. **도 2B**는 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴, 패널 i, iv; 녹색)와 리소좀의 공동 국재화(LAMP1, 패널 ii, iv; 적색) 및 Hoescht DNA 염색(패널 iii, iv; 청색)을 도시한 도면. 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴 또는 EV)는 내재화되고, 리소좀 마커인 LAMP1과 공동 국재화된다. 백색 화살표 또는 합쳐진 황색 염색은 엔포투맙 베도틴이 LAMP1 소수포와 함께 공동국재화된 면적을 나타낸다. 간략히 말해서, 넥틴-4를 발현시키는 T-24 세포는 48시간 동안 엔포투맙 베도틴(EV)으로 치료되었고, 표시된 바와 같이 염색되었다. **도 2C**는 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴 또는 AGS-22C3E) 치료의 세포독성을 도시한 도면. 엔포투맙 베도틴은 T-24 넥틴-4 세포를 직접 사멸시켰지만, 넥틴-4를 결여하는 모체 T-24 세포주는 엔포투맙 베도틴(AGS-22C3E)에 비민감성이다. **도 2D**는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 치료에 반응한 카스파제 3/7 유도를 도시한 도면. 항-넥틴-4 ADC는 UM-UC-3 넥틴-4 세포에서 카스파제 3/7을 유도하였지만, 넥틴-4를 결여하는 모체 UM-UC-3 세포주에서는 유도하지 않는다.

도 3A는 항원 양성 세포(GFP 음성)로의 약물의 표적화된 전달을 통한 항원 음성 암 세포(GFP 양성)의 방관자 세포 사멸을 도시한 도면. Q1(EV 사멸 넥틴-4^{+} 세포); Q2(방관자 효과 사멸 넥틴-4^{-} 세포); Q3(GFP^{+}, 넥틴-4^{-} 생세포); Q4(GFP^{-}, 넥틴-4^{+} 생세포). **도 3A**에서, AnnexinV는 세포사의 마커이고, GFP는 녹색 형광 단백질이다. 도 3A에서 사용되는 세포는 UM-UC-3 발현 GFP 대 UM-UC-3 발현 넥틴-4의 1:1 비이다. **도 3B 및 도 3C**는 UM-UC-3 세포(**3B**) 또는 T-24 세포(**3C**)에서 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)의 치료 또는 대조군 치료(비-결합 ADC)에 반응한 항원 음성 암 세포의 세포 생존도를 도시한 도면. **도 3B 및 도 3C**에서, UM-UC-3 및 T-24 방광 세포에 대해 다양한 농도의 엔포투맙 베도틴 또는 비-결합 ADC 대조군과 함께 1:1 공동 배양물로 168시간의 치료 후에 넥틴-4 음성 집단을 나타내는 **도 3A**로부터의 Q3에서 생세포의 백분율을 결정하였다. **도 3B**에서의 세포는 UM-UC-3 발현 인간 넥틴-4(클론 1D11): UM-UC-3 발현 GFP의 1:1(168시간) 혼합물이다. **도 3C**의 세포는 인간 넥틴-4를 발현시키는 T-24(클론 1A9): GFP를 발현시키는 T-24의 1:1(168시간) 혼합물이다.

도 4A는 항-넥틴-4 ADC로 치료한 세포에 의한 ATP 및 HMGB1 방출 및 대식세포 상에서 방출된 ATP 및 HMGB1의 효과의 카툰 표현을 도시한 도면. **도 4B**는 항-넥틴-4 ADC로 치료한 세포에 의한 ATP 및 HMGB1의 방출, ATP 및 HMGB1에 의한 면역 세포의 활성화, 및 잠재적 면역원성 세포사 또는 활성화된 면역 세포에 의한 면역원성 세포 사멸의 카툰 표시를 도시한 도면. **도 4C**는 나타낸 바와 같은 다양한 치료 후에 대조군 T-24 세포 및 넥틴-4를 발현시키는 T-24 세포에서의 ATP 방출을 도시한 도면. **도 4D**는 나타낸 바와 같은 다양한 치료 후에 대조군 UM-UC-3 세포 및 넥틴-4를 발현시키는 UM-UC-3 세포에서의 ATP 방출을 도시한 도면. **도 4E**는 나타낸 바와 같은 다양한 치료 후에 대조군 T-24 세포 및 넥틴-4를 발현시키는 T-24 세포에서의 HMGB1 방출을 도시한 도면. **도 4F 및 도 4G**는 나타낸 바와 같은 다양한 치료 시 세포에서의 세포 표면 칼레티쿨린(**4F**) 및 HSP70(**4G**)을 각각 도시한 도면. 비치료에 비해 또는 대조군 hIgG-MMAE(1mg/㎖)에 의한 치료에 비해 항-넥틴-4 ADC(1 ㎍/㎖) 또는 MMAE(100nM)에 의한 치료 시 T-24-넥틴-4 세포 상에서 ICD 세포 표면 마커, 예컨대, 칼레티쿨린 또는 HSP70의 증가가 검출될 수 있다. **도 4C 내지 도 4G**에서, EV 및 AGS-22C3E는 동일한 항-넥틴-4 ADC를 나타낸다.

도 5A 내지 도 5C는 일반적 연구 설계를 도시한 도면. 간략히 말해서, 인간 넥틴-4를 발현시키는 T-24 방광 세포를 누드 마우스에 이식하고, 투관침을 통해 계대하여, 대략 200㎣ 종양 용적에 도달시키고, 후속적으로 처리군당 5마리 동물로 단일 복강내(IP) 용량의 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)(3mg/kg) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4))(3mg/kg)로 치료하였다. **도 5A**는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 비-결합 ADC 대조군으로 치료 후 마우스에서 이식된 인간 넥틴-4를 발현시키는 T-24 세포로부터의 종양의 종양 용적의 시간 과정을 도시한 도면. **도 5B**는 이 모델에 의한 각 치료 및 후속 면역원성 세포사(ICD) 연구 하에서 종양의 넥틴-4 염색을 도시한 도면. 간략히 말해서, 나타낸 각 치료로부터의 종양을 RNA-seq, 유세포분석, 면역조직화학(IHC) 및 Luminex에 의한 하류 분석을 위해 치료 후 5일에 수집하였다. **도 5C는** RNA-seq 차별적 유전자 발현 분석을 도시하고, 이는 EV 치료 세포가 미소관 분열, ER 스트레스 및 면역원성 세포사와 일치되는 유전자 서명을 생성한다는 것을 나타낸다. 1267개의 차별적으로 조절된 유전자로부터의 RNA 유전자 서명을 사용하여 EV 치료와 비치료 샘플 사이에서 상승 또는 하락한 서명을 식별하였다(n=7). p-값은 윌콕슨 검정(Wilcoxon test)을 이용하여 계산한다.

도 6A는 비치료 또는 비-결합 ADC 대조군에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)에 의한 치료에 반응하여 증가된 F4/80 및 CD11C 염색에 의한 면역 세포 침윤의 풍부화를 나타내는 종양의 IHC 염색을 도시한 도면. **도 6B 및 도 6C**는 반-정량적 면역조직화학을 이용하여 F4/80(**6B**) 또는 CD11C(**6C**) 양성 세포의 백분율을 결정함으로써 면역 침윤에 대한 종양의 염색을 도시한 도면. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. **도 6A 내지 도 6C**에서, T-24 넥틴-4(클론 1A9) 이종이식으로부터의 종양을 나타낸 바와 같이 치료 후 제5일에 수집하고, IHC 또는 유세포분석에 의한 하류 분석을 위해 나누었다. **도 6B 내지 도 6C**에서, p-값 지표는 다음과 같다: *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 7A는 비치료에 비해 또는 비-결합 대조군으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료된 종양에서 인간 HLA/MHC 및 면역 조절 유전자의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절된 MHC 클래스 I 및 수송체 TAP2 유전자를 확인하였다. MHC 유전자의 상향조절은, MHC 클래스 I 유전자가 CD8을 활성화시켜 적응 면역 반응을 프라이밍하는 경우에 신-항원이 제시되는 것을 가능하게 할 수 있다. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. P-값 지표는 하기와 같다: *** <0.001; ** <0.01; * <0.05. **도 7A**는 인간 HLA/MHC 및 면역 조절 유전자가 EV에 의한 치료 시 상승된다는 것을 나타낸다. **도 7B**는 비치료에 비해 또는 비-결합 대조군으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료된 종양에서 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴(AGS-22C3E)에 의한 치료 시 상향조절될 인간 전사체로부터 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자를 식별하였다. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. P-값 지표는 하기와 같다: *** <0.001; ** <0.01; * <0.05. **도 7C**는 예시적인 MHC 클래스 I 조절을 도시한 도면.

도 8A는 비치료에 비해 또는 비-결합 대조군(hIgG1-MMAE(4))으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료된 종양에서의 MHC 클래스 II 유전자의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절된 MHC 클래스 II 유전자를 식별하였다. MHC 유전자의 상향조절은, MHC 클래스 II 유전자를 활성화시켜 CD4 T-세포가 적응 면역 반응을 프라이밍하는 경우에 신-항원이 제시되는 것을 가능하게 할 수 있다. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. P-값 지표는 하기와 같다: *** <0.001; ** <0.01; * <0.05. **도 8B**는 비치료에 비해 또는 비-결합 대조군(hIgG1-MMAE(4))으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료

된 종양에서의 마우스 MHC 클래스 II 유전자의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 마우스 전사체로부터 MHC 클래스 II 유전자를 식별하였다. MHC 유전자의 상향조절은, MHC 클래스 II 유전자를 활성화시켜 CD4 세포가 적응 면역 반응을 프라이밍하는 경우에 신-항원이 제시되는 것을 가능하게 할 수 있다. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. P-값 지표는 다음과 같다: **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05. **도 8C**는 비치료에 비해 또는 비-결합 대조군(hIgG1-MMAE(4))으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료된 종양에서의 마우스 MHC 클래스 III 유전자의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 마우스 전사체로부터 MHC 클래스 III 유전자를 식별하였다. P-값 지표는 다음과 같다: *** <0.001; ** <0.01. **도 8D**는 대식세포의 활성화 및 EV-치료(AGS-22C3E-치료) 세포에서의 사이토카인 방출 자극을 도시한 도면. T-24 넥틴-4(클론1A9) 세포를 나타낸 바와 같이 24시간 동안 약물로 치료하였다. 세포 파편 물질을 수집하고, PBMC로부터의 대식세포와 함께 인큐베이션시켰다. 대식세포를 수집하고, 유세포분석에 의한 활성화 마커, 예컨대, MHC-II의 세포 표면 발현에 대해 염색하였다. Luminex 인간 사이토카인 어레이를 이용하여 사이토카인 프로파일링을 수행하였다.

도 9A는 미세소관의 항-넥틴-4 ADC-매개 붕괴 및 후속적 소포체(ER) 스트레스를 도시한 도면. T-24 넥틴-4(클론1A9) 세포를 48시간 동안 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료하였고, 미세소관 및 DAPI, 핵 DNA 염색을 위해 β-튜불린으로 염색하였다. **도 9B** 및 **도 9C**는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)에 의한 치료에 반응한 포스포-JNK의 활성화를 도시한 도면. **도 9B**에서, 웨스턴 블롯은 1㎍/㎖에서 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료 시 48시간의 기간에 걸친 포스포-JNK의 증가를 도시한 도면. **도 9C**에서, 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 및 MMAE에 의한 치료에서 JNK의 인산화가 관찰되었지만, 비치료 또는 비-결합 ADC 대조군에서는 존재하지 않았다.

도 10A 내지 도 10C는 Luminex에 의해 측정한 바와 같이 항-넥틴-4 ADC에 의한 치료 시 종양 내에서 증가된 뮤린 사이토카인(처리군당 n=7)을 도시한 도면. **도 10A**는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC로 치료된 종양에서 T 세포 자극제에서의 변화를 도시한 도면. T 세포 자극제는 AGS-22C3E 치료 시 유의미하게 상향조절된다. **도 10B**는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC으로 치료된 종양에서의 대식세포/선천 자극제의 변화를 도시한 도면. 대식세포 또는 선천 자극제, 예컨대, IL-1a 및 M-CSF는 AGS-22C3E 치료 시 상승된다. **도 10C**는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC로 치료된 종양에서의 화학유인물질의 변화를 도시한 도면. 면역 세포에 의해 분비된 화학유인물질 수준은 AGS-22C3E에 의한 치료 시 상승된다. RNA-seq 데이터의 분석은 마우스 면역 사이토카인, 예컨대, MIP1α 및 MIP1β의 상향조절이 EV 치료 샘플에서 상승된 Luminex 사이토카인 분석으로부터의 결과와 일치된다. t-검정에 의한 통계학적 분석에 대한 지표: ** p<0.005, * p<0.05, n.s. 유의미하지 않음.

도 11A는 비치료에 비해 또는 비-결합 대조군으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료된 종양에서 인간 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴(AGS-22C3E)에 의한 치료 시 상향조절될 인간 전사체로부터 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자를 식별하였다. 나타낸 전사 조절 인자는 MHC 클래스 II 유전자 발현을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. P-값 지표는 하기와 같다: *** <0.001; ** <0.01; * <0.05. **도 11B** 및 **도 11C**는 예시적인 MHC 클래스 II 조절을 도시한 도면.

도 12는 비치료에 비해 또는 비-결합 대조군으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료된 종양에서 마우스 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 마우스 전사체로부터 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자를 식별하였다. 나타낸 전사 조절 인자는 MHC 클래스 II 유전자 발현을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. P-값 지표는 다음과 같다: **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 13은 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC 치료(hIgG1-MMAE(4))에 반응한 종양에서 나타낸 바와 같이 특정 선천성 톨-유사 수용체(Toll-like receptor) 또는 siglec1에서의 변화를 도시한 도면. P-값 지표는 하기와 같다: *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 14는 비치료에 비해 또는 비-결합 대조군으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료된 종양에서 인간 및 마우스 인터류킨 수용체의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-

seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 마우스 및 인간 전사체로부터의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자를 식별하였다. 이들 상향조절된 인터류킨 수용체에 대한 치료제를 잠재적 병용요법으로서 EV와 조합할 수 있다. 통계학적 분석을 독립표본 t 검정을 이용하여 수행하였다. p-값; **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 15A 및 도 15B는 비치료 또는 비-결합 대조군으로 치료한 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)으로 치료한 종양에서 인간 B7 패밀리(**도 15A**) 및 Ig 슈퍼패밀리(**도 15B**)의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 인간 전사체로부터의 B7 패밀리 유전자(**도 15A**) 및 Ig 슈퍼패밀리 유전자(**도 15B**)를 식별하였다. 이들 상향조절된 B7 패밀리 구성원(**도 15A**) 및 Ig 슈퍼패밀리 구성원(**도 15B**)에 대한 치료제는 잠재적 요법으로서 EV와 조합될 수 있다. CD276(B7H3) 및 VTCN1(B7H4)은 면역 조절 리간드의 패밀리에 속한다. PVRIG, PVRL2 (넥틴-2) 및 TIGIT는 넥틴 또는 폴리오 바이러스 수용체 패밀리에 속한다. LAG3(CD223)은 Ig 슈퍼패밀리의 구성원이다. 통계학적 분석을 독립표본 t 검정을 이용하여 수행하였다. p-값; **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05; ns, 유의하지 않음. Ig는 면역글로불린을 나타낸다.

도 16A 내지 도 16C는 비치료 또는 비-결합 대조군으로 치료한 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)으로 치료한 종양에서의 마우스 수용체 타이로신 키나제(**도 16A**), 마우스 IFN 수용체(**도 16B**) 및 인간 및 마우스 TNF 패밀리 수용체(**도 16C**)의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴으로 치료 시 상향 조절될 전사체로부터의 수용체 타이로신 키나제 유전자(**도 16A**), IFN 수용체 패밀리 유전자(**도 16B**) 및 TNF 패밀리 수용체 유전자(**도 16C**)를 식별하였다. 이들 상향조절된 수용체 타이로신 키나제(**도 16A**), IFN 수용체(**도 16B**) 및 TNF 패밀리 수용체(**도 16C**)에 대한 치료제는 잠재적 병용 요법으로서 EV와 조합될 수 있다. 엔포투맙 베도틴 치료 시 수용체 타이로신 키나제는 Csf1r, Pdgfrb, Tek/Tie2 및 Flt3을 포함한다. 마우스 면역 또는 인간 암 유전자 중 하나의 수용체의 TNF 패밀리의 구성원은 엔포투맙 베도틴 치료 시 상향조절되었다. 통계학적 분석을 독립표본 t 검정을 이용하여 수행하였다. p-값; **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 17A 및 도 17B는 비치료 또는 비-결합 대조군으로 치료된 종양에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)로 치료된 종양에서 저해 면역수용체(**도 17A**) 및 대사 효소(**도 17B**)의 상향조절을 나타내는 RNA-seq 유전자 전사체 분석을 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴으로 치료 시 상향조절될 전사체로부터의 저해 면역수용체 유전자(**도 17A**) 및 대사 효소 유전자(**도 17B**)를 식별하였다. 이들 상향조절된 저해 면역수용체(**도 17A**) 및 대사 효소(**도 17B**)에 대한 치료제는 잠재적 병용 요법으로서 EV와 조합될 수 있다. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. P-값 지표는 다음과 같다: **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05; ns, 유의하지 않음.

도 18은 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4))으로 치료된 종양에서의 ER 스트레스 유전자의 변화를 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)에 의한 치료 시 상향조절될 소포체 스트레스(GO:1902237)에 대한 반응의 GO 양성 조절과 연관된 유전자를 식별하였다. 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. P-값 지표는 다음과 같다: **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 19A는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4))으로 치료된 종양에서의 Rho GTPase 유전자의 발현 변화를 도시한 도면. 미세소관의 붕괴는 세포 구조를 지지하기 위해 액틴 세포골격과 연관된 유전자를 활성화 또는 억제할 수 있다. Rho GTPases는 액틴 세포골격을 조절하는 것으로 알려져 있고, 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 치료에 의해 이들 유전자에서 변화가 관찰되었다. **도 19B**는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4))으로 치료된 종양에서의 Rho GTPase 조절자의 발현 변화를 도시한 도면. **도 19C**는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4))로 치료한 종양에서의 GTPase 관련 키나제 유전자 발현의 변화를 도시한 도면. **도 19A 내지 도 19C**에서, 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였고, P-값 지표는 다음과 같다: **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 20은 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4))으로 치료된 종양에서의 GO 양성 자가포식 조절자 유전자(GO 양성 자가포식 조절(GO:0010508)) 유전자의 변화를 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴(AGS-22C3E)에 의한 치료 시 상향조절될 자가포식의 GO 양성 조절(GO:0010508)과 연관된 유전자를 식별하였다. 독립표본 t 검정을 이용하여

통계학적 분석을 수행하였고, P-값 지표는 다음과 같다: **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 21A는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4))으로 치료된 종양에서의 ER/미토콘드리아 ATPase 유전자 변화를 도시한 도면. **도 21B**는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4)) 치료로 치료된 종양에서의 세포사 유전자 변화를 도시한 도면. **도 21C**는 비치료 종양과 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 또는 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4)) 치료로 치료된 종양에서의 유사분열 저지 유전자 변화를 도시한 도면. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 GO 유사분열 세포주기 저지(GO:0071850)와 연관된 유전자를 식별하였다. **도 21A 내지 도 21C**에서, 독립표본 t 검정을 이용하여 통계학적 분석을 수행하였고, P-값 지표는 다음과 같다: **** <0.0001, *** <0.001; ** <0.01; * <0.05.

도 22A는 비치료 및 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴 또는 EV) 치료 종양에서의 인간 유전자 발현의 볼케이노 플롯(Volcano Plot)을 도시한 도면. **도 22B**는 치료 없음, 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E)에 의한 치료와 대조군 비-결합 ADC(hIgG1-MMAE(4))에 의한 치료의 유전자 발현을 비교하는 RNA-seq 분석 결과를 도시한 도면. 상단 패널은 ER 스트레스 및 미세소관 형성과 관련된 736명의 인간 유전자를 도시한 도면. 하단 패널은 면역 세포 집단 및 염증 반응과 관련된 539명의 마우스 유전자를 도시한 도면. 우측의 컬러 막대는 치료 및 변화를 나타낸다. **도 22C**는 인간 전사체에서 비치료와 비교되는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 치료 시 변화되는 생물학적 과정을 도시한 도면.

모든 도면에서, TPM은 아래에 추가로 기재하는 바와 같이 백만개당 총 판독을 나타낸다. 모든 도면에서, pg/㎖는 밀리리터당 피코그램을 나타낸다. 모든 도면에 대해, 마우스(면역 및 미세환경) 및 인간(암 세포)으로부터의 전사체를 부문 6.1(실시예 1)에 기재하는 바와 같이 결정한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0310] 본 개시를 더 설명하기에 앞서, 본 개시는 여기에서 설명되는 특정 실시형태에 제한되지 않음이 이해되어야 하고, 여기에서 사용되는 용어는 특정 실시형태만을 설명하기 위한 것이며, 제한하려는 의도가 아님이 또한 이해되어야 한다.

[0311] **5.1 정의**

[0312] 여기에서 기술되거나 또는 참조되는 기술 및 절차는 예를 들어, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3d ed. 2001); Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 2003); Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed. 2009); Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010); 및 Antibody Engineering Vols 1 and 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)]에 기술된 널리 사용되는 방법론과 같이, 당업자에 의해 기존의 방법론을 사용하여 일반적으로 잘 이해되거나 및/또는 일상적으로 사용되는 것들을 포함한다.

[0313] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 본 명세서를 해석할 목적으로, 용어에 대한 다음 설명이 적용될 것이며, 적절할 때마다 단수로 사용된 용어는 복수도 포함할 것이며 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 명시된 용어에 대한 설명이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 임의의 문서와 충돌하는 경우, 아래에 명시된 용어의 설명이 우선한다.

[0314] 용어 "항체", "면역글로불린" 또는 "Ig"는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되며, 가장 넓은 의미로 사용되며 특히 예를 들어 하기에 기술하는 바와 같은, 단클론성 항체(작용제, 길항제, 중화 항체, 전장 또는 무손상 단클론성 항체), 폴리에피토프 또는 모노에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 다클론성 또는 1가 항체, 다가 항체, 적어도 2개의 무손상 항체로부터 형성되는, 다중특이적 항체(예컨대, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이중특이적 항체), 단일 사슬 항체, 및 이의 단편을 커버한다. 항체는 인간, 인간화, 키메라 및/또는 친화성 성숙된 항체일 수 있고, 예를 들어, 마우스 및 토끼 등과 같은 다른 종의 항체일 수 있다. 용어 "항체"는 특정 분자 항원에 결합할 수 있고 2개의 동일한 폴리펩타이드 사슬 쌍으로 구성되는 폴리펩타이드의 면역글로불린 클래스 내의 B 세포의 폴리펩타이드 생성물을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 각 쌍은 하나의 중쇄(약 50 내지 70 kDa) 및 하나의 경쇄(약 25 kDa)를 포함하고, 각 사슬의 각 아미노-말단 부분은 약 100 내지 약 130개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 각 사슬의 각 카복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 예컨대, 문헌[Antibody Engineering (Borrebaeck ed., 2d ed. 1995); 및 Kuby, Immunology (3d ed. 1997)] 참조. 특정 실시형태에서, 특정 분자 항원은 폴리펩타이드 또는 에피토프를 포함하는 본 명세서에 제공된 항체에 의해 결합될

수 있다. 항체는 또한 합성 항체, 재조합적으로 생성된 항체, 낙타화된 항체, 인트라바디, 항-이디오타입(항-Id)) 항체, 및 상기 중 임의의 것의 기능적 단편(예컨대, 항원-결합 단편)을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이는 단편이 유래된 항체의 결합 활성의 일부 또는 전부를 보유하는 항체 중쇄 또는 경쇄 폴리펩타이드의 일부를 지칭한다. 기능적 단편(예컨대, 항원-결합 단편)의 비-제한적 예는 단일-사슬 Fv(scFv)(예컨대, 단일특이적, 이중특이적 등 포함), Fab 단편, F(ab') 단편, $F(ab)_2$ 단편, $F(ab')_2$ 단편, 이황화 결합된 Fv(dsFv), Fd 단편, Fv 단편, 디아바디, 트라이아바디, 테트라바디 및 미니바디를 포함한다. 특히, 본 명세서에 제공되는 항체는 예를 들어, 항원-결합 도메인 또는 항원에 결합하는 항원-결합 부위를 함유하는 분자(예컨대, 항체의 하나 이상의 CDR)와 같은, 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분을 포함한다. 이러한 항체 단편은 예를 들어, 문헌[Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed., 1995); Huston et al., 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun and Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; 및 Day, Advanced Immunochemistry (2d ed. 1990)]에서 찾을 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 클래스(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA) 또는 임의의 서브클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2)일 수 있다. 항체는 작용 항체 또는 길항 항체일 수 있다.

[0315] 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단클론성 항체는 단일 항원 부위에 대해 매우 특이적이다. 상이한 결정인자(에피토프)에 대한 상이한 항체를 포함할 수 있는 다클론성 항체 제제와 대조적으로, 각 단클론성 항체는 항원의 단일 결정인자에 대한 것이다.

[0316] "항원"은 항체가 선택적으로 결합할 수 있는 구조이다. 표적 항원은 폴리펩타이드, 탄수화물, 핵산, 지질, 합텐, 또는 기타 천연 발생 또는 합성 화합물일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 표적 항원은 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, 항원은, 세포와 회합되며, 예를 들어, 암 세포와 같은, 세포 상에 또는 세포 내에 존재한다.

[0317] "무손상" 항체는 항원 결합 부위뿐만 아니라 CL 및 적어도 중쇄 불변 영역, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 항체이다. 불변 영역은 인간 불변 영역 또는 이의 아미노산 서열 변이체를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 무손상 항체는 하나 이상의 효과기 기능을 갖는다.

[0318] 용어 "항원 결합 단편", "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역" 및 유사한 용어는 항원과 상호작용하고 결합에 부여하는 항원에 대한 그의 특이성 및 친화성을 결합제에 부여하는 아미노산 잔기를 포함하는 항체의 일부를 지칭한다(예컨대, CDR). 본 명세서에 사용된 "항원-결합 단편"은 무손상 항체의 가변 영역 또는 항원-결합과 같은 무손상 항체의 일부를 포함하는 "항체 단편"을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 및 Fv 단편; 디아바디와 다이-디아바디(예컨대, 문헌[Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu et al., 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson et al., 2003, Nat. Med. 9:129-34]; WO 93/11161; 및 미국 특허 제5,837,242호 및 제6,492,123호 참조); 단일 사슬 항체 분자(예를 들어, 미국 특허 번호 제4,946,778호; 제5,260,203호; 제5,482,858호; 및 제5,476,786 참조); 이중 가변 도메인 항체(예를 들어, 미국 특허 번호 7,612,181 참조); 단일 가변 도메인 항체(sdAbs)(예를 들어, 문헌[Woolven et al., 1999, Immunogenetics 50:98-101; 및 Streltsov et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49] 참조); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0319] 용어 "결합" 또는 "결합하는"은 예를 들어 복합체를 형성하는 것을 포함하는 분자 간의 상호작용을 지칭한다. 상호작용은 예를 들어 수소 결합, 이온 결합, 소수성 상호작용, 및/또는 반 데르 발스 상호작용을 포함하는 비공유 상호작용일 수 있다. 복합체는 또한 공유 또는 비공유 결합, 상호작용 또는 힘에 의해 함께 유지되는 둘 이상의 분자의 결합을 포함할 수 있다. 항체의 단일 항원 결합 부위와 항원과 같은 표적 분자의 단일 에피토프 사이의 전체 비공유 상호작용의 강도는 해당 에피토프에 대한 항체 또는 기능적 단편의 친화도이다. 1가 항원에 대한 결합 분자(예컨대, 항체)의 결합 속도(k_{on})에 대한 해리 속도(k_{off})의 비율(k_{off}/k_{on})은 친화도와 반비례하는 해리 상수 K_D이다. K_D 값이 낮을수록 항체의 친화도가 높아진다. K_D의 값은 항원 및 항체의 복합체에 따라 다르며 k_{on}과 k_{off} 모두에 의존한다. 본 명세서에 제공된 항체에 대한 해리 상수 K_D는 본 명세서에 제공된 임의의 방법 또는 당업자에게 널리 공지된 임의의 다른 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 한 결합 부위의 친화도가 항체와 항원 간의 상호작용의 진정한 강도를 항상 반영하는 것은 아니다. 다가 항원과 같은 다중 반복 항원 결정기

를 함유하는 복합 항원이 다중 결합 부위를 함유하는 항체와 접촉할 때, 한 부위에서 항원과의 항체의 상호작용은 두 번째 부위에서 반응의 확률을 증가시킬 것이다. 다가 항체와 항원 사이의 이러한 다중 상호작용의 강도는 결합력(avidity)이라고 한다.

[0320] 본 명세서에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 관련하여 "~에 결합하는", "~에 특이적으로 결합하는"과 같은 용어 및 유사한 용어는 또한 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되며, 폴리펩타이드와 같은 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인의 결합 분자를 지칭한다. 항원에 결합하거나 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 관련된 항원과 교차 반응할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항원에 결합하거나 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 다른 항원과 교차 반응하지 않는다. 항원에 결합하거나 또는 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어 면역분석, Octet®, Biacore®, 또는 당업자에게 공지된 기타 기술에 의해 확인될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 방사선면역검정(RIA) 및 효소 결합 면역흡착분석(ELISA)와 같은 실험 기술을 사용하여 결정된 바와 같이 임의의 교차 반응성 항원보다 더 높은 친화도로 항원에 결합할 때, 항원에 결합하거나 또는 특이적으로 결합한다. 일반적으로 특정 또는 선택적 반응은 백그라운드 신호 또는 노이즈의 적어도 2배일 것이고, 백그라운드의 10배 초과일 수 있다. 예컨대, 결합 특이성에 관한 논의는 Fundamental Immunology 332-36(Paul ed., 2d ed. 1989)을 참조. 특정 실시형태에서, "비-표적" 단백질에 대한 항체 또는 항원 결합 단편의 결합 정도는 예를 들어 형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석 또는 RIA에 의해 결정되는 바와 같이, 특정 표적 항원에 대한 결합 분자 또는 항원 결합 도메인의 결합의 약 10% 미만이다. "특이적 결합", "~에 특이적으로 결합하는" 또는 "~에 특이적인"과 같은 용어는 비특이적 상호작용과 측정 가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은 예를 들어, 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자인 대조 분자의 결합과 비교하여 분자의 결합을 결정함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적, 예를 들어, 과량의 표지되지 않은 표적과 유사한 대조군 분자와의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우, 표지된 표적과 프로브의 결합이 과잉의 표지되지 않은 표적에 의해 경쟁적으로 억제되면 특이적 결합이 표시된다. 항원에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 결합 분자가 예를 들어 항원을 표적화하는데 진단제로서 유용하도록 충분한 친화도로 항원에 결합할 수 있는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항원에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 1000nM, 800nM, 500nM, 250nM, 100nM, 50nM, 10nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM 이하의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 상이한 종으로부터의 항원 중에서(예를 들어, 인간 및 사이노 종 사이) 보존된 항원의 에피토프에 결합한다.

[0321] "결합 친화도"는 일반적으로 분자(예를 들어, 항체와 같은 결합 단백질)의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예를 들어, 항체 및 항원) 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 결합 파트너 Y에 대한 결합 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수(K_D)로 나타내질 수 있다. 친화도는 본 명세서에 기재된 것을 포함하여 당업계에 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화성 항체는 일반적으로 항원에 천천히 결합하고 쉽게 해리되는 경향이 있는 반면, 고-친화성 항체는 일반적으로 항원에 더 빨리 결합하고 더 오래 결합된 상태를 유지하는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있으며, 이들 중 임의의 것이 본 개시내용의 목적을 위해 사용될 수 있다. 특정 예시적인 실시형태는 다음을 포함한다. 하나의 실시형태에서, "K_D" 또는 "K_D 값"은 예를 들어 결합 검정과 같은, 당업계에 공지된 검정에 의해, 측정될 수 있다. K_D는 예를 들어 관심 항체 및 그의 항원의 Fab 버전으로 수행되는, RIA에서 측정될 수 있다(Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293:865-81). K_D 또는 K_D 값은 또한 예를 들어 Octet® QK384 시스템을 사용하는 Octet®에 의한, 또는 예를 들어 Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000을 사용하는 Biacore®에 의한 생물층 간섭계(BLI) 또는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 검정을 사용하여 측정될 수 있다. "온-속도(on-rate)" 또는 "결합 속도" 또는 "결합 속도" 또는 "kon"은 또한 예를 들어 Octet®QK384, Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000 시스템을 사용하는, 위에서 설명한 것과 동일한 생물층 간섭계(BLI) 또는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기술로 결정될 수 있다.

[0322] 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "키메라" 서열을 포함할 수 있고, 여기서 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 종에서 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이고, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 나머지 사슬(들)은 다른 종에서 유래되거나 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체, 및 그러한 항체의 파편의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이다(미국

특허 번호 4,816,567; 및 Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55 참조).

[0323] 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 면역글로불린(예를 들어, 수용자 항체)을 포함하는 키메라 항체인 비인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화" 형태의 일부를 포함할 수 있고, 여기서 천연 CDR 잔기는 마우스, 래트, 토끼, 또는 원하는 특이성, 친화성, 및 능력을 포함하는 비인간 영장류와 같은 비인간 종의 상응하는 CDR의 잔기(예컨대, 공여자 항체)로 교체된다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 하나 이상의 FR 영역 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 교체된다. 또한, 인간화 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 수행된다. 인간화 항체 중쇄 또는 경쇄는 적어도 하나 이상의 가변 영역을 실질적으로 모두 포함할 수 있으며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR은 비인간 면역글로불린의 CDR에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 CDR이다. 특정 실시형태에서, 인간화 항체는 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 불변 영역을 포함할 것이다. 더 자세한 내용은 Jones et al., 1986, Nature 321:522-25; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; U.S. Pat. Nos: 6,800,738; 6,719,971; 6,639,055; 6,407,213; 및 6,054,297를 참조.

[0324] 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "완전한 인간 항체" 또는 "인간 항체"의 일부를 포함할 수 있으며, 여기서 용어는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되고 인간 가변 영역 및, 예를 들어, 인간 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 상기 용어는 인간 기원의 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. "완전 인간" 항체는, 특정 실시형태에서, 폴리펩타이드와 결합하고, 인간 생식계열 면역글로불린 핵산 서열의 자연 발생 체세포 변이체인 핵산 서열에 의해 암호화되는 항체를 또한 포함할 수 있다. 용어 "완전한 인간 항체"는 Kabat et al.에 서술된 바와 같이 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 상응하는 가변 및 불변 영역을 포함하는 항체를 포함한다(Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 참조). "인간 항체"는 인간에 의해 생성되고 및/또는 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 사용하여 제조된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 구체적으로 배제한다. 인간 항체는 파지-다이스플레이 라이브러리(Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581) 및 이스트 디스플레이 라이브러리(Chao et al., 2006, Nature Protocols 1: 755-68)를 포함하는 공지의 다양한 기술을 이용하여 생성될 수 있다. 인간 단클론성 항체의 제조를 위해 또한 이용가능한 방법은 문헌[Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner et al., 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; 및 van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74]에 기재되어 있다. 인간 항체는 항원 공격에 반응하여 이러한 항체를 생산하도록 변형되었지만 내인성 좌위가 비활성화된 형질전환 동물(예를 들어, 마우스)에 항원을 투여하여 제조될 수 있다(예컨대, Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Bruggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; 및 XENOMOUSE™ 기술에 관한 미국 특허 제6,075,181 및 6,150,584 참조). 또한 예를 들어, 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한, Li et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62을 참조.

[0325] 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "재조합 인간 항체"의 일부를 포함할 수 있고, 여기서 상기 어구는 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현되는 항체, 재조합체로부터 분리된 항체, 조합 인간 항체 라이브러리, 인간 면역글로불린 유전자에 대한 유전자이식 및/또는 트랜스염색체(transchromosomal)인 동물(예컨대, 마우스 또는 소))부터 분리된 항체(예컨대, 문헌[Taylor, L. D. et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조), 또는 인간 면역글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열에 스플라이싱하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 분리되는 항체와 같은 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 분리되는 인간 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 가질 수 있다(문헌[Kabat, E. A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조). 특정 실시형태에서, 그러나, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이 유발에 적용되고(즉, 인간 Ig 서열에 대한 동물 유전자이식이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이 유발), 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 관련되지만, 생체 내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0326] 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "단클론성 항체"의 일부를 포함할 수 있고, 여기서 본 명세서

에서 사용된 바와 같은 상기 용어는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 예컨대, 집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하며, 각 단클론성 항체는 일반적으로 항원의 단일 에피토프를 인식할 것이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되는 "단클론성 항체"는 단일 하이브리도마 또는 다른 세포에서 생성되는 항체이다. 용어 "단클론성"은 항체를 제조하기 위한 임의의 특정 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 개시에 유용한 단클론성 항체는 문헌[Kohler et al., 1975, Nature 256:495]에 처음 기술된 하이브리도마 방법론에 의해 제조될 수 있거나, 또는 박테리아 또는 진핵 동물 또는 식물 세포에서 재조합 DNA 방법을 사용하여 제조될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제4,816,567호 참조). "단클론성 항체"는 또한, 예를 들어, 문헌[Clackson et al., 1991, Nature 352:624-28] 및 문헌[Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97]에 기술된 기술을 이용하여, 파지 항체 라이브러리에서 분리될 수 있다. 클론 세포 라인 및 이에 의해 발현되는 단클론성 항체의 제조를 위한 기타 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예컨대, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 5th ed. 2002) 참조.

[0327] 전형적인 4-사슬 항체 유닛은 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 이종사량체 당단백질이다. IgG의 경우, 4-사슬 유닛은 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각 L 사슬은 하나의 공유 이황화 결합에 의해 H 사슬에 연결되어 있는 반면, 두 개의 H 사슬은 H 사슬 아이소타입에 따라 하나 이상의 이황화 결합에 의해 서로 연결되어 있다. 각 H 및 L 사슬은 규칙적으로 간격을 둔 사슬 내 이황화 브릿지를 갖는다. 각 H 사슬은 N-말단에 가변 도메인(VH)과 α 및 γ 사슬 각각에 대한 3개의 불변 도메인(CH) 및 μ 및 ε 아이소타입에 대한 4개의 CH 도메인을 갖는다. 각 L 사슬은 N-말단에 가변 도메인(VL) 및 다른 쪽 끝에 불변 도메인(CL)을 갖는다. VL은 VH와 정렬되고, CL은 중쇄(CH1)의 첫 번째 불변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 믿어진다. VH와 VL의 쌍은 함께 단일 항원 결합 부위를 형성한다. 상이한 클래스의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예를 들어, 문헌[Basic and Clinical Immunology 71(Stites et al. eds., 8th ed. 1994); 및 Immunobiology (Janeway et al. eds., 5th ed. 2001)]을 참조한다.

[0328] 용어 "Fab" 또는 "Fab 영역"은 항원에 결합하는 항체 영역을 지칭한다. 통상적인 IgG는 일반적으로 2개의 Fab 영역을 포함하며, 각각은 Y형 IgG 구조의 2개의 암 중 하나에 위치한다. 각각의 Fab 영역은 전형적으로 중쇄 및 경쇄 각각의 하나의 가변 영역 및 하나의 불변 영역으로 구성된다. 보다 구체적으로, Fab 영역에서 중쇄의 가변 영역 및 불변영역은 VH 및 CH1 영역이고, Fab 영역에서 경쇄의 가변영역 및 불변영역은 VL 및 CL 영역이다. Fab 영역에서 VH, CH1, VL 및 CL은 다양한 방식으로 배열되어, 본 개시에 따른 항원 결합 능력을 부여할 수 있다. 예를 들어, 기존의 IgG의 Fab 영역과 유사하게, VH 및 CH1 영역은 하나의 폴리펩타이드에 있을 수 있고, VL 및 CL 영역은 별도의 폴리펩타이드에 있을 수 있다. 대안적으로, VH, CH1, VL 및 CL 영역은 모두 동일한 폴리펩타이드 상에 있을 수 있고 하기 섹션에 더 상세히 기재된 바와 같이 상이한 순서로 배향될 수 있다.

[0329] 용어 "가변 영역", "가변 도메인", "V 영역" 또는 "V 도메인"은 일반적으로 경쇄 또는 중쇄의 아미노-말단에 위치되며, 중쇄에서 약 120 내지 130개 아미노산 및 경쇄에서 약 100 내지 110개 아미노산의 길이를 가지는, 항체의 경쇄 또는 중쇄의 일부를 지칭한다. 중쇄의 가변 영역은 "VH"로 지칭될 수 있다. 경쇄의 가변 영역은 "VL"로 지칭될 수 있다. 용어 "가변"은 가변 영역의 특정 세그먼트가 항체 중에서 서열이 광범위하게 상이하다는 사실을 의미한다. V 영역은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나 가변성은 가변 영역의 110개 아미노산 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신, V 영역은 각각 약 9-12개의 아미노산 길이인 "초가변 영역"으로 불리는 더 큰 가변성(예컨대, 극도의 가변성)의 더 짧은 영역으로 분리되는 약 15 내지 30개의 아미노산의 프레임워크 영역(FR)으로 불리는 덜 가변적(예컨대, 상대적으로 불변) 스트레치로 구성된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 4개의 FR을 포함하며, 주로 β 시트 입체배치를 채택하고, 3개의 초가변 영역으로 연결되어 루프 연결을 형성하고 일부 경우에는 β 시트 구조의 일부를 형성한다. 각 사슬의 초가변 영역은 FR에 의해 밀접하게 함께 유지되고, 다른 사슬의 초가변 영역과 함께, 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다(예컨대, 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991)] 참조). 불변 영역은 항체가 항원에 결합하는데 직접적으로 관여하지 않지만, 항체 의존성 세포독성(ADCC) 및 보체 의존성 세포독성(CDC)에 대한 항체의 참여와 같은 다양한 효과기 기능을 나타낸다. 가변 영역은 상이한 항체 사이에서 서열이 광범위하게 상이하다. 특정 실시형태에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다.

[0330] 용어 "Kabat에 따른 가변 영역 잔기 넘버링" 또는 "Kabat에서와 같은 아미노산 위치 넘버링" 및 이의 변형은 상기 Kabat et al.의 항체 모음(compiliation)의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역에 사용되는 넘버링 체계를 지칭한다. 이러한 넘버링 체계를 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 삽입에 상응하는 더 적거나 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입체(Kabat에 따른 잔기 52a) 및 잔기 82 뒤에 3개의 삽입된 잔기(예를 들어, Kabat에 따른 잔

기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 "표준" Kabat 넘버링된 서열을 갖는 항체 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. Kabat 넘버링 체계는 일반적으로 가변 도메인의 잔기(대략 경쇄의 잔기 1 내지 107 및 중쇄의 잔기 1 내지 113)를 언급할 때 사용된다(예컨대, 상기 Kabat et al. 참조). "EU 넘버링 체계" 또는 "EU 인덱스"는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 잔기를 언급할 때 사용된다(예컨대, 상기 Kabat et al.에 보고된 EU 인덱스). "Kabat에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG 1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다. 다른 넘버링 체계는 예를 들어 AbM, Chothia, Contact, IMGT 및 AHon에 의해 설명되었습니다.

[0331] 항체와 관련하여 사용될 때, 용어 "중쇄"는 약 50 내지 70 kDa의 폴리펩타이드 사슬을 지칭하며, 여기서 아미노-말단 부분은 약 120 내지 130개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 카복시 말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 불변 영역은 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열에 기초하여, 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(ɣ) 및 뮤(μ)로 지칭되는 5가지 별개의 타입 중 하나일 수 있다(예컨대, 아이소타입). 별개의 중쇄는 크기가 상이하다: α, δ 및 ɣ는 대략 450개의 아미노산을 함유하는 반면, μ 및 ε은 대략 550개의 아미노산을 함유한다. 경쇄와 결합될 때, 이러한 별개의 타입의 중쇄는 각각 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 5가지 잘 알려진 클래스(예컨대, 아이소타입)의 항체를 생성하며, 4개의 IgG의 서브 클래스, 즉 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다.

[0332] 항체와 관련하여 사용될 때, 용어 "경쇄"는 약 25kDa의 폴리펩타이드 사슬을 지칭하며, 여기서 아미노-말단 부분은 약 100 내지 약 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 카복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 경쇄의 대략적인 길이는 211 내지 217개의 아미노산이다. 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파(κ) 또는 람다(λ)라고 하는 두 가지 타입이 있다.

[0333] 본 명세서에 사용된 용어 "초가변 영역", "HVR", "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 호환적으로 사용된다. "CDR"은 면역글로불린(Ig 또는 항체) VH β-시트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 내의 3개의 초가변 영역(H1, H2 또는 H3) 중 하나 또는 항체 VL β-시트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 내의 3개의 초가변 영역(L1, L2 또는 L3) 중 하나를 지칭한다. 따라서, CDR은 프레임워크 영역 서열 내에 산재된 가변 영역 서열이다.

[0334] CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있고 잘 알려진 넘버링 체계에 의해 정의되어왔다. 예를 들어, Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성을 기반으로 하며 가장 일반적으로 사용된다(예를 들어, 문헌[Kabat et al., 상기 참조] 참조). Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 나타낸다(예를 들어, 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17] 참조). Kabat 넘버링 규칙을 사용하여 넘버링할 때, Chothia CDR-H1 루프의 끝은 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 달라진다(이는 Kabat 넘버링 체계가 H35A와 H35B에 삽입을 배치하기 때문이며; 35A와 35B가 둘 다 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 끝나며; 35A만 존재하는 경우, 루프는 33에서 끝나고; 35A와 35B가 모두 존재하는 경우, 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 Kabat CDR과 Chothia 구조적 루프 간의 절충안을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에서 사용된다(예를 들어, Antibody Engineering Vol. 2(Kontermann and Dubel eds., 2d ed. 2010) 참조). "컨택트(contact)" 초가변 영역은 사용 가능한 복잡한 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 개발되어 널리 채택된 또 다른 보편적인 넘버링 체계는 ImMunoGeneTics(IMGT) Information System®이다(Lafranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77). IMGT는 인간 및 기타 척추동물의 면역글로불린(IG), T-세포 수용체(TCR) 및 주요 조직적합성 복합체(MHC)를 전문으로 하는 통합 정보 시스템이다. 여기서, CDR은 아미노산 서열 및 경쇄 또는 중쇄 내 위치 모두의 관점에서 언급된다. 면역글로불린 가변 도메인의 구조 내 CDR의 "위치"가 종 사이에 보존되고 루프라고 하는 구조에 존재하기 때문에, 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 넘버링 체계를 사용하여, CDR 및 프레임워크 잔기는 쉽게 식별될 수 있다. 상기 정보는 한 종의 면역글로불린에서 CDR 잔기를 일반적으로 인간 항체의, 수용체 프레임워크로 이식하고 대체하는데 사용될 수 있다. 추가 넘버링 체계(AHon)는 Honegger 및 Plückthun(2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70)에 의해 개발되었다. 예를 들어, Kabat 넘버링 및 IMGT 고유 넘버링 체계를 포함하는 넘버링 체계 간의 대응은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Kabat, 상기 참조]; 문헌[Chothia and Lesk, 상기 참조]; 문헌[Martin, 상기 참조]; 문헌[Lefranc et al., 상기 참조] 참조). 상기 초가변 영역 또는 CDR 각각으로부터의 잔기는 하기 표 1에 기재되어 있다.

표 1

[0335]

	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR-H1	H31--H35B (Kabat 넘버링)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR-H1	H31--H35 (Chothia 넘버링)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR-H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H105-H117

[0336] 주어진 CDR의 경계는 식별에 사용되는 체계에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 주어진 항체 또는 예를 들어 가변 영역과 같은, 항체의 영역의 용어 "CDR" 및 "상보적 결정 영역", 뿐만 아니라 항체 또는 이의 영역의 개별 CDR(예를 들어, "CDR-H1, CDR-H2)은 상기 본 명세서에 기재된 임의의 공지된 체계에 의해 정의된 상보적 결정 영역을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 어떤 경우에는, Kabat, Chothia 또는 Contact 방법에 의해 정의된 CDR과 같은 특정 CDR 또는 CDRs의 식별을 위한 체계가 지정된다. 다른 경우에는 CDR의 특정 아미노산 서열이 제공된다.

[0337] 초가변 영역은 다음과 같이 "연장된 초가변 영역"을 포함할 수 있다: VL의 24-36 또는 24-34(L1), 46-56 또는 50-56(L2), 89-97 또는 89-96(L3), 및 VH의 26-35 또는 26-35A(H1), 50-65 또는 49-65(H2) 및 93-102, 94-102 또는 95-102(H3).

[0338] 용어 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은 항원에 대한 항체의 결합에 직접 관여하지 않지만, Fc 수용체와의 상호작용과 같은 다양한 효과기 기능을 나타내는, 경쇄 및 중쇄의 카복시 말단 부분을 지칭한다. 상기 용어는 항원 결합 부위를 함유하는 가변 영역인 면역글로불린의 다른 부분에 비해 더 보존된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 불변 영역은 중쇄의 CH1, CH2 및 CH3 영역과 경쇄의 CL 영역을 포함할 수 있다.

[0339] 용어 "프레임워크" 또는 "FR"은 CDR에 인접하는 가변 영역 잔기를 지칭한다. FR 잔기는, 예를 들어, 키메라, 인간화, 인간, 도메인 항체, 디아바디, 선형 항체, 및 이중특이성 항체에 존재한다. FR 잔기는 초가변 영역 잔기 또는 CDR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0340] 본 명세서에서 용어 "Fc 영역"은 예를 들어 천연 서열 Fc 영역, 재조합 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 다양할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 종종 위치 Cys226 또는 Pro230의 아미노산 잔기에서 그의 카복실 말단까지 스트레치되도록 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신(EU 넘버링 체계에 따른 잔기 447)은 예를 들어, 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 무손상 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, 어떤 K447 잔기도 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있거나 없는 항체의 혼합물을 포함하는 항체 집단을 포함할 수 있다. "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 갖는다. 예시적인 "효과기 기능"은 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식균작용; 세포 표면 수용체(예컨대, B 세포 수용체)의 하향조절 등은 포함한다. 이러한 효과기 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 영역 또는 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 영역 또는 도메인)과 조합될 것을 요구하고, 당업자에게 공지된 다양한 검정을 사용하여 평가될 수 있다. "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형(예를 들어, 치환, 부가 또는 결실)으로 인해 천연 서열 Fc 영역과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 변이체 Fc 영역은, 예를 들어, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역에서 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 또는 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환과 같은, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드

의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는다. 본 명세서의 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 적어도 약 80%의 상동성, 또는 적어도 약 90%의 상동성, 예를 들어, 적어도 약 95%의 상동성을 가질 수 있다.

[0341] 본 명세서에 사용된 "에피토프"는 당업계의 용어이고, 결합 분자(예를 들어, 항체)가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국소 영역을 지칭한다. 에피토프는 선형 에피토프 또는 입체구조(conformational), 비선형 또는 불연속 에피토프일 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드 항원의 경우, 에피토프는 폴리펩타이드의 인접 아미노산일 수 있거나("선형" 에피토프), 에피토프는 폴리펩타이드의 2개 이상의 비인접 영역으로부터의 아미노산을 포함할 수 있다("입체구조", "비선형" 또는 "불연속적인" 에피토프). 일반적으로 선형 에피토프는 2차, 3차, 또는 4차 구조에 의존하거나 의존하지 않을 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 결합 분자는 아미노산이 천연 3차원 단백질 구조로 접혀 있는지 여부에 관계없이 아미노산 기에 결합한다. 다른 실시형태에서, 결합 분자는 에피토프를 인식하고 결합하도록 특정 입체구조(예를 들어, 벤딩, 트위스트, 턴 또는 접힘)를 나타내기 위해 에피토프를 구성하는 아미노산 잔기를 필요로 한다.

[0342] 용어 "폴리펩타이드" 및 "펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되며 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭한다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비-아미노산에 의해 중단될 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로 또는 개입에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다, 예를 들어, 이황화 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 기타 조작 또는 변형. 예를 들어, 비천연 아미노산뿐만 아니라 당업계에 공지된 다른 변형을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 아미노산 유사체를 함유하는 폴리펩타이드도 상기 정의 내에 포함된다. 본 개시의 폴리펩타이드가 항체 또는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 다른 구성원에 기초할 수 있기 때문에, 특정 실시형태에서 "폴리펩타이드"는 단일 사슬 또는 2개 이상의 관련된 사슬로서 발생할 수 있는 것으로 이해된다.

[0343] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나, 미국 약전, 유럽 약전 또는 동물, 보다 구체적으로 인간에 대한 사용에 대해 일반적으로 인정되는 기타 약전에 등재되는 것을 의미한다.

[0344] "부형제"는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예를 들어, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 부형제는 예를 들어 캡슐화 물질 또는 첨가제, 예를 들어, 흡수 촉진제, 산화방지제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 착색제, 희석제, 붕해제, 유화제, 증량제, 충전제, 향미제, 보습제, 윤활제, 향수, 방부제, 추진제, 이형제, 살균제, 감미료, 가용화제, 습윤제 및 이들의 혼합물을 포함한다. "부형제"라는 용어는 또한 희석제, 보조제(예컨대, 프로인트 보조제(완전 또는 불완전) 또는 비히클을 지칭할 수 있다.

[0345] 일 실시형태에서, 각 성분은 약제학적 제형의 다른 성분과 상용성이고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 또는 동물의 조직 또는 장기와 접촉하여 사용하기에 적합하다는 의미에서 "약제학적으로 허용 가능하다". 예컨대, 문헌[Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009] 참조. 몇몇 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 사용되는 투여량 및 농도에서 이들에 노출되는 세포 또는 포유류에 대해 무독성이다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 수성 pH 완충 용액이다.

[0346] 약어 "MMAE"는 모노메틸 아우리스타틴 E를 지칭한다.

[0347] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알킬"은 약 1 내지 약 20개의 탄소 원자(그리고 그 안의 탄소 원자의 범위의 모든 조합 및 서브조합 및 특정 수)를 포함하는, 바람직하게는 약 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-뷰틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 3-메틸-2-뷰틸, 3-메틸-1-뷰틸, 2-메틸-1-뷰틸, 1-헥실, 2 -헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3 -다이메틸-2-뷰틸, 및 3,3-다이메틸-2-뷰틸이다. 알킬기는, 단독으로 또는 다른 기의 일부로서든, -할로겐, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH_2, -C(O)NHR', -C(O)N(R')$_2$, -NHC(O)R', -SR', - SO_3R', -S(O)$_2$R',

-S(O)R', -OH, =O, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R'), $-N(R')_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 기와, 바람직하게는 1 내지 3개의 기(및 할로겐으로부터 선택되는 임의의 추가 치환체) 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'는 -H, $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, $-C_2$-C_8 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, 및 $-C_2$ $-C_8$ 알킨일 기는 $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, $-C_2$-C_8 알킨일, -할로겐, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, -C(O)R", -OC(O)R", -C(O)OR", $-C(O)NH_2$, -C(O) NHR", $-C(O)N(R")_2$, -NHC(O)R", -SR", $-SO_3R$", $-S(O)_2R$", -S(O) R", -OH, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R"), $-N(R")_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 기로 선택적으로 추가 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R"는 -H, $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, $-C_2$-C_8 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0348] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알켄일" 및 "알킨일"은 약 2 내지 약 20개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 및 분지형 탄소 사슬(및 그 안의 탄소 원자의 특정 수 및 범위의 모든 조합 및 하위 조합)을 지칭하며, 약 2 내지 약 8개의 탄소 원자가 바람직하다. 알켄일 사슬은 사슬에 적어도 하나의 이중 결합을 갖고, 알킨일 사슬은 사슬에 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는다. 알켄일기의 예는 에틸렌 또는 비닐, 알릴, -1-뷰테닐, -2-뷰테닐, -아이소뷰틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-뷰테닐, -2-메틸-2-뷰테닐, 및 2,3-다이메틸-2-뷰테닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 알킨일기의 예는 아세틸렌, 프로파길, 아세틸레닐, 프로피닐, -1-뷰티닐, -2-뷰티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐, 및 3-메틸-1-뷰티닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 알켄일 및 알킨일기는, 단독이든 다른 기의 일부이든, -할로겐, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR', $-C(O)N(R')_2$, -NHC(O)R', -SR', $-SO_3R$', $-S(O)_2R$', -S(O)R', -OH, =O, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R'), $-N(R')_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 기로, 바람직하게는 1 내지 3개의 기(및 할로겐으로부터 선택되는 임의의 추가 치환체)로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'는 -H, $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, $-C_2$-C_8 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, 및 $-C_2$-C_8 알킨일 기는 $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, $-C_2$-C_8 알킨일, -할로겐, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2C_8 알킨일), -아릴, -C(O)R", -OC(O)R", -C(O)OR", $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR' ', $C(O)N(R")_2$, -NHC(O)R", -SR", $-SO_3R$", $-S(O)_2R$", -S(O)R", -OH, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R"), $-N(R")_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R"는 -H, $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, $-C_2$-C_8 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0349] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알킬렌"은 약 1 내지 약 20개(및 그 안의 탄소 원자의 범위의 모든 조합 및 서브조합 및 특정 수)의 탄소 원자를 포함하고, 바람직하게는 약 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖고, 모 알칸의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자에서 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유래된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 포화 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 알킬렌은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 뷰틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데칼렌, 1,4-사이클로헥실렌 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 알킬렌기는, 단독이든 다른 기의 일부이든, -할로겐, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR', $-C(O)N(R')_2$, -NHC(O)R ', -SR', $-SO_3R$', $-S(O)_2R$', -S(O)R', -OH, =O, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R'), $-N(R')_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기(및 할로겐으로부터 선택된 임의의 추가 치환체)로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'는 -H, $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, $-C_2$-C_8 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, 및 $-C_2$ $-C_8$ 알킨일 기는 $-C_1$-C_8 알킬, $-C_2$-C_8 알켄일, $-C_2$-C_8 알킨일, -할로겐, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, -C(O)R", -OC(O)R", -C(O)OR", $-C(O)NH_2$, -C(O) NHR", $-C(O)N(R")_2$, -NHC(O)R", -SR", $-SO_3R$", $-S(O)_2R$", -S(O)R", -OH, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R"), $-N(R")_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 치환기로 추가로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R"는 -H, $-C_1$-C_8 알

킬, -C_2-C_8 알켄일, -C_2-C_8 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

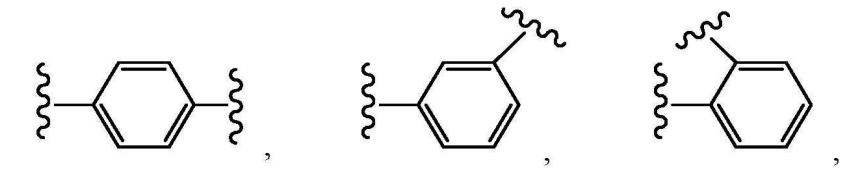
[0350] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알켄일렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 선택적으로 치환된 알킬렌기를 지칭한다. 예시적인 알켄일렌 기는 예를 들어 에테닐렌(-CH=CH-) 및 프로페닐렌(-CH=CHCH$_2$-)을 포함한다.

[0351] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알킨일렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 선택적으로 치환된 알킬렌 기를 지칭한다. 예시적인 알킨일렌 기는, 예를 들어, 아세틸렌(-C≡C-), 프로파길(-CH$_2$C≡C-), 및 4-펜티닐(-CH$_2$CH$_2$CH$_2$C≡CH-)을 포함한다.

[0352] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자의 으로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 6-20 개의 탄소 원자(및 그 안의 탄소 원자의 범위의 모든 조합 및 하위 조합 및 특정 수)의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 아릴기는 예시적인 구조에서 "Ar"로 표시된다. 전형적인 아릴 기는 벤젠, 치환된 벤젠, 페닐, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유래된 라디칼을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0353] 아릴 기는, 단독이든 다른 기의 일부이든, -할로겐, -C_1-C_8 알킬, -C_2-C_8 알켄일, -C_2-C_8 알킨일, -O-(C1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH_2, -C(O)NHR', -C(O)N(R')$_2$, -NHC(O)R', -SR', -SO_3R', -S(O)$_2$R', -S(O)R', -OH, -NO_2, -N_3, -NH_2, - NH(R'), -N(R')$_2$ 및 -CN을 포함하나 이에 제한되지 않는, 하나 이상으로, 바람직하게는 1 내지 5개, 또는 심지어 1 내지 2개의 기로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'는 -H, -C_1-C_8 알킬, -C_2-C_8 알켄일, -C_2-C_8 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -C_1-C_8 알킬, -C_2-C_8 알켄일, -C_2-C_8 알킨일, O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O-(C_2-C_8 알킨일), 및 -아릴 기는 -C_1-C_8 알킬, -C_2-C_8 알켄일, -C_2-C_8 알킨일, -할로겐, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_2-C_8 알켄일), -O -(C_2-C_8 알킨일), -아릴, -C(O)R", -OC(O)R", -C(O)OR", -C(O)NH_2, -C(O) NHR", -C(O)N(R")$_2$, -NHC(O)R", -SR", -SO_3R", -S(O)$_2$R", -S(O)R", -OH, -N_3, -NH_2, -NH(R"), -N(R")$_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 치환기로 추가로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R"는 -H, -C_1-C_8 알킬, -C_2-C_8 알켄일, -C_2-C_8 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0354] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "아릴렌"은 2가인(즉, 모 방향족 고리계의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유래된) 선택적으로 치환된 아릴 기를 지칭하며, 예시적인 아릴기로서 페닐을 갖는 다음 구조에서 나타나는 바와 같은 오쏘, 메타, 또는 파라 배열일 수 있다.

[0355] 

[0356] 전형적인 "-(C_1-C_8 알킬렌)아릴", "-(C_2-C_8 알켄일렌)아릴" 및 "-(C_2-C_8 알킨일렌)아릴" 기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토벤질, 2 나프토페닐에탄-1-일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0357] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클"은 3 내지 14개의 고리 원자(또는 고리 구성원으로 지칭됨)를 갖는 단환식, 이환식, 또는 다환식 고리계를 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 고리에서 적어도 하나의 고리 원자는 N, O, P 또는 S에서 선택되는 헤테로 원자이다(및 그 안의 탄소 원자 및 헤테로원자 범위의 모든 조합 및 서브조합 및 특정 수). 헤테로사이클은 N, O, P 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가질 수 있다. 헤테로사이클에서 하나 이상의 N, C 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 단환식 헤테로사이클은 바람직하게는 3 내지 7개의 고리 구성원(예를 들어, 2 내지 6개의 탄소 원자 및 N, O, P 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자)을 갖고, 이환식 헤테로사이클은 바람직하게는 5 내지 10개의 고리 구성원(예를 들어, 4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자)을 갖는다. 헤테로원자를 포함하는 고리는 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클은

임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착되며, 이는 안정한 구조를 결과한다. 헤테로사이클은 문헌[Paquette, "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950에서 현재까지), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, 및 28; 및 J. Am. Chem. Soc. 82:5566 (1960)]에서 설명된다. "헤테로사이클"기의 예는 제한이 아닌 예시로 피리딜, 다이하이드로피리딜, 테트라하이드로피리딜(피페리딜), 티아졸릴, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로푸라닐, 비스-테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 비스-테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로아이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트라이아지닐, 6H-1,2,5-티아다이아지닐, 2H,6H-1,5,2-다이티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 아이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 아이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 아이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4H-카바졸릴, 카바졸릴, β-카볼리닐, 페난트라이디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사진, 아이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트라이아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥신돌릴, 벤족사졸리닐 및 이사티노일을 포함한다. 바람직한 "헤테로사이클"기는 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인돌릴, 벤조피라졸릴, 쿠마리닐, 아이소퀴놀리닐, 피롤릴, 티오페닐, 푸라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피리도닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아이소티아졸릴, 이속사졸릴, 및 테트라졸릴을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 헤테로사이클기는, 단독이든 다른 기의 일부이든, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일, -할로겐, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알켄일), $-O-(C_2-C_8$ 알킨일), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR', $C(O)N(R')_2$, -NHC(O)R', -SR', $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, -S(O)R', -OH, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R'), $-N(R')_2$ 및 -CN을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 하나 이상의 기로, 바람직하게는 1 내지 2개의 기로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'는 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알켄일), $-O-(C_2-C_8$ 알킨일), $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일, -아릴 기는 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일, -할로겐, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알켄일), $-O-(C_2-C_8$ 알킨일), -아릴, -C(O)R", -OC(O)R", -C(O)OR", $-C(O)NH_2$, -C(O) NHR", $-C(O)N(R")_2$, NHC(O)R", -SR", $-SO_3R"$, $-S(O)_2R"$, -S(O)R ", -OH, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R"), $-N(R")_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 치환기로 추가로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R"는 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일, 또는 아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0358] 비제한적인 예로서, 탄소 결합된 헤테로사이클은 다음의 위치에서 결합될 수 있다: 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6; 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6; 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6; 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6; 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5; 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5; 이속사졸, 피라졸 또는 아이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5; 아지리딘의 위치 2 또는 3; 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4; 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8; 또는 아이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8. 더욱 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

[0359] 비제한적인 예로서, 질소 결합 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린 또는 1H-인다졸의 위치 1; 아이소인돌 또는 아이소인돌린의 위치 2; 모르폴린의 위치 4; 및 카바졸 또는 β-카르볼린의 위치 9에 결합될 수 있다. 더욱 더 전형적으로, 질소 결합 헤테로사이클은 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0360] 달리 언급하지 않는 한, 용어 "카보사이클"은 3 내지 14개의 고리 원자(및 그 안의 탄소 원자의 범위의 모든 조합 및 서브 조합 및 특정 수)를 갖는 포화 또는 불포화 비-방향족 단환식, 이환식, 또는 다환식 고리계를 지칭

하며, 여기서 모든 고리 원자는 탄소 원자이다. 단환식 카보사이클은 바람직하게는 3 내지 6개의 고리 원자, 더욱 더 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 이환식 카보사이클은, 예를 들어, 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된, 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 바람직하게는 갖는다. 용어 "카보사이클"은 예를 들어, 아릴 고리에 융합된 단환식 카보사이클 고리(예컨대, 벤젠 고리에 융합된 단환식 카보사이클 고리)를 포함한다. 카보사이클은 3 내지 8개의 탄소 고리 원자를 바람직하게는 갖는다. 카보사이클기는, 단독으로든 다른 기의 일부이든, -할로겐, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알켄일), $-O-(C_2-C_8$ 알킨일), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR', $-C(O)N(R')_2$, -NHC(O)R', -SR', $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, -S(O)R', -OH, =O, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R'), $-N(R')_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 예를 들어, 하나 이상의 기로, 바람직하게는 1 또는 2개의 기(및 할로겐으로부터 선택된 임의의 추가 치환기)로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'는 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알켄일), $-O-(C_2-C_8$ 알킨일), -아릴 기는 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일, -할로겐, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알켄일), $-O-(C_2-C_8$ 알킨일), -아릴, -C(O)R", -OC(O)R", -C(O)OR", $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR", $-C(O)N(R")_2$, -NHC(O)R", -SR", $-SO_3R"$, $-S(O)_2R"$, -S(O)R", -OH, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(R"), $-N(R")_2$ 및 -CN을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 하나 이상의 치환기로 추가로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R"는 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알켄일, $-C_2-C_8$ 알킨일 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0361] 단환식 카보사이클릭 치환기의 예는 -사이클로프로필, -사이클로뷰틸, -사이클로펜틸, -1-사이클로펜트-1-에닐, -1-사이클로펜트-2-에닐, -1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, -1-사이클로헥스-1-에닐, -1-사이클로헥스-2-에닐, -1-사이클로헥스-3-에닐, -사이클로헵틸, -사이클로옥틸. -1,3-사이클로헥사다이에닐, -1,4-사이클로헥사다이에닐, -1,3-사이클로헵타다이에닐, -1,3,5-사이클로헵타트라이에닐 및 -사이클로옥타다이에닐을 포함한다.

[0362] "카보사이클로"는, 단독으로 사용되든 또는 다른 기의 일부로서 사용되든, 2가인 위에서 정의되는 선택적으로 치환되는 카보사이클기를 지칭한다(즉, 모 카보사이클릭 고리계의 동일 또는 2개의 상이한 탄소 원자에서 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유래됨).

[0363] 문맥상 달리 표시되지 않는 한, 하이픈(-)은 펜던트 분자에 대한 부착 지점을 지정한다. 따라서, 용어 "-(C_1-C_8 알킬렌) 아릴" 또는 "-C_1-C_8 알킬렌(아릴)"은 본 명세서에서 정의되는 C_1-C_8 알킬렌 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬렌 라디칼은 알킬렌 라디칼의 임의의 탄소 원자에서 펜던트 분자에 부착되고, 알킬렌 라디칼의 탄소 원자에 결합되는 수소 원자 중 하나는 본 명세서에 정의되는 바와 같은 아릴 라디칼로 대체된다.

[0364] 특정 기가 "치환"되는 경우, 상기 기는 치환기 목록에서 독립적으로 선택되는, 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 5개의 치환기, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기, 가장 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 가질 수 있다. 그러나, 기는 할로겐으로부터 선택되는 임의의 수의 치환기를 일반적으로 가질 수 있다. 치환되는 기는 그렇게 표시된다. 분자의 특정 위치에서 임의의 치환기 또는 변수의 정의는 해당 분자의 다른 곳에서의 정의와 독립적인 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하고, 당업계의 공지된 기술뿐만 아니라 본 명세서에 설명되는 방법에 의해 쉽게 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다.

[0365] 본 명세서에서 사용되는 보호기는 다작용성 화합물의 하나의 반응성 부위를 일시적으로 또는 영구적으로, 선택적으로 차단하는 기를 지칭한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 하이드록시-보호기는 약학적으로 허용 가능하며, 화합물이 활성이 되기 위해 대상에 투여 후 모 화합물로부터 절단될 필요가 있거나 필요하지 않을 수 있다. 절단은 신체 내의 정상적인 대사 과정을 통해 이루어진다. 하이드록시 보호기는 당업계에 잘 알려져 있다. 모든 목적을 위해, 그 전체가 참조로 여기에 통합되는 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene and P. G. M. Wuts (John Wiley & sons, 3rd Edition)] 참조. 이는 예를 들어, 에터(예컨대, 이달킬실릴 에터, 트라이알킬실리에터, 디알킬알콕시실릴에터를 포함하는 실릴 에터 및 알킬 에터), 에스터, 카보네이트, 카바메이트, 설포네이트, 및 포스페이트 보호기를 포함한다. 하이드록시 보호기의 예는 메틸 에터; 메톡시메틸 에터, 메틸티오메틸 에터, (페닐다이메틸실릴)메톡시메틸 에터, 벤질옥시메틸 에터, p-메톡시벤질옥시메틸 에터, p-나이트로벤질옥시메틸 에터, o-나이트로벤질옥시메틸 에터, (4-메톡시페녹시)메틸 에터, 구아이아콜메

틸 에터, t-부톡시메틸 에터, 4-펜테닐옥시메틸 에터, 실록시메틸 에터, 2-메톡시에톡시메틸 에터, 2,2,2-트라이클로로에톡시메틸 에터, 비스(2-클로로에톡시)메틸 에터, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸 에터, 멘톡시메틸 에터, 테트라하이드로피라닐 에터, 1-메톡시사이클로헥실 에터, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 에터, 4 메톡시테트라하이드로티오피라닐 에터 S,S-다이옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 에터, 1-(2-플루오로프닐)-4-메톡시피페리딘-4-일 에터, 1,4-다이옥산-2-일 에터, 테트라하이드로푸라닐 에터, 테트라하이드로티오푸라닐 에터; 1-에톡시에틸 에터, 1-(2-클로로에톡시)에틸 에터, 1-[2-(트라이메틸실릴)에톡시]에틸 에터, 1-메틸-1-메톡시에틸 에터, 1-메틸-1-벤질옥시에틸 에터, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸 에터, 1-메틸-1페녹시에틸 에터, 2-트라이메틸실릴 에터, t-뷰틸 에터, 알릴 에터, 프로파길 에터, p-클로로페닐 에터, p-메톡시페닐 에터, 벤질 에터, p-메톡시벤질 에터 3,4-다이메톡시벤질 에터, 트라이메틸실릴 에터, 트라이에틸실릴 에터, 트라이프로필실릴에터, 다이메틸이소프로필실릴 에터, 디에틸이소프로필실릴 에터, 다이메틸헥실실릴 에터, t-뷰틸다이메틸실릴 에터, 디페닐메틸실릴 에터와 같은, 치환된 에틸 에터, 벤조일포르메이트 에스터, 아세테이트 에스터, 클로로아세테이트 에스터, 디클로로아세테이트 에스터, 트라이클로로아세테이트 에스터, 트라이플루오로아세테이트 에스터, 메톡시아아세테이트 에스터, 트라이프닐메톡시아아세테이트 에스터, 페닐아세테이트 에스터, 벤조에이트 에스터, 알킬 메틸 카보네이트, 알킬 9-플루오레닐메틸 카보네이트, 알킬 에틸 카보네이트, 알킬 2,2,2-트라이클로로에틸 카보네이트, 1,1,-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에틸 카보네이트, 알킬설포네이트, 메탄설포네이트, 벤질설포네이트, 토실레이트, 메틸렌 아세탈, 에틸리덴 아세탈 및 t-뷰틸메틸리덴 케탈을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 바람직한 보호기는 $-R^a$, $-Si(R^a)(R^a)(R^a)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH(R^a)$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OH$, $P(O)(OH)_2$, 및 $-P(O)(OH)OR^a$의 화학식으로 표시되며, 여기서 R^a는 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알켄일, C_2-C_{20} 알킨일, $-C_1$-C_{20} 알킬렌(카보사이클), $-C_2$-C_{20} 알켄일렌(카보사이클), $-C_2$-C_{20} 알킨일렌(카보사이클), $-C_6$-C_{10} 아릴, $-C_1$-C_{20} 알킬렌(아릴), $-C_2$-C_{20} 알켄일렌(아릴), $-C_2$-C_{20} 알킨일렌(아릴), $-C_1$-C_{20} 알킬렌(헤테로사이클), $-C_2$-C_{20} 알켄일렌(헤테로사이클) 또는 $-C_2$-C_{20} 알킨일렌(헤테로사이클)이며, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알킬렌, 알켄일렌, 알킨일렌, 아릴, 카보사이클 및 헤테로사이클 라디칼은, 단독이든 다른 기의 일부이든, 선택적으로 대체된다.

[0366] 용어 "화학요법제"는 종양 성장을 억제하는데 효과적인 모든 화학적 화합물을 지칭한다. 화학요법제의 비제한적인 예는 알킬화제; 예를 들어, 질소 머스타드, 에틸렌이민 화합물 및 알킬 설포네이트; 항대사물질, 예를 들어, 엽산, 퓨린, 또는 피리미딘 길항제; 유사 분열 저해제, 예를 들어, 빈카 알칼로이드, 아우리스타틴, 및 포도필로톡신 유도체와 같은 항-튜불린 제; 세포독성 항생제; DNA 발현 또는 복제를 손상시키거나 방해하는 화합물, 예를 들어, DNA 마이너 그루브 바인더; 및 성장 인자 수용체 길항제를 포함한다. 또한, 화학요법제는 세포독성제(본 명세서에 정의된 바와 같은), 항체, 생물학적 분자, 및 소분자를 포함한다.

[0367] 용어 "화합물"은 화학적 화합물 자체 뿐만 아니라 명시적으로 언급되었든지 간에, 문맥에서 다음이 제외되어야 함을 명확히 하지 않는 한: 다형성 형태를 포함하는, 화합물의 무정형 및 결정형 형태, 여기서 이러한 형태는 혼합물의 일부이거나 분리된 형태일 수 있으며; 전형적으로 본 명세서에 제공되는 구조에 나타난 형태인 화합물의 유리 산 및 유리 염기 형태; 화합물의 이성질체, 이는 광학 이성질체 및 호변 이성질체를 의미하며, 여기서 광학 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체, 키랄 이성질체, 및 비-키랄 이성질체를 포함하고, 광학 이성질체는 분리된 광학 이성질체 뿐만 아니라 라세미(racemic) 및 비-라세미 혼합물을 포함하는 광학 이성질체의 혼합물을 포함하며; 여기서 이성질체는 분리된 형태 또는 하나 이상의 다른 이성질체와의 혼합물일 수 있고; 중수소 및 삼수소 함유 화합물을 포함하고, 치료 및 진단에 효과적인 방사성 동위원소를 포함하는 방사성 동위원소를 함유하는 화합물을 포함하는 화합물의 동위원소(isotope); 이량체, 삼량체 등의 형태를 포함하는 화합물의 다량체 형태; 유기 반대이온 및 무기 반대이온을 갖는 염을 포함하고, 양쪽성 이온 형태를 포함하는, 산 부가염 및 염기 부가 염을 포함하는 화합물의 염, 바람직하게는 약제학적으로 허용 가능한 염, 여기서 화합물이 둘 이상의 반대이온과 관련되는 경우, 둘 이상의 반대이온은 동일하거나 상이할 수 있으며; 반용매화물, 단일용매화물, 이용매화물 등을 포함하고, 유기 용매화물 및 무기 용매화물을 포함하는, 화합물의 용매화물을 지칭하고 포함하며, 상기 무기 용매화물은 수화물을 포함하며; 여기서 화합물이 둘 이상의 용매 분자와 관련되는 경우, 둘 이상의 용매 분자는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 하나 또는 예컨대, 염 및/또는 용매화물과 같은 위의 형태에 대한 명시적 언급을 포함할 것이며; 그러나 이러한 언급은 단지 강조를 위한 것이며, 위의 식별된 바와 같은 다른 형태를 배제하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0368] 본 명세서에 사용되는 용어 "보존적 치환(conservative substitution)"은 당업자에게 공지되어 있고, 생성된 분자의 생물학적 활성을 변경하지 않고 일반적으로 이루어질 수 있는 아미노산의 치환을 지칭한다. 당업자는, 일

반적으로, 폴리펩타이드의 비-필수 영역에서 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경하지 않는다는 것을 인식한다(예컨대, Watson, et al., MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224(4th Edition 1987) 참조). 이러한 예시적인 치환은 바람직하게는 표 2 및 표 3에 기재된 것에 따라 이루어진다. 예를 들어, 이러한 변화는 아이소류신(I), 발린(V) 및 류신(L)의 소수성 아미노산 중 임의의 다른 것을 아이소류신(I), 발린(V) 및 류신(L) 중 임의의 것으로; 글루탐산(E)을 아스파트 산(D)으로, 또는 그 반대로; 아스파라긴(N)을 글루타민(Q)으로, 또는 그 반대로; 및 트레오닌(T)을 세린(S)으로, 또는 그 반대로 치환하는 것을 포함한다. 다른 치환도 특정 아미노산의 환경 및 단백질의 3-차원 구조에서의 역할에 따라 보존적인 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 글리신(G)과 알라닌(A)은 알라닌(A)과 발린(V)과 마찬가지로 종종 호환 가능하다. 상대적으로 소수성인 메티오닌(M)은 종종 류신 및 아이소류신, 때로는 발린과 호환될 수 있다. 라이신(K)과 아르기닌(R)은 아미노산 잔기의 중요한 특징이 전하이고 상기 2개의 아미노산 잔기의 pK의 차이가 크지 않은, 위치에서 종종 호환 가능하다. 또 다른 변화는 특정 환경에서 "보존적"으로 간주될 수 있다(예컨대, 본 명세서의 표 3; 페이지 13-15 "Biochemistry" 2nd ED. Lubert Stryer ed (Stanford University); Henikoff et al., PNAS 1992 Vol 89 10915-10919; Lei et al., J Biol Chem 1995 May 19; 270(20):11882-11886 참조). 다른 치환도 허용되며 경험적으로 또는 공지의 보존적 치환에 따라 결정될 수 있다.

표 2

아미노산 약어

한글자	세글자	전체 명칭
F	Phe	페닐알라닌
L	Leu	류신
S	Ser	세린
Y	Tyr	타이로신
C	Cys	시스테인
W	Trp	트립토판
P	Pro	프롤린
H	His	히스티딘
Q	Gln	글루타민
R	Arg	아르기닌
I	Ile	아이소류신
M	Met	메티오닌
T	Thr	트레오닌
N	Asn	아스파라긴
K	Lys	라이신
V	Val	발린
A	Ala	알라닌
D	Asp	아스파르트산
E	Glu	글루탐산
G	Gly	글리신

[0369]

표 3

아미노산 치환 또는 유사성 매트릭스

GCG 소프트웨어 9.0 BLOSUM62 아미노산 치환 매트릭스(블록 치환 매트릭스)에서 채택함. 값이 높을수록, 관련된 천연 단백질에서 치환이 발견될 가능성이 높아짐.

A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	.
4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A
	9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C
		6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D
			5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E
				6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F
					6	-2	-4	-2	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-3	-2	-3	G
						8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H
							4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I
								5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K
									4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L
										5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M
											6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N
												7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P
													5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q
														5	-1	-1	-3	-3	-2	R
															4	1	-2	-3	-2	S
																5	0	-2	-2	T
																	4	-3	-1	V
																		11	2	W
																			7	Y

[0370]

[0371] 용어 "상동성" 또는 "상동성의"는 2개의 폴리뉴클레오타이드 사이 또는 2개의 폴리펩타이드 사이의 서열 유사성을 의미하는 것으로 의도된다. 유사성은 비교 목적으로 정렬될 수 있는 각 서열의 위치를 비교함으로써 결정될 수 있다. 2개의 폴리펩타이드 서열의 주어진 위치가 동일하지 않은 경우, 그 위치의 유사성 또는 보존성은 예를 들어, 표 3에 따라 위치의 아미노산의 유사성을 평가함으로써 결정될 수 있다. 서열 간의 유사성 정도는 서열이 공유하는 일치 또는 상동성 위치의 수의 함수이다. 이들의 서열 유사성을 결정하기 위한 두 서열의 정렬은 예를 들어, Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, MD (1999)에 기술된 것과 같은 공지의 소프트웨어 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 기본 파라미터가 정렬에 사용되며, 그 예는 아래에 설명된다. 사용될 수 있는 당업계에 잘 알려진 하나의 정렬 프로그램은 디폴트 파라미터로 설정된 BLAST이다. 특히, 프로그램은 다음 디폴트 파라미터를 사용하는 BLASTN 및 BLASTP이다: 유전자 암호 = 표준; 필터 = 없음; 가닥 = 둘 다; 컷오프 = 60; 예상치 = 10; 매트릭스 = BLOSUM62; 설명 = 50개의 설명; 분류 = 높은 점수; 데이터베이스 = 흔치 않음, GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank CDS 번역 + SwissProtein + SPupdate + PIR. 상기 프로그램의 세부사항은 국립 생명 공학 정보 센터에서 확인될 수 있다.

[0372] 주어진 아미노산 서열 또는 핵산 서열에 대한 용어 "상동체(homolog)"는 주어진 아미노산 서열 또는 핵산 서열과 실질적으로 동일성 또는 상동성을 갖는 "상동체"의 상응하는 서열을 나타내는 것으로 의도된다.

[0373] 2개의 서열(예컨대, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 사이의 동일성 백분율의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 두 서열의 비교에 사용되는 수학적 알고리즘의 바람직한, 비-제한적인 예는 문헌[Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877]에서와 같이 변형되는 문헌[Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 문헌

[Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 통합된다. BLAST 뉴클레오타이드 검색은 예를 들어 점수=100, 단어 길이=12와 같은, NBLAST 뉴클레이타이드 프로그램 파라미터 세트로 수행되어, 본 명세서에 기술된 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 얻을 수 있다. BLAST 단백질 검색은 예를 들어 점수 50, 단어 길이=3과 같은, XBLAST 프로그램 파라미터 세트로 수행되어, 본 명세서에 기재된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 얻을 수 있다. 비교 목적을 위한 갭핑된 정렬을 얻기 위해, 문헌[Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402]에 기재되어 있는 바와 같은 Gapped BLAST가 사용될 수 있다. 대안적으로, PSI BLAST가 분자 사이의 먼 관계를 감지하는 반복 검색(Id.)을 수행하기 위해 사용될 수 있다. BLAST, Gapped BLAST 및 PSI Blast 프로그램을 사용할 때, 각 프로그램의 디폴트 파라미터(예컨대, XBLAST 및 NBLAST)가 사용될 수 있다. (예컨대, 월드와이드웹, ncbi.nlm.nih.gov 상의 미국 국립생물정보센터(NCBI) 참조) 서열 비교에 사용되는 수학적 알고리즘의 다른 비-제한적인 예는 문헌[Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11 17]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 사용하는 경우, PAM120 가중치 잔기 표, 12의 갭 길이 페널티, 및 4의 갭 페널티가 사용될 수 있다.

[0374] 2개 서열 사이의 동일성 백분율은 갭을 허용하거나 허용하지 않고 상기 기재된 것과 유사한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 동일성 백분율을 계산할 때, 일반적으로 정확히 일치하는 것만 계산된다.

[0375] 용어 "세포독성제"는 세포의 발현 활성, 세포의 기능을 억제 또는 방지하거나 및/또는 세포의 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 상기 용어는 방사성 동위원소, 화학요법제, 및 파편 및/또는 변이체를 포함하는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소 또는 소분자 독소와 같은 독소를 포함하는 것으로 의도된다. 세포독성제의 예는 아우리스타틴(예컨대, 아우리스타틴 E, 아우리스타틴 F, MMAE 및 MMAF), 아우로마이신, 메이탄시노이드, 리신, 리신 A-사슬, 콤브레스타틴, 듀오카르마이신, 돌라스타틴, 독소루비신, 다우노루비신, 탁솔, 시스플라틴, cc1065, 에티듐 브로마이드, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 디하이드록시 안트라신 디온, 악티노마이신, 디프테리아 톡신, 슈도모나스 엑소톡신(PE) A, PE 40, 아브린, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 젤로닌, 미토겔린, 레트스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 큐리신, 크로틴, 칼리케아미신, 사파오나리아 오피시날리스 저해제, 및 글루코코르티코이드, 및 기타 화학요법제, 뿐만 아니라, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212} 또는 ^{213}, P^{32}와 같은 방사성 동위원소 및 Lu^{177}을 포함하는 Lu의 방사성 동위원소를 포함하나, 제한되지 않는다. 항체는 전구-약물을 활성 형태로 전환할 수 있는 항-암 전구-약물 활성화 효소에 또한 접합될 수 있다.

[0376] 본 명세서에 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료학 유효량"은 원하는 결과를 초래하기에 충분한 본 명세서에 제공된 결합 분자(예컨대, 항체) 또는 약제학적 조성물의 양을 지칭한다.

[0377] 용어 "대상" 및 "환자"는 호환적으로 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특정 실시형태에서, 대상은 비-영장류(예컨대, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 등) 또는 영장류(예컨대, 원숭이 및 인간)와 같은, 포유류가다. 특정 실시형태에서, 대상은 인간이다. 하나의 실시형태에서, 대상은 병태 또는 장애를 갖는 것으로 진단된 포유류, 예컨대, 인간이다. 다른 실시형태에서, 대상은 병태 또는 장애가 발병할 위험이 있는 포유류, 예컨대, 인간이다.

[0378] "투여하다", 또는 "투여"는 점막, 피내, 정맥내, 근육내 전달, 및/또는 본 명세서에서 기술하거나 당업계에 공지된 임의의 기타 물리적 전달 방법과 같이, 신체 외부에 존재하는 물질을 환자에게 주사하거나 또는 달리 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다.

[0379] 본 명세서에 사용되는, 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법의 투여로 인한 질환 또는 병태의 진행, 중증도, 및/또는 기간의 감소 또는 개선을 지칭한다. 치료는 환자가 여전히 기저 질환에 시달리고 있음에도 불구하고, 환자에게 개선이 관찰되도록 기저 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 감소, 경감, 및/또는 완화가 있었는지 여부를 평가함으로써 결정될 수 있다. 용어 "치료"는 장애를 관리하고 개선하는 것을 모두 포함한다. 용어 "관리하다", "관리하는", 및 "관리"는 장애의 치료를 반드시 결과하지는 않는 요법으로부터 대상이 유도하는 유익한 효과를 지칭한다.

[0380] 용어 "예방하다", "예방하는", 및 "예방"은 장애, 질환, 병태, 또는 관련 증상(들)(예컨대, 암)의 발병(또는 재발) 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0381] 용어 "암" 또는 "암 세포"는 정상 조직 또는 조직 세포와 구별되는 특징을 갖는 신생물에서 발견되는 조직 또는 세포를 나타내기 위해 본 명세서에서 사용된다. 이러한 특성은 다음을 포함하지만 이제 제한되지 않는다: 역형

성 정도, 모양의 불규칙성, 세포 윤곽의 불분명, 핵 크기, 핵 또는 세포질의 구조 변화, 기타 표현형 변화, 암성 또는 전(pre)-암성 상태를 나타내는 세포 단백질의 존재, 증가된 유사 분열의 수 및 전이 능력. "암"과 관련된 단어는 암종, 육종, 종양, 상피종, 백혈병, 림프종, 폴립 및 경막, 형질전환, 신생물 등을 포함한다.

[0382] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "국소로 진행된" 암은 암이 시작된 곳에서부터 근처의 조직 또는 림프절로 확산된 암을 지칭한다.

[0383] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "전이성" 암은 암이 시작된 곳에서부터 신체의 상이한 부분으로 확산된 암을 지칭한다.

[0384] 용어 "약" 및 "대략"은 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 9% 이내, 8% 이내, 7% 이내, 6% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내 또는 주어진 값 또는 범위 미만을 의미한다.

[0385] 본 개시 및 청구항에 사용된 바와 같이, 단수 형태의 표현은 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수 형태를 포함한다.

[0386] 실시형태가 용어 "포함하는"과 함께 본 명세서에 기술될 때마다, "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는"과 관련하여 설명된 다른 유사한 실시형태가 또한 제공된다는 것이 이해된다. 실시형태가 "본질적으로 이루어지는"이라는 문구와 함께 본 명세서에서 설명될 때마다, "이루어지는"의 용어로 설명과 관련하여 설명된 유사한 실시예가 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0387] 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 문구에서 사용된 용어 "및/또는"은 A 및 B; A 또는 B; A(단독); 및 B(단독)를 모두 포함하도록 의도된다. 유사하게, "A, B, 및/또는 C"와 같은 문구에서 사용되는 "및/또는"이라는 용어는 다음 실시형태 각각을 포함하도록 의도된다: A, B 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0388] 용어 "변이체"는 구체적으로 기술된 단백질의 상응하는 위치(들)에 하나 이상의 상이한 아미노산 잔기를 갖는 단백질(예를 들어, 도 1에 도시된 191P4D12 단백질)과 같은, 기술된 타입 또는 표준으로부터 변이를 나타내는 분자를 지칭한다. 유사체는 변이체 단백질의 예이다. 스플라이스 아이소폼 및 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP)은 변이체의 추가 예이다.

[0389] 본 발명의 "191P4D12 단백질" 및/또는 "191P4D12 관련 단백질"은 본 명세서에서 구체적으로 식별된 것들(도 1 참조) 뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 방법 또는 당업계에서 용이하게 이용가능한 방법에 따라 과도한 실험 없이 분리/생성 및 특성화될 수 있는 대립형질 변이체, 보존적 치환 변이체, 유사체 및 상동체를 포함한다. 상이한 191P4D12 단백질의 일부 또는 이의 단편을 조합하는 융합 단백질, 뿐만 아니라 191P4D12 단백질 및 이종성 폴리펩타이드의 융합 단백질도 포함된다. 이러한 191P4D12 단백질은 191P4D12 관련 단백질, 본 발명의 단백질, 또는 191P4D12라고 총칭된다. "191P4D12 관련 단백질"이라는 용어는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 25개 초과의 아미노산; 또는, 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 330, 335, 339개 이상의 아미노산의 폴리펩타이드 단편 또는 191P4D12 단백질 서열을 지칭한다.

[0390] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ADC 마커 유전자"는 각각 본 명세서에 정의된 바와 같은 ADC 세트 I 마커 유전자와 ADC 세트 II 마커 유전자 둘 다를 지칭한다.

[0391] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ADC 세트 I 마커 유전자"는 다음의 유전자 그룹의 임의의 세트 또는 서브세트를 지칭한다: 임의의 조합 또는 순열로 각각 본 명세서에 정의된 바와 같은 MHC 서명 유전자, TLR 패밀리 유전자, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 면역관문 수용체 유전자, 수용체 타이로신 키나제 유전자, IFN 수용체 패밀리 유전자, TNF 패밀리 수용체 유전자, 저해 면역수용체 유전자, 및/또는 대사 효소 유전자.

[0392] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "주조직적합복합체(MHC) 서명 유전자"("MHC 서명 유전자")는 다음의 두 속성을 갖는 유전자를 의미하는 것으로 의도된다: **(1)** 이의 발현 수준은 세포 표면에서 MHC 단백질 수준과 양의 또는 음의 상관관계가 있음, 그리고 **(2)** (a) 이의 발현 산물은 MHC 성분이거나 또는 (b) 이런 발현 산물 또는 이의 발현 산물은 MHC의 임의의 성분의 발현 수준을 조절함. MHC 서명 유전자는 본 명세서에 기재된 바와 같은 "MHC 클래스 유전자" 및 "MHC 조절자 유전자"를 포함한다.

[0393] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MHC 클래스 유전자"는 발현 산물이 MHC의 성분인 유전자를 의미하는 것으로 의도된다. MHC 클래스 유전자는 "MHC 클래스 I 유전자"(이의 발현 산물은 MHC 클래스 I의 성분임) 및 "MHC

클래스 II 유전자"(이의 발현 산물은 MHC 클래스 II의 성분임)를 포함한다. MHC 클래스 유전자는 또한 "MHC 클래스 III 유전자"를 포함하고, 이의 발현 산물은 MHC 클래스 III의 구성원이다. MHC 클래스 I, MHC 클래스 II 및 MHC 클래스는 III은 집중적으로 연구되었고, 각각의 성분은 잘 알려져 있다. MHC 클래스 유전자의 예는 문헌 [Wieczorek M *et al.*, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L *et al.*, *Genes Immun.* 11(2): 99-112 (2010 March); Neefjes J *et al.*, *Nature Reviews Immunology* 11:823-836 (2011); Rock K *et al.*, *Trends Immunol*. 2016 Nov; 37(11): 724-737; Carlini F *et al.*, *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163570; Takashi Shiina et al., *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 15-39; Doxiadis G *et al.*, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843-3853 (2012); Gruen, JR, *et al., Frontiers in Bioscience*. 6 (3): D960-172; 및 C Yung Yu *et al., Immunol Today*. 2000 Jul;21(7):320-8]에 기재되어 있는 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II 및 MHC 클래스 III 유전자를 포함하며, 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0394] "MHC 클래스 I"은 항원 제시를 위한 아미노산 서열에 결합하는 펩타이드-결합(또는 펩타이드-제시) 서브유닛 및 항원-가공 또는 펩타이드 제시에 도움을 주는 분자(예컨대, 항원 가공(TAP) 및 타파신과 연관된 수송체)를 포함하는, 항원- 또는 펩타이드-제시 단백질 복합체이다. MHC 클래스 I의 펩타이드-결합 서브유닛은 2개의 쇄, 즉, 단일 중 α-쇄(HC 또는 α-쇄) 및 펩타이드-결합 단위를 지지하는 막-근위 면역글로불린(Ig) 도메인(β 쇄, β2 마이크로글로불린(β2m 또는 B2M)으로도 알려짐)을 포함한다. MHC 클래스 I α-쇄는 막에서 MHC 클래스 I의 α-쇄를 고정하는 막관통 도메인(막관통 나선)을 갖는다. 인간에서, MHC 클래스 I의 α-쇄는 인간 백혈구 항원(HLA)의 구성원으로서 알려져 있고, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G 및 HLA-H를 포함하는 HLA 유전자 좌위에 의해 암호화된다. 인간에서의 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G 및 HLA-H 유전자 좌위뿐만 아니라 다른 종에서의 상대 MHC 클래스 I α-쇄는 고도로 다형성이다. 용어 "MHC 클래스 I 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, MHC 클래스 I의 위에서 기재한 성분에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 용어 "MHC 클래스 I 유전자"는 또한 "전장", 비가공 유전자뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 MHC 클래스 I 유전자의 임의의 형태를 포함한다. MHC 클래스 I 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노(cyno))), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 일부 구체적 예에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H, 수송체 2, ATP 결합 카세트 슈퍼패밀리 B 구성원(TAP2) 및/또는 타파신을 포함한다. MHC 클래스 I 유전자의 다른 예는 문헌 [Wieczorek M *et al.*, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L *et al.*, *Genes Immun.* 11(2): 99-112 (2010 March); Neefjes J *et al.*, *Nature Reviews Immunology* 11:823-836 (2011); Rock K *et al.*, *Trends Immunol*. 2016 Nov; 37(11): 724-737; Carlini F *et al.*, *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163570; 및 Takashi Shiina et al., *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 15-39; Doxiadis G *et al.*, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843-3853 (2012)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며; 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0395] "MHC 클래스 II"는 항원 제시를 위해 아미노산 서열에 결합하는 펩타이드-결합(또는 펩타이드-제시) 서브유닛(예를 들어, HLA-DQ, HLA-DR 및 HLA-DP) 및 MHC 클래스 II의 펩타이드-결합 단백질(예를 들어, HLA-DM, Ii 및 HLA-DO) 상에 로딩되는 단백질 보조 항원을 포함하는, 항원- 또는 펩타이드-제시 단백질 복합체이다. MHC 클래스 II의 펩타이드-결합 서브유닛은 2개의 쇄, 즉, α-쇄 및 β-쇄를 포함하며, 각각은 펩타이드-결합 단위를 지지하는 막-근위 면역글로불린(Ig) 도메인을 갖는다. 인간에서, MHC 클래스 II는 인간 백혈구 항원의 구성원으로서 알려져 있다. 인간 MHC 클래스 II 유전자 좌위(예를 들어, HLA-DQ, HLA-DR 및 HLA-DP)뿐만 아니라 다른 종에서의 상대 MHC 클래스 II 유전자는 고도로 다형성이다. 용어 "MHC 클래스 II 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, MHC 클래스 II의 위에서 기재한 성분에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 용어 "MHC 클래스 II 유전자"는 또한 "전장", 비가공 유전자뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 MHC 클래스 II 유전자의 임의의 형태를 포함한다. MHC 클래스 II 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 일부 구체적 예에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRA, HLA-DRB, HLA-DRB, HLA-DQA1, HLA-DQB, HLA-DPA, HLA-DPB, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DOA 및/또는 HLA-DOB를 포함한다. 특정 MHC 클래스 II 유전자는 이의 유전자 위치에 의해 추가로 분류

될 수 있다. 예를 들어, HLA-DRB는 HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4 및 HLA-DRB5를 포함하고; HLA-DQA는 HLA-DQA1 및 HLA-DQA2를 포함하고; HLA-DQB는 HLA-DQB1 및 HLA-DQB2를 포함하며; HLA-DPA는 HLA-DPA1을 포함하고; HLA-DPB는 HLA-DPB1을 포함한다. MHC 클래스 II 유전자의 다른 예는 문헌[Wieczorek M *et al.*, *Front Immunol.* 2017; 8: 292; Handunnetthi L *et al.*, *Genes Immun.* 11(2): 99-112 (2010 March); Neefjes J *et al.*, *Nature Reviews Immunology* 11:823-836 (2011); Rock K *et al.*, *Trends Immunol.* 2016 Nov; 37(11): 724-737; Carlini F *et al.*, *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163570; 및 Takashi Shiina et al., *Journal of Human Genetics* (2009) 54, 15-39; Doxiadis G *et al.*, *Mol. Biol. Evol.* 29(12):3843-3853 (2012)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며; 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0396] "MHC 클래스 III 유전자"는 인간 염색체 6 상의 MHC 클래스 I과 MHC 클래스 II 유전자 사이에서 발견되는 유전자의 클러스터를 지칭한다(염색체 6 상의 영역은 MHC 클래스 III 영역으로 지칭됨). 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MHC 클래스 III 유전자"는 또한 MHC 클래스 III 영역의 텔로미어 단부에 위치되고 전반적 및 특이적 염증 반응 둘 다에 관련되는 것으로 나타나는 유전자를 포함하며, 이들 유전자는 또한 일부 문헌에서 MHC 클래스 VI 또는 염증 영역의 유전자로도 알려져 있다. 용어 "MHC 클래스 III 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, MHC 클래스 III에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 용어 "MHC 클래스 III 유전자"는 또한 "전장", 비가공 유전자뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 MHC 클래스 III 유전자의 임의의 형태를 포함한다. MHC 클래스 III 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. MHC 클래스 III 유전자의 예는 보체 성분 C2, C4 및 인자 B를 포함한다. MHC 클래스 III 유전자의 추가적인 구체적 예는 Lst1, Ltb, Aif1 및/또는 TNF를 포함한다. MHC 클래스 III 유전자의 다른 예는 문헌[Gruen, JR, *et al., Frontiers in Bioscience*. 6 (3): D960-172; 및 C Yung Yu *et al., Immunol Today*. 2000 Jul;21(7):320-8]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며, 이들 둘 다 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0397] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MHC 조절자 유전자"는 다음의 2가지 속성을 갖는 유전자를 의미하는 것으로 의도된다: **(1)** 이의 발현 수준은 MHC 클래스 유전자의 발현 수준과 양의 또는 음의 상관관계가 있음, 및 **(2)** 이런 발현 산물 또는 이의 발현 산물은 MHC 클래스 유전자의 발현 수준을 조절함. MHC 조절자 유전자는 어떤 역할을 하는 유전자를 포함하거나, 이의 발현 산물은 MHC 클래스 유전자의 발현 수준을 제어하는 신호전달 경로에서 어떤 역할을 함. MHC 조절자 유전자에 의해 생성된 MHC 조절자는 MHC 클래스 유전자의 발현, MHC의 단백질 서브유닛의 폴딩 또는 MHC의 수송을 증가시키거나, 활성화시키거나, 가속화할 수 있다. MHC 조절자 유전자의 예는 MHC 클래스 유전자의 발현을 조절하는 전사 인자에 대한 유전자; MHC 클래스 유전자를 조절하는 전사 인자의 위치, 안정성 또는 활성화를 조절하는 분자에 대한 유전자; 활성화가 증가된 MHC 수준을 초래하는 신호전달 캐스케이드의 분자를 위한 유전자; 및/또는 MHC 클래스 유전자의 시스- 또는 트랜스-조절 요소를 포함한다. 용어 "MHC 조절자 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 MHC 조절자 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 용어 "MHC 조절자 유전자"는 또한 "전장", 비가공 유전자뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 MHC 조절자 유전자의 임의의 형태를 포함한다. MHC 조절자 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. MHC 조절자 유전자의 구체적 예는 인터페론 조절 인자 7(IRF7) 유전자, 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄-인핸서(NF-κB) 패밀리 유전자, 전사 신호 전달자 및 활성체(STAT) 패밀리 유전자 및/또는 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1)을 포함한다. MHC 조절자 유전자의 다른 예는 IRF7 유전자, 핵 인자 카파 B 서브유닛 2(NFKB2), RELA, STAT2 및/또는 IDO1을 포함한다.

[0398] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "NF-κB 패밀리 유전자"는 포유류에 대해 다음의 표 4에 나타내는 바와 같은 NF-κB 전사 인자에 대한 유전자, 및 NF-κB 전사 인자에 대한 모든 천연 유전자 변이체, 예컨대, 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체, (예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 비포유류 종에서의 대응하는 오솔로그 및 파라로그를 의미하는 것으로 의도된다. NF-κB 패밀리 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영

장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. NF-κB 패밀리 유전자의 예는 또한 표 4에 열거된 것 및 문헌[Cesidio Giuliani C *et al.*, *Front. Endocrinol.* 9: 471(2018); Zhang Q, *et al.*, *Cell* 168:37-57 (2017); Napetschnig J, *et al.*, *Annu Rev Biophys.* 42:443-68 (2013); Hinz M, *et al.*, *EMBO Rep.* 15:46-61(2013); Hayden TH, *et al.*, *Genes Dev.* 26:203-34(2012)]에 개시된 이러한 유전자를 포함하며; 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

표 4

포유류에서의 NF-κB 패밀리 구성원.

단백질	전구체	유전자
p50 서브유닛	p105	NFkB1 (또는 NFKB1)
p52 서브유닛	p100	NFkB2 (또는 NFKB2)
p65 서브유닛 (RelA)	없음	RELA
c-Rel	없음	REL
RelB	없음	RELB

[0399]

[0400] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "인터페론 조절 인자 유전자" 및 "IRF 유전자"는 발현 산물이 대략 120개의 아미노산의 이들의 N-말단 DNA-결합 도메인(DBD) 내에서 유의미한 상동성을 공유하는 9개의 전사 인자(IRF1-9)의 패밀리를 형성하고, DBD가 인터페론 자극 반응 요소(interferon stimulated response element: ISRE)와 유사한 특정 DNA 서열을 인식하는 나선-루프-나선 모티프를 형성하는, 유전자를 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. IRF 유전자는 IRF 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체, 예컨대, 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체, (예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함한다. IRF 유전자의 예는 인간에서의 IRF1, IRF2, IRF3, IRF4, IRF5, IRF6, IRF7, IRF8 및 IRF9 및 영장류(예를 들어, 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개, 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 다른 포유류에서의 이들의 등가물, 다른 비-포유류 종에서의 대응하는 오솔로그 또는 파라로그, 및 문헌[Caroline A. Jefferies, Frontiers in Immunology 10: Article 325 (2019)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며, 이들은 본 명세서에서 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0401] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "핵 전사 인자 Y 유전자" 및 "NFY 유전자"는 발현 산물이 3가지 상이한 서브유닛, 즉, NFYA, NFYB 및 NFYC를 갖는 핵 전사 인자 Y 복합체를 형성하는 유전자를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 3-서브유닛 NFY 복합체는 이의 표적 유전자의 프로모터에서 CCAAT 박스에 결합한다. NFY 유전자는 MFY 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체, 예컨대, 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체, (예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함한다. NFY 유전자의 예는 인간에서의 NFYA, NFYB 및 NFYC 및 영장류(예를 들어, 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개, 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 다른 포유류에서의 이들의 등가물, 다른 비-포유류 종에서의 대응하는 오솔로그 또는 파라로그, 및 문헌[Luong Linh Ly, *et al.*, *Am J Cancer Res.* 3(4): 339-346 (2013)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며, 이는 본 명세서에서 이의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0402] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT 패밀리 유전자"는 포유류에서 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b 및 STAT6을 포함하는 전사 신호 전달자 및 활성체(STAT) 단백질에 대한 유전자 및 다른 비-포유

류 종에서의 대응하는 오솔로그 또는 파라로그를 의미하는 것으로 의도된다. STAT 패밀리 유전자는 STAT 패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체, 예컨대, 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체, (예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함한다. STAT 패밀리 유전자의 예는 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개, 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류에서의 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b 및 STAT6, 다른 비-포유류 종에서의 대응하는 오솔로그 또는 파라로그, 및 문헌[Levy DE, *et al., Nat Rev Mol Cell Biol*. 3:651- (2002); 및 Mitchell T *et al., Immunology* 114(3): 301-312 (2005 Mar)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하고; 이들 둘 다 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0403] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "GTPase 관련 키나제 유전자"는 의미하는 것으로 의도된다

[0404] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ADC 세트 II 마커 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 유전자를 의미하는 것으로 의도된다: (1) ADC 세트 I 마커 유전자가 아니고, (2) 이의 발현은 면역원성 세포사(ICD)의 증가와 상관관계가 있음. "면역원성 세포사"는 면역적격 숙주가 사세포(dead cell)-연관 항원에 대해 적응 면역 반응을 활성화시키고 세포사를 야기하는 조절된 세포사를 지칭한다. 예를 들어, ICD는 사세포로부터 유래된ㄴ 항원에 특이적인 T 세포-유도 면역 반응을 억제하는 것이 아니라 가능하게 하는 면역학적으로 독특한 유형의 조절된 세포사를 포함한다. ICD의 다른 예는 문헌[Bezu L *et al., Front Immunol*. 6: 187 (2015); Vanmeerbeek I *et al., Oncoimmunology* 9(1):1703449 (2020 Jan 9); Pol J *et al, Oncoimmunology*. 4(4):e1008866 (2015 Mar 2)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며, 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. ADC 세트 II 마커 유전자의 예는 발현 산물이 ICD에서 어떤 역할을 하지만 ADC 세트 I 마커 유전자에서는 어떠한 역할도 하지 않는 유전자를 포함한다. 다른 예시적인 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 유전자 그룹의 임의의 세트 또는 서브세트를 포함한다: 임의의 조합 또는 순열로 각각 본 명세서에 정의된 바와 같은, ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및/또는 GTPase 관련 키나제 유전자. ADC 세트 II 마커 유전자의 추가적인 예는 WO 2019/183438 또는 US20190290775A1에 기재되어 있으며, 이들 둘 다 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0405] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "유전자 발현" 또는 "유전자의 발현"은 생물학적 샘플, 예컨대, 면역 세포, 암 세포, 면역 세포의 집단, 암 세포의 집단, 암 조직, 또는 다른 조직에서 유전자의 발현 수준 및/또는 발현 패턴을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "유전자 발현" 또는 "유전자의 발현"은 본 명세서에서 절대적인 의미, 예를 들어, 유전자 발현 산물의 절대 수(예컨대, 유전자 발현 산물 분자의 수)에서, 또는 상대적 또는 비교적인 의미에서, 예를 들어, 하나 이상의 참조 유전자에 대해 사용될 수 있다. 용어 "유전자 발현" 또는 "유전자의 발현"은 상대적 또는 비교적 유전자 발현을 의미하기 위해 사용되고, 참조 유전자는 상이한 유전자(예를 들어, 하우스키핑 유전자)이거나, 또는 상이한 시점의 또는 상이한 생물학적 샘플로부터의 동일한 유전자(예를 들어, 동일한 유전자의 발현이지만 처리가 없거나 또는 대조군 처리만 있음)일 수 있다. "유전자 발현" 또는 "유전자의 발현"은 발현 산물의 수준, 예컨대, 유전자의 전사된 mRNA 산물 수준 또는 유전자에 의해 암호화된 단백질 산물의 수준에 의해 결정된다.

[0406] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "증가"는, 참조 유전자에 대해 표적 유전자의 발현과 관련하여 사용될 때, 참조 유전자와 비교되는 표적 유전자의 보다 고수준의 발현 산물을 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, ADC의 투여 전에 대상체에서의 MHC 서명 유전자의 발현 수준에 비해 ADC의 투여 후 대상체에서의 MHC 서명 유전자의 발현 증가는 ADC 투여 후 대상체에서의 MHC 서명 유전자의 발현 산물 수준이 ADC의 투여 전 대상체에서의 MHC 서명 유전자의 발현 수준보다 더 높다는 것을 의미한다. 본 명세서에 개시된 유전자 발현 증가의 예는 참조 유전자와 비교할 때, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000% 이상의 증가를 포함한다. 본 명세서에 개시된 유전자 발현 증가의 다른 예는 또한 참조 유전자와 비교할 때 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30배 이상의 증가를 포함한다.

[0407] "ER 스트레스 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 소포체(ER)에서 작용하는 스트레스의 결과로서 보다 고수준에서 발현되며, 스트레스는 종

종 ER 내강에서의 언폴딩 또는 미스폴딩 축적으로부터 초래됨. ER 스트레스 유전자의 예는 발현 산물이 다른 세포, 예를 들어, 면역 세포로 신호를 전달하는 유전자, ER 상에서 작용하는 스트레스의 발생, 및 이노시톨-요구 단백질 1(IRE1), PKR-유사 소포체 키나제(PERK) 및 활성화 전사 인자(ATF)-6을 포함하는 발현 산물이 언폴딩 단백질 반응(UPR)에 관련된 유전자를 포함한다. 용어 "ER 스트레스 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 ER 스트레스 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. ER 스트레스 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. ER 스트레스 유전자의 예는 또한 문헌[Malhi H *et al., J Hepatol.* 54(4): 795-809 (2011 April); Daisuke Ariyasu *et al., Int J Mol Sci.* 18(2): 382 (2017 Fe); Jonathan H. Lin *et al., Annu Rev Pathol.* 3: 399-425(2008); Stefania Lenna *et al., Arthritis Rheum.* 65(5): 1357-1366 (2013 May); Dan Lindholm et al., Front. Cell Dev. Biol., 5: 48 (May 2017)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며; 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. ER 스트레스 유전자의 다른 구체적인 예는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK를 포함한다. ER 스트레스 유전자의 추가적인 예는 소포체 스트레스에 대한 유전자 종양학(GO) 반응의 양성 조절에 열거된 유전자(GO:1902237) 및 소포체 스트레스에 대해 GO 반응에 열거된 유전자(GO:0034976)를 포함하며, 이들은 GO ID 또는 GO 명칭이 있는 geneontology.org 또는 amigo.geneontology.org와 같은 다양한 데이터베이스에서 찾을 수 있다. ER 스트레스 유전자의 추가적인 예는 WO 2019/183438에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0408] "ER/미토콘드리아 ATPase 유전자" 또는 약칭 "ER ATPase 유전자" 또는 "미토콘드리아 ATPase 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 ER 또는 미토콘드리아에서 ATPases(예를 들어, ATP 신타제 및/또는 ATP 가수분해효소)임. 용어 "ER/미토콘드리아 ATPase 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 ER/미토콘드리아 ATPase 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. ER/미토콘드리아 ATPase 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. ER/미토콘드리아 ATPase 유전자의 예는 또한 문헌[Maria R. Depaoli *et al., Biological Reviews* 94(2): 610-628 (2019); An I. Jonckheere *et al., Journal of Inherited Metabolic Disease* 35:211-225 (2012); Alain Dautant *et al., Front Physiol.* 9: 329 - (2018)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며; 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. ER/미토콘드리아 ATPase 유전자의 다른 구체적인 예는 ATP2A3, MT-ATP6 및/또는 MT-ATP8을 포함한다.

[0409] "세포사 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 세포예정사("세포자멸사")에서 어떤 역할을 한다. 용어 "세포사 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 세포사 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 세포사 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 세포사 유전자의 예는 또한 문헌[Lorenzo Galluzzi *et al., Cell Death & Differentiation* 25:486-541(2018)]에 개시되어 있는 이러한 유전자("Intrinsic apoptosis" 및 "Extrinsic apoptosis" 부문에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함)를 포함하며, 이들은 본 명세서에서 전문이 참조에 의해 원용된다. 세포사 유전자의 다른 구체적인 예는 Bax, BCL2L1, BCL2L11 및 BOK를 포함한다.

[0410] "T 세포 자극제 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 적응 면역 반응 동안 T 세포를 자극하는 데 어떤 역할을 한다. 용어 "T 세포 자극제 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는,

본 명세서에 기재된 T 세포 자극제 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. T 세포 자극제 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. T 세포 자극제 유전자의 예는 또한 문헌[Ryuma Tokunaga, *et al., Cancer Treat Rev*. 63: 40-47 (2018 Feb); Anu Sharma *et al.*, Chapter 77 - Immunotherapy of Cancer in Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice 2019, 페이지 1033-1048.e1]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며; 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. T 세포 자극제 유전자의 다른 구체적인 예는 MIG(CXCL9) 및/또는 IP10(CXCL10)을 포함한다.

[0411] "대식세포/선천면역 자극제 유전자" 또는 약칭 "대식세포 자극제 유전자" 또는 "선천면역 자극제 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 적응 면역 반응 동안 대식세포 또는 선천면역을 자극하는 데 어떤 역할을 한다. 용어 "대식세포/선천면역 자극제 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 대식세포/선천면역 자극제 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 대식세포/선천면역 자극제 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 대식세포/선천면역 자극제 유전자의 예는 또한 문헌[Vijay Kumar, Chapter of Macrophages: The Potent Immunoregulatory Innate Immune Cells in Macrophage Activation - Biology and Disease Edited by Khalid Hussain Bhat (2019); Nelson C Di Paolo *et al., Nat Immunol*. 17(8): 906-913 (2016 Jul 19); David M. Mosser *et al., Nat Rev Immunol*. 8(12): 958-969 (2008 Dec); Düwell P *et al., Hematol Oncol Clin North Am.* 33(2):215-231(2019 Apr)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며; 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 대식세포/선천면역 자극제 유전자의 다른 구체적인 예는 IL-1α 및/또는 M-CSF(CSF)를 포함한다.

[0412] "화학유인물질 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 보다 고농도의 발현 산물로 향하는 방향으로 면역 세포의 이동을 유도한다. 용어 "화학유인물질 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 화학유인물질 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 화학유인물질 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 화학유인물질 유전자의 예는 또한 문헌[Jonathon W. Homeister et al., Section of "Chemoattractants, Cytokines, and Chemokines" of Chapter 83 - Immunologic Mechanisms of Vasculitis in Seldin and Giebisch's The Kidney (Fifth Edition) Physiology & Pathophysiology 1-2 Pages 2817-2846 (2013); Chao Shi and Eric G. Pamer Nat *Rev Immunol*. 11(11): 762-774(2011 Oct 10)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며; 이들 둘 다 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 화학유인물질 유전자의 다른 구체적인 예는 에오탁신(CCL11), MIP1α, MIP1β 및/또는 MCP1을 포함한다.

[0413] "톨-유사 수용체 패밀리 유전자"는 인간에서 10개의 구성원(TLR1-TLR10), 마우스에서 12개(TLR1-TLR9, TLR11-TLR13)를 비롯한 톨-유사 수용체(TLR)를 암호화하는 유전자, 및 다른 종에서의 오솔로그 및 파라로그를 지칭한다. 용어 "톨-유사 수용체 패밀리 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 TLR 패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. TLR 및 TLR 유전자의 예는 문헌[Takumi Kawasaki and Taro Kawai Front. Immunol. 5:461(25 September 2014)]에 추가로 개시되어 있으며, 이는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다. TLR 패밀리 유전자의 다른 구체적인 예는 TLR7, TLR8 및 TLR9를 포함한다.

[0414] "Rho GTPase 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상

관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 세포 세포골격 조직화, 세포 이동 및 세포 이동의 신호전달에 관련된 작은 GTP-결합 단백질의 패밀리이다. 용어 "Rho GTPase 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 Rho GTPase 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. Rho GTPase 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. Rho GTPase 유전자의 예는 또한 문헌[Raquel B. Haga and Anne J. Ridley, *Small GTPases.* 7(4): 207-221(2016 Oct-Dec); Sandrine Etienne-Manneville and Alan Hall, *Nature* 420:629-635 (2002)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며; 이들 둘 다 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. Rho GTPase 유전자의 다른 구체적인 예는 RhoB, RhoF 및/또는 RhoG를 포함한다.

[0415] "Rho GTPase 조절자 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 Rho GTPase의 활성, 위치, 농도, 입체형태 또는 기능을 조절한다. Rho GTPase 조절자 유전자의 예는 발현 산물이 구아닌 뉴클레오타이드 해리 저해제(GDI), GTPase-활성화 단백질(GAP) 및/또는 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF)인 유전자를 포함한다. 용어 "Rho GTPase 조절자 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 Rho GTPase 조절자 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. Rho GTPase 조절자 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. Rho GTPase 조절자 유전자의 일부 구체적인 예는 문헌[Raquel B. Haga and Anne J. Ridley, *Small GTPases.* 7(4): 207-221(2016 Oct-Dec); Sandrine Etienne-Manneville and Alan Hall, *Nature* 420:629-635 (2002)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하고; 이들 둘 다 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. Rho GTPase 조절자 유전자의 다른 구체적인 예는 DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 및/또는 RASAL1을 포함한다.

[0416] "유사분열 저지 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 유사분열 세포 주기가 정상적인 기(G1, S, G2 및 M) 중 하나 동안에 중단된 공정에서 어떤 역할을 한다. 유사분열 저지 유전자의 예는 유전자 온톨로지(GO) 유사분열 세포주기 저지에 열거된 유전자(GO:0071850)를 포함하고, 이는 GO ID 또는 GO 명칭이 있는 geneontology.org 또는 amigo.geneontology.org와 같은 다양한 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 용어 "유사분열 저지 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 유사분열 저지 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 유사분열 저지 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 유사분열 저지 유전자의 구체적인 예는 문헌[Hirofumi Harashima *et al., Trends in Cell Biology*, 23(7):345-356 (July, 2013); Vermeulen K *et al., Cell Prolif.* 36(3):131-49 (2003 Jun); Schafer KA, *Vet Pathol.* 35(6):461-78 (1998 Nov)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하며, 이들은 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 유사분열 저지 유전자의 다른 구체적인 예는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함한다.

[0417] "RFX 전사 인자 패밀리 유전자"는 발현 산물이 X-박스 전사 인자에 결합하는 조절인자결합의 구성원인 유전자를 지칭한다. 인간에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX2, RFX3, RFX4, RFX5, RFX6, RFX7, RFXAP, RFXANK 및 RFX8을 포함한다. 용어 "RFX 전사 인자 패밀리 유전자"는 인간 RFX1-8에 대응하는 후생동물 게놈의 모든 파라로그 및 오솔로그를 포괄하며, 예를 들어, 예쁜꼬마선충(C. elegans)은 1개, 초파리는 2개, 포유류는 8개, 어류는 9개의 RFX 유전자를 갖는다. 용어 "RFX 전사 인자 패밀리 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 RFX 전사 인자 패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. RFX 전사 인자 패밀리 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은

포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. RFX 전사 인자 패밀리 유전자의 구체적인 예는 문헌[Debora Sugiaman-Trapman *et al., BMC Genomics* 19: Article number 181(2018); Syed Aftab *et al., BMC Evolutionary Biology* 8:Article number: 226 (2008)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하고, 이들 둘 다 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0418] "Siglec 패밀리 유전자"는 발현 산물이 시알산-결합 면역글로불린-유형 렉틴인 면역 조절 수용체 패밀리의 구성원인 유전자를 지칭한다. 인간에서, siglec 패밀리 유전자는 siglec-1, siglec-2, siglec-3, siglec-4, siglec-5, siglec-6, siglec-7, siglec-8, siglec-9, siglec-10, siglec-11, siglec-12, siglec-13, siglec-14, siglec-15 및 siglec-16을 포괄한다. 용어 "siglec 패밀리 유전자"는, 예를 들어, 인간 siglec1 내지 16에 대응하는 후생동물 게놈의 모든 파라로그 및 오솔로그를 포괄한다. 용어 "siglec 패밀리 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 siglec 패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. siglec 패밀리 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. RFX 전사 인자 패밀리 유전자의 구체적인 예는 문헌[Kim F.Bornhϕfft *et al., Developmental & Comparative Immunology*, 86:219-231(September 2018,)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하고, 이는 본 명세서에서 이의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0419] "GO 양성 자가포식 조절자 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 자가포식 속도를 활성화시키거나, 유지하거나 또는 증가시키는 과정에서 어떤 역할을 한다(자가포식은 세포가 이들 자체의 세포질의 일부를 분해하는 과정이다). GO 양성 자가포식 조절자 유전자의 예는 유전자 온톨로지(GO) 양성 자가포식의 조절(GO:0010508)에 열거되어 있으며, 이는 GO ID 또는 GO 명칭이 있는 geneontology.org 또는 amigo.geneontology.org와 같은 다양한 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 용어 "GO 양성 자가포식 조절자 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 GO 양성 자가포식 조절자 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. GO 양성 자가포식 조절자 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. GO 양성 자가포식 조절자 유전자의 구체적인 예는 문헌[Congcong He *et al., Annu Rev Genet*. 43: 67-93 (2009); Chiara Di Malta *et al., Front. Cell Dev. Biol.* 7:114(2019); Jens Füllgrabe et al., *Journal of Cell Science* 129: 3059-3066 (2016); Ying Yang *et al., Cell Death & Differentiation* 27:858-871(2020)]에 개시되어 있는 이러한 유전자를 포함하고, 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. GO 양성 자가포식 조절자 유전자의 다른 구체적인 예는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및/또는 MUL1을 포함한다.

[0420] "GTPase 관련 키나제 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 키나제이고, (3) 이의 발현 산물은 GTPases의 기능과 관련된 기능을 갖는다. GTPase 관련 키나제 유전자의 예는 ROCK1 및/또는 PAK4를 포함한다.

[0421] "인터류킨 수용체 패밀리 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 인터류킨(IL)으로 알려진 사이토카인 그룹에 대한 수용체로서 작용하며, 예를 들어, 이들 발현 산물은 인터류킨에 결합하고 세포 거동에 영향을 미치를 세포내 변화를 촉발하는 세포 표면 단백질이다. 용어 "인터류킨 수용체 패밀리 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 인터류킨 수용체 패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 인터류킨 수용체 패밀리 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 인터류킨 수용체 패밀리 유전자의 구체적인 예는

IL1-40에 대한 수용체를 암호화하는 이러한 유전자를 포함한다. 인터류킨 수용체 패밀리 유전자의 다른 구체적인 예는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및/또는 IL22RA1을 포함한다.

[0422] "면역관문 수용체 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 면역 관문 단백질이고, (3) 이의 발현 산물은 또한 리간드의 수용체이다. 특정 이론에 의해 제한되는 일 없이, 면역관문 단백질은 (1) 저해 또는 공동 저해, 예를 들어, 확인 시 면역 반응을 유지하는 경로(예컨대, T 세포 활성화 또는 기능을 음성 조절함), 또는 (2) 자극 또는 공동 자극, 예를 들어, 병원균에 대해 신체의 면역 반응을 향상시키는 경로(예컨대, T 세포 활성화 또는 기능을 촉진시킴)인 일련의 면역조절 경로에 관련된 단백질이다. 용어 "면역관문 수용체 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 면역관문 수용체 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 면역관문 수용체 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 면역관문 수용체 유전자의 일부 예는 문헌[Qin S. *et al., Molecular Cancer* 18:Article number: 155 (2019); Darvin P. *et al., Experimental & Molecular Medicine* 50:1-11(2018); Linhares A. et al., 9: Article 1909 (2018)]에 기재되어 있는 것을 포함하고, 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 면역관문 수용체 유전자의 다른 구체적인 예는 B7 패밀리 유전자 및/또는 Ig 슈퍼패밀리 유전자를 포함한다.

[0423] "B7 패밀리 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은, 예를 들어, 모두 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용되는 문헌[Yongbo Zhao *et al., Frontiers in Immunology*, 11: Article 458 (2020); Mary Collins *et al., Genome Biol.* 6(6): 223 (2005)]에 기재되어 있는 바와 같은 B7-1, B7-2, B7-H1, B7-DC, B7-H2, B7-H3(CD276으로도 알려짐), B7-H4(VTCN1로도 알려짐), B7-H5, BTNL2, B7-H6 및 B7-H7을 포함하는 면역-조절 리간드의 B7 패밀리이다. 용어 "B7 패밀리 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 B7 패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. B7 패밀리 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. B7 패밀리 유전자의 다른 구체적인 예는 VTCN1 및/또는 CD276을 포함한다.

[0424] "Ig 슈퍼패밀리 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 면역글로불린 도메인으로 알려진 도메인 또는 면역글로불린을 갖는 공유된 구조적 특징인(항체로도 알려짐) 면역글로불린 폴드를 갖는다. 용어 "Ig 슈퍼패밀리 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 Ig 슈퍼패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. Ig 슈퍼패밀리 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. Ig 슈퍼패밀리 유전자의 다른 구체적인 예는 넥틴 패밀리 유전자 및/또는 LAG3을 포함한다.

[0425] "넥틴 패밀리 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Yoshimi Takai *et al., Nature Reviews Molecular Cell Biology* 9: 603-615(2008)]에 기재되어 있는 바와 같은 면역글로불린 슈퍼패밀리 구성원의 패밀리(넥틴-1, 넥틴-2(PVRL2로도 알려짐), 넥틴-3, 넥틴-4, NECL-1, NECL-2, NECL-3, NECL-4, NECL-5 및 이들의 결합 수용체/리간드(예컨대, 문헌[Beatriz Sanchez-Correa *et al., Cancers (Basel)*. 11(6): 877 (2019 Jun)]에 기재되어 있는 바와 같은 PVRIG 및 TIGIT)로 이루어진다. 용어 "넥틴 패밀리 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유

전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 넥틴 패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 넥틴 패밀리 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 넥틴 패밀리 유전자의 다른 구체적인 예는 PVRIG, PVRL2 및/또는 TIGIT를 포함한다.

[0426] "수용체 타이로신 키나제 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 세포막에 걸쳐 신호를 전달하는 세포-표면 수용체의 패밀리이며 세포외 리간드 결합 도메인, 단일 막관통 나선, 단백질 타이로신 키나제 활성을 함유하는 세포질 영역(때때로 키나제 삽입으로 지칭되는 삽입에 의해 2개의 도메인으로 분할됨)의 공통 구조 특징을 공유한다. 용어 "수용체 타이로신 키나제 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 수용체 타이로신 키나제 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 수용체 타이로신 키나제 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 수용체 타이로신 키나제 유전자의 다른 구체적인 예는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 및/또는 FLT3을 포함한다.

[0427] "TNF 패밀리 수용체 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은, 6개의 고도로 보존된 시스테인 중 3개의 쇄내 이황화물에 의해 전형적으로 정해지는 약 40개의 아미노산 유사반복부("시스테인-풍부 도메인")이며 TNFR 슈퍼패밀리의 특징인 이황화 브리지의 스캐폴드에 의해 세장형 구조를 채택하는 1형 막관통 단백질이다. 용어 "TNF 패밀리 수용체 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 TNF 패밀리 수용체 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. TNF 패밀리 수용체 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. TNF 패밀리 수용체 유전자의 추가적인 예는 문헌[Richard M.Locksley *et al., Cell* 104(4):487-501(2001); 및 Thomas Hehlgans and Klaus Pfeffer *Immunology*. 115(1): 1-20 (2005 May)]에 기재되어 있는 것을 포함하며, 이들 둘 다 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. TNF 패밀리 수용체 유전자의 다른 구체적인 예는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 및/또는 TNFRSF1B를 포함한다.

[0428] "IFN 수용체 패밀리 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은, 예를 들어, I형(α, β, κ 및 ω), II형(γ) 및 III형(λ) 인터페론에 대한 수용체를 포함하는, 인터페론(IFN)에 대한 수용체이다. 용어 "IFN 수용체 패밀리 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 IFN 수용체 패밀리 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. IFN 수용체 패밀리 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. IFN 수용체 패밀리 유전자의 추가적인 예는 문헌[Jacob Piehler *et al Immunol Rev.* 250(1): 317-334(2012 Nov); Daniel S. Green *et al., The Journal of Biological Chemistry*, 292: 13925-13933 (2017); 및 Nicole A. de Weerd, *et al., The Journal of Biological Chemistry* 282, 20053-20057 (2007)]에 기재되어 있는 것을 포함하며, 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. IFN 수용체 패밀리 유전자의 다른 구체적인 예는 IFNAR1 및/또는 IFNAR2를 포함한다.

[0429] "저해 면역수용체 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 면역-관문 분자로서 작용하고, 예를 들어, T-세포 활성화 또는 다른 면역 반응을 억제한다. 용어 "저해 면역수용체 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론- 또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체;

삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 저해 면역수용체 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 저해 면역수용체 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 저해 면역수용체 유전자의 추가적인 예는 문헌[Annika De Sousa Linhares *et al Front. Immunol. 9: Article 1909 (31 August 2018)*; Shiang Qin *et al., Molecular Cancer* 18: Article 155 (2019)]에 기재되어 있는 것을 포함하고, 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 저해 면역수용체 유전자의 다른 구체적인 예는 TIM3 및/또는 VSIR을 포함한다.

[0430] "대사 효소 유전자"는 다음의 속성을 둘 다 갖는 임의의 유전자를 지칭한다: (1) 이의 발현은 ICD의 증가와 상관관계가 있고, (2) 이의 발현 산물은 세포 또는 유기체의 대사 경로에서의 효소이다. 용어 "대사 효소 유전자"는 다형성 변이체 또는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 재조합 변이체; 절단 변이체; 인트론-또는 엑손-스키핑 변이체; 인트론- 또는 엑손-결실 변이체; 삽입 변이체(예를 들어, 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입 또는 전좌 유전자 요소의 삽입); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는, 본 명세서에 기재된 대사 효소 유전자에 대한 모든 천연 유전자 변이체를 포함한다. 대사 효소 유전자의 예는 또한 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰거스 원숭이(사이노)), 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원의 유전자를 포함한다. 대사 효소 유전자의 추가적인 예는 문헌[Natalya N. Pavlova *et al Cell Metab* 23(1): 27-47 (. 2016 Jan); Metabolism of Cancer Cells and Immune Cells in the Tumor Microenvironment, edited by Yongsheng Li and Bo Zhu, *Frontiers in Immunology* (2017 내지 2019에 공개된 관련 논문의 수집)]에 기재되어 있는 것을 포함하고, 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 대사 효소 유전자의 다른 구체적인 예는 IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1 및 ACSS2를 포함한다.

[0431] 본 명세서에 제공된 유전자의 유형은 상호 배타적이지 않으며, 일부 유전자는 더 많은 유형에 속할 수 있다.

[0432] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "세포독성제"는 세포의 발현 활성, 세포의 기능을 저해 또는 방지하고/하거나 세포의 파괴를 야기하는 물질을 지칭한다. 상기 용어는 단편 및/또는 이의 변이체를 포함하는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 유래의 독소, 예컨대, 소분자 독소 또는 효소적으로 활성인 독소, 방사성 동위원소 및 화학치료제를 포함하는 것으로 의도된다. 세포독성제의 예는 아우리스타틴(예를 들어, 아우리스타틴 E, 아우리스타틴 F, MMAE 및 MMAF), 아우로마이신, 메이탄시노이드, 리신, 리신 A-쇄, 콤브레스타틴, 듀오카마이신, 돌라스타틴, 독소루비신, 다우노루비신, 탁솔, 시스플라틴, cc1065, 브로민화에티듐, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 다이하이드록시 안트라신 다이온, 악티노마이신, 디프테리아 독소, 슈도모나스 외독소(PE) A, PE40, 아브린, 아브린 A 쇄, 모데신 A 쇄, 알파-사르신, 겔로닌, 미토겔린, 레트스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 큐리신, 크로틴, 칼리케아마이신, 사포나리아 오피시날리스 저해제, 및 글루코코르티코이드 및 기타 화학치료제뿐만 아니라At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212} 또는 ^{213}, P^{32} 와 같은 방사성동위원소 및 Lu^{177}을 포함하는 Lu의 방사성 동위원소를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 항체는 또한 본 명세서에 기재된 임의의 세포독성제의 전구약물을 활성 형태로 전환시킬 수 있는 항암 전구약물 활성화 효소에 접합될 수 있다.

[0433] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "에 대해 추가로 조건화된"은 방법 단계와 조건 사이의 관계에서 사용될 때, 방법 단계가 수행될 수 있기 전에 조건이 충족되어야 한다는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "단계 A가 조건 C에 대해 추가로 조건화된다"이라는 표현은 단계 A가 수행될 수 있기 전에 조건 C가 일어나거나 충족되어야 한다는 것을 의미할 것이다. 단계 A의 실행이 이미 조건 B를 필요로 한다면, "단계 A가 조건 C에 대해 추가로 조건화된다"라는 표현은 단계 A가 수행될 수 있기 전에 조건 B와 C가 둘 다 일어나거나 충족되어야 한다는 것을 의미할 것이다.

[0434] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ARHGEF18"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "Rho 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF) 18", "셉틴-연관 RhoGEF" 또는 "114 KDa Rho-특이적 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자"로도 알려진 "Rho/Rac 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자 18"을 지칭한다. 용어 "ARHGEF18"은 ARHGEF18 폴리펩타이드, ARHGEF18 RNA 전사체 및 ARHGEF18 유전자를 포괄한다. 용어 "ARHGEF18 유전자"는 ARHGEF18 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ARHGEF18은 특히 췌장 및 신장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ARHGEF18 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천

연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, ARHGEF18 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ARHGEF18 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_047135는 예시적인 인간 ARHGEF18 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ARHGEF18 유전자 발현은 이의 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ARHGEF18 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001367823.1, NM_015318.4, NM_001130955.2, NM_001367824.1, XM_005272464.4, XM_006722706.3, XM_011527835.2, XM_011527836.2, XM_011527837.2, XM_011527838.3, XM_011527839.2, XM_011527840.2 및 XM_011527841.2는 예시적인 인간 ARHGEF18 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ARHGEF18 폴리펩타이드는 Rho GTPases에 대한 구아닌 교환 인자(GEF)로서 작용한다. ARHGEF18 폴리펩타이드는 액틴 스트레스 섬유 및 기타 세포골격 재배열의 형성에서 중추적인 역할을 한다. ARHGEF18 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ARHGEF18 유전자 발현은 ARHGEF18 유전자로부터 발현된 ARHGEF18 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ARHGEF18 폴리펩타이드는 자연적 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ARHGEF18 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ARHGEF18 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ARHGEF18 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 ARHGEF18 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_001354752.1, NP_056133.2, NP_001124427.2, NP_001354753.1, XP_005272521.1, XP_006722769.1, XP_011526137.1, XP_011526138.1, XP_011526139.1, XP_011526140.1, XP_011526141.1, XP_011526142.1 및 XP_011526143.1은 예시적인 ARHGEF18 폴리펩타이드 서열을 제공한다. 본 단락에 언급된 데이터베이스 서열은 모두 이들 전체가 참조에 의해 원용된다.

[0435] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ARHGEF5"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "형질전환 불멸 유방 종양유전자", "종양유전자 TIM", "Ephexin-3", "p60 TIM" 또는 "구아닌 뉴클레오타이드 조절 단백질 TIM"으로도 알려진 "Rho 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자 5"를 지칭한다. 용어 "ARHGEF5"는 ARHGEF5 폴리펩타이드, ARHGEF5 RNA 전사체, 및 ARHGEF5 유전자를 포괄한다. 용어 "ARHGEF5 유전자"는 ARHGEF5 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ARHGEF5는 특히 간, 피부 및 비장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ARHGEF5 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, ARHGEF5 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ARHGEF5 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000007.14 범위 144355396..144380632는 예시적인 인간 ARHGEF5 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ARHGEF5 유전자 발현은 이의 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ARHGEF5 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NM_005435.4 및 XM_017012623.2는 예시적인 인간 ARHGEF5 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ARHGEF5 폴리펩타이드는 Rho GTPases를 활성화시키고, 세포골격 조직화의 제어에 관련된다. ARHGEF5 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ARHGEF5 유전자 발현은 ARHGEF5 유전자로부터 발현된 ARHGEF5 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ARHGEF5 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ARHGEF5 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ARHGEF5 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ARHGEF5 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 ARHGEF5 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_005426.2 및 XP_016868112.1은 예시적인 인간 ARHGEF5 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0436] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ATP2A3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "근형질/소포체 칼슘 ATPase 3" 또는 "칼슘 펌프 3"으로도 알려진 "ATPase 근형질/소포체 Ca2+ Transporting 3"을 지칭한다. 용어 "ATP2A3"은 ATP2A3 폴리펩타이드, ATP2A3 RNA 전사체 및 ATP2A3 유전자를 포괄한다. 용어 "ATP2A3 유전자"는 ATP2A3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ATP2A3은 특히 혈액, 신장 및 심장에 포함되는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ATP2A3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, ATP2A3 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ATP2A3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_029041는 예시적인 인간 ATP2A3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ATP2A3 유전자 발현은 ATP2A3 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ATP2A3 유전자 전사체의 모든 천연 및

자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_005173.4, NM_174953.3, NM_174954.3, NM_174955.3, NM_174956.2, NM_174957.3, NM_174958.3, XM_011523881.2, XM_011523882.2, XM_011523884.3, XM_011523885.1, XM_011523888.2, XM_011523889.1, XM_011523892.2, XM_017024692.1 및 XM_017024693.2는 예시적인 인간 ATP2A3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ATP2A3 폴리펩타이드는 칼슘 수송과 결합된 ATP의 가수분해를 촉매한다. ATP2A3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ATP2A3 유전자 발현은 ATP2A3 유전자로부터 발현된 ATP2A3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ATP2A3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ATP2A3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ATP2A3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ATP2A3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 ATP2A3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_005164.2, NP_777613.1, NP_777614.1, NP_777615.1, NP_777616.1, NP_777617.1, NP_777618.1, XP_011522183.1, XP_011522184.1, XP_011522186.1, XP_011522187.1, XP_011522190.1, XP_011522191.1, XP_011522194.1, XP_016880181.1 및 XP_016880182.1은 예시적인 인간 ATP2A3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0437] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "Bax"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "BCL2 연관 X 단백질, 조절 서브유닛 52" 또는 "세포자멸사 조절자 BAX"로도 알려진 "BCL2 연관 X, 세포자멸사 조절자"를 지칭한다. Bax는 특히 혈액, 골수, 신경계를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. 용어 "Bax"는 Bax 폴리펩타이드, Bax RNA 전사체 및 Bax 유전자를 포괄한다. 용어 "Bax 유전자"는 Bax 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. Bax의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "Bax 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 Bax 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012191은 예시적인 인간 Bax 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, Bax 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 Bax 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_138761.4, NM_004324.4, NM_138763.4, NM_138764.5, NM_001291428.2, NM_001291429.2, NM_001291430.1, NM_001291431.2, NR_027882.2 및 XM_017027077.1은 예시적인 인간 Bax mRNA 전사체 서열을 제공한다. Bax 폴리펩타이드는 미토콘드리아 세포자멸사에 관련된다. 스트레스 조건 하에서, Bax는 입체구조 변화를 겪고, 미토콘드리아 막이 사이토크롬 c 및 카스파제 3 활성화를 전위 및 방출하도록 야기한다. Bax 폴리펩타이드의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, Bax 유전자 발현은 Bax 유전자로부터 발현된 Bax 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, Bax 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 Bax 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 Bax 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 Bax 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 Bax 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_612815.1, NP_001182.1, NP_001304848.1, NP_001304849.1, NP_001304850.1, NP_001309168.1, NP_001309169.1, NP_001309171.1 및 XP_011527266.1은 예시적인 인간 Bax 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0438] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "BCL2L1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "단백질 포스파타제 1, 조절 서브유닛 52" 또는 "세포자멸사 조절자 Bcl-X"로도 알려진 "BCL2 유사 1"을 지칭한다. 용어 "BCL2L1"은 BCL2L1 폴리펩타이드, BCL2L1 RNA 전사체 및 BCL2L1 유전자를 포괄한다. BCL2L1은 특히 혈액, 골수, 림프절, 비장 및 갑상선을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. 용어 "BCL2L1 유전자"는 BCL2L1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. BCL2L1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, BCL2L1 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 BCL2L1의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_029002는 예시적인 인간 BCL2L1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, BCL2L1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 BCL2L1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_138578.3, NM_001191.4, NM_001317919.2, NM_001317920.2, NM_001317921.2, NM_001322239.2, NM_001322240.2, NM_001322242.2, NR_134257.1, XM_011528964.2, XM_017027993.1, XR_936599.3 및 XR_001754364.2는 예시적인 인간 BCL2L1 mRNA 전사체 서열을

제공한다. BCL2L1 폴리펩타이드는 항- 또는 전-세포자멸사 조절자로서 작용하는 이형- 또는 동형이량체를 형성한다. BCL2L1 폴리펩타이드는 외부 미토콘드리아 막에 위치되고, 또한 유사분열 동안 G2 관문 및 진행의 조절자로서 작용한다. BCL2L1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, BCL2L1 유전자 발현은 BCL2L1 유전자로부터 발현된 BCL2L1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, BCL2L1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 BCL2L1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 BCL2L1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 BCL2L1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 BCL2L1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_612815.1, NP_001182.1, NP_001304848.1, NP_001304849.1, NP_001304850.1, NP_001309168.1, NP_001309169.1, NP_001309171.1, XP_011527266.1 및 XP_016883482.1은 예시적인 인간 BCL2L1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0439] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CCND1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "B-세포 림프종 1 단백질" 또는 "G1/S-특이적 사이클린-D1"로도 알려진 "사이클린 D1"을 지칭한다. 용어 "CCND1"은 CCND1 폴리펩타이드, CCND1 RNA 전사체 및 CCND1 유전자를 포괄한다. CCND1은 특히 갑상선, 림프절, 혈액 및 골수를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. 용어 "CCND1 유전자"는 CCND1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CCND1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, CCND1 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CCND1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_007375는 예시적인 인간 CCND1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CCND1 유전자 발현은 CCND1의 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CCND1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_053056.3은 예시적인 인간 CCND1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. CCND1 폴리펩타이드는 G(1)/S 전이 동안 세포 주기 조절자로서 작용한다. CCND1 폴리펩타이드의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CCND1 유전자 발현은 CCND1 유전자로부터 발현된 CCND1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CCND1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CCND1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CCND1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CCND1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 CCND1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_444284.1은 예시적인 인간 CCND1 폴리펩타이드 서열은 제공한다.

[0440] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "c-JUN" 또는 "c-Jun"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "V-Jun 조류 육종 바이러스 17 종양유전자 상동체" 또는 "전사 인자 AP-1"로도 알려진 "Jun Proto-종양유전자, AP-1 전사 인자 서브유닛"을 지칭한다. 용어 "c-JUN"은 c-JUN 폴리펩타이드, c-JUN RNA 전사체 및 c-JUN 유전자를 포괄한다. C-JUN은 특히 갑상선, 림프절, 혈액 및 골수를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. 용어 "c-JUN 유전자"는 c-JUN 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. c-JUN 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, c-JUN 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 c-JUN 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_047027은 예시적인 인간 c-JUN 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, c-JUN 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 c-JUN 유전자의 천연 및 자연적 변이체의 모든 전사체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002228.4는 예시적인 인간 c-JUN mRNA 전사체 서열을 제공한다. c-JUN 폴리펩타이드는 표적 유전자의 발현을 조절하기 위해 DNA 서열에 결합하는 전사 인자로서 작용한다. c-JUN 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, c-JUN 유전자 발현은 c-JUN 유전자로부터 발현된 c-JUN 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, c-JUN 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 c-JUN 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 c-JUN 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 c-JUN 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 c-JUN 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_002219.1은 예시적인 인간 c-JUN 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0441] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "DAB2IP" 및 "DAP2IP"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "장애 상동체 2-상호작용 단백질" 또는 "DOC-2/DAB2 상호작용 단백질"로도 알려진 "DAB2 상호작용 단백질"을 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. 용어 "DAB2IP"은 DAB2IP 폴리펩타이드, DAB2IP RNA 전사체 및 DAB2IP 유전자를 포괄한다. DAB2IP는 특히 내피 및 혈관 평활근세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. 용어 "DAB2IP 유전자"는 DAB2IP 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. DAB2IP 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, DAB2IP 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 DAB2IP 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000009.12 범위 121566883..121785530은 예시적인 인간 DAB2IP 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, DAB2IP 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 DAB2IP 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_032552.3, NM_138709.2, XM_005251719.4, XM_005251721.1, XM_011518264.3, XM_011518265.3, XM_011518266.2, XM_011518267.2, XM_011518270.2, XM_011518271.2, XM_017014298.2, XM_017014299.1, XM_017014300.1, XM_024447417.1 및 XM_024447418.1은 예시적인 인간 DAB2IP mRNA 전사체 서열을 제공한다. DAB2IP 폴리펩타이드는 신호전달 경로를 촉진시키기 위한 스캐폴드 단백질로서 작용한다. 이러한 신호전달 경로는 선천성 면역 반응, 염증, 세포 성장 저해, 세포자멸사, 세포 생존, 혈관신생, 세포 이동 및 성숙에 관련된 것을 포함한다. DAB2IP 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, DAB2IP 유전자 발현은 DAB2IP 유전자로부터 발현된 DAB2IP 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, DAB2IP 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 DAB2IP 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 DAB2IP 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 DAB2IP 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 DAB2IP 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_115941.2, NP_619723.1, XP_005251776.1, XP_005251778.1, XP_011516566.1, XP_011516567.1, XP_011516568.1, XP_011516569.1, XP_011516572.1, XP_011516573.1, XP_016869787.1, XP_016869788.1, XP_016869789.1, XP_024303185.1 및 XP_024303186.1은 예시적인 인간 DAB2IP 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0442] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "에오탁신", "CCL11" 및 "에오탁신(CCL11)"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "작은 유도성 사이토카인 서브패밀리 A(Cys-Cys), 구성원 11(에오탁신)" 또는 "케모카인(C-C 모티프) 리간드 11"로도 알려진 "C-C 모티프 케모카인 리간드 11,"을 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. 용어 "CCL11"은 CCL11 폴리펩타이드, CCL11 RNA 전사체 및 CCL11 유전자를 포괄한다. 용어 "CCL11 유전자"는 CCL11 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CCL11은 특히 폐, 장, 혈액 및 피부를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CCL11 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, CCL11 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CCL11 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012212는 예시적인 인간 CCL11 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CCL11 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CCL11 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002986은 예시적인 인간 CCL11 mRNA 전사체 서열을 제공한다. CCL11 폴리펩타이드는 면역조절 및 염증 과정에 참여하는 케모카인이다. CCL11 폴리펩타이드는 호산구에 대한 화학주성 활성을 나타낸다. CCL11 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CCL11 유전자 발현은 CCL11 유전자로부터 발현된 CCL11 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CCL11 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CCL11 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CCL11 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CCL11 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 CCL11 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_002977은 예시적인 인간 CCL11 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0443] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ERP29"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "단백질 이황화물 아이소머라제 패밀리 A, 구성원 9" 또는 "소포체 거주 단백질 28"로도 알려진 "소포체 단백질 29"를 지칭한다. 용어 "ERP29"은 ERP29 폴리펩타이드, ERP29 RNA 전사체 및 ERP29 유전자를 포괄한다. 용어 "ERP29 유전자"는

ERP29 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ERP29는 특히 림프절, 갑상선, 비장, 혈액을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ERP29 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "ERP29 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ERP29 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000012.12 범위 112013340..112023449는 예시적인 인간 ERP29 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ERP29 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ERP29 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_006817.4, NM_001034025.1 및 XM_017018720.1은 예시적인 인간 ERP29 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ERP29 폴리펩타이드는, 활성 모티프를 결여한다고 해도, 이황화물 아이소머라제(PDI) 단백질 패밀리의 구성원이다. 이는 분비 단백질을 처리하고 폴딩하는 소포체 내강으로 국재화함으로써 주로 작용한다. ERP29 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ERP29 유전자 발현은 ERP29 유전자로부터 발현된 ERP29 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ERP29 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ERP29 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ERP29 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ERP29 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 ERP29 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_006808.1, NP_001029197.1 및 XP_016874209.1은 예시적인 인간 ERP29 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0444] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-A"는 "주조직적합복합체, 클래스 I, A" 또는 "백혈구 항원 클래스 I A"로도 알려진 "인간 백혈구 항원-A"를 지칭하며, HLA 클래스 I 중쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-A"은 HLA-A 폴리펩타이드, HLA-A RNA 전사체 및 HLA-A 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-A 유전자"는 HLA-A 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-A는 특히 골수-유래 줄기 세포를 포함하는 거의 모든 세포에서 발현된다. 특정 실시형태에서, HLA-A 유전자는 펩타이드 결합 특이성을 지시하는 엑손 2 및 3에서의 서열 변이를 갖는 8개의 엑손을 함유한다. HLA-A 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, HLA-A 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-A 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_029217.2는 예시적인 인간 HLA-A 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-A 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-A의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001242758.1 및 NM_002116.8은 예시적인 인간 HLA-A mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-A 폴리펩타이드는 면역계에 관련되고, 면역 세포에 항원을 제시함으로써 작용한다. 특정 실시형태에서, HLA-A 유전자 발현은 HLA-A 유전자로부터 발현된 HLA-A 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. HLA-A 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-A 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-A 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-A 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-A 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-A 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_001229687.1 및 NP_002107.3은 예시적인 인간 HLA-A 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0445] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-B"는 "HLA 클래스 I 조직적합성 항원, B 알파 쇄" 또는 "HLAB"로도 알려진 "주조직적합 복합체, 클래스 I, B,"를 지칭하며, HLA 클래스 I 중쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-B"은 HLA-B 폴리펩타이드, HLA-B RNA 전사체 및 HLA-B 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-B 유전자"는 HLA-B 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-B는 특히 T 헬퍼 세포 및 흉선세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-B 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, HLA-B 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-B 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_023187은 예시적인 인간 HLA-B 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-B 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-B의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NM_005514.8은 예시적인 인간 HLA-B mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-B 폴리펩타이드는 면역계에 관련되고, 면역 세포에 항원을 제시함으로써 작용한다. 특정 실시형태에서, HLA-B 유전자 발현은 HLA-B 유전자로부터 발현된 HLA-B 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. HLA-B 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-B 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-B 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한

다. 본 개시내용의 HLA-B 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-B 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-B 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_005505.2는 예시적인 인간 HLA-B 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0446] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-C"는 "HLA 클래스 I 조직적합성 항원, C 알파 쇄" 또는 "HLAC"로도 알려진 "주조직적합 복합체, 클래스 I, C,"를 지칭하며, HLA 클래스 I 중쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-C"는 HLA-C 폴리펩타이드, HLA-C RNA 전사체 및 HLA-C 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-C 유전자"는 HLA-C 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-C는 특히 과립구 및 흉선세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-C 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, HLA-C 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-C 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_029422는 예시적인 인간 HLA-C 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-C 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-C 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NM_001243042.1 및 NM_002117.6은 예시적인 인간 HLA-C mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-C 폴리펩타이드는 면역계에 관련되고, 면역 세포에 항원을 제시함으로써 작용한다. 특정 실시형태에서, HLA-C 유전자 발현은 HLA-C 유전자로부터 발현된 HLA-C 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. HLA-C 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-C 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-C 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-C 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-C 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-C 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_001229971.1 및 NP_002108.4는 예시적인 인간 HLA-C 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0447] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-E"는 "HLA 클래스 I 조직적합성 항원, 알파쇄 E" 또는 "MHC 클래스 I 항원 E"로도 알려진 "주조직적합 복합체, 클래스 I, E"를 지칭하고, HLA 클래스 I 중쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-E"는 HLA-E 폴리펩타이드, HLA-E RNA 전사체 및 HLA-E 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-E 유전자"는 HLA-E 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-E는 특히 T 헬퍼 세포 및 흉선세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-E 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, HLA-E 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-E 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000006.12 범위 30489508..30494194는 예시적인 인간 HLA-E 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-E 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-E의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NM_005516.6, XM_017010807.1, XM_017010808.1 및 XM_017010809.2는 예시적인 인간 HLA-E mRNA 전사체 서열을 제공한다. The HLA-E 폴리펩타이드는 면역 자기-비자기 구분(self-nonself discrimination)에 관련된다. 특정 실시형태에서, HLA-E 유전자 발현은 HLA-E 유전자로부터 발현된 HLA-E 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. HLA-E 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-E 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-E 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-E 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-E 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-E 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_005507.3, XP_016866296.1, XP_016866297.1 및 XP_016866298.1은 예시적인 인간 HLA-E 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0448] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-F"는 "HLA 클래스 I 조직적합성 항원, 알파쇄 F" 또는 "MHC 클래스 I 항원 F"로도 알려진 "주조직적합 복합체, 클래스 I, F"를 지칭하고, HLA 클래스 I 중쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-F"는 HLA-F 폴리펩타이드, HLA-F RNA 전사체 및 HLA-F 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-F 유전자"는 HLA-F 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-F는 특히 흉선세포 및 CD8 T 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-F 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 상기 용어는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-F 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012009는 예시적인 인간 HLA-F 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-F 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-F 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001098479.2, NM_018950.2, NM_001098478.2, XM_011514564.1, XM_017010810.1, XM_017010811.1,

XM_017010813.1, XM_017010814.1, XM_017010815.1, XR_001743373.1, XR_001743374.1 및 XR_001743376.1은 예시적인 인간 HLA-F mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-F 폴리펩타이드는 면역감시, 면역관용 및 염증에 관련된다. 특정 실시형태에서, HLA-F 유전자 발현은 HLA-F 유전자로부터 발현된 HLA-F 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. HLA-F 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-F 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-F 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-F 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-F 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-F 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_001091949.1, NP_061823.2, NP_001091948.1, XP_011512866.1, XP_016866299.1, XP_016866300.1, XP_016866301.1, XP_016866302.1, XP_016866303.1 및 XP_016866304.1은 예시적인 인간 HLA-F 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0449] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-DMA"는 "HLA 클래스 II 조직적합성 항원, DM 알파쇄" 또는 "RING 6 단백질(Really Interesting New Gene 6 Protein)"로도 알려져 있는 "주조직적합 복합체, 클래스 II, DM 알파"를 지칭하고, HLA 클래스 II 알파쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-DMA"는 HLA-DMA 폴리펩타이드, HLA-DMA RNA 전사체 및 HLA-DMA 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-DMA 유전자"는 HLA-DMA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-DMA는 특히 세포내 소수포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-DMA 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 상기 용어는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-DMA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012006 및 GenBank 유전자 ID: 3108은 예시적인 인간 HLA-DMA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-DMA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-DMA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_006120.4는 예시적인 인간 HLA-DMA mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-DMA 폴리펩타이드는 베타쇄를 갖는 이형이량체(DMB)를 형성하는 막관통 폴리펩타이드이다. HLA-DMA는 클래스 II-연관 변이체 쇄 펩타이드(CLIP)의 방출을 촉매함으로써 MHC의 펩타이드 로딩에 관련된다. HLA-DMA 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-DMA 유전자 발현은 HLA-DMA 유전자로부터 발현된 HLA-DMA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, HLA-DMA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-DMA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-DMA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-DMA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-DMA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_006111은 예시적인 인간 HLA-DMA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0450] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-DMB"는 "HLA 클래스 II 조직적합성 항원, DM 베타 쇄" 또는 "RING 7 단백질"로도 알려진 "주조직적합 복합체, 클래스 II, DM 베타"를 지칭하고, HLA 클래스 II 베타 쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-DMB"는 HLA-DMB 폴리펩타이드, HLA-DMB RNA 전사체 및 HLA-DMB 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-DMB 유전자"는 HLA-DMB 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-DMB는 특히 세포내 소수포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-DMB 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 상기 용어는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-DMB 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000006(NC_000006.12 범위 32934636..32941028, 보체) 및 GenBank 유전자 ID: 3109는 예시적인 인간 HLA-DMB 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-DMB 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-DMB 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002118.5는 예시적인 인간 HLA-DMB mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-DMB 폴리펩타이드는 알파쇄를 갖는 이형이량체(DMA)를 형성하는 막관통 폴리펩타이드이다. HLA-DMB는 클래스 II-연관 변이체 쇄 펩타이드(CLIP)의 방출을 촉매함으로써 MHC의 펩타이드 로딩에 관련된다. HLA-DMB 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-DMB 유전자 발현은 HLA-DMB 유전자로부터 발현된 HLA-DMB 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, HLA-DMB 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-DMB 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-DMB 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-DMB 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-DMB 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_002109.2는 예시적인 인간 HLA-DMB 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0451] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-DRB1"은 "주조직적합 복합체, 클래스 II, DR 베타 1 전구체" 또는 "HLA 클래스 II 조직적합성 항원, DR-1 베타 쇄"로도 알려진 "주조직적합 복합체, 클래스 II, DR 베타 1"이고, HLA 클래스 II 베타 쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-DRB1"은 HLA-DRB1 폴리펩타이드, HLA-DRB1 RNA 전사체 및 HLA-DRB1 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-DRB1 유전자"는 HLA-DRB1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-DRB1은 특히 폐 및 림프절을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-DRB1 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, HLA-DRB1 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-DRB1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_029921은 예시적인 인간 HLA-DRB1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-DRB1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-DRB1 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. 특정 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NM_001243965.1, NM_002124.3, NM_001359193.1, NM_001359194.1, XM_024452553.1, XM_024452554.1, XR_002958969.1 및 XR_002958970.1은 예시적인 인간 HLA-DRB1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-DRB1 폴리펩타이드는 면역계에 관련되고, 항원 제시에 참여한다. HLA-DRB1 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-DRB1 유전자 발현은 HLA-DRB1 유전자로부터 발현된 HLA-DRB1 폴리펩타이드 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, HLA-DRB1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-DRB1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-DRB1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-DRB1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 HLA-DRB1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 일부 실시형태에서, NCBI 참조 서열 NP_001230894.1, NP_002115.2, NP_001346122.1, NP_001346123.1, XP_024308321.1 및 XP_024308322.1은 예시적인 인간 HLA-DRB1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0452] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-DRA"는 "HLA 클래스 II 조직적합성 항원, DR 알파쇄" 또는 "MHC 클래스 II 항원 DRA"로도 알려진 "주조직적합 복합체, 클래스 II, DR 알파"를 지칭하고, HLA 클래스 II 알파 쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-DRA"는 HLA-DRA 폴리펩타이드, HLA-DRA RNA 전사체 및 HLA-DRA 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-DRA 유전자"는 HLA-DRA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-DRA는 특히 형질세포양 수지상 세포 및 T 헬퍼 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-DRA 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, HLA-DRA 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-DRA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000006.12, 범위 32439887..32445046은 예시적인 인간 HLA-DRA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-DRA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-DRA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_019111.5는 예시적인 인간 HLA-DRA mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-DRA는 면역계에 관련되고, 항원 제시에 참여한다. HLA-DRA 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-DRA 유전자 발현은 HLA-DRA 유전자로부터 발현된 HLA-DRA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, HLA-DRA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-DRA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-DRA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-DRA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 HLA-DRA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_061984.2는 예시적인 인간 HLA-DRA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0453] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-DPA1"은 "HLA 클래스 II 조직적합성 항원, DP 알파 1 쇄" 또는 "MHC 클래스 II DP3-알파"로도 알려진 "주조직적합 복합체, 클래스 II, DP 알파 1"을 지칭하며, HLA 클래스 II 알파 쇄 파라로그에 속한다. 용어 "HLA-DPA1"은 HLA-DPA1 폴리펩타이드, HLA-DPA1 RNA 전사체 및 HLA-DPA1 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-DPA1 유전자"는 HLA-DPA1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-DPA1은 특히 형질세포양 수지상 세포, T 헬퍼 세포 및 B 림프구를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-DPA1 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, HLA-DPA1 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-DPA1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_033241은 예시적인 인간 HLA-DPA1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-DPA1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-DPA1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_033554.3, NM_001242524.2 및 NM_001242525.2는 예시적인 인간 HLA-DPA1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-DPA1은 면역계에 관련되고, 항원 제시에 참여한다. HLA-DPA1 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이

드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-DPA1 유전자 발현은 HLA-DPA1 유전자로부터 발현된 HLA-DPA1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, HLA-DPA1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-DPA1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-DPA1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-DPA1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-DPA1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_291032.2, NP_001229453.1 및 NP_001229454.1은 예시적인 인간 HLA-DPA1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0454] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL-1α"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "조혈촉진인자-1" 또는 "전-인터류킨-1-알파"로도 알려진 "인터류킨 1 알파"를 지칭한다. 용어 "IL-1α"는 IL-1α 폴리펩타이드, IL-1α RNA 전사체 및 IL-1α 유전자를 포괄한다. 용어 "IL-1α 유전자"는 IL-1α 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL-1α는 특히 폐, 피부, 혈액 및 골수를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL-1α 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, IL-1α 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL-1α 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_008850은 예시적인 인간 IL-1α 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL-1α 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL-1α 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000575.5 및 NM_001371554.1은 예시적인 인간 IL-1α mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL-1α 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL-1α 유전자 발현은 IL-1α 유전자로부터 발현된 IL-1α 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL-1α 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL-1α 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL-1α 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL-1α 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 IL-1α 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000566.3 및 NP_001358483.1은 예시적인 인간 IL-1α 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0455] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IP10 (CXCL10)", "IP10" 및 "CXCL10"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "작은 유도성 사이토카인 서브패밀리 B(Cys-X-Cys), 구성원 10" 또는 "10 KDa 인터페론 감마-유도 단백질"로도 알려진 "C-X-C 모티프 케모카인 리간드 10"을 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. 용어 "IP10"은 IP10 폴리펩타이드, IP10 RNA 전사체 및 IP10 유전자를 포괄한다. 용어 "IP10 유전자"는 IP10 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IP10은 특히 피부, 혈액, 림프절 및 비장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IP10 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, IP10 유전자는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IP10 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000004.12(범위 76021118..76023497, 보체)는 예시적인 인간 IP10 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IP10 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IP10 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001565.4는 예시적인 인간 IP10 mRNA 전사체 서열을 제공한다. IP10 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IP10 유전자 발현은 IP10 유전자로부터 발현된 IP10 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IP10 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IP10 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IP10 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IP10 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IP10 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001556.2는 예시적인 인간 IP10 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0456] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "인터페론 조절 인자 7" 또는 "IRF7"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인터페론 조절 인자-7H" 또는 "IRF-7H"로도 알려진 "인터페론 조절 인자 7G 아이소폼"을 지칭한다. 용어 "IRF7"은 IRF7 폴리펩타이드, IRF7 RNA 전사체 및 IRF7 유전자를 포괄한다. 용어 "IRF7 유전자"는 IRF7 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IRF7 유전자는 특히 비장, 흉선 및 말초혈액 백혈구를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IRF7 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 에컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원

으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IRF7 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IRF7 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_029106은 예시적인 인간 IRF7 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IRF7 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IRF7 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IRF7 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001572.5, NM_004029.4, NM_004031.4, XM_005252907.3, XM_005252909.3, XM_011520066.3 및 XM_017017674.1은 예시적인 인간 IRF7 mRNA 전사체 서열을 제공한다. IRF7 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IRF7 유전자 발현은 IRF7 유전자로부터 발현된 IRF7 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IRF7 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IRF7 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IRF7 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IRF7 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IRF7 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001563.2, NP_004020.1, NP_004022.2, XP_005252964.1, XP_005252966.1, XP_011518368.1 및 XP_016873163.1은 예시적인 인간 IRF7 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0457] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MCP1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "C-C 모티프 케모카인 리간드 2", "단핵구 화학주성 및 활성화 인자", "단핵구 화학주성 단백질 1", "작은-유도성 사이토카인 A2" 또는 "단핵구 분비 단백질 JE"로도 알려진 "단핵구 화학유인물질 단백질-1"을 지칭한다. 용어 "MCP1"은 MCP1 폴리펩타이드, MCP1 RNA 전사체 및 MCP1 유전자를 포괄한다. 용어 "MCP1 유전자"는 MCP1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. MCP1은 특히 림프절, 혈액, 비장, 골수를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. MCP1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "MCP1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 MCP1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012123은 예시적인 인간 MCP1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, MCP1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 MCP1 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002982는 예시적인 인간 MCP1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. MCP1 폴리펩타이드는 면역조절 및 염증 과정에 관련되고 단핵구 및 호염기구에 대해 화학주성 활성을 갖는 사이토카인으로서 작용한다. MCP1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, MCP1 유전자 발현은 MCP1 유전자로부터 발현된 MCP1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, MCP1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 MCP1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 MCP1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 MCP1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 MCP1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002973은 예시적인 인간 MCP1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0458] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "M-CSF(CSF)", "M-CSF" 및 "CSF"는 M-CSF1, M-CSF2 및 M-CSF3을 포함하는 3가지 상이한 M-CSF 아이소폼을 포함하는 "대식세포 집락-자극 인자"를 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다.

[0459] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "M-CSF1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "집락 자극 인자 1(대식세포)" 또는 "대식세포 집락 자극 인자 1"로도 알려진 "집락 자극 인자 1"을 지칭한다. 용어 "M-CSF1"은 M-CSF1 폴리펩타이드, M-CSF1 RNA 전사체 및 M-CSF1 유전자를 포괄한다. 용어 "M-CSF1 유전자"는 M-CSF1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. M-CSF1은 특히 섬유아세포, 림프절, 내피 세포 및 상피세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. M-CSF1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NG_030008은 예시적인 인간 M-CSF1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, M-CSF1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 M-CSF1 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000757.6, NM_172210.3, NM_172211.4, NM_172211.4 및 XM_017000369.1은 예시적인 인간 M-CSF1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. M-CSF1 폴리펩타이드는 대식세포의 생성, 분화 및 기능을 조절한다. M-CSF1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천

연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, M-CSF1 유전자 발현은 M-CSF1 유전자로부터 발현된 M-CSF1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, M-CSF1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 M-CSF1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 M-CSF1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 M-CSF1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 M-CSF1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000748.4, NP_757349.2, NP_757350.2, NP_757351.2 및 XP_016855858.1은 예시적인 인간 M-CSF1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0460] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "M-CSF2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "집락 자극 인자 2(과립구-대식세포)"로도 알려진 "집락 자극 인자 2", "살그라모스팀(Sargramostim)"을 지칭한다. 용어 "M-CSF2"는 M-CSF2 폴리펩타이드, M-CSF2 RNA 전사체 및 M-CSF2 유전자를 포괄한다. 용어 "M-CSF2 유전자"는 M-CSF2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. M-CSF2는 특히 골수, 비장 및 림프절에서 발현된다. M-CSF2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NG_033024는 예시적인 인간 M-CSF2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, M-CSF2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 M-CSF2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000758.4는 예시적인 인간 M-CSF2 mRNA 전사체를 제공한다. M-CSF2 폴리펩타이드는 과립구 및 대식세포의 생성, 분화 및 기능을 조절한다. M-CSF2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, M-CSF2 유전자 발현은 M-CSF2 유전자로부터 발현된 M-CSF2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, M-CSF2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 M-CSF2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 M-CSF2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 M-CSF2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 M-CSF2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000749.2는 예시적인 인간 M-CSF2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0461] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "M-CSF3" 유전자는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "다수포이에틴(Pluripoietin)"으로도 알려진 "집락 자극 인자 3"을 지칭한다. 용어 "M-CSF3"은 M-CSF3 폴리펩타이드, M-CSF3 RNA 전사체 및 M-CSF3 유전자를 포괄한다. 용어 "M-CSF3 유전자"는 M-CSF3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. M-CSF3은 특히 골수, 비장, 림프절에서 발현된다. M-CSF3은 과립구의 생산, 분화 및 기능을 조절한다. M-CSF3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NC_000017.11 범위 40015440..40017813은 예시적인 인간 M-CSF3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, M-CSF3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 M-CSF3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_172219.3, NM_000759.4, NM_172220.3, NM_001178147.2 및 NR_033662.2는 예시적인 인간 M-CSF3 mRNA 전사체를 제공한다. M-CSF3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, M-CSF3 유전자 발현은 M-CSF3 유전자로부터 발현된 M-CSF3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, M-CSF3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 M-CSF3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 M-CSF3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 M-CSF 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 M-CSF 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_757373.1, NP_000750.1, NP_757374.2 및 NP_001171618.1은 예시적인 인간 M-CSF3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0462] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MIG(CXCL9)", "MIG" 및 "CXCL9"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인터페론-감마에 의해 유도된 모노카인" 또는 "케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 9"로도 알려진 "C-X-C 모티프 케모카인 리간드 9"를 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. 용어 "MIG"는 MIG 폴리펩타이드, MIG RNA 전사체 및 MIG 유전자를 포괄한다. 용어 "MIG 유전자"는 MIG 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. MIG는 특히 비장, 림프절 및 혈액을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. MIG 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 마우스와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "MIG 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 MIG 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다.

NCBI 유전자 ID 4283은 예시적인 인간 MIG 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, MIG 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 MIG 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002416.3은 예시적인 인간 MIG mRNA 전사체 서열을 제공한다. MIG 폴리펩타이드는 T 세포 수송 및 면역 및 염증 반응에서 어떤 역할을 한다. MIG 폴리펩타이드의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, MIG 유전자 발현은 MIG 유전자로부터 발현된 MIG 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, MIG 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 MIG 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 MIG 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 MIG 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 MIG 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002407은 예시적인 인간 MIG 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0463] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MIP1α"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "C-C 모티프 케모카인 리간드 3" 또는 "작은 유도성 사이토카인 A3", "편도 림프구 LD78 알파 단백질"로도 알려진 "대식세포 염증 단백질 1-알파"를 지칭한다. 용어 "MIP1α"는 MIP1α 폴리펩타이드, MIP1α RNA 전사체 및 MIP1α 유전자를 포괄한다. 용어 "MIP1α 유전자"는 MIP1α 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. MIP1α는 특히 골수, 비장, 림프절 및 혈액을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. MIP1α 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소 및 개와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "MIP1α 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 MIP1α 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_027730은 예시적인 인간 MIP1α 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, MIP1α 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 MIP1α 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002983은 예시적인 인간 MIP1α mRNA 전사체 서열을 제공한다. MIP1α 폴리펩타이드는 CCR1, CCR4 및 CCR5 수용체에 결합함으로써 염증 반응에서 어떤 역할을 한다. MIP1α 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, MIP1α 유전자 발현은 MIP1α 유전자로부터 발현된 MIP1α 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, MIP1α 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 MIP1α 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 MIP1α 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 MIP1α 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 MIP1α 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002974는 예시적인 인간 MIP1α 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0464] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MIP1β"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "C-C 모티프 케모카인 리간드 4", "작은 유도성 사이토카인 A4" 또는 "림프구 활성화 유전자 1 단백질"로도 알려진 "대식세포 염증 단백질 1-베타"를 지칭한다. 용어 "MIP1β"는 MIP1β 폴리펩타이드, MIP1β RNA 전사체 및 MIP1β 유전자를 포괄한다. 용어 "MIP1β 유전자"는 MIP1β 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. MIP1β는 특히 골수, 비장, 림프절 및 혈액을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. MIP1β 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "MIP1β 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 MIP1β 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_033066은 예시적인 인간 MIP1β 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, MIP1β 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 MIP1β 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002984.4는 예시적인 인간 MIP1β mRNA 전사체 서열을 제공한다. MIP1β 폴리펩타이드는 화학운동성 및 염증 작용을 갖는 모노카인이다. MIP1β 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, MIP1β 유전자 발현은 MIP1β 유전자로부터 발현된 MIP1β 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, MIP1β 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 MIP1β 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 MIP1β 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 MIP1β 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 MIP1α 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002975.1은 예시적인 인간 MIP1β 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0465] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MT-ATP6"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "MTATP6",

"ATPASE6" 또는 "ATP6"으로도 알려진 "미토콘드리아에 의하 암호화된 ATP 신타제 막 서브유닛 6"을 지칭한다. 용어 "MT-ATP6"은 MT-ATP6 폴리펩타이드, MT-ATP6 RNA 전사체 및 MT-ATP6 유전자를 포괄한다. 용어 "MT-ATP6 유전자"는 MT-ATP6 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. MT-ATP6은 특히 갑상선, 림프절, 골수 및 부신을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. MT-ATP6 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 마우스와 같은 포유류, 닭 및 도마뱀을 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "MT-ATP6 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 MT-ATP6 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_012920.1 범위 8527..9207은 예시적인 인간 MT-ATP6 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, MT-ATP6 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 MT-ATP6 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. 특정 실시형태에서, MT-ATP6 유전자 발현은 MT-ATP6 유전자로부터 발현된 MT-ATP6 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. MT-ATP6 폴리펩타이드는 ADP로부터 ATP를 생성하는 미토콘드리아 막 ATP 신타제로서 작용한다. MT-ATP6 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, MT-ATP6 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 MT-ATP8 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 MT-ATP6 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 MT-ATP6 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 MT-ATP6 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 YP_003024031.1은 예시적인 인간 MT-ATP8 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0466] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MT-ATP8"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "MTATP8", "ATASE8 또는 "ATP8"로도 알려진 "미토콘드리아 암호화된 ATP 신타제 막 서브유닛 8"을 지칭한다. 용어 "MT-ATP8"은 MT-ATP8 폴리펩타이드, MT-ATP8 RNA 전사체 및 MT-ATP8 유전자를 포괄한다. 용어 "MT-ATP8 유전자"는 MT-ATP8 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. MT-ATP8은 특히 갑상선, 림프절, 골수 및 부신을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. MT-ATP8 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "MT-ATP8 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 MT-ATP8 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_012920.1 범위 8366..8572는 예시적인 인간 MT-ATP8 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, MT-ATP8 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 MT-ATP8 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. 특정 실시형태에서, MT-ATP8 유전자 발현은 MT-ATP8 유전자로부터 발현된 MT-ATP8 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. MT-ATP8 폴리펩타이드는 ADP로부터 ATP를 생성하는 미토콘드리아 막 ATP 신타제이다. MT-ATP8 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, MT-ATP8 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 MT-ATP8 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 MT-ATP8 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 MT-ATP8 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 MT-ATP8 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 YP_003024030.1은 예시적인 인간 MT-ATP8 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0467] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "NFKB1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "B-세포 1에서 카파 경쇄 폴리펩타이드 유전자 인핸서의 핵 인자" 또는 "핵 인자 NF-카파-B P105 서브유닛"으로도 알려진 "핵 인자 카파 B 서브유닛 1"을 지칭한다. 용어 "NFKB1"은 NFKB1 폴리펩타이드, NFKB1 RNA 전사체 및 NFKB1 유전자를 포괄한다. 용어 "NFKB1 유전자"는 NFKB1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. NFKB1은 특히 조혈 골수, 말초 혈액 단핵 세포 및 림프절을 포함하는 거의 모든 세포 유형에서 발현된다. NFKB1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "NFKB1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 NFKB1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_050628은 예시적인 인간 NFKB1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, NFKB1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 NFKB1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_003998.4, NM_001165412.2, NM_001319226.2, XM_011532006.2, XM_024454067.1, XM_024454068.1 및 XM_024454069.1은 예시적인 인간 NFKB1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. NFKB1 폴리펩타이드는 거의 모든 세포 유형에 존재하며, 특히 염증, 면역 활성화, 분화 및 세포 성장을 포함하

는 다수의 자극에 반응하여 활성화된다. NFKB1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, NFKB1 유전자 발현은 NFKB1 유전자로부터 발현된 NFKB1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, NFKB1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 NFKB1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 NFKB1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 NFKB1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 NFKB1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_003989.2, NP_001158884.1, NP_001306155.1, XP_011530308.1, XP_024309835.1, XP_024309836.1 및 XP_024309837.1은 예시적인 인간 NFKB1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0468] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "NFKB2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "B-세포 2에서 카파 경쇄 폴리펩타이드 유전자 인핸서의 핵 인자(P49/P100)" 또는 "림프구 전좌 염색체 10 단백질"로도 알려진 "핵 인자 카파 B 서브유닛 2"를 지칭한다. 용어 "NFKB2"은 NFKB2 폴리펩타이드, NFKB2 RNA 전사체 및 NFKB2 유전자를 포괄한다. 용어 "NFKB2 유전자"는 NFKB2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. NFKB2는 특히 조혈 골수, 말초 혈액 단핵 세포 및 림프절을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. NFKB2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "NFKB2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 NFKB2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_033874는 예시적인 인간 NFKB2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, NFKB2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 NFKB2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001322934.2, NM_002502.6, NM_001077494.3, NM_001261403.3, NM_001288724.1, NM_001322935.1, XM_011539830.3, XM_011539831.2, XM_017016278.1, XM_024448026.1 및 XM_024448027.1은 예시적인 인간 NFKB2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. NFKB2 폴리펩타이드는 NFKB 복합체 단백질의 세포질 체류 및 p52 공동번역(cotranslational) 가공을 포함하는 이중 기능을 갖는 전사 인자이다. NFKB2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, NFKB2 유전자 발현은 NFKB2 유전자로부터 발현된 NFKB2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, NFKB2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 NFKB2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 NFKB2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 NFKB2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 NFKB2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001309863.1, NP_002493.3, NP_001070962.1, NP_001248332.1, NP_001275653.1, NP_001309864.1, XP_011538132.1, XP_011538133.1, XP_016871767.1, XP_024303794.1 및 XP_024303795.1은 예시적인 인간 NFKB2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0469] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RELA"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "핵 인자 NF-카파-B p65 서브유닛", "전사 인자 p65", "NFKB3", "B-세포 3에서 카파 경쇄 폴리펩타이드 유전자 인핸서의 핵 인자" 또는 "V-Rel 조류 세망내피증 바이러스 종양유전자 상동체 A"로도 알려진 "RELA 원종양유전자, NF-KB 서브유닛"을 지칭한다. 용어 "RELA"는 RELA 폴리펩타이드, RELA RNA 전사체 및 RELA 유전자를 포괄한다. 용어 "RELA 유전자"는 RELA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RELA는 특히 말초 혈액 세포, 림프절 및 비장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RELA 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RELA 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RELA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_029971은 예시적인 인간 RELA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RELA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RELA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_021975.4, NM_001145138.2, NM_001243984.2, NM_001243985.1, XM_011545206.2 및 XM_011545207.2는 예시적인 인간 RELA mRNA 전사체 서열을 제공한다. RELA 폴리펩타이드의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RELA 유전자 발현은 RELA 유전자로부터 발현된 RELA 폴리펩타이드 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RELA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RELA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RELA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가

공 RELA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RELA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_068810.3, NP_001138610.1, NP_001230913.1, NP_001230914.1, XP_011543508.1 및 XP_011543509.1은 예시적인 인간 RELA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0470] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RELB"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "V-Rel 조류 세망내피증 바이러스 종양유전자 상동체 B", "B-세포 3에서 카파 경쇄 폴리펩타이드 유전자 인핸서의 핵 인자" 또는 "전사 인자 RelB"로도 알려진 "RELB 원종양유전자, NF-KB 서브유닛"을 지칭한다. 용어 "RELB"는 RELB 폴리펩타이드, RELB RNA 전사체 및 RELB 유전자를 포괄한다. 용어 "RELB 유전자"는 RELB 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RELB는 특히 전혈, B 림프구 및 말초 단핵구 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RELB 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RELB 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RELB 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000019.10 범위 45001449..45038194는 예시적인 인간 RELB 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RELB 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RELB 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_006509.4, XM_005259127.3 및 XM_005259128.2는 예시적인 인간 RELB mRNA 전사체 서열을 제공한다. RELB 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RELB 유전자 발현은 RELB 유전자로부터 발현된 RELB 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RELB 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RELB 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RELB 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RELB 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RELB 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_006500.2, XP_005259184.1 및 XP_005259185.1은 예시적인 인간 RELB 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0471] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "REL"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "V-Rel 조류 세망내피증 바이러스 종양유전자 상동체" 또는 "원종양유전자 C-Rel"로도 알려진 "REL 원종양유전자, NF-KB 서브유닛"을 지칭한다. 용어 "REL"는 REL 폴리펩타이드, REL RNA 전사체 및 REL 유전자를 포괄한다. 용어 "REL 유전자"는 REL 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. REL은 특히 B 세포, 단핵구 및 말초 혈액 단핵 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. REL 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "REL 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 REL 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000002.12 범위 60881521..60931612는 예시적인 인간 REL 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, REL 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 REL 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001291746.2, NM_002908.4, XM_011533010.3 및 XM_017004627.2는 예시적인 인간 REL mRNA 전사체 서열을 제공한다. REL 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, REL 유전자 발현은 REL 유전자로부터 발현된 REL 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, REL 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 REL 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 REL 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 REL 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 REL 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001278675.1, NP_002899.1, XP_011531312.1 및 XP_016860116.1은 예시적인 인간 REL 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0472] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RASAL1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "RAS 단백질 활성체 유사 1" 또는 "Ras GTPase-활성화-유사 단백질"로도 알려진 "RasGAP-활성화-유사 단백질 1"을 지칭한다. 용어 "RASAL1"은 RASAL1 폴리펩타이드, RASAL1 RNA 전사체 및 RASAL1 유전자를 포괄한다. 용어 "RASAL1 유전자"는 RASAL1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RASAL1은 갑상선 및 부신수질을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RASAL1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 도마뱀 및 개구리) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RASAL1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RASAL1 유전자의 모든

자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_047089는 예시적인 인간 RASAL1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RASAL1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RASAL1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RASAL1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001301202.1, NM_004658.2, NM_001193520.1, NM_001193521.1, XM_005253950.4, XM_006719641.3, XM_006719642.3, XM_011538852.2, XM_011538853.2, XM_011538854.2, XM_017020028.1, XM_017020029.1, XM_017020030.1, XM_017020031.1, XR_001748902.1, XR_001748903.1 및 XR_002957386.1은 예시적인 인간 RASAL1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. RASAL1 폴리펩타이드는 GTPase-활성화 단백질의 GAP1 패밀리의 구성원이다. RASAL1 폴리펩타이드는 증식 및 분화의 제어를 가능하게 하는 RAS 작용을 억제한다. RASAL1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RASAL1 유전자 발현은 RASAL1 유전자로부터 발현된 RASAL1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RASAL1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RASAL1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RASAL1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RASAL1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 RASAL1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001288131.1, NP_004649.2, NP_001180449.1, NP_001180450.1, XP_005254007.1, XP_006719704.1, XP_006719705.1, XP_011537154.1, XP_011537155.1, XP_011537156.1, XP_016875517.1, XP_016875518.1, XP_016875519.1 및 XP_016875520.1은 예시적인 인간 RASAL1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0473] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RhoB"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "Rho-관련 GTP-결합 단백질 RhoB" 또는 "Ras 상동체 유전자 패밀리, 구성원 B"로도 알려진 "Ras 상동체 패밀리 구성원 B"를 지칭한다. 용어 "RhoB"는 RhoB 폴리펩타이드, RhoB RNA 전사체 및 RhoB 유전자를 포괄한다. 용어 "RhoB 유전자"는 RhoB 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RhoB는 특히 신경계, 혈액 및 비장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RhoB 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 래트와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RhoB 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RhoB 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000002.12 범위 20447074..20449440은 예시적인 인간 RhoB 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RhoB 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RhoB 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_004040.4는 예시적인 인간 RhoB mRNA 전사체 서열을 제공한다. RhoB 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RhoB 유전자 발현은 RhoB 유전자로부터 발현된 RhoB 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RhoB 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RhoB 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RhoB 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RhoB 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RhoB 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_004031.1은 예시적인 인간 RhoB 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0474] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RhoF"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "Ras 상동체 패밀리 구성원 F, 사상위족 연관", "사상위족에서 Rho" 또는 "Ras 상동체 유전자 패밀리, 구성원 F(사상위족에서)"로도 알려진 "Rho-관련 GTP-결합 단백질 RhoF"를 지칭한다. 용어 "RhoF"는 RhoF 폴리펩타이드, RhoF RNA 전사체 및 RhoF 유전자를 포괄한다. 용어 "RhoF 유전자"는 RhoF 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RhoF는 특히 장, 폐 및 췌장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RhoF 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 래트와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RhoF 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RhoF 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000012.12(범위 121777754..121793688, 보체)는 예시적인 인간 RhoF 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RhoF 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RhoF 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_019034.3은 예시적인 인간 RhoF mRNA 전사체 서열을 제공한다. RhoF 폴리펩타이드는 사상위족으로 알려진 얇은, 액틴-풍부 표면 돌출부의 형성에 관련된다. RhoF 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RhoF 유전자 발현은

RhoF 유전자로부터 발현된 RhoF 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RhoF 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RhoF 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RhoF 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RhoF 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RhoF 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. 참조 서열 NP_061907.2는 예시적인 인간 RhoF 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0475] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RhoG"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "Ras 상동체 패밀리 구성원 G", "Ras 상동체 유전자 패밀리, 구성원 G(Rho G)"로도 알려진 "Rho-관련 GTP-결합 단백질 RhoG"를 지칭한다. 용어 "RhoG"는 RhoG 폴리펩타이드, RhoG RNA 전사체 및 RhoG 유전자를 포괄한다. 용어 "RhoG 유전자"는 RhoG 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RhoG는 특히 호중구, T 림프구 및 말초 혈액 단핵 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RhoG 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RhoG 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RhoG 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000011.10(범위 3826978..3840959, 보체)은 예시적인 인간 RhoG 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RhoG 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RhoG 유전자의 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001665.4, XM_005252916.2 및 XM_017017719.1은 예시적인 인간 RhoG mRNA 전사체 서열을 제공한다. RhoG 폴리펩타이드는 미세포음작용 동안 막 주름(ruffle)의 형성에 관련되며, 세포 이동에서 어떤 역할을 한다. RhoG 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RhoG 유전자 발현은 RhoG 유전자로부터 발현된 RhoG 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RhoG 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RhoG 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RhoG 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RhoG 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RhoG 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001656.2, XP_005252973.1 및 XP_016873208.1은 예시적인 인간 RhoG 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0476] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "전사 인자 ISGF-3 성분 P91/P84" 또는 "전사 1-알파/베타의 신호 전달자 및 활성체"로도 알려진 "전사 1의 신호 전달자 및 활성체"를 지칭한다. 용어 "STAT1"은 STAT1 폴리펩타이드, STAT1 RNA 전사체 및 STAT1 유전자를 포괄한다. 용어 "STAT1 유전자"는 STAT1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. STAT1은 특히 T 헬퍼 세포, T-세포독성 세포, 림프절 및 비장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. STAT1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "STAT1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 STAT1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_008294는 예시적인 인간 STAT1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, STAT1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 STAT1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_007315.4, NM_139266.2, XM_006712718.1, XM_017004783.2, XR_001738914.2 및 XR_001738915.2는 예시적인 인간 STAT1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. STAT1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, STAT1 유전자 발현은 STAT1 유전자로부터 발현된 STAT1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, STAT1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 STAT1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 STAT1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 STAT1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 STAT1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_009330.1, NP_644671.1, XP_006712781.1 및 XP_016860272.1은 예시적인 인간 STAT1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0477] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "전사 2의 신호 전달자 및 활성체, 113kDa" 또는 "P113"으로도 알려진 "전사 2의 신호 전달자 및 활성체"를 지칭한다. 용어 "STAT2"는 STAT2 폴리펩타이드, STAT2 RNA 전사체 및 STAT2 유전자를 포괄한다. 용어 "STAT2 유전자"는 STAT2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. STAT2는 특히 단핵구, 골수 기질 세포, 말초 혈액 단핵 세포 및 림프절을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. STAT2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예

를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "STAT2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 STAT2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_046314는 예시적인 인간 STAT2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, STAT2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 STAT2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_005419.4, NM_198332.2, XM_011538697.2, XM_011538698.3, XM_011538699.3, XM_011538700.2, XM_017019904.2, XR_245953.3, XR_001748856.1, XR_001748857.1, XR_001748858.2, XR_002957375.1 및 XR_002957376.1은 예시적인 인간 STAT2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. STAT2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, STAT2 유전자 발현은 STAT2 유전자로부터 발현된 STAT2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, STAT2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 STAT2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 STAT2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 STAT2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 STAT2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_005410.1, NP_938146.1, XP_011536999.1, XP_011537000.1, XP_011537001.1, XP_011537002.1 및 XP_016875393.1은 예시적인 인간 STAT2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0478] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "급성기 반응 인자" 또는 "APRF"로도 알려진 "전사 3의 신호 전달자 및 활성체"를 지칭한다. 용어 "STAT3"은 STAT3 폴리펩타이드, STAT3 RNA 전사체 및 STAT3 유전자를 포괄한다. 용어 "STAT3 유전자"는 STAT3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. STAT3은 특히 골수 및 림프절을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. STAT3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "STAT3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 STAT3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_007370은 예시적인 인간 STAT3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, STAT3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 STAT3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_139276.3, NM_003150.4, NM_213662.2, NM_001369512.1, NM_001369513.1, NM_001369514.1, NM_001369516.1, NM_001369517.1, NM_001369518.1, NM_001369519.1, NM_001369520.1, XM_017024973.2 및 XM_024450896.1은 예시적인 인간 STAT3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. STAT3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, STAT3 유전자 발현은 STAT3 유전자로부터 발현된 STAT3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, STAT3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 STAT3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 STAT3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 STAT3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 STAT3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_644805.1, NP_003141.2, NP_998827.1, NP_001356441.1, NP_001356442.1, NP_001356443.1, NP_001356445.1, NP_001356446.1, NP_001356447.1, NP_001356448.1, NP_001356449.1, XP_016880462.1 및 XP_024306664.1은 예시적인 인간 STAT3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0479] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT4"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "전사 4의 신호 전달자 및 활성체"를 지칭한다. 용어 "STAT4"는 STAT4 폴리펩타이드, STAT4 RNA 전사체 및 STAT4 유전자를 포괄한다. 용어 "STAT4 유전자"는 STAT4 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. STAT4는 특히 통상적인 수지상 세포, 췌관 세포 및 말초 혈액 단핵 세포를 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. STAT4 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "STAT4 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 STAT4 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012852는 예시적인 인간 STAT4 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, STAT4 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 STAT4 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_003151.4, NM_001243835.2, XM_006712719.3, XM_011511705.2 및 XM_017004784.2는 예시적인 인간 STAT4 mRNA 전사체 서열을 제공한다. STAT4 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급

원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, STAT4 유전자 발현은STAT4 유전자로부터 발현된 STAT4 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, STAT4 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 STAT4 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 STAT4 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 STAT4 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 STAT4 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_003142.1, NP_001230764.1, XP_006712782.1, XP_011510007.1 및 XP_016860273.1은 예시적인 인간 STAT4 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0480] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT5"는 "STAT5A", "STAT5B" 또는 "STAT5A"와 "STAT5B"를 둘 다 제공한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT5A"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "전사 5A의 신호 전달자 및 활성체"를 지칭한다. 용어 "STAT5A"는 STAT5A 폴리펩타이드, STAT5A RNA 전사체 및 STAT5A 유전자를 포괄한다. 용어 "STAT5A 유전자"는 STAT5A 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. STAT5A는 특히 적아세포, 말초 혈액 단핵 세포 및 T 림프구를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. STAT5A 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "STAT5A 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 STAT5A 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NC_000017.11 범위 42287547..42311943은 예시적인 인간 STAT5A 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, STAT5A 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 STAT5A 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001288718.1, NM_003152.3, NM_001288719.1, NM_001288720.1 및 XM_005257624.3은 예시적인 인간 STAT5A mRNA 전사체 서열을 제공한다. STAT5A 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, STAT5A 유전자 발현은 STAT5A 유전자로부터 발현된 STAT5A 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, STAT5A 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 STAT5A 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 STAT5A 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 STAT5A 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 STAT5A 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001275647.1, NP_003143.2, NP_001275648.1, NP_001275649.1 및 XP_005257681.1은 예시적인 인간 STAT5A 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0481] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT5B"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "전사 인자 STAT5B"로도 알려진 "전사 5B의 신호 전달자 및 활성체"를 지칭한다. 용어 "STAT5B"는 STAT5B 폴리펩타이드, STAT5B RNA 전사체 및 STAT5B 유전자를 포괄한다. 용어 "STAT5B 유전자"는 STAT5B 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. STAT5B는 특히 말초 혈액 단핵 세포, CD8 T 세포 및 림프절을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. STAT5B 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "STAT5B 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 STAT5B 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_007271은 예시적인 인간 STAT5B 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, STAT5B 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 STAT5B 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_012448.4, XM_005257626.4, XM_017024977.1, XM_024450897.1 및 XM_024450898.1은 예시적인 인간 STAT5B mRNA 전사체 서열을 제공한다. STAT5B 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, STAT5B 유전자 발현은 STAT5B 유전자로부터 발현된 STAT5B 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, STAT5B 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 STAT5B 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 STAT5B 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 STAT5B 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 STAT5B 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_036580.2, XP_005257683.1, XP_016880466.1, XP_024306665.1 및 XP_024306666.1은 예시적인 인간 STAT5B 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0482] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STAT6"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "전사 6의 신호 전달자 및 활성체, 인터류킨-4 유도", "IL-4 STAT" 또는 "전사 인자 IL-4 STAT"로도 알려진 "전사 6의 신호 전달자

및 활성체"를 지칭한다. 용어 "STAT6"은 STAT6 폴리펩타이드, STAT6 RNA 전사체 및 STAT6 유전자를 포괄한다. 용어 "STAT6 유전자"는 STAT6 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. STAT6은 특히 전혈, 림프절 및 비장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. STAT6 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "STAT6 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 STAT6 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_021272는 예시적인 인간 STAT6 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, STAT6 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 STAT6 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_003153.5, NM_001178078.2, NM_001178079.2, NM_001178080.2, NM_001178081.2, NR_033659.2, XM_011538703.3, XM_011538704.3, XM_011538705.3, XM_011538707.3 및 XM_011538708.3은 예시적인 인간 STAT6 mRNA 전사체 서열을 제공한다. STAT6 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, STAT6 유전자 발현은 STAT6 유전자로부터 발현된 STAT6 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, STAT6 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 STAT6 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 STAT6 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 STAT6 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 STAT6 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_003144.3, NP_001171549.1, NP_001171550.1, NP_001171551.1, NP_001171552.1, XP_011537005.1, XP_011537006.1, XP_011537007.1, XP_011537009.1 및 XP_011537010.1은 예시적인 인간 STAT6 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0483] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TAP2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "항원 펩타이드 수송체 2", "ATP-결합 카세트, 서브-패밀리 B(MDR/TAP), 구성원 3", "항원 가공 2에 관련된 펩타이드 수송체" 또는 "RING 11 단백질"로도 알려진 "수송체 2, ATP 결합 카세트 슈퍼패밀리 B 구성원"을 지칭한다. 용어 "TAP2"는 TAP2 폴리펩타이드, TAP2 RNA 전사체 및 TAP2 유전자를 포함한다. 용어 "TAP2 유전자"는 TAP2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TAP2는 특히 말초 혈액 단핵 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TAP2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 도마뱀) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TAP2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TAP2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_009793은 예시적인 인간 TAP2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TAP2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TAP2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TAP2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001290043.2, NM_000544.3 및 NM_018833.2는 예시적인 인간 TAP2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TAP2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TAP2 유전자 발현은 TAP2 유전자로부터 발현된 TAP2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TAP2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TAP2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TAP2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TAP2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TAP2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001276972.1, NP_000535.3 및 NP_061313.2는 예시적인 인간 TAP2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0484] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TLR7"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "톨-유사 수용체 7" 또는 "톨-유사 수용체 7-유사"로도 알려진 "톨 유사 수용체 7"을 지칭한다. 용어 "TLR7"은 TLR7 폴리펩타이드, TLR7 RNA 전사체 및 TLR7 유전자를 포괄한다. 용어 "TLR7 유전자"는 TLR7 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TLR7은 특히 형질세포양 수지상 세포 및 다리세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TLR7 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TLR7 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TLR7 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012569는 예시적인 인간 TLR7 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TLR7 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TLR7 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또

는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_016562.4는 예시적인 인간 TLR7 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TLR7 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TLR7 유전자 발현은 TLR7 유전자로부터 발현된 TLR7 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TLR7 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TLR7 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TLR7 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TLR7 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TLR7 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_057646.1은 예시적인 인간 TLR7 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0485] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TLR8"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "톨-유사 수용체 8" 또는 "CD288 항원"으로도 알려진 "톨 유사 수용체 8"을 지칭한다. 용어 "TLR8"는 TLR8 폴리펩타이드, TLR8 RNA 전사체 및 TLR8 유전자를 포괄한다. 용어 "TLR8 유전자"는 TLR8 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TLR8은 특히 단핵구 및 B 림프구를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TLR8 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TLR8 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TLR8 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012882는 예시적인 인간 TLR8 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TLR8 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TLR8 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_138636.5, NM_016610.4, XM_011545529.1 및 XM_011545530.2는 예시적인 인간 TLR8 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TLR8 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TLR8 유전자 발현은 TLR8 유전자로부터 발현된 TLR8 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TLR8 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TLR8 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TLR8 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TLR8 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TLR8 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_619542.1, NP_057694.2, XP_011543831.1 및 XP_011543832.1은 예시적인 인간 TLR8 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0486] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 TLR9"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "톨-유사 수용체 9" 또는 "CD289 항원"으로도 알려진 "톨 유사 수용체 9"를 지칭한다. 용어 "TLR9"는 TLR9 폴리펩타이드, TLR9 RNA 전사체 및 TLR9 유전자를 포괄한다. 용어 "TLR9 유전자"는 TLR9 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TLR9는 특히 B 림프구, 지방세포 및 비장을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TLR9 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 소, 개 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유류를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TLR9 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TLR9 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_033933은 예시적인 인간 TLR9 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TLR9 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TLR9 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_017442.3은 예시적인 인간 TLR9 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TLR9 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TLR9 유전자 발현은 TLR 유전자로부터 발현된 TLR9 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TLR9 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TLR9 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TLR9 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TLR9 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TLR9 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_059138.1은 예시적인 인간 TLR9 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0487] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TRAF2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "RING-유형 E3 유비퀴틴 트랜스퍼라제 TRAF2", "종양 괴사 인자 2형 수용체-연관 단백질 3" 또는 "E3 유비퀴틴-단백질 리가제 TRAF 2"로도 알려진 "TNF 수용체 연관 인자 2"를 지칭한다. 용어 "TRAF2"는 TRAF2 폴리펩타이드, TRAF2 RNA 전사체 및 TRAF2 유전자를 포괄한다. 용어 "TRAF2 유전자"는 TRAF2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TRAF2는 특히 상피세포, 근육, 심장 및 간을 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TRAF2 유전자의

예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TRAF2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TRAF2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID 7186은 예시적인 인간 TRAF2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TRAF2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TRAF2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TRAF2 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_021138.4, XM_011518974.2, XM_011518976.3 및 XM_011518977.2는 예시적인 인간 TRAF2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TRAF2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TRAF2 유전자 발현은 TRAF2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TRAF2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TRAF2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TRAF2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TRAF2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TRAF2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_066961.2, XP_011517276.1, XP_011517278.1 및 XP_011517279.1은 예시적인 인간 TRAF2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0488] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "XBP-1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "Tax-반응성 요소-결합 단백질 5" 또는 "X-박스-결합 단백질 1"로도 알려진 "X-박스 결합 단백질 1"을 지칭한다. 용어 "XBP-1"은 XBP-1 폴리펩타이드, XBP-1 RNA 전사체 및 XBP-1 유전자를 포함한다. 용어 "XBP-1 유전자"는 XBP-1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. XBP-1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. XBP-1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "XBP-1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 XBP-1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 참조 서열 NG_012266.1은 예시적인 인간 XBP-1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, XBP-1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. XBP-1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 XBP-1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001079539.1 및 NM_005080.3은 예시적인 인간 XBP-1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. XBP-1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, XBP-1 유전자 발현은 XBP-1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, XBP-1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 XBP-1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 XBP-1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 XBP-1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 XBP-1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001073007.1 및 NP_005071.2는 예시적인 인간 XBP-1 폴리펩타이드 서열을 제공한다. "XBP-1S"는 전사 인자 및 ER 스트레스의 마커 및 대응하는 폴리펩타이드인 XBP-1의 스플라이스된 형태를 지칭한다. XBP-1S의 예는 다른 종에서의 앙상블 엔트라이 ID ENST00000216037.10에 대응하는 인간 XBP-1S 또는 이의 등가물을 포함한다. "XBP-1L"은 전사 리프레서 및 대응하는 폴리펩타이드인 스플라이스된 XBP-1의 긴 형태를 지칭한다. XBP-1L의 예는 다른 종에서의 앙상블 엔트라이 ID ENST00000344347.5에 대응하는 인간 XBP-1L 또는 이의 등가물을 포함한다.

[0489] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RFX1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "MHC 클래스 II 조절 인자 RFX1" 또는 "전사 인자 RFX1"로도 알려진 "조절 인자 X, 1"을 지칭한다. 용어 "RFX1"은 RFX1 폴리펩타이드, RFX1 RNA 전사체 및 RFX1 유전자를 포괄한다. 용어 "RFX1 유전자"는 RFX1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RFX1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RFX1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RFX1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RFX1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 5989 및 NCBI 참조 서열 NC_000019.10(범위 13961530..14007514, 보체)는 예시적인 인간 RFX1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RFX1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RFX1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RFX1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002918.5, XM_011528170.2,

XM_011528167.2, XM_011528168.2, XM_011528165.2, XM_011528169.2 및 XM_011528166.2는 예시적인 인간 RFX1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. RFX1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RFX1 유전자 발현은RFX1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RFX1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RFX1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RFX1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RFX1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 RFX1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002909.4, XP_011526472.1, XP_011526469.1, XP_011526470.1, XP_011526467.1, XP_011526471.1 및 XP_011526468.1은 예시적인 인간 RFX1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0490] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RFX5"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "DNA-결합 단백질 RFX5"로도 알려진 "조절 인자 X 5"를 지칭한다. 용어 "RFX5"는 RFX5 폴리펩타이드, RFX5 RNA 전사체 및 RFX5 유전자를 포괄한다. 용어 "RFX5 유전자"는 RFX5 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RFX5는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RFX5 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RFX5 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RFX5 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 5993 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 151340640..151347319, 보체)는 예시적인 인간 RFX5 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RFX5 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RFX5 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RFX5 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000449.4, NM_001025603.2 및 NM_001379412.1은 예시적인 인간 RFX5 mRNA 전사체 서열을 제공한다. RFX5 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RFX5 유전자 발현은 RFX5 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RFX5 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RFX5 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RFX5 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RFX5 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 RFX5 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000440.1, NP_001020774.1 및 NP_001366341.1은 예시적인 인간 RFX5 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0491] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RFX7"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "DNA-결합 단백질 RFX7" 또는 "조절 인자 X 도메인-함유 단백질 2"로도 알려진 "조절 인자 X 7"을 지칭한다. 용어 "RFX7"은 RFX7 폴리펩타이드, RFX7 RNA 전사체 및 RFX7 유전자를 포괄한다. 용어 "RFX7 유전자"는 RFX7 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RFX7은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RFX7 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RFX7 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RFX7 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 64864 및 NCBI 참조 서열 NC_000015.10(범위 56087280..56247654, 보체)는 예시적인 인간 RFX7 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RFX7 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RFX7 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RFX7 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001368073.2, NM_001368074.1, NM_001370561.1 및 NM_001370554.1은 예시적인 인간 RFX7 mRNA 전사체 서열을 제공한다. RFX7 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RFX7 유전자 발현은 RFX7 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RFX7 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RFX7 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RFX7 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RFX7 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 RFX7 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001355002.1, NP_001355003.1, NP_001357490.1 및 NP_001357483.1은 예시적인 인간 RFX7 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0492] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CTCF"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "11-아연 핑거 단백질", "CCCTC-결합 인자" 또는 "CTCFL 파라로그"로도 알려진 "전사 리프레서 CTCF"를 지칭한다. 용어 "CTCF"는

CTCF 폴리펩타이드, CTCF RNA 전사체 및 CTCF 유전자를 포괄한다. 용어 "CTCF 유전자"는 CTCF 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CTCF는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CTCF 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CTCF 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CTCF 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 10664 및 NCBI 참조 서열 NC_000016.10(범위 67562526..67639185)은 예시적인 인간 CTCF 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CTCF 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CTCF 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CTCF 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001191022.2, NM_001363916.1 및 NM_006565.4는 예시적인 인간 CTCF mRNA 전사체 서열을 제공한다. CTCF 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CTCF 유전자 발현은 CTCF 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CTCF 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CTCF 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 CTCF 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CTCF 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 CTCF 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001177951.1, NP_001350845.1 및 NP_006556.1은 예시적인 인간 CTCF 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0493] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CIITA"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "MHC 클래스 II 전사활성체"로도 알려진 "클래스 II 주조직적합복합체 전사활성체"를 지칭한다. 용어 "CIITA"는 CIITA 폴리펩타이드, CIITA RNA 전사체 및 CIITA 유전자를 포괄한다. 용어 "CIITA 유전자"는 CIITA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CIITA는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CIITA 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CIITA 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CIITA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 4261 및 NCBI 참조 서열 NC_000016.10(범위 10866208..10941562)은 예시적인 인간 CIITA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CIITA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CIITA 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CIITA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000246.3, NM_001286402.1 및 NM_001286403.2는 예시적인 인간 CIITA mRNA 전사체 서열을 제공한다. CIITA 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CIITA 유전자 발현은 CIITA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CIITA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CIITA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CIITA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CIITA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 CIITA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000237.2, NP_001273331.1 및 NP_001273332.1은 예시적인 인간 CIITA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0494] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "BCL2L11"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "세포사의 Bcl2-상호전환 매개체"로도 알려진 "bcl-2-유사 단백질 11"을 지칭한다. 용어 "BCL2L11"은 BCL2L11 폴리펩타이드, BCL2L11 RNA 전사체 및 BCL2L11 유전자를 포괄한다. 용어 "BCL2L11 유전자"는 BCL2L11 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. BCL2L11은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. BCL2L11 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "BCL2L11 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 BCL2L11 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 10018 및 NCBI 참조 서열 NC_000002.12(범위 111120914..111168445)는 예시적인 인간 BCL2L11 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, BCL2L11 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. BCL2L11 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 BCL2L11 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001204106.2,

NM_001204107.1 및 NM_001204108.1은 예시적인 인간 BCL2L11 mRNA 전사체 서열을 제공한다. BCL2L11 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, BCL2L11 유전자 발현은 BCL2L11 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, BCL2L11 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 BCL2L11 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 BCL2L11 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 BCL2L11 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 BCL2L11 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001191035.1, NP_001191036.1 및 NP_001191037.1은 예시적인 인간 BCL2L11 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0495] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "BCAP31"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "6C6-AG 종양-연관 항원"으로도 알려진 "B-세포 수용체-연관 단백질 31"을 지칭한다. 용어 "BCAP31"은 BCAP31 폴리펩타이드, BCAP31 RNA 전사체 및 BCAP31 유전자를 포괄한다. 용어 "BCAP31 유전자"는 BCAP31 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. BCAP31은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. BCAP31 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "BCAP31 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 BCAP31 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 10134 및 NCBI 참조 서열 NC_000023.11(범위 153700492..153724746, 보체)은 예시적인 인간 BCAP31 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, BCAP31 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. BCAP31 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 BCAP31 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001139441.1, NM_001139457.2 및 NM_001256447.2는 예시적인 인간 BCAP31 mRNA 전사체 서열을 제공한다. BCAP31 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, BCAP31 유전자 발현은 BCAP31 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, BCAP31 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 BCAP31 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 BCAP31 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 BCAP31 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 BCAP31 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001132913.1, NP_001132929.1 및 NP_001243376.1은 예시적인 인간 BCAP31 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0496] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "SERINC3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "종양 분화 발현 단백질 1"로도 알려진 "세린 혼입체 3(serine incorporator 3)"을 지칭한다. 용어 "SERINC3"은 SERINC3 폴리펩타이드, SERINC3 RNA 전사체 및 SERINC3 유전자를 포괄한다. 용어 "SERINC3 유전자"은 SERINC3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. SERINC3은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. SERINC3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "SERINC3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 SERINC3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 10955 및 NCBI 참조 서열 NC_000020.11(범위 44496221..44522116, 보체)은 예시적인 인간 SERINC3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, SERINC3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. SERINC3 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 SERINC3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_006811.4 및 NM_198941.2는 예시적인 인간 SERINC3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. SERINC3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, SERINC3 유전자 발현은 SERINC3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, SERINC3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 SERINC3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 SERINC3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 SERINC3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 SERINC3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_006802.1 및 NP_945179.1은 예시적인 인간 SERINC3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0497] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ERN1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "핵 신호전달 1에 대한 소포체" 또는 "이노시톨-요구 단백질 1"로도 알려진 "세린/트레오닌-단백질 키나제/엔도리보뉴클레아제 IRE1"을

지칭한다. 용어 "ERN1"는 ERN1 폴리펩타이드, ERN1 RNA 전사체 및 ERN1 유전자를 포괄한다. 용어 "ERN1 유전자"는 ERN1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ERN1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ERN1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "ERN1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ERN1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 2081 및 NCBI 참조 서열 NC_000017.11(범위 64039142..64132469, 보체)은 예시적인 인간 ERN1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ERN1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. ERN1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ERN1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001433.5, XM_017024347.2 및 XM_017024348.2는 예시적인 인간 ERN1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ERN1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ERN1 유전자 발현은 ERN1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ERN1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ERN1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ERN1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ERN1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 ERN1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001424.3, XP_016879836.1 및 XP_016879837.1은 예시적인 인간 ERN1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0498] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ATF6"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "활성화 전사 인자 6 알파" 또는 "cAMP-의존적 전사 인자 ATF-6 알파"로도 알려진 "환식 AMP-의존적 전사 인자 ATF-6 알파"를 지칭한다. 용어 "ATF6"은 ATF6 폴리펩타이드, ATF6 RNA 전사체 및 ATF6 유전자를 포괄한다. 용어 "ATF6 유전자"는 ATF6 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ATF6은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ATF6 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "ATF6 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ATF6 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 22926 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 161766320..161964070)은 예시적인 인간 ATF6 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ATF6 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. ATF6 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ATF6 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_007348.4, XM_011509308.1 및 XM_011509309.1은 예시적인 인간 ATF6 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ATF6 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ATF6 유전자 발현은 ATF6 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ATF6 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ATF6 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ATF6 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ATF6 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 ATF6 폴리펩타이드의 임의의 형태, 및 세포에서 어느 곳에서나 국재화 또는 재국재화된 임의의 ATF6 폴리펩타이드를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_031374.2, XP_011507610.1 및 XP_011507611.1은 예시적인 인간 ATF6 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0499] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "NCK2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "세포질 단백질 NCK2", "SH2/SH3 어댑터 단백질 NCK-베타" 또는 "성장 인자 수용체-결합 단백질 4"로도 알려진 "NCK 어댑터 단백질 2"를 지칭한다. 용어 "NCK2"는 NCK2 폴리펩타이드, NCK2 RNA 전사체 및 NCK2 유전자를 포괄한다. 용어 "NCK2 유전자"는 NCK2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. NCK2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. NCK2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "NCK2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 NCK2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 8440 및 NCBI 참조 서열 NC_000002.12(범위 105744649..105894274)는 예시적인 인간 NCK2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, NCK2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. NCK2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 NCK2 유전자

전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001004720.3, NM_001004722.3 및 NM_003581.5는 예시적인 인간 NCK2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. NCK2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, NCK2 유전자 발현은 NCK2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, NCK2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 NCK2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 NCK2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 NCK2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 NCK2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001004720.1, NP_001004722.1 및 NP_003572.2는 예시적인 인간 NCK2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0500] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "PPP1R15A"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "성장 저지 및 DNA 손상-유도성 단백질 GADD34" 또는 "골수성 분화 1차 반응 단백질 MyD116 상동체"로도 알려진 "단백질 포스파타제 1 조절 서브유닛 15A"를 지칭한다. 용어 "PPP1R15A"는 PPP1R15A 폴리펩타이드, PPP1R15A RNA 전사체 및 PPP1R15A 유전자를 포괄한다. 용어 "PPP1R15A 유전자"는 PPP1R15A 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. PPP1R15A는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. PPP1R15A 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 에컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "PPP1R15A 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 PPP1R15A 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 23645 및 NCBI 참조 서열 NC_000019.10(범위 48872392..48876062)는 예시적인 인간 PPP1R15A 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, PPP1R15A 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. PPP1R15A 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 PPP1R15A 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_014330.3은 예시적인 인간 PPP1R15A mRNA 전사체 서열을 제공한다. PPP1R15A 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, PPP1R15A 유전자 발현은 PPP1R15A 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, PPP1R15A 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 PPP1R15A 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 PPP1R15A 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 PPP1R15A 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 PPP1R15A 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_055145.3은 예시적인 인간 PPP1R15A 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0501] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "UBQLN2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "유비퀴틴-유사 생성물 Chap1/Dsk2" 또는 "세포골격 2를 갖는 단백질 연결 IAP"로도 알려진 "유비퀴린-2"를 지칭한다. 용어 "UBQLN2"는 UBQLN2 폴리펩타이드, UBQLN2 RNA 전사체 및 UBQLN2 유전자를 포괄한다. 용어 "UBQLN2 유전자"는 UBQLN2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. UBQLN2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. UBQLN2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 에컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "UBQLN2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 UBQLN2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 29978 및 NCBI 참조 서열 NC_000023.11(범위 56563627..56567868)는 예시적인 인간 UBQLN2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, UBQLN2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. UBQLN2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 UBQLN2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_013444.4는 예시적인 인간 UBQLN2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. UBQLN2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, UBQLN2 유전자 발현은 UBQLN2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, UBQLN2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 UBQLN2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 UBQLN2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 UBQLN2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 UBQLN2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_038472.2는 예시적인 인간 UBQLN2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0502] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "BAG6"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "BCL2-연관 아타노겐(athanogene) 6" 또는 "BAG 패밀리 분자 샤페론 조절자 6"로도 알려진 "거대 프롤린-풍부 단백질 BAG6"을 지칭한다. 용어 "BAG6"은 BAG6 폴리펩타이드, BAG6 RNA 전사체 및 BAG6 유전자를 포괄한다. 용어 "BAG6 유전자"는 BAG6 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. BAG6은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. BAG6 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "BAG6 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 BAG6 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7917 및 NCBI 참조 서열 NC_000006.12(범위 31639028..31660900, 보체)는 예시적인 인간 BAG6 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, BAG6 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. BAG6 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 BAG6 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001098534.2, NM_001199697.1 및 NM_001199698.1은 예시적인 인간 BAG6 mRNA 전사체 서열을 제공한다. BAG6 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, BAG6 유전자 발현은 BAG6 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, BAG6 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 BAG6 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 BAG6 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 BAG6 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 BAG6 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001092004.1, NP_001186626.1 및 NP_001186627.1은 예시적인 인간 BAG6 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0503] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "BOK"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "Bcl-2-유사 단백질 9"로도 알려진 "bcl-2-관련 난소 킬러 단백질"을 지칭한다. 용어 "BOK"는 BOK 폴리펩타이드, BOK RNA 전사체 및 BOK 유전자를 포괄한다. 용어 "BOK 유전자"는 BOK 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. BOK는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. BOK 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "BOK 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 BOK 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 666 및 NCBI 참조 서열 NC_000002.12(범위 241558745..241574131)는 예시적인 인간 BOK 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, BOK 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. BOK 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 BOK 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_032515.5, XM_017004775.1 및 XM_011511697.3은 예시적인 인간 BOK mRNA 전사체 서열을 제공한다. BOK 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, BOK 유전자 발현은 BOK 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, BOK 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 BOK 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 BOK 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 BOK 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 BOK 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_115904.1, XP_016860264.1 및 XP_011509999.1은 예시적인 인간 BOK 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0504] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ROCK1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "Bcl-2-유사 단백질 9" 또는 "신장 암종 항원 NY-REN-35"로도 알려진 "Rho 연관 또꼬인나선 함유 단백질 키나제 1"을 지칭한다. 용어 "ROCK1"은 ROCK1 폴리펩타이드, ROCK1 RNA 전사체 및 ROCK1 유전자를 포괄한다. 용어 "ROCK1 유전자"는 ROCK1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ROCK1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ROCK1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "ROCK1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ROCK1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 6093 및 NCBI 참조 서열 NC_000018.10(범위 20946906..21111813, 보체)는 예시적인 인간 ROCK1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ROCK1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. ROCK1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ROCK1 유전

자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_005406.3은 예시적인 인간 ROCK1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ROCK1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ROCK1 유전자 발현은 ROCK1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ROCK1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ROCK1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ROCK1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ROCK1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 ROCK1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_005397.1은 예시적인 인간 ROCK1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0505] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CDKN1A"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "CDK-상호작용 단백질 1" 또는 "흑색종 분화 연관 단백질 6"로도 알려진 "사이클린-의존적 키나제 저해제 1"을 지칭한다. 용어 "CDKN1A"는 CDKN1A 폴리펩타이드, CDKN1A RNA 전사체 및 CDKN1A 유전자를 포괄한다. 용어 "CDKN1A 유전자"는 CDKN1A 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CDKN1A는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CDKN1A 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CDKN1A 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CDKN1A 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 1026 및 NCBI 참조 서열 NC_000006.12(범위 36676463..36687332)는 예시적인 인간 CDKN1A 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CDKN1A 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CDKN1A 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CDKN1A 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000389.5, NM_001220777.2 및 NM_001220778.2는 예시적인 인간 CDKN1A mRNA 전사체 서열을 제공한다. CDKN1A 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CDKN1A 유전자 발현은 CDKN1A 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CDKN1A 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CDKN1A 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CDKN1A 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CDKN1A 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 CDKN1A 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000380.1, NP_001207706.1 및 NP_001207707.1은 예시적인 인간 CDKN1A 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0506] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "GADD45B"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "골수성 분화 1차 반응 단백질 MyD118" 또는 "음성 성장 조절 단백질 MyD118"로도 알려진 "성장 저지 및 DNA 손상 유도성 베타"를 지칭한다. 용어 "GADD45B"는 GADD45B 폴리펩타이드, GADD45B RNA 전사체 및 GADD45B 유전자를 포괄한다. 용어 "GADD45B 유전자"는 GADD45B 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. GADD45B는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. GADD45B 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "GADD45B 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 GADD45B 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 4616 및 NCBI 참조 서열 NC_000019.10(범위 2476127..2478259)은 예시적인 인간 GADD45B 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, GADD45B 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. GADD45B 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 GADD45B 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_015675.4 및 XM_017026822.1은 예시적인 인간 GADD45B mRNA 전사체 서열을 제공한다. GADD45B 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, GADD45B 유전자 발현은 GADD45B 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, GADD45B 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 GADD45B 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 GADD45B 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 GADD45B 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 GADD45B 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_056490.2 및 XP_016882311.1은 예시적인 인간 GADD45B 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0507] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "E4F1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "전사 인자 E4F1", "추정적 E3 유비퀴틴-단백질 리가제 E4F1" 또는 "RING-유형 E3 유비퀴틴 트랜스퍼라제 E4F1"로도 알려진 "E4F 전사

인자 1"을 지칭한다. 용어 "E4F1"는 E4F1 폴리펩타이드, E4F1 RNA 전사체 및 E4F1 유전자를 포괄한다. 용어 "E4F1 유전자"는 E4F1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. E4F1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. E4F1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "E4F1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 E4F1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 1877 및 NCBI 참조 서열 NC_000016.10(범위 2223488..2235742)은 예시적인 인간 E4F1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, E4F1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. E4F1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 E4F1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001288776.1, NM_001288778.1 및 NM_004424.5는 예시적인 인간 E4F1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. E4F1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, E4F1 유전자 발현은 E4F1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, E4F1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 E4F1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 E4F1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 E4F1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 E4F1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001275705.1, NP_001275707.1 및 NP_004415.4는 예시적인 인간 E4F1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0508] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CDC14B"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "세포분열 주기 14B" 또는 "CDC14 세포분열 주기 14 상동체 B"로도 알려진 "이중 특이성 단백질 포스파타제 CDC14B"를 지칭한다. 용어 "CDC14B"는 CDC14B 폴리펩타이드, CDC14B RNA 전사체 및 CDC14B 유전자를 포괄한다. 용어 "CDC14B 유전자"는 CDC14B 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CDC14B는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CDC14B 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CDC14B 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CDC14B 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 8555 및 NCBI 참조 서열 NC_000009.12(범위 96492743..96619843, 보체)는 예시적인 인간 CDC14B 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CDC14B 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CDC14B 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CDC14B 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001077181.3, NM_001351567.2 및 NM_001351568.2는 예시적인 인간 CDC14B mRNA 전사체 서열을 제공한다. CDC14B 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CDC14B 유전자 발현은 CDC14B 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CDC14B 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CDC14B 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CDC14B 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CDC14B 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 CDC14B 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001070649.1, NP_001338496.1 및 NP_001338497.1은 예시적인 인간 CDC14B 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0509] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "DAPK1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "DAP 키나제 1"로도 알려진 "사멸 연관 단백질 키나제 1"을 지칭한다. 용어 "DAPK1"는 DAPK1 폴리펩타이드, DAPK1 RNA 전사체 및 DAPK1 유전자를 포괄한다. 용어 "DAPK1 유전자"는 DAPK1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. DAPK1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. DAPK1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "DAPK1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 DAPK1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 1612 및 NCBI 참조 서열 NC_000009.12(범위 87497228..87708634)는 예시적인 인간 DAPK1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, DAPK1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. DAPK1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 DAPK1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체,

단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001288729.1, NM_001288730.2 및 NM_001288731.2는 예시적인 인간 DAPK1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. DAPK1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, DAPK1 유전자 발현은 DAPK1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, DAPK1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 DAPK1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 DAPK1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 DAPK1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 DAPK1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001275659.1, NP_001275660.1 및 NP_001275658.1은 예시적인 인간 DAPK1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0510] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TSC1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "결절성 경화증 1 단백질" 또는 "하마틴(Hamartin)"으로도 알려진 "TSC 복합체 서브유닛 1"을 지칭한다. 용어 "TSC1"은 TSC1 폴리펩타이드, TSC1 RNA 전사체 및 TSC1 유전자를 포괄한다. 용어 "TSC1 유전자"는 TSC1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TSC1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TSC1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TSC1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TSC1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7248 및 NCBI 참조 서열 NC_000009.12(범위 132891349..132945269, 보체)는 예시적인 인간 TSC1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TSC1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TSC1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TSC1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000368.5, NM_001162426.2 및 NM_001162427.2는 예시적인 인간 TSC1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TSC1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TSC1 유전자 발현은 TSC1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TSC1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TSC1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TSC1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TSC1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TSC1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000359.1, NP_001155898.1 및 NP_001155899.1은 예시적인 인간 TSC1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0511] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TSC2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "결절성 경화증 2 단백질" 또는 "투베린(Tuberin)"으로도 알려진 "TSC 복합체 서브유닛 2"을 지칭한다. 용어 "TSC2"는 TSC2 폴리펩타이드, TSC2 RNA 전사체 및 TSC2 유전자를 포괄한다. 용어 "TSC2 유전자"는 TSC2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TSC2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TSC2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TSC2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TSC2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7249 및 NCBI 참조 서열 NC_000016.10(범위 2047804..2089491)는 예시적인 인간 TSC2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TSC2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TSC2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TSC2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000548.5, NM_001077183.2 및 NM_001114382.2는 예시적인 인간 TSC2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TSC2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TSC2 유전자 발현은 TSC2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TSC2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TSC2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TSC2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TSC2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TSC2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000539.2, NP_001070651.1 및 NP_001107854.1은 예시적인 인간 TSC2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0512] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "BAG3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "BAG 패밀리 분자 샤페

론 조절자 3", "도킹 단백질 CAIR-1" 또는 "BCL2 연관 아타노겐 3"으로도 알려진 "BAG 코샤페론 3"을 지칭한다. 용어 "BAG3"은 BAG3 폴리펩타이드, BAG3 RNA 전사체 및 BAG3 유전자를 포괄한다. 용어 "BAG3 유전자"는 BAG3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. BAG3은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. BAG3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "BAG3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 BAG3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 9531 및 NCBI 참조 서열 NC_000010.11(범위 119651380..119677819)은 예시적인 인간 BAG3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, BAG3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. BAG3 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 BAG3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_004281.4 및 XM_005270287.2는 예시적인 인간 BAG3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. BAG3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, BAG3 유전자 발현은 BAG3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, BAG3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 BAG3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 BAG3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 BAG3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 BAG3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_004272.2 및 XP_005270344.1은 예시적인 인간 BAG3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0513] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MFN2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "막관통 GTPase MFN2", "과형성 억제자" 또는 "미토퓨신-2"로도 알려진 "미토퓨신 2"를 지칭한다. 용어 "MFN2"는 MFN2 폴리펩타이드, MFN2 RNA 전사체 및 MFN2 유전자를 포괄한다. 용어 "MFN2 유전자"는 MFN2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. MFN2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. MFN2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "MFN2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 MFN2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 9927 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 11980181..12013515)는 예시적인 인간 MFN2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, MFN2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. MFN2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 MFN2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001127660.1, NM_014874.4 및 XM_005263548.3은 예시적인 인간 MFN2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. MFN2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, MFN2 유전자 발현은 MFN2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, MFN2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 MFN2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 MFN2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 MFN2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 MFN2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001121132.1, NP_055689.1 및 XP_005263605.1은 예시적인 인간 MFN2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0514] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RIPK1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "수용체-상호작용 단백질 1", "세포사 단백질 RIP" 또는 "수용체 상호작용 세린/트레오닌 키나제 1"로도 알려진 "수용체 상호작용 세린/트레오닌-단백질 키나제 1"을 지칭한다. 용어 "RIPK1"은 RIPK1 폴리펩타이드, RIPK1 RNA 전사체 및 RIPK1 유전자를 포괄한다. 용어 "RIPK1 유전자"는 RIPK1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RIPK1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RIPK1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RIPK1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RIPK1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 8737 및 NCBI 참조 서열 NC_000006.12(범위 3063967..3115187)는 예시적인 인간 RIPK1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RIPK1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RIPK1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다.

특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RIPK1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001317061.3, NM_001354930.2 및 NM_001354931.2는 예시적인 인간 RIPK1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. RIPK1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RIPK1 유전자 발현은 RIPK1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RIPK1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RIPK1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RIPK1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RIPK1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 RIPK1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001303990.1, NP_001341859.1 및 NP_001341860.1은 예시적인 인간 RIPK1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0515] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RIPK4"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "안키린 반복부 도메인-함유 단백질 3", "PKC-델타-상호작용 단백질 키나제" 또는 "수용체 상호작용 세린/트레오닌 키나제 4"로도 알려진 "수용체 상호작용 세린/트레오닌-단백질 키나제 4"를 지칭한다. 용어 "RIPK4"는 RIPK4 폴리펩타이드, RIPK4 RNA 전사체 및 RIPK4 유전자를 포괄한다. 용어 "RIPK4 유전자"는 RIPK4 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RIPK4는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RIPK4 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RIPK4 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RIPK4 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 54101 및 NCBI 참조 서열 NC_000021.9(범위 41739373..41767052, 보체)는 예시적인 인간 RIPK4 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RIPK4 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RIPK4 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RIPK4 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_020639.3은 예시적인 인간 RIPK4 mRNA 전사체 서열을 제공한다. RIPK4 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RIPK4 유전자 발현은 RIPK4 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RIPK4 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RIPK4 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RIPK4 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RIPK4 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 RIPK4 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_065690.2는 예시적인 인간 RIPK4 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0516] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HDAC6"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "튜불린-라이신 데아세틸라제 HDAC6" 또는 "단백질 포스파타제 1, 조절 서브유닛 90"으로도 알려진 "히스톤 데아세틸라제 6"을 지칭한다. 용어 "HDAC6"은 HDAC6 폴리펩타이드, HDAC6 RNA 전사체 및 HDAC6 유전자를 포괄한다. 용어 "HDAC6 유전자"는 HDAC6 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HDAC6은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HDAC6 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "HDAC6 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HDAC6 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 10013 및 NCBI 참조 서열 NC_000023.11(범위 48801398..48824982)은 예시적인 인간 HDAC6 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HDAC6 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. HDAC6 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HDAC6 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001321225.2, NM_001321226.2 및 NM_001321227.2는 예시적인 인간 HDAC6 mRNA 전사체 서열을 제공한다. HDAC6 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HDAC6 유전자 발현은 HDAC6 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, HDAC6 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HDAC6 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HDAC6 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HDAC6 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 HDAC6 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001308154.1, NP_001308155.1 및 NP_001308156.1은 예시적인 인간 HDAC6 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0517] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "STK11"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "세린/트레오닌-단백질 키나제 STK11" 또는 "신장 암종 항원 NY-REN-19"로도 알려진 "세린/트레오닌 키나제 11"을 지칭한다. 용어 "STK11"은 STK11 폴리펩타이드, STK11 RNA 전사체 및 STK11 유전자를 포괄한다. 용어 "STK11 유전자"는 STK11 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. STK11은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. STK11 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "STK11 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 STK11 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 6794 및 NCBI 참조 서열 NC_000019.10(범위 1205778..1228431)는 예시적인 인간 STK11 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, STK11 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. STK11 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 STK11 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000455.5는 예시적인 인간 STK11 mRNA 전사체 서열을 제공한다. STK11 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, STK11 유전자 발현은 STK11 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, STK11 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 STK11 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 STK11 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 STK11 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 STK11 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000446.1은 예시적인 인간 STK11 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0518] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ULK1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "세린/트레오닌-단백질 키나제 ULK1" 또는 "자가포식-관련 단백질 1 상동체"로도 알려진 "unc-51 유사 자가포식 활성화 키나제 1"을 지칭한다. 용어 "ULK1"은 ULK1 폴리펩타이드, ULK1 RNA 전사체 및 ULK1 유전자를 포괄한다. 용어 "ULK1 유전자"는 ULK1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ULK1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ULK1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "ULK1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ULK1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 8408 및 NCBI 참조 서열 NC_000012.12(범위 131894622..131923150)는 예시적인 인간 ULK1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ULK1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. ULK1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ULK1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_003565.4, XM_011538798.3 및 XM_011538799.2는 예시적인 인간 ULK1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ULK1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ULK1 유전자 발현은 ULK1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ULK1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ULK1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ULK1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ULK1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 ULK1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_003556.2, XP_011537100.1 및 XP_011537101.1은 예시적인 인간 ULK1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0519] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "FOXO1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "포크헤드 박스 단백질 O1" 또는 "포크헤드 박스 단백질 O1A"로도 알려진 "포크헤드 박스 O1"을 지칭한다. 용어 "FOXO1"는 FOXO1 폴리펩타이드, FOXO1 RNA 전사체 및 FOXO1 유전자를 포괄한다. 용어 "FOXO1 유전자"는 FOXO1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. FOXO1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. FOXO1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "FOXO1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 FOXO1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 2308 및 NCBI 참조 서열 NC_000013.11(범위 40555667..40666641, 보체)은 예시적인 인간 FOXO1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, FOXO1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. FOXO1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 FOXO1 유전자 전사체의 모든 천연

및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002015.4, XM_011535008.2 및 XM_011535010.2는 예시적인 인간 FOXO1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. FOXO1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, FOXO1 유전자 발현은 FOXO1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, FOXO1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 FOXO1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 FOXO1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 FOXO1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 FOXO1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002006.2, XP_011533310.1 및 XP_011533312.1은 예시적인 인간 FOXO1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0520] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "FOXO3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "포크헤드 박스 단백질 O3" 또는 "횡문근육종-유사 1에서의 포크헤드"로도 알려진 "포크헤드 박스 O3"을 지칭한다. 용어 "FOXO3"은 FOXO3 폴리펩타이드, FOXO3 RNA 전사체 및 FOXO3 유전자를 포괄한다. 용어 "FOXO3 유전자"는 FOXO3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. FOXO3은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. FOXO3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "FOXO3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 FOXO3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 2309 및 NCBI 참조 서열 NC_000006.12(범위 108559825..108684774)는 예시적인 인간 FOXO3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, FOXO3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. FOXO3 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 FOXO3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001455.4, NM_201559.3 및 XM_005266867.4는 예시적인 인간 FOXO3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. FOXO3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, FOXO3 유전자 발현은 FOXO3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, FOXO3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 FOXO3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 FOXO3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 FOXO3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 FOXO3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001446.1, NP_963853.1 및 XP_005266924.1은 예시적인 인간 FOXO3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0521] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MUL1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "NFKB 1의 미토콘드리아 유비퀴틴 리가제 활성체" 또는 "E3 유비퀴틴-단백질 리가제 MUL1"로도 알려진 "미토콘드리아 E3 유비퀴틴 단백질 리가제 1"을 지칭한다. 용어 "MUL1"은 MUL1 폴리펩타이드, MUL1 RNA 전사체 및 MUL1 유전자를 포괄한다. 용어 "MUL1 유전자"는 MUL1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. MUL1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. MUL1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "MUL1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 MUL1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 79594 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 20499448..20508483, 보체)은 예시적인 인간 MUL1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, MUL1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. MUL1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 MUL1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_024544.3 및 XM_011542137.2는 예시적인 인간 MUL1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. MUL1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, MUL1 유전자 발현은 MUL1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, MUL1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 MUL1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 MUL1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 MUL1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 MUL1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_078820.2 및 XP_011540439.1은 예시적인 인간 MUL1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0522] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "HLA-DPB1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "HLA 클래스 II 조

직적합성 항원, DP (W4) 베타 쇄" 또는 "MHC 클래스 II 항원 DPB1"로도 알려진 "주조직적합복합체, 클래스 II, DP 베타 1"을 지칭한다. 용어 "HLA-DPB1"은 HLA-DPB1 폴리펩타이드, HLA-DPB1 RNA 전사체 및 HLA-DPB1 유전자를 포괄한다. 용어 "HLA-DPB1 유전자"는 HLA-DPB1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. HLA-DPB1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. HLA-DPB1 유전자의 예는 인간에서의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "HLA-DPB1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 HLA-DPB1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3115 및 NCBI 참조 서열 NC_000006.12(범위 33075990..33089696)는 예시적인 인간 HLA-DPB1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, HLA-DPB1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. HLA-DPB1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 HLA-DPB1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002121.6은 예시적인 인간 HLA-DPB1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. HLA-DPB1 폴리펩타이드의 예는 인간에서 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, HLA-DPB1 유전자 발현은 HLA-DPB1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, HLA-DPB1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 HLA-DPB1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 HLA-DPB1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 HLA-DPB1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 HLA-DPB1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002112.3은 예시적인 인간 HLA-DPB1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0523] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "EDEM2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "ER 분해-향상 알파-만노시다제-유사 단백질 2" 또는 "ER 분해-향상-만노시다제-유사 단백질 2"로도 알려진 "ER 분해 향상 알파-만노시다제 유사 단백질 2,"를 지칭한다. 용어 "EDEM2"는 EDEM2 폴리펩타이드, EDEM2 RNA 전사체 및 EDEM2 유전자를 포괄한다. 용어 "EDEM2 유전자"는 EDEM2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. EDEM2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. EDEM2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "EDEM2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 EDEM2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 55741 및 NCBI 참조 서열 NC_000020.11(범위 35115364..35147336, 보체)은 예시적인 인간 EDEM2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, EDEM2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. EDEM2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 EDEM2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001145025.2 및 NM_018217.3은 예시적인 인간 EDEM2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. EDEM2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, EDEM2 유전자 발현은 EDEM2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, EDEM2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 EDEM2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 EDEM2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 EDEM2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 EDEM2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001138497.1 및 NP_060687.2는 예시적인 인간 EDEM2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0524] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "FAS"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 6" 또는 "세포자멸사-매개 표면 항원 FAS"로도 알려진 "Fas 세포 표면 사멸 수용체"를 지칭한다. 용어 "FAS"는 FAS 폴리펩타이드, FAS RNA 전사체 및 FAS 유전자를 포괄한다. 용어 "FAS 유전자"는 FAS 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. FAS는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. FAS 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "FAS 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 FAS 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 355 및 NCBI 참조 서열 NC_000010.11(범위 88968429..89017059)은 예시적인 인간 FAS 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, FAS 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. FAS 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 FAS 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000043.6, NM_001320619.2 및 NM_152871.4는 예시적인 인간 FAS mRNA 전사체 서열을 제공한다. FAS 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같

은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, FAS 유전자 발현은 FAS 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, FAS 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 FAS 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 FAS 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 FAS 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 FAS 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000034.1, NP_001307548.1 및 NP_690610.1은 예시적인 인간 FAS 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0525] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TLR3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "CD283"으로도 알려진 "톨 유사 수용체 3"을 지칭한다. 용어 "TLR3"은 TLR3 폴리펩타이드, TLR3 RNA 전사체 및 TLR3 유전자를 포괄한다. 용어 "TLR3 유전자"는 TLR3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TLR3은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TLR3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TLR3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TLR3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7098 및 NCBI 참조 서열 NC_000004.12(범위 186069156..186088073)는 예시적인 인간 TLR3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TLR3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TLR3 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TLR3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_003265.3은 예시적인 인간 TLR3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TLR3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TLR3 유전자 발현은 TLR3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TLR3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TLR3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TLR3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TLR3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TLR3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_003256.1은 예시적인 인간 TLR3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0526] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CDC42"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "세포분열 조절 단백질 42 상동체" 또는 "G25K GTP-결합 단백질"로도 알려진 "세포분열 주기 42"를 지칭한다. 용어 "CDC42"는 CDC42 폴리펩타이드, CDC42 RNA 전사체 및 CDC42 유전자를 포괄한다. 용어 "CDC42 유전자"는 CDC42 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CDC42는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CDC42 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CDC42 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CDC42 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 998 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 22052709..22101360)는 예시적인 인간 CDC42 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CDC42 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CDC42 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CDC42 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001039802.2는 예시적인 인간 CDC42 mRNA 전사체 서열을 제공한다. CDC42 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CDC42 유전자 발현은 CDC42 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CDC42 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CDC42 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CDC42 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CDC42 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 CDC42 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001034891.1은 예시적인 인간 CDC42 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0527] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RhoA"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "형질전환 단백질 RhoA"로도 알려진 "ras 상동체 패밀리 구성원 A"를 지칭한다. 용어 "RhoA"는 RhoA 폴리펩타이드, RhoA RNA 전사체 및 RhoA 유전자를 포괄한다. 용어 "RhoA 유전자"는 RhoA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RhoA는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RhoA 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구

리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RhoA 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RhoA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 387 및 NCBI 참조 서열 NC_000003.12(범위 49359145..49411976, 보체)는 예시적인 인간 RhoA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RhoA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RhoA 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RhoA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001313941.2, NM_001313943.2 및 NM_001313944.2는 예시적인 인간 RhoA mRNA 전사체 서열을 제공한다. RhoA 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RhoA 유전자 발현은 RhoA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RhoA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RhoA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RhoA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RhoA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RhoA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001300870.1, NP_001300872.1 및 NP_001300873.1은 예시적인 인간 RhoA 폴리펩타이드 서열은 제공한다.

[0528] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RhoC"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "rho-관련 GTP-결합 단백질 RhoC" 또는 "rho cDNA 클론 9"로도 알려진 "ras 상동체 패밀리 구성원 C"를 지칭한다. 용어 "RhoC"는 RhoC 폴리펩타이드, RhoC RNA 전사체 및 RhoC 유전자를 포괄한다. 용어 "RhoC 유전자"는 RhoC 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RhoC는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RhoC 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RhoC 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RhoC 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 389 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 112701127..112707403, 보체)는 예시적인 인간 RhoC 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RhoC 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RhoC 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RhoC 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001042678.1, NM_001042679.1 및 NM_175744.5는 예시적인 인간 RhoC mRNA 전사체 서열을 제공한다. RhoC 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RhoC 유전자 발현은 RhoC 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RhoC 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RhoC 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RhoC 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RhoC 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RhoC 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001036143.1, NP_001036144.1 및 NP_786886.1은 예시적인 인간 RhoC 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0529] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "DDIAS"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "DNA 손상-유도 세포자멸사 억제자 단백질" 또는 "산화질소-유도성 유전자 단백질"로도 알려진 "DNA 손상 유도 세포자멸사 억제자"를 지칭한다. 용어 "DDIAS"는 DDIAS 폴리펩타이드, DDIAS RNA 전사체 및 DDIAS 유전자를 포괄한다. 용어 "DDIAS 유전자"는 DDIAS 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. DDIAS는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. DDIAS 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "DDIAS 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 DDIAS 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 220042 및 NCBI 참조 서열 NC_000011.10(범위 82901735..82934659)은 예시적인 인간 DDIAS 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, DDIAS 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. DDIAS 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 DDIAS 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001363481.2, NM_145018.4 및 XM_024448400.1은 예시적인 인간 DDIAS mRNA 전사체 서열을 제공한다. DDIAS 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, DDIAS 유전자 발현은 DDIAS 폴리펩타이드의

양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, DDIAS 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 DDIAS 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 DDIAS 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 DDIAS 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 DDIAS 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001350410.1, NP_659455.3 및 XP_024304168.1은 예시적인 인간 DDIAS 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0530] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CDK1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "세포분열 조절 단백질 2 상동체", "p34 단백질 키나제" 또는 "세포분열 단백질 키나제 1"로도 알려진 "사이클린 의존적 키나제 1"을 지칭한다. 용어 "CDK1"는 CDK1 폴리펩타이드, CDK1 RNA 전사체 및 CDK1 유전자를 포괄한다. 용어 "CDK1 유전자"는 CDK1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CDK1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CDK1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CDK1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CDK1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 983 및 NCBI 참조 서열 NC_000010.11(범위 60778331..60794852)은 예시적인 인간 CDK1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CDK1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CDK1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CDK1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001170406.1, NM_001170407.1 및 NM_001320918.1은 예시적인 인간 CDK1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. CDK1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CDK1 유전자 발현은 CDK1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CDK1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CDK1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CDK1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CDK1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 CDK1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001163877.1, NP_001163878.1 및 NP_001307847.1은 예시적인 인간 CDK1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0531] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "BNIP3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "BCL2/아데노바이러스 E1B 19 kDa 단백질-상호작용 단백질 3"으로도 알려진 "BCL2 상호작용 단백질 3"을 지칭한다. 용어 "BNIP3"은 BNIP3 폴리펩타이드, BNIP3 RNA 전사체 및 BNIP3 유전자를 포괄한다. 용어 "BNIP3 유전자"는 BNIP3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. BNIP3은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. BNIP3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "BNIP3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 BNIP3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 664 및 NCBI 참조 서열 NC_000010.11(범위 31967683..131982013, 보체)은 예시적인 인간 BNIP3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, BNIP3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. BNIP3 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 BNIP3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_004052.3은 예시적인 인간 BNIP3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. BNIP3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, BNIP3 유전자 발현은 BNIP3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, BNIP3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 BNIP3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 BNIP3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 BNIP3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 BNIP3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_004043.3은 예시적인 인간 BNIP3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0532] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "BNIP3L"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "BCL2/아데노바이러스 E1B 19 kDa 단백질-상호작용 단백질 3-유사", "BCL2/아데노바이러스 E1B 19 kDa 단백질-상호작용 단백질 3A", "아데노바이러스 E1B19K-결합 단백질 B5" 또는 "NIP3-유사 단백질 X"로도 알려진 "BCL2 상호작용 단백질 3 유사"를 지칭한다. 용어 "BNIP3L"은 BNIP3L 폴리펩타이드, BNIP3L RNA 전사체 및 BNIP3L 유전자를 포괄한다. 용어 "BNIP3L 유전자"는 BNIP3L 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. BNIP3L은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. BNIP3L 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예

컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "BNIP3L 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 BNIP3L 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 665 및 NCBI 참조 서열 NC_000008.11(범위 26383054..26413127)은 예시적인 인간 BNIP3L 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, BNIP3L 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. BNIP3L 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 BNIP3L 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001330491.2 및 NM_004331.3은 예시적인 인간 BNIP3L mRNA 전사체 서열을 제공한다. BNIP3L 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, BNIP3L 유전자 발현은 BNIP3L 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, BNIP3L 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 BNIP3L 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 BNIP3L 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 BNIP3L 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 BNIP3L 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001317420.1 및 NP_004322.1은 예시적인 인간 BNIP3L 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0533] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL2RA"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "IL-2 수용체 서브유닛 알파", "TAC 항원", "CD25" 또는 "IL-2R 서브유닛 알파"로도 알려진 "인터류킨 2 수용체 서브유닛 알파"를 지칭한다. 용어 "IL2RA"는 IL2RA 폴리펩타이드, IL2RA RNA 전사체 및 IL2RA 유전자를 포괄한다. 용어 "IL2RA 유전자"는 IL2RA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL2RA는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL2RA 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL2RA 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL2RA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3559 및 NCBI 참조 서열 NC_000010.11(범위 6010689..6062367, 보체)은 예시적인 인간 IL2RA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL2RA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL2RA 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL2RA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000417.3, NM_001308242.2, 및 NM_001308243.2는 예시적인 인간 IL2RA mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL2RA 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL2RA 유전자 발현은 IL2RA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL2RA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL2RA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL2RA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL2RA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL2RA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000408.1, NP_001295171.1, 및 NP_001295172.1은 예시적인 인간 IL2RA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0534] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL2RB"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "IL-2 수용체 서브유닛 베타", "인터류킨-15 수용체 서브유닛 베타", "CD122" 또는 "고친화도 IL-2 수용체 서브유닛 베타"로도 알려진 "인터류킨 2 수용체 서브유닛 베타"를 지칭한다. 용어 "IL2RB"는 IL2RB 폴리펩타이드, IL2RB RNA 전사체 및 IL2RB 유전자를 포괄한다. 용어 "IL2RB 유전자"는 IL2RB 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL2RB는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL2RB 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL2RB 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL2RB 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3560 및 NCBI 참조 서열 NC_000022.11(범위 37125838..37175118, 보체)은 예시적인 인간 IL2RB 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL2RB 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL2RB 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL2RB 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000878.5, NM_001346222.1, 및 NM_001346223.2는 예시적인 인간 IL2RB mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL2RB 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL2RB 유전자 발현은 IL2RB 폴

리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL2RB 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL2RB 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL2RB 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL2RB 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL2RB 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000869.1, NP_001333151.1, 및 NP_001333152.1은 예시적인 인간 IL2RB 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0535] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL2RG"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "사이토카인 수용체 공통 서브유닛 감마", "IL-2 수용체 서브유닛 감마", "CD132" 또는 "감마C"로도 알려진 "인터류킨 2 수용체 서브유닛 감마"를 지칭한다. 용어 "IL2RG"는 IL2RG 폴리펩타이드, IL2RG RNA 전사체 및 IL2RG 유전자를 포괄한다. 용어 "IL2RG 유전자"는 IL2RG 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL2RG는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL2RG 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL2RG 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL2RG 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3561 및 NCBI 참조 서열 NC_000023.11(범위 71107404..71111577, 보체)는 예시적인 인간 IL2RG 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL2RG 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL2RG 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL2RG 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000206.3 및 AB102797은 예시적인 인간 IL2RG mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL2RG 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL2RG 유전자 발현은 IL2RG 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL2RG 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL2RG 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL2RG 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL2RG 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL2RG 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000197.1 및 BAD89388.1은 예시적인 인간 IL2RG 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0536] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL21R"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인터류킨-21 수용체", "IL-21 수용체", "CD360" 또는 "신규한 인터류킨 수용체"로도 알려진 "인터류킨 21 수용체"를 지칭한다. 용어 "IL21R"은 IL21R 폴리펩타이드, IL21R RNA 전사체 및 IL21R 유전자를 포괄한다. 용어 "IL21R 유전자"는 IL21R 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL21R은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL21R 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL21R 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL21R 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 50615 및 NCBI 참조 서열 NC_000016.10(범위 27402162..27452043)은 예시적인 인간 IL21R 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL21R 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL21R 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL21R 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_021798.4, NM_181078.3 및 NM_181079.5는 예시적인 인간 IL21R mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL21R 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL21R 유전자 발현은 IL21R 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL21R 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL21R 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL21R 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL21R 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL21R 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_068570.1, NP_851564.1, 및 NP_851565.4는 예시적인 인간 IL21R 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0537] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL21R"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "IL-27 수용체 서브유닛 알파", "사이토카인 수용체 WSX-1", "사이토카인 수용체-유사 1" 또는 "I형 T-세포 사이토카인 수용체"로도 알려진 "인터류킨 27 수용체 서브유닛 알파"를 지칭한다. 용어 "IL21R"은 IL21R 폴리펩타이드, IL21R RNA 전사체 및 IL21R 유전자를 포괄한다. 용어 "IL21R 유전자"는 IL21R 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다.

IL21R은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL21R 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL21R 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL21R 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 9466 및 NCBI 참조 서열 NC_000019.10(범위 14031762..14053218)은 예시적인 인간 IL21R 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL21R 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL21R 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL21R 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_004843.4 및 BC028003은 예시적인 인간 IL21R mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL21R 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL21R 유전자 발현은 IL21R 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL21R 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL21R 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL21R 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL21R 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL21R 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_004834.1 및 AAH28003은 예시적인 인간 IL21R 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0538] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL1RN"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인터류킨 1 수용체 길항제", "IL1 저해제", "IL-1ra" 또는 "세포내 인터류킨-1 수용체 길항제(icIL-1ra)"로도 알려진 "인터류킨 1 수용체 길항제 단백질"을 지칭한다. 용어 "IL1RN"은 IL1RN 폴리펩타이드, IL1RN RNA 전사체 및 IL1RN 유전자를 포괄한다. 용어 "IL1RN 유전자"는 IL1RN 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL1RN은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL1RN 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL1RN 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL1RN 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3557 및 NCBI 참조 서열 NC_000002.12(범위 113099365..113134016)는 예시적인 인간 IL1RN 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL1RN 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL1RN 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL1RN 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000577.5, NM_001318914.2, NM_173841.3, 및 NM_173842.3은 예시적인 인간 IL1RN mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL1RN 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL1RN 유전자 발현은 IL1RN 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL1RN 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL1RN 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL1RN 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL1RN 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL1RN 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000568.1, NP_001305843.1, NP_776213.1 및 NP_776214.1은 예시적인 인간 IL1RN 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0539] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL17RA"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "IL-17 수용체 A" "IL-17RA", "CD217" 또는 "CDw217"로도 알려진 "인터류킨 17 수용체 A"를 지칭한다. 용어 "IL17RA"는 IL17RA 폴리펩타이드, IL17RA RNA 전사체 및 IL17RA 유전자를 포괄한다. 용어 "IL17RA 유전자"는 IL17RA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL17RA는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL17RA 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL17RA 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL17RA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 23765 및 NCBI 참조 서열 NC_000022.11(범위 17084959..17115694)은 예시적인 인간 IL17RA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL17RA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL17RA 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL17RA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001289905.1 및 NM_014339.7은 예시적인 인간 IL17RA mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL17RA 폴리펩타이드의 예는 상기 기재

한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL17RA 유전자 발현은 IL17RA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL17RA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL17RA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL17RA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL17RA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL17RA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001276834.1 및 NP_055154.3은 예시적인 인간 IL17RA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0540] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL3RA"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "IL-3 수용체 서브유닛 알파", "IL-3R 서브유닛 알파", "CD123" 또는 "IL-3R-알파"로도 알려진 "인터류킨-3 수용체 서브유닛 알파"를 지칭한다. 용어 "IL3RA"는 IL3RA 폴리펩타이드, IL3RA RNA 전사체 및 IL3RA 유전자를 포괄한다. 용어 "IL3RA 유전자"는 IL3RA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL3RA는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL3RA 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL3RA 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL3RA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3563, NCBI 참조 서열 NC_000023.11(범위 1336574..1382689) 및 NC_000024.10 (범위 1336574..1382689)는 예시적인 인간 IL3RA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL3RA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL3RA 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL3RA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001267713.1, NM_002183.4 및 XM_005274431.5는 예시적인 인간 IL3RA mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL3RA 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL3RA 유전자 발현은 IL3RA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL3RA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL3RA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL3RA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL3RA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL3RA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001254642.1, NP_002174.1 및 XP_005274488.1은 예시적인 인간 IL3RA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0541] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL1R1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인터류킨-1 수용체 알파", "IL-1RT-1", "CD121a" 또는 "CD121 항원-유사 패밀리 구성원 A"로도 알려진 "인터류킨 1 수용체 1형"을 지칭한다. 용어 "IL1R1"는 IL1R1 폴리펩타이드, IL1R1 RNA 전사체 및 IL1R1 유전자를 포괄한다. 용어 "IL1R1 유전자"는 IL1R1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL1R1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL1R1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL1R1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL1R1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3554 및 NCBI 참조 서열 NC_000002.12(범위 102069638..102179874)는 예시적인 인간 IL1R1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL1R1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL1R1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL1R1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000877.4, NM_001288706.2, NM_001320980.2, NM_001320981.2, NM_001320982.2, NM_001320983.1, NM_001320984.1, NM_001320985.1, M_001320986.2, 및 NM_001320978.2는 예시적인 인간 IL1R1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL1R1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL1R1 유전자 발현은 IL1R1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL1R1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL1R1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL1R1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL1R1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL1R1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000868.1, NP_001275635.1, NP_001307909.1, NP_001307910.1, NP_001307911.1, NP_001307912.1, NP_001307913.1, NP_001307914.1, NP_001307915.1, 및 NP_001307907.1은 예시적인 인간

IL1R1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0542] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL17RC"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "IL-17 수용체 C", "인터류킨-17 수용체 상동체(IL17Rhom)", "인터류킨-17 수용체-유사 단백질(IL-17RL)" 또는 "ZcytoR14"로도 알려진 "인터류킨-17 수용체 C"를 지칭한다. 용어 "IL17RC"는 IL17RC 폴리펩타이드, IL17RC RNA 전사체 및 IL17RC 유전자를 포괄한다. 용어 "IL17RC 유전자"는 IL17RC 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL17RC는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL17RC 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL17RC 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL17RC 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 84818 및 NCBI 참조 서열 NC_000003.12(범위 9917074..9933627)는 예시적인 인간 IL17RC 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL17RC 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL17RC 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL17RC 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001203263.2, NM_001203264.1, NM_001203265.2, NM_001367278.1, NM_001367279.1, NM_001367280.1, NM_032732.6, NM_153460.4 및 NM_153461.4는 예시적인 인간 IL17RC mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL17RC 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL17RC 유전자 발현은 IL17RC 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL17RC 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL17RC 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL17RC 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL17RC 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL17RC 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001190192.2, NP_001190193.1, NP_001190194.2, NP_001354207.1, NP_001354208.1, NP_001354209.1, NP_116121.3, NP_703190.2 및 NP_703191.2는 예시적인 인간 IL17RC 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0543] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL20RA"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "IL-20 수용체 서브유닛 알파", "사이토카인 수용체 패밀리 2 구성원 8", "클래스 II 사이토카인 수용체 ZCYTOR7" 또는 "사이토카인 수용체 클래스-II 구성원 8"로도 알려진 "인터류킨 20 수용체 서브유닛 알파"를 지칭한다. 용어 "IL20RA"는 IL20RA 폴리펩타이드, IL20RA RNA 전사체 및 IL20RA 유전자를 포괄한다. 용어 "IL20RA 유전자"는 IL20RA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IL20RA는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL20RA 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL20RA 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL20RA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 53832 및 NCBI 참조 서열 NC_000006.12(범위 136999971..137045180, 보체)는 예시적인 인간 IL20RA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL20RA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL20RA 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL20RA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001278722.1, NM_001278723.1, NM_001278724.2, 및 NM_014432.3은 예시적인 인간 IL20RA mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL20RA 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL20RA 유전자 발현은 IL20RA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL20RA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL20RA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL20RA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL20RA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL20RA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001265651.1, NP_001265652.1,NP_001265653.2, 및 NP_055247.3은 예시적인 인간 IL20RA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0544] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IL22RA1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "IL-22 수용체 서브유닛 알파-1", "사이토카인 수용체 패밀리 2 구성원 9", "사이토카인 수용체 클래스-II 구성원 9" 또는 "zcytoR11"로도 알려진 "인터류킨 22 수용체 서브유닛 알파 1"을 지칭한다. 용어 "IL22RA1"는 IL22RA1 폴리펩타이드, IL22RA1 RNA 전사체 및 IL22RA1 유전자를 포괄한다. 용어 "IL22RA1 유전자"는 IL22RA1 폴리펩타이드를

암호화하는 유전자를 지칭한다. IL22RA1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IL22RA1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IL22RA1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IL22RA1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 58985 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 24119771..24143179, 보체)은 예시적인 인간 IL22RA1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IL22RA1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IL22RA1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IL22RA1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_021258.4 및 XM_011541882.1은 예시적인 인간 IL22RA1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. IL22RA1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL22RA1 유전자 발현은 IL22RA1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IL22RA1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IL22RA1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IL22RA1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IL22RA1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IL22RA1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_067081.2 및 XP_011540184.1은 예시적인 인간 IL22RA1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0545] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "VTCN1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "V-세트 도메인-함유 T-세포 활성화 저해제 1", "B7 패밀리 구성원, H4", "B7 상동체 4" 또는 "면역 공자극 단백질 B7-H4"로도 알려진 "V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 저해제 1"을 지칭한다. 용어 "VTCN1"는 VTCN1 폴리펩타이드, VTCN1 RNA 전사체 및 VTCN1 유전자를 포괄한다. 용어 "VTCN1 유전자"는 VTCN1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. VTCN1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. VTCN1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "VTCN1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 VTCN1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 79679 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 117143587..117210985, 보체)은 예시적인 인간 VTCN1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, VTCN1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. VTCN1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 VTCN1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001253849.1, NM_001253850.1 및 NM_024626.4는 예시적인 인간 VTCN1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. VTCN1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, VTCN1 유전자 발현은 VTCN1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, VTCN1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 VTCN1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 VTCN1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 VTCN1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 VTCN1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001240778.1, NP_001240779.1, 및 NP_078902.2는 예시적인 인간 VTCN1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0546] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CD276"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "CD276 분자", "B7 상동체 3", "4Ig-B7-H3" 또는 "공자극 분자"로도 알려진 "CD276 항원"을 지칭한다. 용어 "CD276"은 CD276 폴리펩타이드, CD276 RNA 전사체 및 CD276 유전자를 포괄한다. 용어 "CD276 유전자"는 CD276 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CD276은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CD276 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CD276 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CD276 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 80381 및 NCBI 참조 서열 NC_000015.10(범위 73683966..73714518)은 예시적인 인간 CD276 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CD276 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CD276 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CD276 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001024736.2, NM_001329628.2,

NM_001329629.2 및 NM_025240.2는 예시적인 인간 CD276 mRNA 전사체 서열을 제공한다. CD276 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CD276 유전자 발현은 CD276 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CD276 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CD276 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CD276 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CD276 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 CD276 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001019907.1, NP_001316557.1, NP_001316558.1 및 NP_079516.1은 예시적인 인간 CD276 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0547] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "PVRIG"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "폴리오바이러스 수용체-관련 면역글로불린 도메인-함유 단백질", "막관통 단백질 PVRIG", "넥틴-2 수용체" 또는 "CD112 수용체"로도 알려진 "PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(단백질)"을 지칭한다. 용어 "PVRIG"는 PVRIG 폴리펩타이드, PVRIG RNA 전사체 및 PVRIG 유전자를 포괄한다. 용어 "PVRIG 유전자"는 PVRIG 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. PVRIG는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. PVRIG 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "PVRIG 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 PVRIG 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 79037 및 NCBI 참조 서열 NC_000007.14(범위 100218625..100221489)는 예시적인 인간 PVRIG 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, PVRIG 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. PVRIG 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 PVRIG 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_024070.3 및 XM_011516575.2는 예시적인 인간 PVRIG mRNA 전사체 서열을 제공한다. PVRIG 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, PVRIG 유전자 발현은 PVRIG 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, PVRIG 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 PVRIG 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 PVRIG 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 PVRIG 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 PVRIG 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_076975.2 및 XP_011514877.1은 예시적인 인간 PVRIG 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0548] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "PVRL2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "NECTIN2", "넥틴-2", "폴리오바이러스 수용체-관련 (단백질) 2", "CD112" 또는 "헤르페스 바이러스 유입 매개체 B"로도 알려진 "넥틴 세포 접착 분자 2"를 지칭한다. 용어 "PVRL2"는 PVRL2 폴리펩타이드, PVRL2 RNA 전사체 및 PVRL2 유전자를 포괄한다. 용어 "PVRL2 유전자"는 PVRL2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. PVRL2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. PVRL2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "PVRL2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 PVRL2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 5819 및 NCBI 참조 서열 NC_000019.10(범위 44846297..44889223)은 예시적인 인간 PVRL2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, PVRL2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. PVRL2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 PVRL2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001042724.2 및 NM_002856.3은 예시적인 인간 PVRL2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. PVRL2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, PVRL2 유전자 발현은 PVRL2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, PVRL2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 PVRL2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 PVRL2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 PVRL2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 PVRL2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001036189.1 및 NP_002847.1은 예시적인 인간 PVRL2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0549] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TIGIT"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "V-세트 및 면역글로불린 도메인-함유 단백질 9", "V-세트 및 막관통 도메인-함유 단백질 3", "VSIG9" 또는 "VSTM3"로도 알려진 "Ig

및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체"를 지칭한다. 용어 "TIGIT"는 TIGIT 폴리펩타이드, TIGIT RNA 전사체 및 TIGIT 유전자를 포괄한다. 용어 "TIGIT 유전자"는 TIGIT 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TIGIT는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TIGIT 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TIGIT 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TIGIT 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 201633 및 NCBI 참조 서열 NC_000003.12(범위 114291102..114329747)는 예시적인 인간 TIGIT 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TIGIT 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TIGIT 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TIGIT 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_173799.4 및 XM_024453388.1은 예시적인 인간 TIGIT mRNA 전사체 서열을 제공한다. TIGIT 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TIGIT 유전자 발현은 TIGIT 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TIGIT 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TIGIT 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TIGIT 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TIGIT 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 TIGIT 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_776160.2 및 XP_024309156.1은 예시적인 인간 TIGIT 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0550] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "LAG3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "림프구 활성화 3", "CD223", "림프구-활성화 유전자 3" 또는 "LAG-3"로도 알려진 "림프구 활성화 유전자 3 단백질"을 지칭한다. 용어 "LAG3"은 LAG3 폴리펩타이드, LAG3 RNA 전사체 및 LAG3 유전자를 포괄한다. 용어 "LAG3 유전자"는 LAG3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. LAG3은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. LAG3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "LAG3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 LAG3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3902 및 NCBI 참조 서열 NC_000012.12(범위 6772483..6778455)는 예시적인 인간 LAG3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, LAG3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. LAG3 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 LAG3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002286.6 및 XM_011520956.1은 예시적인 인간 LAG3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. LAG3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, LAG3 유전자 발현은 LAG3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, LAG3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 LAG3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 LAG3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 LAG3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 LAG3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002277.4 및 XP_011519258.1은 예시적인 인간 LAG3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0551] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CSF1R"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "대식세포 집락 자극 인자 1 수용체", "CD115", "원종양유전자 c-Fms" 또는 "CSF-1 수용체"로도 알려진 "집락 자극 인자 1 수용체"를 지칭한다. 용어 "CSF1R"은 CSF1R 폴리펩타이드, CSF1R RNA 전사체 및 CSF1R 유전자를 포괄한다. 용어 "CSF1R 유전자"는 CSF1R 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CSF1R은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CSF1R 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CSF1R 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CSF1R 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 1436 및 NCBI 참조 서열 NC_000005.10(범위 150053291..150113372, 보체)은 예시적인 인간 CSF1R 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CSF1R 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CSF1R 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CSF1R 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001288705.3, NM_001349736.1, NM_001375320.1, NM_001375321.1, 및 NM_005211.3

은 예시적인 인간 CSF1R mRNA 전사체 서열을 제공한다. CSF1R 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CSF1R 유전자 발현은 CSF1R 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CSF1R 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CSF1R 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CSF1R 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CSF1R 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 CSF1R 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001275634.1, NP_001336665.1, NP_001362249.1, NP_001362250.1, 및 NP_005202.2는 예시적인 인간 CSF1R 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0552] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "PDGFRB"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "베타형 혈소판-유래 성장인자 수용체", "혈소판-유래 성장인자 수용체 1", "CD140 항원-유사 패밀리 구성원 B" 또는 "CD140b"로도 알려진 "혈소판 유래 성장인자 수용체 베타"를 지칭한다. 용어 "PDGFRB"는 PDGFRB 폴리펩타이드, PDGFRB RNA 전사체 및 PDGFRB 유전자를 포괄한다. 용어 "PDGFRB 유전자"는 PDGFRB 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. PDGFRB는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. PDGFRB 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "PDGFRB 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 PDGFRB 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 5159 및 NCBI 참조 서열 NC_000005.10(범위 150113839..150155845, 보체)는 예시적인 인간 PDGFRB 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, PDGFRB 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. PDGFRB 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 PDGFRB 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001288705.3, NM_001355016.2, NM_001355017.2 및 NM_002609.4는 예시적인 인간 PDGFRB mRNA 전사체 서열을 제공한다. PDGFRB 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, PDGFRB 유전자 발현은 PDGFRB 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, PDGFRB 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 PDGFRB 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 PDGFRB 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 PDGFRB 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 PDGFRB 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NM_001355016.2, NM_001355017.2, 및 NM_002609.4는 예시적인 인간 PDGFRB 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0553] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TEK/TIE2", "TEK" 및 "TIE2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "안지오포이에틴-1 수용체", "타이로신-단백질 키나제 수용체 TEK", "타이로신-단백질 키나제 수용체 TIE-2", "내피 타이로신 키나제", "혈관 내막 내피 세포 키나제" 또는 "CD202b"로도 알려진 "TEK 수용체 타이로신 키나제"를 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. 용어 "TEK/TIE2"는 TEK/TIE2 폴리펩타이드, TEK/TIE2 RNA 전사체 및 TEK/TIE2 유전자를 포괄한다. 용어 "TEK/TIE2 유전자"는 TEK/TIE2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TEK/TIE2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TEK/TIE2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TEK/TIE2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TEK/TIE2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7010 및 NCBI 참조 서열 NC_000009.12(범위 27109141..27230178)는 예시적인 인간 TEK/TIE2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TEK/TIE2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TEK/TIE2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TEK/TIE2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000459.5, NM_001290077.1, NM_001290078.1, NM_001375475.1 및 NM_001375476.1은 예시적인 인간 TEK/TIE2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TEK/TIE2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TEK/TIE2 유전자 발현은 TEK/TIE2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TEK/TIE2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TEK/TIE2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TEK/TIE2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TEK/TIE2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 TEK/TIE2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄

한다. NCBI 참조 서열 NP_000450.3, NP_001277006.1, NP_001277007.1, NP_001362404.1 및 NP_001362405.1은 예시적인 인간 TEK/TIE2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0554] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "FLT3"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "FL 사이토카인 수용체", "태아 간 키나제 2", "fms-유사 타이로신 키나제 3", "줄기 세포 타이로신 키나제 1" 또는 "CD135"으로도 알려진 "수용체-유형 타이로신-단백질 키나제 FLT3"을 지칭한다. 용어 "FLT3"은 FLT3 폴리펩타이드, FLT3 RNA 전사체 및 FLT3 유전자를 포괄한다. 용어 "FLT3 유전자"는 FLT3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. FLT3은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. FLT3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "FLT3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 FLT3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 2322 및 NCBI 참조 서열 NC_000013.11(범위 28003274..28100587, 보체)은 예시적인 인간 FLT3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, FLT3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. FLT3 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 FLT3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_004119.3, XM_017020486.1, XM_017020489.1, XM_017020487.1, XM_017020488.1, XM_011535015.2, XM_011535017.2 및 XM_011535018.2는 예시적인 인간 FLT3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. FLT3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, FLT3 유전자 발현은 FLT3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, FLT3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 FLT3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 FLT3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 FLT3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 FLT3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_004110.2, XP_016875975.1, XP_016875978.1, XP_016875976.1, XP_016875977.1, XP_011533317.1, XP_011533319.1 및 XP_011533320.1은 예시적인 인간 FLT3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0555] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "CD40"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "B 세포 표면 항원 CD40", "CD40L 수용체", "CD40 분자, TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 5" 또는 "TNFRSF5"로도 알려진 "종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 5"를 지칭한다. 용어 "CD40"은 CD40 폴리펩타이드, CD40 RNA 전사체 및 CD40 유전자를 포괄한다. 용어 "CD40 유전자"는 CD40 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. CD40은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. CD40 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CD40 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 CD40 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 958 및 NCBI 참조 서열 NC_000020.11(범위 46118242..46129858)은 예시적인 인간 CD40 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, CD40 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. CD40 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 CD40 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001250.6, NM_001302753.2, NM_001322421.2, NM_001322422.2, NM_001362758.2 및 NM_152854.4는 예시적인 인간 CD40 mRNA 전사체 서열을 제공한다. CD40 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, CD40 유전자 발현은 CD40 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, CD40 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 CD40 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 CD40 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 CD40 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 CD40 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001241.1, NP_001289682.1, NP_001309350.1, NP_001309351.1, NP_001349687.1, 및 NP_690593.1은 예시적인 인간 CD40 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0556] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TNFRSF1A"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "종양 괴사 인자 결합 단백질 1", "종양 괴사 인자 수용체 1형", "TNF-RI", "CD120a", "TNFR-I" 또는 "TNF-R1"로도 알려진 "종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 1A"를 지칭한다. 용어 "TNFRSF1A"는 TNFRSF1A 폴리펩타이드, TNFRSF1A RNA 전사체 및 TNFRSF1A 유전자를 포괄한다. 용어 "TNFRSF1A 유전자"는 TNFRSF1A 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TNFRSF1A는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TNFRSF1A

유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TNFRSF1A 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TNFRSF1A 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7132 및 NCBI 참조 서열 NC_000012.12(범위 6328771..6342076, 보체)는 예시적인 인간 TNFRSF1A 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TNFRSF1A 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TNFRSF1A 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TNFRSF1A 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001065.4, NM_001346091.2 및 NM_001346092.2는 예시적인 인간 TNFRSF1A mRNA 전사체 서열을 제공한다. TNFRSF1A 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TNFRSF1A 유전자 발현은 TNFRSF1A 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TNFRSF1A 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TNFRSF1A 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TNFRSF1A 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TNFRSF1A 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TNFRSF1A 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001056.1, NP_001333020.1, 및 NP_001333021.1은 예시적인 인간 TNFRSF1A 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0557] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TNFRSF21"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "TNFR-관련 사멸 수용체 6", "TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 21", "사멸 수용체 6" 또는 "CD358"로도 알려진 "종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 21"을 지칭한다. 용어 "TNFRSF21"은 TNFRSF21 폴리펩타이드, TNFRSF21 RNA 전사체 및 TNFRSF21 유전자를 포괄한다. 용어 "TNFRSF21 유전자"는 TNFRSF21 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TNFRSF21은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TNFRSF21 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TNFRSF21 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TNFRSF21 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 27242 및 NCBI 참조 서열 NC_000006.12(범위 47231532..47309910, 보체)는 예시적인 인간 TNFRSF21 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TNFRSF21 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TNFRSF21 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TNFRSF21 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_014452.5 및 XM_017010744.2는 예시적인 인간 TNFRSF21 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TNFRSF21 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TNFRSF21 유전자 발현은 TNFRSF21 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TNFRSF21 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TNFRSF21 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TNFRSF21 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TNFRSF21 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TNFRSF21 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_055267.1 및 XP_016866233.1은 예시적인 인간 TNFRSF21 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0558] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TNFRSF1B"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "종양 괴사 인자 수용체 2", "TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 1B", "종양 괴사 인자 수용체 II형", "p80 TNF-알파 수용체" 또는 "CD120b"로도 알려진 "종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 1B"를 지칭한다. 용어 "TNFRSF1B"는 TNFRSF1B 폴리펩타이드, TNFRSF1B RNA 전사체 및 TNFRSF1B 유전자를 포괄한다. 용어 "TNFRSF1B 유전자"는 TNFRSF1B 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TNFRSF1B는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TNFRSF1B 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TNFRSF1B 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TNFRSF1B 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7133 및 NCBI 참조 서열 NC_000001.11(범위 12166948..12209222)은 예시적인 인간 TNFRSF1B 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TNFRSF1B 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TNFRSF1B 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TNFRSF1B 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조

서열 NM_001066.3, XM_011542060.2, XM_011542063.2, XM_017002214.1, XM_017002215.1, 및 XM_017002211.1은 예시적인 인간 TNFRSF1B mRNA 전사체 서열을 제공한다. TNFRSF1B 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TNFRSF1B 유전자 발현은 TNFRSF1B 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TNFRSF1B 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TNFRSF1B 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TNFRSF1B 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TNFRSF1B 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TNFRSF1B 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001057.1, XP_011540362.1, XP_011540365.1, XP_016857703.1, XP_016857704.1, 및 XP_016857700.1은 예시적인 인간 TNFRSF1B 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0559] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IFNAR1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인터페론 알파 및 베타 수용체 서브유닛 1", "사이토카인 수용체 클래스-II 구성원 1", "사이토카인 수용체 패밀리 2 구성원 1", "I형 인터페론 수용체 1" 또는 "CRF2-1"로도 알려진 "인터페론 알파/베타 수용체 1"을 지칭한다. 용어 "IFNAR1"은 IFNAR1 폴리펩타이드, IFNAR1 RNA 전사체 및 IFNAR1 유전자를 포괄한다. 용어 "IFNAR1 유전자"는 IFNAR1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IFNAR1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IFNAR1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IFNAR1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IFNAR1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3454 및 NCBI 참조 서열 NC_000021.9(범위 33324443..33360361)는 예시적인 인간 IFNAR1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IFNAR1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IFNAR1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IFNAR1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000629.3, XM_005260964.2, 및 XM_011529552.2는 예시적인 인간 IFNAR1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. IFNAR1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IFNAR1 유전자 발현은 IFNAR1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IFNAR1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IFNAR1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IFNAR1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IFNAR1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IFNAR1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000620.2, XP_005261021.1, 및 XP_011527854.1은 예시적인 인간 IFNAR1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0560] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IFNAR2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인터페론 알파/베타 수용체 2", "인터페론 알파 결합 단백질", "I형 인터페론 수용체 2", "IFN-알파/베타 수용체 2" 또는 "IFN-R-2"로도 알려진 "인터페론 알파 및 베타 수용체 서브유닛 2"를 지칭한다. 용어 "IFNAR2"는 IFNAR2 폴리펩타이드, IFNAR2 RNA 전사체 및 IFNAR2 유전자를 포괄한다. 용어 "IFNAR2 유전자"는 IFNAR2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IFNAR2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IFNAR2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IFNAR2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IFNAR2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3455 및 NCBI 참조 서열 NC_000021.9(범위 33229895..33265664)는 예시적인 인간 IFNAR2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IFNAR2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IFNAR2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IFNAR2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000874.5, NM_001289125.3, NM_001289126.1, NM_001289128.1, NM_207584.3, 및 NM_207585.2는 예시적인 인간 IFNAR2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. IFNAR2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IFNAR2 유전자 발현은 IFNAR2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IFNAR2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IFNAR2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IFNAR2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IFNAR2 폴리펩타이드뿐만

아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IFNAR2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000865.2, NP_001276054.1, NP_001276055.1, NP_001276057.1, NP_997467.1, NP_997468.1은 예시적인 인간 IFNAR2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0561] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TIM3" 및 "HAVCR2"는 "T-세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-함유 단백질 3", "T-세포 면역글로불린 뮤신 패밀리 구성원 3", "T-세포막 단백질 3", "TIMD-3" 또는 "CD366"으로도 알려진 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "A형 간염 바이러스 세포 수용체 2"를 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. 용어 "TIM3"은 TIM3 폴리펩타이드, TIM3 RNA 전사체 및 TIM3 유전자를 포괄한다. 용어 "TIM3 유전자"는 TIM3 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TIM3은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TIM3 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TIM3 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TIM3 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 84868 및 NCBI 참조 서열 NC_000005.10(범위 157085832..157109044, 보체)는 예시적인 인간 TIM3 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TIM3 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TIM3 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TIM3 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_032782.5 및 BC063431은 예시적인 인간 TIM3 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TIM3 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TIM3 유전자 발현은 TIM3 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TIM3 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TIM3 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TIM3 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TIM3 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TIM3 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_116171.3 및 AAH63431은 예시적인 인간 TIM3 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0562] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "VSIR"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "T-세포 활성화의 V-형 면역글로불린 도메인-함유 억제자", "V-세트 도메인-함유 면역조절 수용체", "스트레스-유도 분비 단백질-1", "혈소판 수용체 GI24" 또는 "sisp-1"로도 알려진 "V-세트 면역조절 수용체"를 지칭한다. 용어 "VSIR"는 VSIR 폴리펩타이드, VSIR RNA 전사체 및 VSIR 유전자를 포괄한다. 용어 "VSIR 유전자"는 VSIR 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. VSIR은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. VSIR 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "VSIR 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 VSIR 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 64115 및 NCBI 참조 서열 NC_000010.11(범위 71747556..71773520, 보체)은 예시적인 인간 VSIR 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, VSIR 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. VSIR 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 VSIR 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_022153.2는 예시적인 인간 VSIR mRNA 전사체 서열을 제공한다. VSIR 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, VSIR 유전자 발현은 VSIR 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, VSIR 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 VSIR 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 VSIR 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 VSIR 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 VSIR 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_071436.1은 예시적인 인간 VSIR 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0563] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IDO1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인돌아민-피롤 2,3-다이옥시게나제", "IDO-1" 또는 "INDO"로도 알려진 "인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1"을 지칭한다. 용어 "IDO1"는 IDO1 폴리펩타이드, IDO1 RNA 전사체 및 IDO1 유전자를 포괄한다. 용어 "IDO1 유전자"는 IDO1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IDO1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IDO1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급

원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IDO1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IDO1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3620 및 NCBI 참조 서열 NC_000008.11(범위 39913891..39928790)은 예시적인 인간 IDO1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IDO1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IDO1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IDO1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002164.6은 예시적인 인간 IDO1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. IDO1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IDO1 유전자 발현은 IDO1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IDO1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IDO1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IDO1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IDO1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IDO1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002155.1은 예시적인 인간 IDO1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0564] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TDO2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "트립타민 2,3-다이옥시게나제", "트립토판 옥시게나제", "트립토파나제" 또는 "트립토판 피롤라제"로도 알려진 "트립토판 2,3-다이옥시게나제"를 지칭한다. 용어 "TDO2"는 TDO2 폴리펩타이드, TDO2 RNA 전사체 및 TDO2 유전자를 포괄한다. 용어 "TDO2 유전자"는 TDO2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TDO2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TDO2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TDO2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TDO2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 6999 및 NCBI 참조 서열 NC_000004.12(범위 155903696..155920406)는 예시적인 인간 TDO2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TDO2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TDO2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TDO2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_005651.4는 예시적인 인간 TDO2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. TDO2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TDO2 유전자 발현은 TDO2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TDO2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TDO2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TDO2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TDO2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 TDO2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_005642.1은 예시적인 인간 TDO2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0565] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "EIF2AK2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "eIF-2A 단백질 키나제 2", "P1/eIF-2A 단백질 키나제", "타이로신-단백질 키나제 EIF2AK2" 또는 "단백질 키나제 R"로도 알려진 "진핵생물 번역 개시인자 2 알파 키나제 2"를 지칭한다. 용어 "EIF2AK2"는 EIF2AK2 폴리펩타이드, EIF2AK2 RNA 전사체 및 EIF2AK2 유전자를 포괄한다. 용어 "EIF2AK2 유전자"는 EIF2AK2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. EIF2AK2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. EIF2AK2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "EIF2AK2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 EIF2AK2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 5610 및 NCBI 참조 서열 NC_000002.12(범위 37099210..37157065, 보체)는 예시적인 인간 EIF2AK2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, EIF2AK2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. EIF2AK2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 EIF2AK2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001135651.3, NM_001135652.2, 및 NM_002759.3은 예시적인 인간 EIF2AK2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. EIF2AK2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, EIF2AK2 유전자 발현은 EIF2AK2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, EIF2AK2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도

체를 포함하는 EIF2AK2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 EIF2AK2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 EIF2AK2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 EIF2AK2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001129123.1, NP_001129124.1 및 NP_002750.1은 예시적인 인간 EIF2AK2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0566] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ACSS1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "아세틸-코엔자임 A 합성효소 2-유사, 미토콘드리아", "아세테이트--CoA 리가제 2" 또는 "프로피오네이트--CoA 리가제"로도 알려진 "아실-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 1"을 지칭한다. 용어 "ACSS1"은 ACSS1 폴리펩타이드, ACSS1 RNA 전사체 및 ACSS1 유전자를 포괄한다. 용어 "ACSS1 유전자"는 ACSS1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ACSS1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ACSS1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "ACSS1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ACSS1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 84532 및 NCBI 참조 서열 NC_0000020.11(범위 25006230..25058182, 보체)은 예시적인 인간 ACSS1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ACSS1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. ACSS1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ACSS1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001252675.1, NM_001252676.1, NM_001252677.1, 및 NM_032501.4는 예시적인 인간 ACSS1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ACSS1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ACSS1 유전자 발현은 ACSS1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ACSS1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ACSS1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ACSS1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ACSS1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 ACSS1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001239604.1, NP_001239605.1, NP_001239606.1, 및 NP_115890.2는 예시적인 인간 ACSS1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0567] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ACSS2"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "아세틸-코엔자임 A 합성효소, 세포질", "아세틸-CoA 합성효소 1" 또는 "아실-활성화 효소"로도 알려진 "아실-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 2"를 지칭한다. 용어 "ACSS2"는 ACSS2 폴리펩타이드, ACSS2 RNA 전사체 및 ACSS2 유전자를 포괄한다. 용어 "ACSS2 유전자"는 ACSS2 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. ACSS2는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. ACSS2 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "ACSS2 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 ACSS2 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 55902 및 NCBI 참조 서열 NC_0000020.11(범위 34874942..34927966)은 예시적인 인간 ACSS2 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, ACSS2 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. ACSS2 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 ACSS2 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001076552.2, NM_001242393.1, 및 NM_018677.4는 예시적인 인간 ACSS2 mRNA 전사체 서열을 제공한다. ACSS2 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, ACSS2 유전자 발현은 ACSS2 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, ACSS2 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 ACSS2 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 ACSS2 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 ACSS2 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 ACSS2 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001070020.2, NP_001229322.1, 및 NP_061147.1은 예시적인 인간 ACSS2 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0568] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "PAK4"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "세린/트레오닌-단백질 키나제 PAK 4", "p21 단백질 (Cdc42/Rac)-활성화된 키나제 4", "PAK-4" 또는 "p21(CDKN1A)-활성화된 키나제 4"로도 알려진 "p21(RAC1) 활성화된 키나제 4"를 지칭한다. 용어 "PAK4"는 PAK4 폴리펩타이드, PAK4 RNA 전사체 및 PAK4 유전자를 포괄한다. 용어 "PAK4 유전자"는 PAK4 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. PAK4는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. PAK4 유전자의 예는, 달리 표시

되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "PAK4 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 PAK4 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 10298 및 NCBI 참조 서열 NC_0000019.10(범위 39125786..39182816)은 예시적인 인간 PAK4 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, PAK4 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. PAK4 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 PAK4 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001014831.3, NM_001014832.2, NM_001014834.3, NM_001014835.2, 및 NM_005884.4는 예시적인 인간 PAK4 mRNA 전사체 서열을 제공한다. PAK4 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, PAK4 유전자 발현은 PAK4 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, PAK4 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 PAK4 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 PAK4 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 PAK4 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 PAK4 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001014831.1, NP_001014832.1, NP_001014834.1, NP_001014835.1, 및 NP_005875.1은 예시적인 인간 PAK4 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0569] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "SPI1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "전사 인자 PU.1", "31 kDa 형질전환 단백질", "조혈 전사 인자 PU.1" 또는 "비장 병소 형성 바이러스(SFFV) 프로바이러스 통합 종양유전자 spi1"로도 알려진 "Spi-1 원종양유전자"를 지칭한다. 용어 "SPI1"은 SPI1 폴리펩타이드, SPI1 RNA 전사체 및 SPI1 유전자를 포괄한다. 용어 "SPI1 유전자"는 SPI1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. SPI1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. SPI1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "SPI1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 SPI1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 6688 및 NCBI 참조 서열 NC_0000011.10(범위 47354859..47395640, 보체)은 예시적인 인간 SPI1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, SPI1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. SPI1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 SPI1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001080547.2, NM_003120.3, XM_011520307.1, 및 XM_017018173.1은 예시적인 인간 SPI1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. SPI1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, SPI1 유전자 발현은 SPI1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, SPI1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 SPI1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 SPI1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 SPI1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 SPI1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001074016.1, NP_003111.2, XP_011518609.1, 및 XP_016873662.1은 예시적인 인간 SPI1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0570] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RFXAP"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "RFX-연관 단백질" 또는 "RFX DNA-결합 복합체 36 kDa 서브유닛"으로도 알려진 "조절 인자 X 연관 단백질"을 지칭한다. 용어 "RFXAP"는 RFXAP 폴리펩타이드, RFXAP RNA 전사체 및 RFXAP 유전자를 포괄한다. 용어 "RFXAP 유전자"는 RFXAP 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RFXAP는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RFXAP 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RFXAP 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RFXAP 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 5994 및 NCBI 참조 서열 NC_0000013.11(범위 36819222..36829104)은 예시적인 인간 RFXAP 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RFXAP 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RFXAP 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RFXAP 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000538.4 및 BC026088은 예시적인 인간 RFXAP mRNA 전사체 서열을 제공한다. RFXAP 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와

같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RFXAP 유전자 발현은 RFXAP 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RFXAP 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RFXAP 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RFXAP 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RFXAP 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RFXAP 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000529.1 및 AAH26088.1은 예시적인 인간 RFXAP 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0571] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "RFXANK"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "DNA-결합 단백질 RFXANK", "조절 인자 X 서브유닛 B" 또는 "안키린 반복부 패밀리 A 단백질 1"로도 알려진 "조절 인자 X 연관 안키린 함유 단백질"을 지칭한다. 용어 "RFXANK"는 RFXANK 폴리펩타이드, RFXANK RNA 전사체 및 RFXANK 유전자를 포괄한다. 용어 "RFXANK 유전자"는 RFXANK 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. RFXANK는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. RFXANK 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "RFXANK 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 RFXANK 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 8625 및 NCBI 참조 서열 NC_0000019.10(범위 19192199..19201869)은 예시적인 인간 RFXANK 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, RFXANK 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. RFXANK 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 RFXANK 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001278727.1, NM_001278728.1, NM_001370233.1, NM_001370234.1, NM_001370235.1, NM_001370236.1, NM_001370237.1, NM_001370238.1, NM_003721.4, 및 NM_134440.2는 예시적인 인간 RFXANK mRNA 전사체 서열을 제공한다. RFXANK 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, RFXANK 유전자 발현은 RFXANK 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, RFXANK 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 RFXANK 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 RFXANK 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 RFXANK 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 RFXANK 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001265656.1, NP_001265657.1, NP_001357162.1, NP_001357163.1, NP_001357164.1, NP_001357165.1, NP_001357166.1, NP_001357167.1, NP_003712.1 및 NP_604389.1은 예시적인 인간 RFXANK 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0572] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "IRF8"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "인터페론 공통 서열 결합 단백질 1", "인터페론 공통 서열 결합 단백질" 또는 "ICSBP"로도 알려진 "인터페론 조절 인자 8"을 지칭한다. 용어 "IRF8"은 IRF8 폴리펩타이드, IRF8 RNA 전사체 및 IRF8 유전자를 포괄한다. 용어 "IRF8 유전자"는 IRF8 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. IRF8은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. IRF8 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "IRF8 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 IRF8 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 3394 및 NCBI 참조 서열 NC_0000016.10(범위 85899162..85922609)은 예시적인 인간 IRF8 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, IRF8 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. IRF8 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 IRF8 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001363907.1, NM_001363908.1, 및 NM_002163.4는 예시적인 인간 IRF8 mRNA 전사체 서열을 제공한다. IRF8 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, IRF8 유전자 발현은 IRF8 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, IRF8 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 IRF8 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 IRF8 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 IRF8 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 IRF8 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001350836.1, NP_001350837.1, 및 NP_002154.1은 예시적인 인간 IRF8 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0573] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "NFYA"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "CAAT-박스 DNA 결합 단백질 서브유닛 A" 또는 "핵 전사 인자 Y 서브유닛 A"로도 알려진 "핵 전사 인자 Y 서브유닛 알파"를 지칭한다. 용어 "NFYA"는 NFYA 폴리펩타이드, NFYA RNA 전사체 및 NFYA 유전자를 포괄한다. 용어 "NFYA 유전자"는 NFYA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. NFYA는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. NFYA 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "NFYA 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 NFYA 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 4800 및 NCBI 참조 서열 NC_0000006.12(범위 41072974..41102403)는 예시적인 인간 NFYA 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, NFYA 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. NFYA 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 NFYA 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002505.5 및 NM_021705.4는 예시적인 인간 NFYA mRNA 전사체 서열을 제공한다. NFYA 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, NFYA 유전자 발현은 NFYA 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, NFYA 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 NFYA 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 NFYA 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 NFYA 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 NFYA 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002496.1 및 NP_068351.1은 예시적인 인간 NFYA 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0574] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "NFYC"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "CAAT 박스 DNA-결합 단백질 서브유닛 C" 또는 "핵 전사 인자 Y 서브유닛 C"로도 알려진 "핵 전사 인자 Y 서브유닛 감마"를 지칭한다. 용어 "NFYC"는 NFYC 폴리펩타이드, NFYC RNA 전사체 및 NFYC 유전자를 포괄한다. 용어 "NFYC 유전자"는 NFYC 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. NFYC는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. NFYC 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "NFYC 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 NFYC 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 4802 및 NCBI 참조 서열 NC_0000001.11(범위 40691699..40771603)은 예시적인 인간 NFYC 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, NFYC 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. NFYC 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 NFYC 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001142587.2, NM_001142588.2, NM_001142589.2, NM_001142590.2, NM_001308114.1, NM_001308115.2, 및 NM_014223.5는 예시적인 인간 NFYC mRNA 전사체 서열을 제공한다. NFYC 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, NFYC 유전자 발현은 NFYC 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, NFYC 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 NFYC 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 NFYC 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 NFYC 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 NFYC 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001136059.1, NP_001136060.1, NP_001136061.1, NP_001136062.1, NP_001295043.1, NP_001295044.1, 및 NP_055038.2는 예시적인 인간 NFYC 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0575] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "LST1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "백혈구-특이적 전사체 1 단백질", "단백질 B144" 또는 "림프구 항원 117"로도 알려진 "백혈구 특이적 전사체 1"을 지칭한다. 용어 "LST1"는 LST1 폴리펩타이드, LST1 RNA 전사체 및 LST1 유전자를 포괄한다. 용어 "LST1 유전자"는 LST1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. LST1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. LST1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "LST1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 LST1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7940 및 NCBI 참조 서열 NC_0000006.12(범위 31586185..31588909)는 예시적인 인간 LST1 핵산

서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, LST1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. LST1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 LST1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001166538.1, NM_007161.3, NM_205837.3, NM_205838.3, NM_205839.3, 및 NM_205840.2는 예시적인 인간 LST1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. LST1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, LST1 유전자 발현은 LST1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, LST1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 LST1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 LST1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 LST1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 LST1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001160010.1, NP_009092.3, NP_995309.2, NP_995310.2, NP_995311.2, NP_995312.2는 예시적인 인간 LST1 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0576] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "LTB"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "종양 괴사 인자 C", "TNF-C" 또는 "종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 3"으로도 알려진 "림포독소 베타"를 지칭한다. 용어 "LTB"는 LTB 폴리펩타이드, LTB RNA 전사체 및 LTB 유전자를 포괄한다. 용어 "LTB 유전자"는 LTB 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. LTB는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. LTB 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "LTB 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 LTB 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 4050 및 NCBI 참조 서열 NC_0000006.12(범위 31580558..31582425, 보체)는 예시적인 인간 LTB 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, LTB 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. LTB 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 LTB 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_002341.2 및 NM_009588.1은 예시적인 인간 LTB mRNA 전사체 서열을 제공한다. LTB 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, LTB 유전자 발현은 LTB 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, LTB 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 LTB 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 LTB 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 LTB 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 LTB 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_002332.1 및 NP_033666.1은 예시적인 인간 LTB 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0577] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "AIF1"은 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "단백질 G1", "인터페론 감마 반응성 전사체" 또는 "이온화된 칼슘-결합 어댑터 분자 1"로도 알려진 "동종이식편 염증 인자 1"을 지칭한다. 용어 "AIF1"는 AIF1 폴리펩타이드, AIF1 RNA 전사체 및 AIF1 유전자를 포괄한다. 용어 "AIF1 유전자"는 AIF1 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. AIF1은 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. AIF1 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "AIF1 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 AIF1 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 199 및 NCBI 참조 서열 NC_0000006.12(범위 31615212..31617015)는 예시적인 인간 AIF1 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, AIF1 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. AIF1 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 AIF1 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_001318970.2, NM_001623.5, NM_032955.3, XM_017010332.1, 및 XM_005248870.4는 예시적인 인간 AIF1 mRNA 전사체 서열을 제공한다. AIF1 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, AIF1 유전자 발현은 AIF1 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, AIF1 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 AIF1 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 AIF1 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 AIF1 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래되는 AIF1 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_001305899.1, NP_001614.3, NP_116573.1, XP_016865821.1, 및 XP_005248927.1은 예시적인 인간 AIF1 폴리펩타이드 서열을 제

공한다.

[0578] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "TNF" 및 "TNF-α"는 Uniprot 또는 GenBank 데이터베이스에서 "종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 2" 또는 "TNF-알파"로도 알려진 "종양 괴사 인자"를 지칭하기 위해 상호 호환적으로 사용된다. 용어 "TNF"는 TNF 폴리펩타이드, TNF RNA 전사체 및 TNF 유전자를 포괄한다. 용어 "TNF 유전자"는 TNF 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자를 지칭한다. TNF는 특히 혈장 및 내피 세포를 포함하는 다양한 세포 및 조직에서 발현된다. TNF 유전자의 예는, 달리 표시되지 않는 한, 포유류, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 침팬지), 개, 소, 닭, 파충류(예를 들어, 발톱개구리류) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 유전자를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 용어 "TNF 유전자"는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체) 및 돌연변이를 포함하는 TNF 유전자의 모든 자연적 변이체를 포함한다. NCBI 유전자 ID: 7124 및 NCBI 참조 서열 NC_0000006.12(범위 31575565..31578336)는 예시적인 인간 TNF 핵산 서열을 제공한다. 특정 실시형태에서, TNF 유전자 발현은 mRNA 전사체의 양에 의해 결정된다. TNF 유전자는 다양한 전사체 변이체를 암호화한다. 특정 실시형태에서, mRNA 전사체는 TNF 유전자 전사체의 모든 천연 및 자연적 변이체의 스플라이스 변이체, 단편 또는 유도체이다. NCBI 참조 서열 NM_000594.4, M10988 및 X01394는 예시적인 인간 TNF mRNA 전사체 서열을 제공한다. TNF 폴리펩타이드의 예는 상기 기재한 바와 같은 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 이러한 천연 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, TNF 유전자 발현은 TNF 폴리펩타이드의 양에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, TNF 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체); 스플라이스 변이체; 단편; 및 유도체를 포함하는 TNF 유전자 및 이의 전사체의 자연적 변이체에 의해 암호화된 모든 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TNF 폴리펩타이드는 또한 "전장", 비가공 TNF 폴리펩타이드뿐만 아니라 세포에서 가공으로부터 초래된 TNF 폴리펩타이드의 임의의 형태를 포괄한다. NCBI 참조 서열 NP_000585.2, AAA61198.1 및 CAA25650.1은 예시적인 인간 TNF 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

[0579] **5.2ADC를 이용하는 방법**

[0580] 항체 약물 접합체(ADC)를 이용하여 다양한 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또한 ADC를 이용하여 암에서의 면역원성 세포사(ICD)의 유도 또는 향상을 필요로 하는 대상체에서 암에서의 면역원성 세포사를 유도 또는 향상시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 추가로 ADC를 이용하여 암에서의 방관자 세포 사멸의 유도 또는 향상을 필요로 하는 대상체에서 암에서의 방관자 세포 사멸을 유도 또는 향상시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 추가적으로 암까지의 면역 세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서 ADC를 이용하여 암까지의 면역 세포 이동을 유도하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 추가로 암에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서 ADC를 이용하여 암에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특정 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 특정 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하되, 세포독성제는 튜불린 붕괴제이다. 일부 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하되, 세포독성제는 튜불린 붕괴제이다. 특정 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 아우리스타틴의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 아우리스타틴의 하나 이상의 단위에 접합된 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 특정 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 MMAE의 하나 이상의 단위에 접합된 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 특정 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 세포독성제의 1 내지 20개 단위에 접합된다. 일부 실시형태에서, ADC는 링커를 통해 MMAE의 하나 이상의 단위에 접합된 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개 단위에 접합된다. 일부 구체적인 실시형태에

서, ADC는 엔포투맙 베도틴이다(EV, 항-191P4D12-ADC, Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE, ASG-22CE, ASG-22ME, ASG-22C3E, AGS-22C3E 또는 AGS-22M6E로도 알려짐). 다른 실시형태에서, ADC는 28일 주기마다 3회 투여된다. 일부 구체적인 실시형태에서, ADC는 28일주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 투여된다.

[0581] 이론에 의해 구속되거나 제한되는 일 없이, 본 개시내용은 종양 세포 상의 MHC가 T-세포 수용체와의 연결을 만들고, 적응 면역 반응을 활성화시키고, 관문 반응 신호전달을 위한 중요한 역할을 하며, 따라서, ADC를 일반적으로 ICD를 야기하는 제제 및 특히 관문 저해제와 조합하는 것의 유효성을 위한 마커로서 역할을 한다는 인식에 기반하여 일부 실시형태를 제공한다. 본 개시내용은 암 세포 상에서 MHC 서명 유전자(예컨대, MHC 클래스 I 및 클래스 II)를 포함하는 상향조절된 ADC 세트 I 마커가, 예를 들어, ADC에 의한 치료 후 세포 표면 상에서 신항원을 나타냄으로써, 적응 면역 반응을 활성화시킬 수 있다는 것을 제공한다. MHC 서명 유전자를 포함하는 ADC 세트 I 마커의 상향조절이 ICD를 향상시키고/유도하고, ADC에 의한 치료 후, ADC에 의해 유도된 방관자 세포 사멸 효과를 향상시키고/유도하며, ADC 치료 효능을 향상시키고, ADC 치료를 면역관문 저해제와 조합하는 것에 대한 효능을 향상시킨다.

[0582] 일 양상에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 약물 접합체(ADC)를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 주조직적합복합체(MHC) 서명 유전자, 하나 이상의 톨-유사 수용체(TLR) 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0583] 다른 양상에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3)(a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0584] 또 다른 양상에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나

이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0585] 추가 양상에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0586] 일 양상에서, 면역원성 세포사(ICD) 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 면역원성 세포사를 유도하는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응

하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0587] 다른 양상에서, 암에서 ICD 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0588] 또 다른 양상에서, 암에서 ICD 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0589] 추가 양상에서, 암에서 ICD 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암에서 ICD를 유도하는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나

이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0590] 일 양상에서, 암에서 방관자 세포 사멸 유도 또는 향상을 필요로 하는 대상체에서의 암에서 방관자 세포 사멸을 유도 또는 향상시키는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0591] 다른 양상에서, 암에서 방관자 세포 사멸 유도 또는 향상을 필요로 하는 대상체에서의 암에서 방관자 세포 사멸을 유도 또는 향상시키는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0592] 또 다른 양상에서, 암에서 방관자 세포 사멸 유도 또는 향상을 필요로 하는 대상체에서의 암에서 방관자 세포 사멸을 유도 또는 향상시키는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는

이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0593] 추가 양상에서, 암에서 방관자 세포 사멸 유도 또는 향상을 필요로 하는 대상체에서의 암에서 방관자 세포 사멸을 유도 또는 향상시키는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0594] 일 양상에서, 암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응

하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0595] 다른 양상에서, 암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0596] 또 다른 양상에서, 암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0597] 추가 양상에서, 암까지의 면역세포 이동 유도를 필요로 하는 대상체에서의 암까지의 면역세포 이동을 유도하는

방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0598] 일 양상에서, 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 ADC의 투여를 계속하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 ADC의 투여를 중단하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0599] 다른 양상에서, 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제1 용량과 동일하거나 보다 소량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 제1 용량보다 다량으로 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에서 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항

원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0600] 또 다른 양상에서, 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 제2 용량의 ADC의 투여와 함께 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0601] 추가 양상에서, 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 필요로 하는 대상체에서의 암의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현을 증가시키는 방법으로서, (1) 링커를 통해 세포독성제의 하나 이상의 단위에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제1 용량의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계, (2) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계, 및 (3) (a) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가된다면 대상체에게 면역관문 저해제를 투여하는 단계, 또는 (b) 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현이 ADC의 투여 전 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자의 발현에 비해 증가되지 않는다면 면역관문 저해제 없이 제2 용량의 ADC를 투여하는 단계를 포함하되, 단계 (3)(a)에서 관문 저해제는 ADC와 함께 투여되지 않고, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및/또는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 상기 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 세포독성제는 아우리스타틴이다. 일 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다. 상기 방법의 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다. 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3으로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역에서 대응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3으로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 1 내지 20개의 단위에 접합된다.

[0602] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 22개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 방법은 대상체로부터 샘플을 얻는 단계를 추가로 포함한다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 22개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 본 방법의 단계 (2)에서 결정된 바와 같은 대상체의 증가는 대상체로부터의 샘플에서 결정된다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 22개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 단계 (3)(a)의 투여가 조건화된 증가는 ADC의 투여 전에 대상체로부터의 샘플에서의 하나 이상의 ADC 마커 유전자의 발현과 비교할 때 대상체로부터의 샘플에서의 하나 이상의 ADC 마커 유전자의 발현 증가이다. 상기 방법의 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액 샘플, 혈청 샘플, 혈장 샘플, 체액(예를 들어, 암 조직 유체를 포함하는 조직 유체) 또는 조직(예를 들어, 암 조직 또는 암을 둘러싸는 조직)이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 특정 실시형태에서, 샘플은 혈청 샘플이다. 추가 실시형태에서, 샘플은 혈장 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 체액이다. 일 실시형태에서, 샘플은 조직이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 암 조직이다. 특정 실시형태에서, 샘플은 암을 둘러싸는 조직이다. 추가 실시형태에서, 샘플은 조직 유체이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 암 조직 유체이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 마커 유전자의 증가를 결정하기 위한 비교를 위해 사용되는 샘플은 ADC 투여 전 및 후의 대응하는 샘플, 예를 들어, ADC 투여 전 및 후의 혈액 샘플, ADC 투여 전 및 후의 혈청 샘플, ADC 투여 전 및 후의 혈장 샘플, ADC 투여 전 및 후의 동일한 유형 및/또는 위치의 체액, ADC 투여 전 및 후의 동일한 유형 및/또는 위치의 조직, ADC 투여 전 및 후의 동일한 유형, 위치 및/또는 유래의 암 조직, ADC 투여 전 및 후의 동일한 유형 및/또는 위치의 암을 둘러싸는 조직, ADC 투여 전 및 후의 동일한 유형 및/또는 위치의 조직 유체, ADC 투여 전 및 후의 동일한 유형, 위치 및/또는 유래의 암 조직 유체 등이다.

[0603] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 23개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 단락의 다음의 실시형태는 구체적으로는 다음의 문장으로 제공되는 실시형태를 열거한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0604] 유사하게, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 24개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는: 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 : 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 : 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자,

하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 : 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 : 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 임의의 여섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 : 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 임의의 일곱을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 : 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 임의의 여덟을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 : 하나 이상의 MHC 서명 유전자, 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자, 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자, 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자, 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자, 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자, 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자 및 하나 이상의 대사 효소 유전자로 이루어진 군 중 임의의 아홉을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0605] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 25개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 24개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 I 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 인간 백혈구 항원-A(HLA-A), HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 수송체 2, ATP 결합 카세트 슈퍼패밀리 B 구성원(TAP2)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 TAP2로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 TAP2로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-C를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-E를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A 및 HLA-B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A 및 HLA-C를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A 및 HLA-E를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B 및 HLA-C를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B 및 HLA-E를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-C 및 HLA-E를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-C

및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-C 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-E 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-E 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-F 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, 및 HLA-C를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B 및 HLA-E를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-C 및 HLA-E를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-C 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-C 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-E 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-E, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-F, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-C 및 HLA-E를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-C 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-C 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-E 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-E 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-F 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-C, HLA-E 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-C, HLA-E 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-C, HLA-F 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-E, HLA-F 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C 및 HLA-E를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-C, HLA-E 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-C, HLA-E 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-E, HLA-F 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-C, HLA-E 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-C, HLA-E 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-C, HLA-E, HLA-F, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, 및 HLA-F를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-F, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-E, HLA-F, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-C, HLA-E, HLA-F, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 TAP2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 TAP2 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 TAP2 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 TAP2 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 TAP2 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 I 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F 및 TAP2의 여섯 모두를, 임의의 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0606] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 26개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전

자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 25개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 II 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC II 클래스 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRB1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA 및 HLA-DMB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA 및 HLA-DRB1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB 및 HLA-DRB1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRB1 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRB1 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, 및 HLA-DRB1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DRB1 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DRB1, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB, HLA-DRB1 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB, HLA-DRB1, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DRB1, HLA-DRA, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA 및 HLA-DPA1 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 본 단락 및 선행하는 단락에 기재된 것을 포함하는 본 부문(부문 5.2)에 기재된 임의의 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 유전자의 임의의 조합 또는 순열로, 임의의 수를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 본 단락 및 선행하는 단락에 기재된 것을 포함하는 본 부문(부문 5.2)에 기재된 임의의 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 유전자의 임의의 조합 또는 순열로, 임의의 수를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 HLA-DPB1을 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는

HLA-DPB1을 포함하지 않는다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPB1을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 HLA-DPB1이 아니다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는 HLA-DPB1이 아니다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPB1이 아니다.

[0607] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 27개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 26개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 II 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC II 클래스 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRB를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA 및 HLA-DMB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA 및 HLA-DRB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB 및 HLA-DRB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRB 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRB 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, 및 HLA-DRB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DRB 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DRB, 및 HLA-DPA1를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB, HLA-DRB 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB, HLA-DRB, 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB 및 HLA-DRA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA, 및 HLA-DPA1 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA, 및 HLA-DPA1 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB, HLA-DRA 및 HLA-DPA1 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함

하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB1을 포함하거나, 이것이다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB3을 포함하거나, 이것이다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB4를 포함하거나, 이것이다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB5를 포함하거나, 이것이다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB1 및 HLA-DRB3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB1 및 HLA-DRB4를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB1 및 HLA-DRB5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB3 및 HLA-DRB4를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB3 및 HLA-DRB5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB4 및 HLA-DRB5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB1, HLA-DRB3 및 HLA-DRB4를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB1, HLA-DRB3, 및 HLA-DRB5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB1, HLA-DRB4 및 HLA-DRB5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB3, HLA-DRB4 및 HLA-DRB5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, HLA-DRB는 HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4 및 HLA-DRB5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 본 단락 및 선행하는 두 단락에 기재된 것을 포함하는 본 부문(부문 5.2)에 기재된 임의의 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 유전자의 임의의 조합 또는 순열로, 임의의 수를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 본 단락 및 선행하는 두 단락에 기재된 것을 포함하는 본 부문(부문 5.2)에 기재된 임의의 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 유전자의 임의의 조합 또는 순열로, 임의의 수를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 HLA-DPB1을 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는 HLA-DPB1을 포함하지 않는다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPB1을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 HLA-DPB1이 아니다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는 HLA-DPB1이 아니다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DPB1이 아니다.

[0608] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 28개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 27개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 하나 이상의 MHC 클래스 III 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LTB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 AIF1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 TNF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1 및 LTB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1 및 AIF1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1 및 TNF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LTB 및 AIF1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LTB 및 TNF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 AIF1 및 TNF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB 및 AIF1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB 및 TNF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, AIF1 및 TNF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LTB, AIF1 및 TNF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 클래스 III 유전자는 LST1, LTB, AIF1 및 TNF의 모두 넷을 임의의 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0609] MHC 클래스 유전자가 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II 및/또는 MHC 클래스 III 유전자를 포함하기 때문에, 본 부문

(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 29개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 MHC 클래스 유전자가 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다는 것을 제공한다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 클래스 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1 및 TNF로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0610] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 30개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 MHC 서명 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 29개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 조절자 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 인터페론 조절 인자 IRF7 유전자, 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄-인핸서(NF-κB) 패밀리 유전자, 전사 신호 전달자 및 활성체(STAT) 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 핵 전사 인자 Y(NFY) 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NFY 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 CTCF를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 CIITA를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자 및 NF-κB 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자 및 STAT 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자 및 NFY 유전자 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자 및 STAT 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자 및 NFY 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자 및 NFY 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NFY 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NFY 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NFY 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전

자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자 및 STAT 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자 및 NFY 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 NFY 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NFY 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NFY 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NFY 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 NFY 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NFY 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NFY 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NFY 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 NFY 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF

유전자, NF-κB 패밀리 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NFY 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NFY 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CTCF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는

IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NFY 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 CIITA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, NFY 유전자, CTCF, CIITA 및 RFX 전사 인자 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자 중 임의의 둘을 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자 중 임의의 셋을 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자 중 임의의 넷을 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자 중 임의의 다섯을 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자 중 임의의 여섯을 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자 중 임의의 일곱을 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF 유전자, NF-κB 패밀리 유전자, STAT 패밀리 유전자, CTCF, CIITA, RFX 전사 인자 패밀리 유전자, SPI1 및 NFY 유전자의 모두 여덟을 임의의 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, IRF 유전자는 IRF7을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, IRF 유전자는 IRF8을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, IRF 유전자는 IRF7과 IRF8을 둘 다 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 RELA를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 REL을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 RELB를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1 및 NFKB2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1 및 RELA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1 및 REL를 포함하

거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2 및 RELA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2 및 REL을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 RELA 및 REL을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 RELA 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 REL 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, NFKB2 및 RELA를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, NFKB2 및 REL을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, NFKB2 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, RELA 및 REL을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, RELA 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, REL 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2, RELA 및 REL을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2, RELA 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2, REL 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 RELA, REL 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, NFKB2, RELA 및 REL을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, NFKB2, RELA 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, RELA, REL 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB2, RELA, REL 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, NF-κB 패밀리 유전자는 NFKB1, NFKB2, RELA, REL 및 RELB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, STAT 패밀리 유전자는 STAT2를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, STAT 패밀리 유전자는 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 및 STAT6 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, STAT 패밀리 유전자는 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 및 STAT6 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, STAT 패밀리 유전자는 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 및 STAT6 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, STAT 패밀리 유전자는 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 및 STAT6 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, STAT 패밀리 유전자는 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 및 STAT6 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, STAT 패밀리 유전자는 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 및 STAT6의 모두 여섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX5를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX7을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXAP를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXANK를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1 및 RFX5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1 및 RFX7을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1 및 RFXAP를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX5 및 RFX7을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX5 및 RFXAP를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX5 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX7 및 RFXAP를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX7 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXAP 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5 및 RFX7를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5 및 RFXAP를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5, 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX7 및 RFXAP를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX7, 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFXAP 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX5, RFX7 및 RFXAP를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정

실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX5, RFX7, 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX5, RFXAP 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX7, RFXAP 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5, RFX7 및 RFXAP를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5, RFX7, 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5, RFXAP, 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX7, RFXAP, 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX5, RFX7, RFXAP, 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFX1, RFX5, RFX7, RFXAP, 및 RFXANK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXAP를 포함하지 않는다. 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXANK를 포함하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXAP 또는 RFXANK를 포함하지 않는다. 일 실시형태에서, NFY 유전자는 NFYA를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, NFY 유전자는 NFYC를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, NFY 유전자는 NFYA와 NFYC를 둘 다 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 SPI1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 본 단락에 기재된 것을 포함하는 본 부문(부문 5.2)에 기재된 임의의 MHC 조절자 유전자의 임의의 수, 임의의 조합 또는 순열을 포함하거나, 또는 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 본 단락 및 선행하는 3개 단락에 기재된 것을 포함하는 본 부문(부문 5.2)에 기재된 임의의 MHC 조절자 유전자, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II 및 MHC 클래스 III 유전자의 임의의 조합 또는 순열로, 임의의 수를 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0611] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 31개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 하나 이상의 MHC 조절자 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 30개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 다른 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 여섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 일곱을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 여덟을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 아홉을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 열을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 열 하나를, 임의의 조합

또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 열 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 열 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8 중 임의의 열 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 조절자 유전자는 IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8의 모두 열 다섯을 임의의 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXAP를 포함하지 않는다. 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXANK를 포함하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, RFX 전사 인자 패밀리 유전자는 RFXAP 또는 RFXANK를 포함하지 않는다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 RFXAP를 포함하지 않는다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 RFXANK를 포함하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 RFXAP 또는 RFXANK를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 조절자 유전자는 본 단락에 기재된 것을 포함하는 본 부문(부문 5.2)에 기재된 임의의 MHC 조절자 유전자의 임의의 수, 임의의 조합 또는 순열을 포함하거나, 또는 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, MHC 서명 유전자는 본 단락 및 선행하는 4개 단락에 기재된 것을 포함하는 본 부문(부문 5.2)에 기재된 임의의 MHC 조절자 유전자, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II 및 MHC 클래스 III 유전자의 임의의 조합 또는 순열로, 임의의 수를 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0612] MHC 서명 유전자가 MHC 클래스 유전자 및 MHC 조절자 유전자를 포함하기 때문에, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 30개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 MHC 서명 유전자가 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1, TNF, IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나 이들로 이루어진다는 것을 제공한다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 MHC 서명 유전자는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, TAP2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DRB1, HLA-DRA, HLA-DPA1, LST1, LTB, AIF1, TNF, IRF7, NFKB2, RELA, STAT2, RFX1, RFX5, RFX7, CTCF, CIITA, RFXAP, RFXANK, SPI1, NFYA, NFYC 및 IRF8로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0613] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 33개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 TLR 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 31개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR9, TLR8 및 TLR7로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR9를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR8을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR7을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR9 및 TLR8을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR9 및 TLR7을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR8 및 TLR7을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR9, TLR8 및 TLR7을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR3을 포함 또는 이것으로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, 톨-유사 수용체 패밀리 유전자는 TLR3이 아니다.

[0614] 추가적으로, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 34개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 인터류킨 수용체 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 32개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 12개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R,

IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 2개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 3개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 4개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 6개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 8개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 9개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 11개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL21R, IL27R, IL1RN, IL17RA, IL3RA, IL1R1, IL17RC, IL20RA 및 IL22RA1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 12개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 하나의 구체적 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA로 이루어진다. 다른 구체적 실시형태에서, 인터류킨 수용체 패밀리 유전자는 IL2RA를 포함한다.

[0615] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 35개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 33개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자는 하나 이상의 B7 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자는 하나 이상의 Ig 슈퍼패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 면역관문 수용체 유전자는 하나 이상의 B7 패밀리 유전자와 하나 이상의 Ig 슈퍼패밀리 유전자를 둘 다 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, B7 패밀리 유전자는 VTCN1 및 CD276로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, B7 패밀리 유전자는 VTCN1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, B7 패밀리 유전자는 CD276을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, B7 패밀리 유전자는 VTCN1 및 CD276을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 하나의 구체적 실시형태에서, B7 패밀리 유전자는 VTCN1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 구체적 실시형태에서, B7 패밀리 유전자는 VTCN1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 넥틴 패밀리 유전자를 포함한다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 넥틴 패밀리 유전자로 이루어진다. 일 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRL2를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 TIGIT를

포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 TIGIT를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 TIGIT를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG 및 PVRL2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG 및 TIGIT를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRL2 및 TIGIT를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2 및 TIGIT를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2 및 TIGIT 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2 및 TIGIT 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 넥틴 패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2 및 TIGIT 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3을 포함한다. 특정 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 하나 이상의 넥틴 패밀리 유전자 및 LAG3을 포함한다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 하나 이상의 넥틴 패밀리 유전자 및 LAG3으로 이루어진다. 일 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRL2를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 TIGIT를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 LAG3을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG 및 PVRL2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG 및 TIGIT를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG 및 LAG3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRL2 및 TIGIT를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRL2 및 LAG3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 TIGIT 및 LAG3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2 및 TIGIT를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2 및 LAG3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG, TIGIT 및 LAG3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRL2, TIGIT 및 LAG3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2, TIGIT, 및 LAG3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2, TIGIT, 및 LAG3 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2, TIGIT 및 LAG3 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2, TIGIT 및 LAG3 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Ig 슈퍼패밀리 유전자는 PVRIG, PVRL2, TIGIT, 및 LAG3 중 임의의 넷을, 임의의 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0616] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 36개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 수용체 타이로신 키나제 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 34개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2 및 FLT3으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 PDGFRB를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 TEK/TIE2를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 FLT3을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R 및 PDGFRB를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R 및 TEK/TIE2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R 및 FLT3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 PDGFRB 및 TEK/TIE2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 PDGFRB 및 FLT3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 TEK/TIE2 및 FLT3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB 및 TEK/TIE2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB 및 FLT3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, TEK/TIE2 및 FLT3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 PDGFRB, TEK/TIE2 및 FLT3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 수용체 타이로

신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2, 및 FLT3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2, 및 FLT3 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2, 및 FLT3 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2, 및 FLT3 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R, PDGFRB, TEK/TIE2, 및 FLT3 중 임의의 넷을, 임의의 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 하나의 구체적 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R로 이루어진다. 다른 구체적 실시형태에서, 수용체 타이로신 키나제 유전자는 CSF1R을 포함한다.

[0617] 추가적으로, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 37개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 TNF 패밀리 수용체 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 35개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 및 TNFRSF1B로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 TNFRSF1A를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 TNFRSF21을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 TNFRSF1B를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40 및 TNFRSF1A를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40 및 TNFRSF21을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40 및 TNFRSF1B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 TNFRSF1A 및 TNFRSF21을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 TNFRSF1A 및 TNFRSF1B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 TNFRSF21 및 TNFRSF1B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A 및 TNFRSF21을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A 및 TNFRSF1B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF21 및 TNFRSF1B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 TNFRSF1A, TNFRSF21 및 TNFRSF1B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21, 및 TNFRSF1B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21, 및 TNFRSF1B 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21, 및 TNFRSF1B 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21 및 TNFRSF1B 중 임의의 셋을 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, TNF 패밀리 수용체 유전자는 CD40, TNFRSF1A, TNFRSF21, 및 TNFRSF1B 중 임의의 넷을, 임의의 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0618] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 38개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 IFN 수용체 패밀리 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 36개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1 및 IFNAR2로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR2를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1 및 IFNAR2를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 하나의 구체적 실시형태에서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1로 이루어진다. 다른 구체적 실시형태에서, IFN 수용체 패밀리 유전자는 IFNAR1을 포함한다.

[0619] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 39개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 저해 면역수용체 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 37개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 저해 면역수용체 유전자는 TIM3 및 VSIR로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 저해 면역수용체 유전자는 VSIR을 포함한다. 다른 실시형태에서, 저해 면역수용체 유전자는 VSIR로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 저해 면역수용체 유전자는 TIM3과 VSIR을 둘 다 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 저해 면역수용

체 유전자는 TIM3과 VSIR 둘 다로 이루어진다. 하나의 구체적 실시형태에서, 저해 면역수용체 유전자는 TIM3으로 이루어진다. 다른 구체적 실시형태에서, 저해 면역수용체 유전자는 TIM3을 포함한다.

[0620] 추가적으로, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 40개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 I 마커 유전자는 하나 이상의 대사 효소 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 38개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1), TDO2, EIF2AK2, ACSS1 및 ACSS2로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 TDO2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 EIF2AK2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 ACSS1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1 및 TDO2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1 및 EIF2AK2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1 및 ACSS1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 TDO2 및 EIF2AK2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 TDO2 및 ACSS1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 TDO2 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 EIF2AK2 및 ACSS1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 EIF2AK2 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 ACSS1 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2 및 EIF2AK2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2 및 ACSS1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, EIF2AK2 및 ACSS1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, EIF2AK2, 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, ACSS1 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 TDO2, EIF2AK2 및 ACSS1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 TDO2, EIF2AK2, 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 TDO2, ACSS1 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 EIF2AK2, ACSS1 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, EIF2AK2 및 ACSS1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, EIF2AK2, 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, ACSS1, 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, EIF2AK2, ACSS1, 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 TDO2, EIF2AK2, ACSS1, 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1, 및 ACSS2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1, 및 ACSS2 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1, 및 ACSS2 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1, 및 ACSS2 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1, 및 ACSS2 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1, TDO2, EIF2AK2, ACSS1, 및 ACSS2 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 하나의 구체적 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1로 이루어진다. 다른 구체적 실시형태에서, 대사 효소 유전자는 IDO1을 포함한다.

[0621] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 39개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 단계 (1)에서 ADC의 투여 전에 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현에 비해 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현 증가를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 39개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 다양한 방법의 단계 (3)(a)에서 투여는 단계 (1)에서 ADC의 투여 전에 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현에 비해 대상체에서의 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현 증가에 대해 추가로 조건화된다.

[0622] 다양한 방법이 선행하는 단락에 기재된 바와 같은 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자의 발현 증가에 대해 추가로 조건화될 수 있기 때문에, 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태는 또한 ADC 세트 II 마커 유전자의 다양한 실시형태를 이용하는 방법을 포함한다. 본 단락 및 선행하는 단락에 제공된 방법과 같은 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 유형의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 ER 스트레스 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 ER/미토콘드리아 ATPase 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 세포사 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 T 세포 자극제 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 대식세포/선천면역 자극제 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 화학유인물질 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 Rho GTPase 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 Rho GTPase 조절자 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 유사분열 저지 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 siglec 패밀리 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 또는 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 GO 양성 자가포식 조절자 유전자를 포함한다. 일 실시형태에서, 또는 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 하나 이상의 GTPase 관련 키나제 유전자를 포함한다.

[0623] 유사하게, 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 두 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 3가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 4가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 5가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 6가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 추가 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 7가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자,

GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 8가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 9가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 10가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 11가지 유형 각각의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1가지 내지 11가지 유형의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1가지 내지 11가지 유형의 하나 이상의 유전자를 포함한다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자, 및 임의의 다른 유형의 ADC 세트 II 마커 유전자 중 하나 이상의 유전자.

[0624] 추가적으로, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 ER 스트레스 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 ER/미토콘드리아 ATPase 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 세포사 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 T 세포 자극제 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 대식세포/선천면역 자극제 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 화학유인물질 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 Rho GTPase 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 Rho GTPase 조절자 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 유사분열 저지 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 siglec 패밀리 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 또는 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자 GO 양성 자가포식 조절자 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 또는 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자 GTPase 관련 키나제 유전자를 포함하거나, 이것으로 이루어진다.

[0625] 유사하게, 일 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 2가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho

GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 3가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 4가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 5가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 6가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 추가 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 7가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 8가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 9가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 10가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 11가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1 내지 11가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 다음의 11가지 유형의 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1 내지 11가지 유형을 포함하거나, 이들로 이루어진다: ER 스트레스 유전자, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자, 세포사 유전자, T 세포 자극제 유전자, 대식세포/선천면역 자극제 유전자, 화학유인물질 유전자, Rho GTPase 유전자, Rho GTPase 조절자 유전자, 유사분열 저지 유전자, siglec 패밀리 유전자, GO 양성 자가포식 조절자 유전자 및 GTPase 관련 키나제 유전자, 및 임의의 다른 유형의 ADC 세트 II 마커 유전자.

[0626] 위에서 그리고 아래에 기재되어 있는 바와 같은 ADC 세트 II 마커에 대한 유전자 유형에 관한 방법의 다양한 실시형태를 고려하면, 본 개시내용은 ADC 세트 II 마커의 추가적인 구체적 실시형태를 제공한다. 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 4개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2 및 c-JUN로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 ERP29를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 TRAF2를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 c-JUN을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S 및 ERP29를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S 및 TRAF2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S 및 c-JUN을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 ERP29 및 TRAF2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 ERP29 및 c-JUN을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 TRAF2 및 c-JUN을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, 및 TRAF2를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, 및 c-JUN을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S TRAF2, 및 c-JUN을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 ERP29, TRAF2, 및 c-JUN을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, 및 c-JUN을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 어느 둘을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 여섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 일곱을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 여덟을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 아홉을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 열을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 열 하나를, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 열 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 열 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 열 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 열 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1,

ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6 및 BOK 중 임의의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개를, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1L을 포함하거나, 이들로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 XBP-1L이 아니다. 특정 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 EDEM2를 포함하거나, 이들로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 EDEM2가 아니다. 특정 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 EDEM2 또는 XBP-1L을 포함하거나, 이들로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 EDEM2 또는 XBP-1L이 아니다.

[0627] 유사하게, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 5개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 ATP2A3, MT-ATP6 및 MT-ATP8로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 ATP2A3을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 MT-ATP6을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 MT-ATP8을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 ATP2A3 및 MT-ATP6을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 ATP2A3 및 MT-ATP8을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 MT-ATP6 및 MT-ATP8을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자는 ATP2A3, MT-ATP6 및 MT-ATP8을 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0628] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 6개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 Bax, BCL2L1, BCL2L11 및 BOK로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 BCL2L1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 세포사 유전자는 BCL2L11을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 세포사 유전자는 BOK를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX 및 BCL2L1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX 및 BCL2L11을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX 및 BOK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 세포사 유전자는 BCL2L1 및 BCL2L11을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 세포사 유전자는 BCL2L1 및 BOK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 세포사 유전자는 BCL2L11 및 BOK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX, BCL2L1 및 BCL2L11 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX, BCL2L1 및 BOK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX, BCL2L11 및 BOK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 BCL2L1, BCL2L11 및 BOK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX, BCL2L1, BCL2L11 및 BOK를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX, BCL2L1, BCL2L11 및 BOK 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX, BCL2L1, BCL2L11 및 BOK 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX, BCL2L1, BCL2L11 및 BOK 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 BAX, BCL2L1, BCL2L11 및 BOK 중 임의의 넷을, 임의의 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 세포사 유전자는 FAS를 포함하지 않거나, 이것으로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, 세포사 유전자는 FAS가 아니다.

[0629] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 추가로 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 7개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, T 세포 자극제 유전자는 MIG (CXCL9) 및 IP10(CXCL10)로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, T 세포 자극제 유전자는 MIG(CXCL9)를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, T 세포 자극제 유전자는 IP10(CXCL10)을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, T 세포 자극제 유전자는 MIG(CXCL9) 및 IP10 (CXCL10)을 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0630] 유사하게, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 8개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 대식세포/선천면역 자극제 유전자는 IL-1α 및 M-CSF(CSF)로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 대식세포/선천면역 자극제 유전자는 IL-1α를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 대식세포/선천면역 자극제 유전자는 M-CSF (CSF)를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 대식세포/선천면역 자극제 유전자는

IL-1α 및 M-CSF(CSF)를 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0631] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 9개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11), MIP1α, MIP1β 및 MCP1로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11)을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 MIP1α를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 MIP1β를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 MCP1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11) 및 MIP1α를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11) 및 MIP1β를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11) 및 MCP1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 MIP1α 및 MIP1β를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 MIP1α 및 MCP1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 MIP1β 및 MCP1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11), MIP1α 및 MIP1β를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11), MIP1α 및 MCP1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11) MIP1β 및 MCP1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 MIP1α, MIP1β 및 MCP1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 화학유인물질 유전자는 에오탁신(CCL11), MIP1α, MIP1β 및 MCP1을 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0632] 유사하게, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 10개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 RhoB, RhoF 및 RhoG로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 RhoB를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 RhoF를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 RhoG를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 RhoB 및 RhoF를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 RhoB 및 RhoG를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 RhoF 및 RhoG를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 RhoB, RhoF 및 RhoG를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 CDC42, RhoA 및 RhoC로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1, 2 또는 3개의 유전자를 포함하지 않거나 또는 이들로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, ER 스트레스 유전자는 CDC42, RhoA 및 RhoC로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1, 2, 3개의 유전자가 아니다. 특정 실시형태에서, Rho GTPase 유전자는 CDC42, RhoA 및 RhoC 중 임의의 하나를 포함하지 않는다.

[0633] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 11개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 및 RASAL1로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 ARHGEF18을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 ARHGEF5를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 RASAL1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP 및 ARHGEF18을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP 및 ARHGEF5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP 및 RASAL1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 ARHGEF18 및 ARHGEF5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 ARHGEF18 및 RASAL1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 ARHGEF5 및 RASAL1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP, ARHGEF18 및 ARHGEF5를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP, ARHGEF18 및 RASAL1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 DAP2IP ARHGEF5 및 RASAL1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, Rho GTPase 조절자 유전자는 ARHGEF18, ARHGEF5 및 RASAL1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, Rho GTPase 조절

자 유전자는 DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5 및 RASAL1을 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0634] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 여전히 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 12개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, GTPase 관련 유전자는 ROCK1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, GTPase 관련 유전자는 PAK4를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, GTPase 관련 유전자는 ROCK1과 PAK4를 둘 다 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0635] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 추가로 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 13개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 GADD45B를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 E4F1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDC14B를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 DAPK1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1 및 CDKN1A를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1 및 GADD45B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1 및 E4F1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A 및 GADD45B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A 및 E4F1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 GADD45B 및 E4F1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 GADD45B 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 GADD45B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 E4F1 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 E4F1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A 및 GADD45B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A 및 E4F1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, GADD45B 및 E4F1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, GADD45B 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, GADD45B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, E4F1 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, E4F1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, GADD45B 및 E4F1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, GADD45B 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, GADD45B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, E4F1 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, E4F1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 GADD45B, E4F1 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 GADD45B, E4F1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 GADD45B, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B 및 E4F1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유

사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, E4F1 및 CDC14B을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, E4F1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, GADD45B, E4F1 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, GADD45B, E4F1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, GADD45B, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, GADD45B, E4F1 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, GADD45B, E4F1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 추가 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, GADD45B, CDC14B 및 DAPK1를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1 및 CDC14B를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1 중 어느 하나를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1 중 임의의 둘을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1 중 임의의 셋을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1 중 임의의 넷을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1 중 임의의 다섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B 및 DAPK1 중 임의의 여섯을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 DDIAS를 포함하지 않거나, 이것으로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 DDIAS가 아니다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDK1을 포함하지 않거나, 이것으로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDK1이 아니다. 특정 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDK1 또는 DDIAS를 포함하지 않거나, 이것으로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, 유사분열 저지 유전자는 CDK1 또는 DDIAS가 아니다.

[0636] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 14개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, siglec 패밀리 유전자는 siglec1을 포함하거나, 이것으로 이루어진다.

[0637] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 추가로 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 15개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 2개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으

로부터 선택된 임의의 3개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 4개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 5개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 6개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 7개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 8개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 9개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 10개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 11개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 12개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 13개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 14개의 유전자를, 임의의 순열 또는 조합으로 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BNIP3을 포함하지 않거나, 이것으로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BNIP3이 아니다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BNIP3L을 포함하지 않거나, 이것으로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BNIP3L이 아니다. 특정 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BNIP3L 또는 BNIP3을 포함하지 않거나, 이것으로 이루어지지 않는다. 일부 실시형태에서, GO 양성 자가포식 조절자 유전자는 BNIP3L 또는 BNIP3이 아니다.

[0638] 구체적 ADC 세트 II 마커 유전자에 대한 구체적 실시형태를 또한 추가로 계속하면, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 17개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6, BOK, ATP2A3, MT-ATP6, MT-ATP8, Bax, BCL2L1, MIG (CXCL9), IP10 (CXCL10), IL-1α, M-CSF (CSF), 에오탁신(CCL11), MIP1α, MIP1β, MCP1, RhoB, RhoF, RhoG, DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5, RASAL1, CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B, DAPK1, siglec1, BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 XBP-1S, ERP29, TRAF2, c-JUN, BCL2L11, BCAP31, SERINC3, DAP2IP, ERN1, ATF6, NCK2, PPP1R15A, UBQLN2, BAG6, BOK, ATP2A3, MT-ATP6, MT-ATP8, Bax, BCL2L1, MIG (CXCL9), IP10 (CXCL10), IL-1α, M-CSF(CSF), 에오탁신(CCL11), MIP1α, MIP1β, MCP1, RhoB, RhoF, RhoG, DAP2IP, ARHGEF18, ARHGEF5, RASAL1, CCND1, CDKN1A, GADD45B, E4F1, CDC14B, DAPK1, siglec1, BCL2L11, ROCK1, TSC1, TSC2, BAG3, MFN2, RIPK1, RIPK4, HDAC6, STK11, ULK1, FOXO1, FOXO3 및 MUL1로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 또는 57개의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 XBP-1L,

EDEM2, FAS, CDC42, RhoA, RhoC, DDIAS, CDK1, BNIP3 및 BNIP3L로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나 이상의 유전자를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 XBP-1L, EDEM2, FAS, CDC42, RhoA, RhoC, DDIAS, CDK1, BNIP3 및 BNIP3L로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 유전자를 포함하지 않는다.

[0639] 추가적으로, 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 18개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 WO2019183438 또는 US20190290775A1에 개시된 바와 같이 MMAE 또는 일반적 부류의 아우리스타틴에 반응하여 발현이 변하는 유전자로부터 선택된 하나 이상의 유전자를 포함하거나, 이들로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 ADC 세트 II 마커 유전자는 WO2019183438 또는 US20190290775A1에 개시된 바와 같이 MMAE 또는 일반적 부류의 아우리스타틴에 반응하여 발현이 변하는 유전자로부터 선택된 하나 이상의 유전자를, 본 명세서에 제공된 ADC 세트 II 마커 유전자의 임의의 순열 또는 조합으로, 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0640] 본 단락 및 선행하는 60개의 단락에 제공된 방법과 같은 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950%, 1000% 이상의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 100% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 110% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 120% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 130% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 140% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 150% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 160% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 170% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 180% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 190% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 200% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 250% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 300% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 350% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 400% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 450% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 500% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 600% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 650% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 700% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 750% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 800% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 850% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 900% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 950% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1000% 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 10%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 20%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 30%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 40%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 50%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 60%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 70%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 80%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 90%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 110%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 120%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 130%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 140%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 150%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 160%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 170%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 180%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 190%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현

의 증가는 적어도 210%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 250%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 350%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 400%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 450%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 550%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 600%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 650%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 700%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 750%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 850%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 900%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 950%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 100% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 110% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 120% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 130% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 140% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 150% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 160% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 170% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 180% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 190% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 210% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 250% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 300% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 350% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 400% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 450% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 500% 내지 1000%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 100% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 110% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 120% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 130% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 140% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 150% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 160% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 170% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 180% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 190% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 210% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 250% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 300% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 350% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 400% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 450% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 500% 내지 800%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발

현의 증가는 40% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 100% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 110% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 120% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 130% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 140% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 150% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 160% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 170% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 180% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 190% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 210% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 250% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 300% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 350% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 400% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 450% 내지 500%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 100% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 110% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 120% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 130% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 140% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 150% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 160% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 170% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 180% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 190% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 210% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 250% 내지 300%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 100% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 110% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 120% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 130% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 140% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 150% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 160% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 170% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 180% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 190% 내지 200%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10% 내지 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20% 내지 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30% 내지 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40% 내지 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50% 내지 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60% 내지 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70% 내지 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80% 내지 100%의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90% 내지 100%의 증가이다.

[0641] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 61개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 0, 95, 100배 이상의 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 5배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 6배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 7배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 8배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 9배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 11배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 12배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 13배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 14배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 15배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 16배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 17배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 18배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 19배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 21배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 22배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 23배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 24배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 25배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 26배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 27배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 28배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 29배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 35배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 45배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 65배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 75배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 85배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 95배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 1배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 2배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 3배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 4배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 5배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 6배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 7배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 8배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 9배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 11배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 12배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 13배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 14배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 15배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 16배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 17배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 18배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 19배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 21배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 22배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 23배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 24배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 25배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 26배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 27배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 28배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 29배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 35배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는

적어도 45배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 60배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 65배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 70배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 75배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 85배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 90배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 95배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 적어도 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 5 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 6 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 7 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 8 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 9 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 11 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 12 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 13 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 14 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 15 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 16 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 17 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 18 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 19 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 21 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 22 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 23 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 24 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 25 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 26 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 27 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 28 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 29 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 35 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 45 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 65 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 75 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 80 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 85 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 90 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 95 내지 100배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 5 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 6 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 7 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 8 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 9 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 11 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 12 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 13 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 14 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 15 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 16 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 17 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 18 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 19 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 21 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 22 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 23 내지 80배 증가이다. 일부

실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 24 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 25 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 26 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 27 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 28 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 29 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 35 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 45 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 50 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 60 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 65 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 70 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 75 내지 80배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 5 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 6 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 7 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 8 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 9 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 11 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 12 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 13 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 14 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 15 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 16 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 17 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 18 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 19 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 21 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 22 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 23 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 24 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 25 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 26 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 27 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 28 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 29 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 35 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 40 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 45 내지 50배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 5 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 6 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 7 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 8 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 9 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 11 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 12 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 13 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 14 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 15 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 16 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 17 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 18 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 19 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 21 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 22 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 23 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 24 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 25 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 26 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 27 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 28 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의

증가는 29 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 30 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 35 내지 40배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 5 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 6 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 7 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 8 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 9 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 11 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 12 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 13 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 14 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 15 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 16 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 17 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 18 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 19 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 20 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 21 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 22 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 23 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 24 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 25 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 26 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 27 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 28 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 29 내지 30배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 5 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 6 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 7 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 8 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 9 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 10 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 11 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 12 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 13 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 14 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 15 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 16 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 17 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 18 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 19 내지 20배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 5 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 6 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 7 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 8 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 9 내지 10배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 1 내지 5배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 2 내지 5배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 3 내지 5배 증가이다. 일부 실시형태에서, 임의의 유전자 발현의 증가는 4 내지 5배 증가이다.

[0642] 본 부문(부문 5.2)에 제공된 방법, 예컨대, 본 단락 및 선행하는 62개의 단락에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 방법은 상기 방법에 제공된 바와 같은 면역관문 저해제의 투여에 관한 것이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "면역관문 저해제" 또는 "관문 저해제"는 하나 이상의 관문 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소시키거나, 저해하거나, 방해하거나 또는 조절하는 분자를 지칭한다. 수많은 관문 단백질, 예컨대, CTLA-4 및 이의 리간드 CD80 및 CD86; 및 PD-1과 이의 리간드 PD-L1 및 PD-L2가 알려져 있다(Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, *12*, 252-264). 다른 예시적인 관문 단백질은 LAG-3, B7, TIM3 (HAVCR2), OX40 (CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25

(IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR (VISTA) 또는 HLA를 포함한다. 이들 단백질은 T-세포 반응의 공자극 또는 저해 상호작용을 초래하는 것으로 나타났다. 면역 관문 단백질은 자기-관용 및 생리적 면역 반응의 지속 및 진폭을 조절 및 유지하는 것으로 나타난다. 면역관문 저해제는 항체를 포함하거나, 항체로부터 유래된다.

[0643] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 대한 관문 저해제는 ICD와 상관관계가 있는 관문 단백질에 대한 저해제일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 대한 관문 저해제는 ICD와 상관관계가 있는 관문 단백질에 대한 저해제일 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 대한 관문 저해제는 항-넥틴-4 ADC에 의한 처리로 상향조절된 관문 단백질에 대한 저해제일 수 있다. 추가 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 대한 관문 저해제는 항-넥틴-4 ADC의 처리로 상향조절된 관문 단백질에 대한 저해제 또는 활성체일 수 있고, 이 관문 단백질은 LAG-3, B7, TIM3(HAVCR2), OX40(CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25(IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR(VISTA) 또는 HLA를 포함한다. 또한 추가 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 대한 관문 저해제는 항-넥틴-4 ADC의 처리로 상향조절된 관문 단백질에 대한 저해제 또는 활성체일 수 있고, 이는 PD-1 저해제, PD-L1 저해제, PD-L2 저해제, CTLA-4 저해제, LAG-3 저해제, B7 저해제, TIM3(HAVCR2) 저해제, OX40(CD134) 저해제, GITR 작용제, CD137 작용제 또는 CD40 작용제, VTCN1 저해제, IDO1 저해제, CD276 저해제, PVRIG 저해제, TIGIT 저해제, CD25(IL2RA) 저해제, IFNAR2 저해제, IFNAR1 저해제, CSF1R 저해제, VSIR(VISTA) 저해제 또는 치료제 표적화 HLA를 포함한다. 이러한 저해제, 활성체 또는 치료제는 아래에 추가로 제공된다.

[0644] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 CTLA-4 저해제이다. 일 실시형태에서, CTLA-4 저해제는 항-CTLA-4 항체이다. 항-CTLA-4 항체의 예는 미국 특허 제5,811,097호; 제5,811,097호; 제5,855,887호; 제6,051,227호; 제6,207,157호; 제6,682,736; 6,984,720호; 및 제7,605,238호에 기재된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 일 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 알려짐)이다. 다른 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙(MDX-010 또는 MDX-101로도 알려짐)이다. 이필리무맙은 CTLA-4에 결합하는 완전 인간 단클론성 IgG 항체이다. 이필리무맙은 상표명 Yervoy™하에 시판된다.

[0645] 특정 실시형태에서, 관문 저해제는 PD-1/PD-L1 저해제이다. PD-1/PD-L1 저해제의 예는 미국 특허 제7,488,802호; 제7,943,743호; 제8,008,449호; 제8,168,757호; 제8,217,149호 및 PCT 특허 출원 공개 WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 및 WO2011161699에 기재된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 원용된다.

[0646] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 PD-1 저해제이다. 일 실시형태에서, PD-1 저해제는 항-PD-1 항체이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니볼루맙(ONO-4538, BMS-936558 또는 MDX1106으로도 알려짐) 또는 펨브롤리주맙(MK-3475, SCH 900475 또는 람브롤리주맙으로도 알려짐)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 인간 IgG4 항-PD-1 단클론성 항체, 상표명 Opdivo™ 하에 시판된다. 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙은 인간화된 단클론성 IgG4 항체이고, 상표명 Keytruda™ 하에 시판된다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 인간화된 항체인 CT-011이다. 단독 투여되는 CT-011은 재발 시 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하는 데 반응을 나타내지 않았다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 융합 단백질인 AMP-224이다. 다른 실시형태에서, PD-1 항체는 BGB-A317이다. BGB-A317은, Fc 감마 수용체 I에 결합하는 능력이 특이적으로 조작되고, 높은 친화도 및 우수한 표적 특이성을 갖는 PD-1에 대해 독특한 결합 서명을 갖는, 단클론성 항체이다. 일 실시형태에서, PD-1 항체는 세미플리맙이다. 다른 실시형태에서, PD-1 항체는 캄렐리주맙이다. 추가 실시형태에서, PD-1 항체는 신틸리맙이다. 일부 실시형태에서, PD-1 항체는 티슬렐리주맙이다. 특정 실시형태에서, PD-1 항체는 TSR-042이다. 또 다른 실시형태에서, PD-1 항체는 PDR001이다. 또 다른 실시형태에서, PD-1 항체는 토리팔리맙이다.

[0647] 특정 실시형태에서, 관문 저해제는 PD-L1 저해제이다. 일 실시형태에서, PD-L1 저해제는 항-PD-L1 항체이다. 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736 (더발루맙)이다. 다른 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559(MDX-1105-01로도 알려짐)이다. 또 다른 실시형태에서, PD-L1 저해제는 아테졸리주맙(MPDL3280A 및 Tecentriq®로도 알려짐)이다. 추가 실시형태에서, PD-L1 저해제는 아벨루맙이다.

[0648] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 PD-L2 저해제이다. 일 실시형태에서, PD-L2 저해제는 항-PD-L2 항체이다. 일 실시형태에서, 항-PD-L2 항체는 rHIgM12B7A이다.

[0649] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3) 저해제이다. 일 실시형태에서, LAG-3 저해제

는 가용성 Ig 융합 단백질인 IMP321이다(Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, **2007**, *179*, 4202-4211). 다른 실시형태에서, LAG-3 저해제는 BMS-986016이다.

[0650] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 B7 저해제이다. 일 실시형태에서, B7 저해제는 B7-H3 저해제 또는 B7-H4 저해제이다. 일 실시형태에서, B7-H3 저해제는 항-B7-H3 항체인 MGA271이다(Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2012**, 3834).

[0651] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 TIM3(T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3) 저해제이다(Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2187-94).

[0652] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 OX40(CD134) 작용제이다. 일 실시형태에서, 관문 저해제는 항-OX40 항체이다. 일 실시형태에서, 항-OX40 항체는 항-OX-40이다. 다른 실시형태에서, 항-OX40 항체는 MEDI6469이다.

[0653] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 GITR 작용제이다. 일 실시형태에서, 관문 저해제는 항-GITR 항체이다. 일 실시형태에서, 항-GITR 항체는 TRX518이다.

[0654] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 CD137 작용제이다. 일 실시형태에서, 관문 저해제는 항-CD137 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD137 항체는 우렐루맙이다. 다른 실시형태에서, 항-CD137 항체는 PF-05082566이다.

[0655] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 CD40 작용제이다. 일 실시형태에서, 관문 저해제는 항-CD40 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD40 항체는 CF-870,893이다.

[0656] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 재조합 인간 인터류킨-15 (rhIL-15)이다.

[0657] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 VTCN 저해제이다. 일 실시형태에서, VTCN 저해제는 FPA150이다.

[0658] 일 실시형태에서, 관문 저해제는 IDO 저해제이다. 일 실시형태에서, IDO 저해제는 INCB024360이다. 다른 실시형태에서, IDO 저해제는 인독시모드이다. 일 실시형태에서, IDO 저해제는 에파카도스타트이다. 다른 실시형태에서, IDO 저해제는 BMS986205이다. 또 다른 실시형태에서, IDO 저해제는 나복시모드이다. 일 실시형태에서, IDO 저해제는 PF-06840003이다. 다른 실시형태에서, IDO 저해제는 KHK2455이다. 또 다른 실시형태에서, IDO 저해제는 RG70099이다. 일 실시형태에서, IDO 저해제는 IOM-E이다. 다른 실시형태에서, IDO 저해제는 IOM-D이다.

[0659] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 TIGIT 저해제이다. 특정 실시형태에서, TIGIT 저해제는 항-TIGIT 항체이다. 일 실시형태에서, TIGIT 저해제는 MTIG7192A이다. 다른 실시형태에서, TIGIT 저해제는 BMS-986207이다. 또 다른 실시형태에서, TIGIT 저해제는 OMP-313M32이다. 일 실시형태에서, TIGIT 저해제는 MK-7684이다. 다른 실시형태에서, TIGIT 저해제는 AB154이다. 또 다른 실시형태에서, TIGIT 저해제는 CGEN-15137이다. 일 실시형태에서, TIGIT 저해제는 SEA-TIGIT이다. 다른 실시형태에서, TIGIT 저해제는 ASP8374이다. 또 다른 실시형태에서, TIGIT 저해제는 AJUD008이다.

[0660] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 VSIR 저해제이다. 특정 실시형태에서, VSIR 저해제는 항-VSIR 항체이다. 일 실시형태에서, VSIR 저해제는 MTIG7192A이다. 다른 실시형태에서, VSIR 저해제는 CA-170이다. 또 다른 실시형태에서, VSIR 저해제는 JNJ 61610588이다. 일 실시형태에서, VSIR 저해제는 HMBD-002이다.

[0661] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 TIM3 저해제이다. 특정 실시형태에서, TIM3 저해제는 항-TIM3 항체이다. 일 실시형태에서, TIM3 저해제는 AJUD009이다.

[0662] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 CD25(IL2RA) 저해제이다. 특정 실시형태에서, CD25(IL2RA) 저해제는 항-CD25(IL2RA) 항체이다. 일 실시형태에서, CD25(IL2RA) 저해제는 다클리주맙이다. 다른 실시형태에서, CD25(IL2RA) 저해제는 바실릭시맙이다.

[0663] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 IFNAR1 저해제이다. 특정 실시형태에서, IFNAR1 저해제는 항-IFNAR1 항체이다. 일 실시형태에서, IFNAR1 저해제는 아니프롤루맙이다. 다른 실시형태에서, IFNAR1 저해제는 시팔리무맙이다.

[0664] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 CSF1R 저해제이다. 특정 실시형태에서, CSF1R 저해제는 항-CSF1R 항체이다. 일 실시형태에서, CSF1R 저해제는 펙시다르티닙이다. 다른 실시형태에서, CSF1R 저해제는 에막투주맙이다. 또 다른 실시형태에서, CSF1R 저해제는 카비랄리주맙이다. 일 실시형태에서, CSF1R 저해제는 ARRY-382이다. 다른 실시형태에서, CSF1R 저해제는 BLZ945이다. 또 다른 실시형태에서, CSF1R 저해제는 AJUD010이다. 일 실시형태에

서, CSF1R 저해제는 AMG820이다. 다른 실시형태에서, CSF1R 저해제는 IMC-CS4이다. 또 다른 실시형태에서, CSF1R 저해제는 JNJ-40346527이다. 일 실시형태에서, CSF1R 저해제는 PLX5622이다. 다른 실시형태에서, CSF1R 저해제는 FPA008이다.

[0665] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 치료제 표적화 HLA이다. 특정 실시형태에서, 치료제 표적화 HLA는 항-HLA 항체이다. 일 실시형태에서, 치료제 표적화 HLA는 GSK01이다. 다른 실시형태에서, 치료제 표적화 HLA는 IMC-C103C이다. 또 다른 실시형태에서, 치료제 표적화 HLA는 IMC-F106C이다. 일 실시형태에서, 치료제 표적화 HLA는 IMC-G107C이다. 다른 실시형태에서, 치료제 표적화 HLA는 ABBV-184이다.

[0666] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 면역관문 저해제는 본 명세서에 기재된 관문 저해제(동일 또는 상이한 부류의 관문 저해제를 포함) 중 둘 이상을 포함한다. 또한, 본 명세서에 기재된 방법은 본 명세서에 기재되고 당업계에서 이해되는 질환을 치료하는 데 적절한 경우 본 명세서에 기재된 바와 같은 1종 이상의 제2 활성제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0667] 일부 실시형태에서, 관문 저해제는 본 명세서에 제공된 ADC의 투여 후에 투여된다. 다른 실시형태에서, 관문 저해제는 본 명세서에 제공된 ADC와 동시에(예를 들어, 동일한 투약 기간에) 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 관문 저해제는 본 명세서에 제공된 ADC의 투여 후에 투여된다.

[0668] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 다양한 방법에 대한 관문 저해제의 양은 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 특정 실시형태에서, 다양한 방법에 대한 관문 저해제의 양은 부문 5.6에서 제공된다.

[0669] 선행하는 89개의 단락에 기재된 것을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법에서: 사용될 수 있는 ADC 및 면역관문 저해제는 본 부문(부문 5.2), 부문 5.3, 및 부문 6에 기재되어 있고; 본 명세서에 제공된 방법에 의해 제공된 치료를 위한 구체적 환자 집단 및/또는 구체적 암의 선택은 본 부문(부문 5.2) 및 부문 5.9에 기재되어 있으며; ADC 및 면역관문 저해제를 투여하기 위한 투약 요법 및 약제학적 조성물은 본 부문(부문 5.2), 아래의 부문 5.6, 부문 5.4 및 부문 5.7에 기재되어 있고; 치료제를 식별하고/하거나, 환자를 선택하고/하거나, 이들 방법 결과를 결정하고/하거나 이들 방법에 대해 임의의 방법으로 기준으로서 작용하는 데 사용될 수 있는 바이오마커는 본 명세서에 기재되어 있으며, 본 부문(부문 5.2), 부문 5.9 및 부문 6에 예시되어 있고; 본 명세서에 제공된 방법에 대한 치료 결과는 본 명세서에 기재된 바이오마커, 예를 들어, 본 부문 (부문 5.2), 부문 5.9 및 부문 6에 기재되고 예시된 것의 개선일 수 있고; 본 방법에 대해 본 명세서에 제공된 다양한 바이오마커의 적용 가능성 또는 적합성을 확증하기 위한 분석은 부문 5.8에 기재되어 있다. 따라서, 당업자는 본 명세서에 제공된 방법이 위에서 그리고 아래에 기재되는 환자, 치료제, 투약 요법, 바이오마커, 치료 결과, 확정하는 분석의 모든 순열 및 조합을 포함한다는 것이 이해할 것이다.

[0670] **5.3방법을 위한 항체 약물 접합체**

[0671] 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 상기 방법에서 사용되는 ADC는 세포독성제에 접합된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 상기 방법에서 사용되는 ADC는 암 특이적 마커에 결합하는 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하거나, 이들로 이루어지되, 항체 또는 항원 결합 단편은 세포독성제에 접합된다. 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다른 실시형태에서, 상기 방법에서 사용되는 ADC는 세포독성제에 접합된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하거나, 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 세포내 분자, 질환 마커, 신항원 또는 세포 표면 분자(예를 들어, 세포 표면 수용체 또는 수용체 복합체)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 질환 마커에 특이적으로 결합한다. 다른 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 세포내 분자에 특이적으로 결합한다. 특정 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 분자에 특이적으로 결합한다. 다른 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 수용체에 특이적으로 결합한다. 또 다른 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 수용체 복합체에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 암에 대한 마커에 특이적으로 결합한다. 특정 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 신항원에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을

포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 암 항원에 특이적으로 결합한다.

[0672] 구체적으로는, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 사용되는 ADC는 세포독성제에 접합된 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하되, 항체 또는 항원 결합 단편은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 표적에 특이적으로 결합한다: CD1, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD11A, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, IGF-1R, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD29, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD45, CD46, CD47, CD52, CD54, CD55, CD59, CD64, CD66a-e, CD67, CD70, CD70L, CD74, CD79a, CD80, CD83, CD95, CD100, CD101, CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD111, CD112, CD113, CD116, CD117, CD118, CD119, CD11a, CD11b, CD11c, CD120a, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CD127, CD13, CD130, CD131, CD132, CD133, CD135, CD136, CD137, CD138, CD140a, CD140b, CD141, CD142, CD143, CD144, CD146, CD147, CD148, CD150, CD151, CD154, CD155, CD156a, CD156b, CD156c, CD157, CD158b2, CD158e, CD158f1, CD158h, CD158i, CD159a, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD166, CD167b, CD169, CD16a, CD16b, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD172g, CD180, CD181, CD183, CD185, CD194, CD197, CD1b, CD1c, CD1d, CD2, CD200, CD201, CD202b, CD203c, CD204, CD205, CD206, CD208, CD213a1, CD213a2, CD217, CD218a, CD220, CD221, CD222, CD224, CD226, CD228, CD229, CD230, CD232, CD239, CD243, CD244, CD249, CD26, CD265, CD267, CD269, CD27, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD279, CD28, CD280, CD281, CD282, CD283, CD284, CD289, CD294, CD295, CD298, CD302, CD304, CD305, CD307, CD31, CD312, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD32, CD321, CD322, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD331, CD332, CD333, CD334, CD337, CD339, CD34, CD340, CD344, CD35, CD36, CD39, CD3d, CD3g, CD41, CD42d, CD44, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD5, CD50, CD51, CD53, CD56, CD58, CD6, CD61, CD62L, CD62P, CD63, CD68, CD69, CD7, CD71, CD72, CD73, CD79b, CD82, CD84, CD85f, CD85i, CD85j, CD86, CD87, CD89, CD90, CD91, CD92, CD96, CD97, CD98, CDw210a, CDw210b, PSMA, CEACAM5, CEACAM-6, MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5, MUC5ac, MUC16, PAM4 항원, NCA-95, NCA-90, Ia, HM1.24, EGP-1(TROP-2), EGP-2, HLA-DR, 테나신, Le(y), T101, TAC, Tn 항원, 톰슨-프리덴리치(Thomson-Friedenreich) 항원, TRAIL 수용체(R1 및 R2), VEGFR, EGFR, P1GF, 보체 인자 C3, C3a, C3b, C5a, C5, HER2, EGFR, 메소텔린 항원, Trop-2 (M1S1, TACSTD2 또는 GA733-1) 항원, HER3, DLL3 항원, GPNMB 항원, CD79b, GCC 항원, NaPi2b 항원, CA6 항원, BCMA 항원, SLMAMF7 (CS1) 항원, TIM1 항원, FOLR1 항원, CanAg 항원, EphA2 항원, SLTRK6 항원, HGFR 항원, FGFR2 항원, C4.4a (LYPD3), uPAR, p-카데린(카데린 3), 5T4(TPBG) 항원, STEAP1 항원, PTK4 항원, 에프린(Ephrin)-A4(EFNA4) 항원, LIV1(SLC39A6 또는 ZIP6) 항원, TENB2 항원, ETBR 항원, 인테그린 알파v베타3, 크립토 항원, SLC44A4 항원, LY6E 항원, AXL(UFO) 항원, LAMP-1 항원 및 MN/CA IX 항원.

[0673] 추가적인 구체적 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 사용된 ADC는 세포독성제에 접합된 세부항목 5.3.1에 제공된 바와 같은 항-넥틴-4 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 사용된 ADC는 MMAE에 접합된 세부항목 5.3.1에 제공된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다.

[0674] 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 상기 방법에서 사용되는 ADC는 하위 부문 5.3.2을 포함하는 본 부문 (부문 5.3)에 제공된 바와 같은 세포독성제에 접합된 하위부문 5.3.1을 포함하는 본 부문 (부문 5.3)에 제공된 바와 같은 임의의 항체 도는 이의 항원 결합 단편을, 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나, 이들로 이루어진다.

[0675] 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 방법에서 사용되는 ADC는 하위부문 5.3.2의 추가 개시내용과 함께 본 부문(부문 5.3)에서 포함하는 본 명세서에 제공된 바와 같은 세포독성제의 하나 이상의 단위(약물 단위, 또는 D)에 접합된 하위부문 5.3.1의 추가 개시내용과 함께 본 부문 (부문 5.3)에 포함하는, 본 명세서에 제공된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편을 폼마한다. 일부 실시형태에서, 세포독성제(약물 단위, 또는 D)는 직접 공유적으로 연결되거나 링커 단위(LU)를 통해 연결될 수 있다.

[0676] 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 다음의 식을 갖는다:

[0677] $L - (LU-D)_p$ (I)

[0678] 식 중:

[0679] L은 항체 단위이고, 그리고

[0680] (LU-D)는 링커 단위-약물 단위 모이어티이며, 여기서:

[0681] LU-는 링커 단위이고, 그리고

[0682] D는 표적 세포에 대해 세포증식억제성 또는 세포독성 활성을 갖는 약물 단위이고; 그리고

[0683] p는 1 내지 20의 정수이다.

[0684] 일부 실시형태에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 약 1이다. 일부 실시형태에서, p는 약 2이다. 일부 실시형태에서, p는 약 3이다. 일부 실시형태에서, p는 약 4이다. 일부 실시형태에서, p는 약 3.8이다. 일부 실시형태에서, p는 약 5이다. 일부 실시형태에서, p는 약 6이다. 일부 실시형태에서, p는 약 7이다. 일부 실시형태에서, p는 약 8이다. 일부 실시형태에서, p는 약 9이다. 일부 실시형태에서, p는 약 10이다. 일부 실시형태에서, p는 약 11이다. 일부 실시형태에서, p는 약 12이다. 일부 실시형태에서, p는 약 13이다. 일부 실시형태에서, p는 약 14이다. 일부 실시형태에서, p는 약 15이다. 일부 실시형태에서, p는 약 16이다. 일부 실시형태에서, p는 약 17이다. 일부 실시형태에서, p는 약 18이다. 일부 실시형태에서, p는 약 19이다. 일부 실시형태에서, p는 약 20이다.

[0685] 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 다음의 식을 갖는다:

[0686] $L-(A_a-W_w-Y_y-D)_p$ **(II)**

[0687] 식 중:

[0688] L은 항체 단위이고, 그리고

[0689] $-A_a-W_w-Y_y-$는 링커 단위(LU)이고, 여기서:

[0690] -A-는 스트레처 단위이며,

[0691] a는 0 또는 1이고,

[0692] 각각의 -W-는 독립적으로 아미노산 단위이며,

[0693] w는 0 내지 12 범위의 정수이고,

[0694] -Y-는 자가-희생(self-immolative) 스페이서 단위이며,

[0695] y는 0, 1 또는 2이고;

[0696] D는 표적 세포에 대해 세포증식억제성 또는 세포독성 활성을 갖는 약물 단위이고; 그리고

[0697] p는 1 내지 20의 정수이다.

[0698] 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이며, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이며, y는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 약 1이다. 일부 실시형태에서, p는 약 2이다. 일부 실시형태에서, p는 약 3이다. 일부 실시형태에서, p는 약 4이다. 일부 실시형태에서, p는 약 3.8이다. 일부 실시형태에서, p는 약 5이다. 일부 실시형태에서, p는 약 6이다. 일부 실시형태에서, p는 약 7이다. 일부 실시형태에서, p는 약 8이다.

일부 실시형태에서, p는 약 9이다. 일부 실시형태에서, p는 약 10이다. 일부 실시형태에서, p는 약 11이다. 일부 실시형태에서, p는 약 12이다. 일부 실시형태에서, p는 약 13이다. 일부 실시형태에서, p는 약 14이다. 일부 실시형태에서, p는 약 15이다. 일부 실시형태에서, p는 약 16이다. 일부 실시형태에서, p는 약 17이다. 일부 실시형태에서, p는 약 18이다. 일부 실시형태에서, p는 약 19이다. 일부 실시형태에서, p는 약 20이다. 일부 실시형태에서, w가 0이 아닐 때, y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, w가 1 내지 12일 때, y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, w는 2 내지 12이고, y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, a는 1이고, w 및 y는 0이다.

[0699] 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 방법에서 사용되는 ADC는 본 명세서에 기재되고 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 미국 특허 제8,637,642호에 기재되어 있는 항-191P4D12 ADC를 포함하거나, 이것이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 방법을 위해 제공되는 항-191P4D12 항체 약물 접합체는 하위부문 5.3.2에서 추가 개시내용을 갖는 본 부문(부문 5.3)을 포함하는, 본 명세서에 제공된 바와 같은 세포독성제의 하나 이상의 단위(약물 단위, 또는 D)에 접합된 하위부문 5.3.1에 포함하는 본 명세서에 제공된 바와 같은 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 특정 실시형태에서, 세포독성제(약물 단위, 또는 D)는 직접 공유적으로 연결되거나 링커 단위(LU)를 통해 연결될 수 있다.

[0700] 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 다음의 식을 갖는다:

[0701] $L - (LU-D)_p$ **(I)**

[0702] 식 중:

[0703] L은 아래의 하위부문 5.3.1에 제공된 바와 같은 항체 단위, 예를 들어, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 그리고

[0704] (LU-D)는 링커 단위-약물 단위 모이어티이며, 여기서:

[0705] LU-는 링커 단위이고, 그리고

[0706] D는 표적 세포에 대해 세포증식억제성 또는 세포독성 활성을 갖는 약물 단위이고; 그리고

[0707] p는 1 내지 20의 정수이다.

[0708] 일부 실시형태에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 약 1이다. 일부 실시형태에서, p는 약 2이다. 일부 실시형태에서, p는 약 3이다. 일부 실시형태에서, p는 약 4이다. 일부 실시형태에서, p는 약 3.8이다. 일부 실시형태에서, p는 약 5이다. 일부 실시형태에서, p는 약 6이다. 일부 실시형태에서, p는 약 7이다. 일부 실시형태에서, p는 약 8이다. 일부 실시형태에서, p는 약 9이다. 일부 실시형태에서, p는 약 10이다. 일부 실시형태에서, p는 약 11이다. 일부 실시형태에서, p는 약 12이다. 일부 실시형태에서, p는 약 13이다. 일부 실시형태에서, p는 약 14이다. 일부 실시형태에서, p는 약 15이다. 일부 실시형태에서, p는 약 16이다. 일부 실시형태에서, p는 약 17이다. 일부 실시형태에서, p는 약 18이다. 일부 실시형태에서, p는 약 19이다. 일부 실시형태에서, p는 약 20이다.

[0709] 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 다음의 식을 갖는다:

[0710] $L - (A_a-W_w-Y_y-D)_p$ **(II)**

[0711] 식 중:

[0712] L은 아래의 하위부문 5.3.1에 제공된 바와 같은 항체 단위, 예를 들어, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고; 그리고

[0713] $-A_a-W_w-Y_y-$는 링커 단위(LU)이고, 여기서:

[0714] -A-는 스트레처 단위이며,

[0715] a는 0 또는 1이고,

[0716] 각각의 -W-는 독립적으로 아미노산 단위이며,

[0717] w는 0 내지 12 범위의 정수이고,

[0718] -Y-는 자가-희생 스페이서 단위이며,

[0719] y는 0, 1 또는 2이고;

[0720] D는 표적 세포에 대해 세포증식억제성 또는 세포독성 활성을 갖는 약물 단위이고; 그리고

[0721] p는 1 내지 20의 정수이다.

[0722] 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이며, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이며, y는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 약 1이다. 일부 실시형태에서, p는 약 2이다. 일부 실시형태에서, p는 약 3이다. 일부 실시형태에서, p는 약 4이다. 일부 실시형태에서, p는 약 3.8이다. 일부 실시형태에서, p는 약 5이다. 일부 실시형태에서, p는 약 6이다. 일부 실시형태에서, p는 약 7이다. 일부 실시형태에서, p는 약 8이다. 일부 실시형태에서, p는 약 9이다. 일부 실시형태에서, p는 약 10이다. 일부 실시형태에서, p는 약 11이다. 일부 실시형태에서, p는 약 12이다. 일부 실시형태에서, p는 약 13이다. 일부 실시형태에서, p는 약 14이다. 일부 실시형태에서, p는 약 15이다. 일부 실시형태에서, p는 약 16이다. 일부 실시형태에서, p는 약 17이다. 일부 실시형태에서, p는 약 18이다. 일부 실시형태에서, p는 약 19이다. 일부 실시형태에서, p는 약 20이다. 일부 실시형태에서, w가 0이 아닐 때, y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, w가 1 내지 12일 때, y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, w는 2 내지 12이고, y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, a는 1이고, w 및 y는 0이다.

[0723] 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 구체적인 실시형태에서, 상기 방법에 대해 본 명세서에 제공된 임의의 ADC의 부분으로서 세포독성제는 MMAE를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것이다. 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 일부 구체적인 실시형태에서, 상기 방법에 대해 본 명세서에 제공된 임의의 ADC의 부분으로서 세포독성제는 MMAF를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것이다.

[0724] 복수의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물에 대해, 약물 로딩은 항체 단위당 약물 분자의 평균수인 p로 나타낸다. 약물 로딩은 항체당 1 내지 20개의 약물(D) 범위일 수 있다. 접합 반응의 제조에서 항체당 약물의 평균수는 통상적인 수단, 예컨대, 질량 분광학, ELISA 분석 및 HPLC에 의해 특성규명될 수 있다. p에 대해 항체 약물 접합체의 정량적 분포가 또한 결정될 수 있다. 일부 예에서, p가 다른 약물 로딩을 갖는 항체 약물 접합체로부터의 특정 값인 균질한 항체 약물 접합체의 분리, 정제 및 특성규명은 역상 HPLC 또는 전기영동법과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, p는 2 내지 8이다.

[0725] **5.3.1 항-191P4D12 항체 또는 항원 결합 단편**

[0726] 일 실시형태에서, 넥틴-4-관련 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 넥틴-4 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이다(도 1A 참조). 191P4D12 단백질을 암호화하는 대응하는 cDNA는 서열번호 1의 서열을 갖는다(도 1A 참조).

[0727] 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 넥틴-4 단백질에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 넥틴-4-관련 단백질에 결합할 수 있는 항체를 포함한다. 예를 들어, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 넥틴-4 단백질에 결합하는 항체는 넥틴-4-관련 단백질, 예컨대, 넥틴-4 변이체 및 이의 상동체 또는 유사체에 결합할 수 있다.

[0728] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체는 단클론성 항체이다.

[0729] 일부 실시형태에서, 항체는 도 1B 및 도 1C에 나타낸 바와 같이, 서열번호 4의 아미노산 서열(서열번호 3의 cDNA 서열)을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 6의 아미노산 서열(서열번호 5의 cDNA 서열)을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0730] 일부 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열(서열번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)에서 136번째 아미노산(세린) 범위의 아미노산 서열임)을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열(서열번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)에서 130번째 아미노산(아르기닌) 범위의 아미노산 서열임)을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열(서열번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)에서 136번째 아미노산(세린) 범위의 아미노산 서열임)을 포함하는 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역 서열에서 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 CDR의 아미노산 서열(서열번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)에서 130번째 아미노산(아르기닌) 범위의 아미노산 서열임)을 포함하는 대응하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열(서열번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)에서 136번째 아미노산(세린) 범위의 아미노산 서열임)로 이루어진 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열(서열번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)에서 130번째 아미노산(아르기닌) 범위의 아미노산 서열임)로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역 서열에서 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열(서열번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)에서 136번째 아미노산(세린) 범위의 아미노산 서열임)을 포함하는 대응하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역 서열에서 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 CDR의 아미노산 서열(서열번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)에서 130번째 아미노산(아르기닌) 범위의 아미노산 서열임)로 이루어진 대응하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 7 및 서열번호 8을 도 1D 및 도 1E에 나타내고, 아래에 열거하는 바와 같다:

서열번호 22

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIY
YADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVS
S

서열번호 23

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

서열번호 7

MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQ
APGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCAR
AYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0731]

서열번호 8

MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWY
QQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPT
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0732]

[0733] CDR 서열은 잘 알려진 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있다. 위에서 설명한 바와 같이, CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 잘 알려진 넘버링 체계에 의해 정의되었다. 예를 들어, Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성을 기반으로 하며 가장 일반적으로 사용됩니다(예를 들어, Kabat et al., 참조). Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 지칭한다(예를 들어, 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17] 참조). Chothia CDR-H1 루프의 말단은, Kabat 넘버링 규범을 사용하여 넘버링할 때, 루프의 길이에 따라 H32 및 H34 사이에서 달라진다(이는 Kabat 넘버링 체계가 H35A 및 H35B에 삽입을 배치하기 때문이다; 35A 및 35B가 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 끝나고; 35A만 존재하는 경우, 루프는 33에서 끝나며; 35A 및 35B가 모두 존재하는 경우, 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 Kabat CDR과 Chothia 구조 루프 사이의 절충안을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에서 사용된다. (예를 들어, Antibody Engineering Vol. 2(Kontermann and Dubel eds., 2d ed. 2010) 참조). "접촉" 초가변 영역은 사용 가능한 복잡한 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 개발되어 널리 채택되어 온 또 다른 범용적인 넘버링 체계는 ImMunoGeneTics(IMGT) Information System® 이다(Lafranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77). IMGT는 인간 및 기타 척추동물의 주요 조직적합성 복합체(MHC), 면역글로불린(IG), 및 T-세포 수용체(TCR)를 전문으로 하는 통합 정보 시스템이다. 여기서, CDR은 아미노산 서열 및 경쇄 또는 중쇄 내 위치 모두를 의미한다. 면역글로불린의 구조 내에서 CDR의 "위치"로서 가변 도메인은 종 사이에 보존되며, 루프라고 하는 구조에 존재하며, 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 넘버링 체계를 사용하여, CDR 및 프레임워크 잔기는 쉽게 식별된다. 상기 정보는 한 종의 면역글로불린에서 일반적으로 인간 항체의, 수용체 프레임워크로 CDR 잔기를 이식하고 대체하는데 사용될 수 있다. 추가 넘버링 체계(AHon)는 Honegger 및 Plückthun(2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70)에 의해 개발되었다. 예를 들어, Kabat 넘버링 및 IMGT 고유 넘버링 체계를 포함하는 넘버링 사이의 대응은 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Kabat, 상기 참조; Chothia and Lesk, 상기 참조; Martin, 상기 참조; Lefranc et al., 상기 참조] 참조). 이들 초가변 영역 또는 CDR 각각으로부터의 잔기는 상기 표 1에 기재되어 있다.

[0734] 일부 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Kabat 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 Kabat 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0735] 일부 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AbM 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 AbM 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0736] 다른 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Chothia 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 Chothia 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0737] 다른 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Contact 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 Contact 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0738] 또 다른 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IMGT 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 IMGT 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서

열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0739] 일부 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Kabat 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 Kabat 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0740] 일부 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AbM 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 AbM 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0741] 다른 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Chothia 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 Chothia 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0742] 다른 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Contact 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 Contact 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0743] 또 다른 실시형태에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IMGT 넘버링에 따라 서열번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 및 IMGT 넘버링에 따라 서열번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0744] 상기 기재된 바와 같이, 상이한 넘버링 체계에 따른 CDR 서열은 예컨대, 항원 수용체 넘버링 및 수용체 분류(ANARCI)에 의해 제공되는 것과 같은 온라인 툴을 이용하여 쉽게 결정될 수 있다. 예를 들어, ANARCI에 의해 결정된 Kabat 넘버링에 따른 서열번호 22 내의 중쇄 CDR 서열 및 서열번호 23 내의 경쇄 CDR 서열은 하기 표 4에 열거되어 있다.

표 5

[0745]

	서열번호 22 의 VH	서열번호 23 의 VL
CDR1	SYNMN (서열번호 9)	RASQGISGWLA (서열번호 12)
CDR2	YISSSSSTIYYADSVKG (서열번호 10)	AASTLQS (서열번호 13)
CDR3	AYYYGMDV (서열번호 11)	QQANSFPPT (서열번호 14)

[0746] 또 다른 예로서, ANARCI에 의해 결정된 IMGT 넘버링에 따른 서열번호 22 내의 중쇄 CDR 서열 및 서열번호 23 내의 경쇄 CDR 서열은 하기 표 6에 열거되어 있다.

표 6

[0747]

	서열번호 22 의 VH	서열번호 23 의 VL
CDR1	GFTFSSYN (서열번호 16)	QGISGW (서열번호 19)
CDR2	ISSSSSTI (서열번호 17)	AAS (서열번호 20)
CDR3	ARAYYYGMDV (서열번호 18)	QQANSFPPT (서열번호 21)

[0748] 몇몇 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번

호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다.

[0749] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0750] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열번호 10의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3; 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L1, 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L2 및 서열번호 14의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 포함한다.

[0751] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 16의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열번호 17의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3; 서열번호 19의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L1, 서열번호 20의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L2 및 서열번호 21의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 포함한다.

[0752] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0753] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 22의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0754] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)으로부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)으로부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0755] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)으로부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 서열번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)으로부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0756] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체의 아미노산 서열 변형(들)이 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 특이성, 열안정성, 발현 수준, 효과기 기능, 글리코실화, 감소된 면역원성 또는 용해도를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 기타 생물학적 특성을 최적화하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 항체에 더하여, 항체 변이체는 예를 들어, 적절한 뉴클레이타이드 변화를 암호화 DNA에 도입하거나 및/또는 원하는 항체 또는 폴리펩타이드의 합성에 의해 제조될 수 있는 것으로 고려된다. 아미노산이 변하는 것을 인식하는 당업자는 글리코실화 부위의 수 또는 위치 변경 또는 멤브레인 고정 특성과 같은 항체의 번역 후 과정을 변경할 수 있다.

[0757] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 항체는 예를 들어, 항체에 대한 임의의 타입의 분자의 공유 부착에 의해 화학적으로 변형된다. 항체 유도체는 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아마이드화, 공지의 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해, 화학적으로 변형된 항체를 포함할 수 있다. 수많은 화학적 변형 중 임의의 것은 특정 화학 절단, 아세틸화, 제형화, 투니카마이신의 대사 합성 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 공지의 기술에 의해 수행될 수 있다. 추가로, 항체는 하나 이상의 비-전형적 아미노산을 함유할 수 있다.

[0758] 변이는 원래의 항체 또는 폴리펩타이드와 비교하여 아미노산 서열의 변화를 결과하는 단일 도메인 항체 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 하나 이상의 코돈의 치환, 결실, 또는 삽입일 수 있다. 아미노산 치환은 예컨대, 보존적 아미노산 대체와 같이, 류신을 세린으로 대체하는 것과 같이, 하나의 아미노산을 유사한 구조 및/또는 화학적 특성을 포함하는 다른 아미노산으로 대체한 결과일 수 있다. 당업자에게 공지된 표준 기술은, 예를 들어, 아미노산 치환을 결과하는 PCR-매개 돌연변이 유발 및 부위-지향적 돌연변이 유발을 포함하는, 본 명세서에 제공된 분자를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 돌연변이를 도입하는데 사용될 수 있다. 삽입 또는 결실은 선택적으로 약 1 내지 5개 아미노산 범위일 수 있다. 특정 실시형태에서, 치환, 결실, 삽입은 원래 분자에 비해 25개 미만의 아미노산 치환, 20개 미만의 아미노산 치환, 15개 미만의 아미노산 치환, 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환, 또는 2개 미만의 아미노산 치

환을 포함한다. 특정 실시형태에서, 치환은 하나 이상의 예측된 비-필수 아미노산 잔기에서 이루어진 보존적 아미노산 치환이다. 허용된 변이는 서열 내 아미노산의 삽입, 결실, 또는 치환을 체계적으로 수행하고, 생성된 변이체를 모 항체에 의해 나타나는 활성에 대해 시험함으로써 결정될 수 있다.

[0759] 아미노산 서열 삽입은 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입뿐만 아니라 하나의 잔기에서 다중 잔기를 함유하는 폴리펩타이드까지의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다.

[0760] 보존적 아미노산 치환에 의해 생성된 항체가 본 개시에 포함된다. 보존적 아미노산 치환에서, 아미노산 잔기는 유사한 전하를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기로 대체된다. 상기 기재된 바와 같이, 유사한 전하를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기 패밀리가 당업계에 정의되어 있다. 이러한 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파트산, 글루탐산), 전하를 띠지 않는 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 대안적으로, 돌연변이는 포화 돌연변이 유발에 의해서와 같이, 암호화 서열의 전부 또는 일부를 따라 랜덤하게 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이는 활성을 유지하는 돌연변이를 식별하기 위해 생물학적 활성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이 유발 후, 암호화된 단백질이 발현될 수 있고 단백질의 활성이 결정될 수 있고, 보존적(예컨대, 유사 특성 및/또는 측쇄를 갖는 아미노산 그룹 내에서) 치환이 이루어질 수 있어, 특성을 유지하거나 현저하게 변화시키지 않을 수 있다. 보존적(예를 들어, 유사한 특성 및/또는 측쇄를 갖는 아미노산 그룹 내에서) 치환이 이루어질 수 있어 특성을 유지하거나 유의하게 변화시키지 않을 수 있다.

[0761] 아미노산은 측쇄 특성의 유사성에 따라 그룹화될 수 있다(예컨대, 문헌[Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975)] 참조): (1) 비극성: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) 비하전 극성: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) 산성: Asp (D), Glu (E); 및 (4) 염기성: Lys (K), Arg (R), His(H). 대안적으로, 천연 발생 잔기는 공통 측쇄 특성에 기반하여 그룹으로 나누어질 수 있다: (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0762] 예를 들어, 항체의 적절한 형태를 유지하는데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기는 분자의 산화 안정성을 개선하고, 비정상적인 가교를 방지하기 위해 예를 들어, 알라닌 또는 세린과 같은, 다른 아미노산으로 치환될 수 있다.

[0763] 변이는 올리고뉴클레오타이드-매개(부위-지정) 돌연변이 유발, 알라닌 스캐닝, 및 PCR 돌연변이 유발과 같은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 부위-지정 돌연변이 유발(예컨대, 문헌[Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; 및 Zoller et al., 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500] 참조), 카세트 돌연변이 유발(예컨대, 문헌[Wells et al., 1985, Gene 34:315-23] 참조), 또는 기타 알려진 기술은 항-항-MSLN 항체 변이체 DNA를 생성하기 위해 클로닝된 DNA에 대해 수행될 수 있다.

[0764] 항체의 공유 변형은 본 개시의 범위 내에 포함된다. 공유 변형은 항체의 표적화된 아미노산 잔기를 항체의 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C- 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시키는 것을 포함한다. 다른 변형은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기를 각각 상응하는 글루타밀 및 아스파틸 잔기로 탈아마이드화, 프롤린과 라이신의 수산화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 히드록실 기의 인산화, 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘 측쇄의 α-아미노기의 메틸화(예컨대, 문헌[Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983)] 참조), N-말단 아민의 아세틸화, 및 임의의 C-말단 카복실기의 아마이드화를 포함한다.

[0765] 본 개시의 범위 내에 포함되는 항체의 다른 타입의 공유 변형은 항체 또는 폴리펩타이드의 천연 글리코실화 패턴 변경하는 것(예를 들어, 문헌[Beck et al., 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501; 및 Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80] 참조), 및 예를 들어, 미국 특허 제4,640,835호; 제4,496,689호; 제4,301,144호; 제4,670,417호; 제4,791,192호; 또는 제4,179,337호에 명시된 방식으로, 항체를 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 또는 폴리옥시알킬렌 중 하나에 연결하는 것을 포함한다.

[0766] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대

해 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 및 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄에 대해 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄/경쇄의 이러한 실시형태는 다음과 같이 추가로 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대해 70% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대해 75% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대해 80% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대해 85% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대해 90% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대해 95% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대해 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함하되, CDR (CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)은 서열번호 7에 제시된 바와 같은 중쇄의 CDR과 동일하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄에 대해 70% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄에 대해 75% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄에 대해 80% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄에 대해 85% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄에 대해 90% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄에 대해 95% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄에 대해 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함하되, CDR (CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)은 서열번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄의 CDR과 동일하다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 본 단락에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 및 임의의 상동성 중쇄를 임의의 조합 또는 순열로 포함한다.

[0767] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 바와 같은 중쇄 가변 영역에 대해 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23에 제시된 바와 같은 경쇄 가변 영역에 대해 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 이러한 실시형태는 다음과 같이 추가로 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 바와 같이 중쇄 가변 영역에 대해 70% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 바와 같이 중쇄 가변 영역에 대해 75% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 바와 같이 중쇄 가변 영역에 대해 80% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 바와 같이 중쇄 가변 영역에 대해 85% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 바와 같이 중쇄 가변 영역에 대해 90% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 바와 같이 중쇄 가변 영역에 대해 95% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 22에 제시된 바와 같은 중쇄 가변 영역에 대해 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하되, CDR (CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)은 서열번호 22에 제시된 바와 같은 중쇄 가변 영역의 CDR과 동일하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 23에 제시된 바와 같이 경쇄 가변 영역에 대해 70% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 23에 제시된 바와 같이 경쇄 가변 영역에 대해 75% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 23에 제시된 바와 같이 경쇄 가변 영역에 대해 80% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는

경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 23에 제시된 바와 같이 경쇄 가변 영역에 대해 85% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 23에 제시된 바와 같이 경쇄 가변 영역에 대해 90% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 23에 제시된 바와 같이 경쇄 가변 영역에 대해 95% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 23에 제시된 바와 같은 경쇄 가변 영역에 대해 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하되, CDR (CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)은 서열번호 23에 제시된 바와 같은 경쇄 가변 영역의 CDR과 동일하다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 본 단락에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 가변 영역 및 임의의 상동성 중쇄 가변 영역을 임의의 조합 또는 순열로 포함한다.

[0768] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체 표기 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역의 아미노산 서열에 대해 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 영역을 포함하고, 항체는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항-넥틴-4 항체 표기 Ha22-2(2,4)6.1의 목적하는 기능성 특성을 보유한다.

[0769] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체 표기 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3), 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역의 아미노산 서열에 대해 상동성인 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄 CDR 영역을 포함하고, 항체는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항-넥틴-4 항체 표기 Ha22-2(2,4)6.1의 목적하는 기능성 특성을 보유한다.

[0770] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 중쇄 가변 영역 및 인간화된 경쇄 가변 영역을 포함하되, 여기서:

[0771] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에서 제시된 중쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)을 포함하고;

[0772] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에서 제시된 경쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3);

[0773] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 중쇄 가변 영역 및 인간화된 경쇄 가변 영역을 포함하되,

[0774] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에서 제시된 중쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR(CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)을 포함하고;

[0775] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에서 제시된 경쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함한다.

[0776] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체 표기 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열에 대해 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 항체는 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체의 목적하는 기능성 특성을 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체 표기 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열에 대해 상동성인 아미노산 서열으로 이루어진 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 항체는 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체의 목적하는 기능성 특성을 보유한다. 본 발명의 항체의 불변 영역으로서, 불변 영역의 임의의 하위부류가 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 중쇄 불변 영역으로서의 인간 IgG1 불변 영역 및 경쇄 불변 영역로서의 인간 Ig 카파 불변 영역이 사용될

수 있다.

[0777] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체 표기 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열에 대해 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 항체는 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체의 목적하는 기능성 특성을 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체 표기 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열에 대해 상동성인 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 항체는 본 명세서에 제공된 항-넥틴-4 항체의 목적하는 기능성 특성을 보유한다.

[0778] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하되,

[0779] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0780] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0781] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 이러한 실시형태는 다음과 같이 추가로 제공된다. 일부 실시형태에서, 중쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 중쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 중쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 중쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 또는 동일할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 또는 동일할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 본 단락에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 가변 영역 및 임의의 상동성 중쇄 가변 영역을 임의의 조합 또는 순열로 포함한다.

[0782] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하되,

[0783] (a) 중쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0784] (b) 경쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의

경쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0785] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열에 대해 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 및 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열의 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄의 이러한 실시형태는 다음과 같이 추가로 제공된다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 중쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 중쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 중쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 또는 동일할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 경쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 경쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 상동성이거나 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 경쇄는 미국 미생물 보존센터(ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 또는 동일할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 본 단락에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 및 임의의 상동성 중쇄를 임의의 조합 또는 순열로 포함한다.

[0786] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12에서 특이적 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 VC1 도메인에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VC1 도메인에 결합하지만, 191P4D12의 C1C2 도메인에는 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1 번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 위치된 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1 번째 내지 10번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 11 번째 내지 20번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 21 번째 내지 30번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 31 번째 내지 40번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 41 번째 내지 50번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 51 번째 내지 60번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 61 번째 내지 70번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 71 번째 내지 80번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 81 번째 내지 90번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 91 번째 내지 100번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 101번째 내지 110번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 111번째 내지 120번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 121번째 내지 130번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 131번째 내지 140번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 141번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 결합한다. 특정 실시형태의 결합 에피토프에서, 본 명세서에

제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 WO 2012/047724에서 결정되고 기재되었다.

[0787] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간에서 관찰된 191P4D12 변이체 사이에서 공통된 191P4D12에서 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간에서 관찰된 191P4D12 다형성 사이에서 공통된 191P4D12에서 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간암에서 관찰된 191P4D12 다형성 사이에서 공통된 191P4D12에서 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12 또는 191P4D12 변이체에 결합하거나, 내재화하거나, 이의 생물학적 기능을 붕괴 또는 조절하는 191P4D12에서 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 리간드, 기질 및 결합 상태와 191P4D12 사이의 상호작용을 붕괴시키는 191P4D12에서 에피토프에 결합한다.

[0788] 본 명세서에 제공되는 조작된 항체는 (예컨대, 항체의 특성을 개선하기 위해) 변형이 VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 이루어진 것을 포함한다. 전형적으로, 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근법은 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식계열 서열로 "역돌연변이(backmutate)"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이를 겪은 항체는 항체가 유래된 생식계열 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래된 생식계열 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 이들의 생식계열 구성으로 되돌리기 위해, 체세포 변이는 예를 들어, 부위-지정 돌연변이 유발, 또는 PCR-매개 돌연변이 유발에 의해 생식계열 서열로 "역돌연변이"될 수 있다. (예컨대, 류신에서 메티오닌으로 "역돌연변이"). 이러한 "역돌연변이" 항체는 본 발명에 포함되는 것으로 또한 의도된다.

[0789] 프레임워크 변형의 또 다른 타입은 T-세포 에피토프를 제거하여 항체의 잠재적인 면역원성을 감소시키기 위해, 프레임워크 영역 내, 또는 하나 이상의 CDR 영역 내의 하나 이상의 잔기를 변이시키는 것을 포함한다. 이 접근법은 "탈면역화"로도 또한 지칭되며, Carr et al.의 미국 특허 공보 2003.0153043에 더 상세하게 기재되어 있다.

[0790] 프레임워크 또는 CDR 영역 내에서 이루어진 변형에 추가로 또는 대안적으로, 본 발명의 항체는 Fc 영역 내에 변형을 포함하도록, 예컨대, 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 항원-의존적 세포 세포독성과 같은, 일반적으로 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위해, 조작될 수 있다. 또한, 본 명세서에 제공되는 항-191P4D12 항체는 화학적으로 변형되거나(예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있거나) 또는 이의 글리코실화를 변경하고, 다시 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하도록 변형될 수 있다. 이들 실시형태 각각은 아래에서 더 상세히 설명된다.

[0791] 일 실시형태에서, CH1의 힌지 영역은 힌지 영역의 시스테인 잔기의 수가 예를 들어 증가 또는 감소되게 변경되도록 변형된다. 이 접근법은 Bodmer et al의 US 특허 5,677,425에 더욱 기재된다. CH1의 힌지 영역의 시스테인 잔기의 수는 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 용이하게 하기 위해, 또는 항-191P4D12 항체의 안정성을 증가시키거나 감소시키기 위해 변경된다.

[0792] 또 다른 실시형태에서, 항체의 Fc 힌지 영역은 항-191P4D12 항체의 생물학적 반감기를 감소시키도록 변이된다. 더 구체적으로, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는, 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 포도상구균 단백질 A(SpA) 결합을 갖도록 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 인터페이스 영역으로 도입된다. 상기 접근법은 Ward et al의 미국 특허 6,165,745에서 더 자세히 기술된다.

[0793] 또 다른 실시형태에서, 항-191P4D12 항체는 이의 생물학적 반감기를 증가시키도록 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들어, 돌연변이는 Ward에 미국 특허 6,277,375에 기재된 바와 같이, 도입될 수 있다. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는, Presta et al의 미국 특허 5,869,046 및 6,121,022에 기술된 바와 같이, IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취한 샐비지 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다.

[0794] 또 다른 실시형태에서, Fc 영역은 항체의 효과기 기능(들)을 변경하기 위해, 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 아미노산 특이적 잔기로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산은 항체가 효과기 리간드에 대해 변경된 친화성을 갖으나, 모 항체의 항원-결합 능력을 유지하도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경되는 효과기 리간드는 예를 들어, Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 상기 접근법은 Winter et al.의 미국 특허 5,624,821 및 5,648,260에서 더 상세히 기술된

다.

[0795] 191P4D12-관련 단백질과 항-191P4D12 항체의 반응성은 191P4D12-관련 단백질, 191P4D12-발현 세포, 또는 이의 추출물을 적절하게 사용하여, 웨스턴 블롯, 면역 침전, ELISA, 및 FACS 분석을 포함하는 다수의 공지의 수단에 의해 확립될 수 있다. 191P4D12 항체 또는 이의 단편은 검출 가능한 마커로 표지되거나 제2 분자에 접합될 수 있다. 적합한 검출가능한 마커는 방사성 동위원소, 형광성 화합물, 생물발광성 화합물, 화학발광성 화합물, 금속 킬레이트제 또는 효소를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 2개 이상의 191P4D12 에피토프에 특이적인 이중특이성 항체는 당업계에 일반적으로 공지된 방법을 사용하여 생성된다. 동종이량체 항체는 또한 당업계에 공지된 가교 기술에 의해 생성될 수 있다(예를 들어, Wolff et al., Cancer Res. 53: 2560-2565).

[0796] 또 다른 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 항-191P4D12 항체는 Ha22-2(2,4)6.1로 명명된 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체이다. Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄는 서열번호 7의 20번째 E 잔기에서 466번째 K 잔기 범위의 아미노산 서열로 구성되고, Ha22-2(2,4)6.1의 경쇄는 서열번호 8 서열의 23번째 D 잔기에서 236번째 C 잔기 범위의 아미노산 서열로 구성된다.

[0797] Ha22-2(2,4)6.1로 명명된 항체를 생산하는 하이브리도마는 American Type Culture Collection(ATCC), P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108로, 2010.08.18자로 보내졌고(Federal Express를 통해), 수탁번호 PTA-11267로 할당되었다.

[0798] **5.3.2세포독성제(약물 단위)**

[0799] 본 명세서에 제공된 방법에서 사용된 ADC가 세포독성제에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하기 때문에, 본 개시내용은 상기 방법에서 사용하기 위한 ADC의 부분으로서 세포독성제에 대한 다양한 실시형태를 추가로 제공한다. 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 방법에 대해 본 명세서에 제공된 임의의 ADC의 부분으로서 세포독성제는 튜불린 붕괴제를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 이것이다. 일 실시형태에서, 세포독성제는 튜불린 붕괴제이다. 일부 실시형태에서, 튜불린 붕괴제는 돌라스타틴, 아우리스타틴, 헤미아스텔린, 빈카 알칼로이드, 메이탄시노이드, 에리불린, 콜히친, 플로카불린, 포몹신, 에포틸론, 크립토피신 및 탁산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 하나의 구체적 실시형태에서, 튜불린 붕괴제는 아우리스타틴이다. 추가적인 구체적 실시형태에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), AFP 또는 아우리스타틴 T이다. 또 다른 구체적 실시형태에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다.

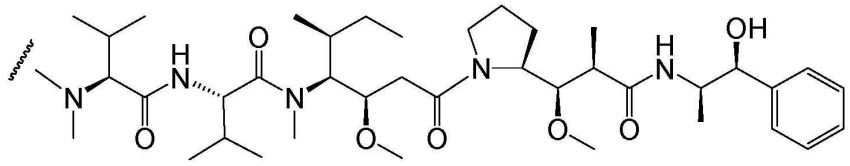
[0800] 부문 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 방법의 다양한 실시형태에서, 상기 방법을 위해 본 명세서에 제공된 임의의 ADC의 부분으로서 세포독성제는: 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신 및 다우노루비신(이전에는 다우노마이신)); 탁산(예를 들어, 파클리탁셀(탁솔) 및 도세탁셀(탁소텔); 대사길항물질(예를 들어, 메토트렉세이트, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 사이타라빈, 5-플루오로유라실 및 데카바진); 또는 알킬화제(예를 들어, 메클로르에타민, 티오에파 클로람부실, 멜팔란, 카무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 사이클로토스파마이드, 부설판, 다이브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C, 시스다이클로로다이아민 백금(II)(DDP) 및 시스플라틴); 항생제(예를 들어, 악티노마이신 D, 블레오마이신, 미트라마이신, 및 안트라마이신(AMC)); 아우리스타틴 분자(예를 들어, 아우리스타틴 PHE, 브리오스타틴 1, 솔라스타틴 10, 아우리스타틴 E, 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 및 모노메틸아우리스타틴 F(MMAF)); 호르몬(예를 들어, 글루코코르티코이드, 프로게스틴, 안드로겐, 및 에스트로겐); 뉴클레오사이드 유사체(예를 들어, 겜시타빈); DNA-수선 효소 저해제 (예를 들어, 에토포사이드 및 토포테칸); 키나제 저해제(예를 들어, 글리벡(Gleevec) 또는 이마티닙 메실레이트로도 알려진 화합물 ST1571); 메이탄신; 파클리탁셀; 사이토칼라신 B; 그라미시딘 D; 브로민화에티듐; 에메틴; 미토마이신; 에토포사이드; 테노포사이드; 빈크리스틴; 빈블라스틴; 콜히친; 독소루비신; 다우노루비신; 다이하이드록시 안트라신 다이온; 미톡산트론; 1-데하이드로테스토스테론; 글루코르티코이드; 프로카인; 테트라카인; 리도카인; 프로프라놀롤; 퓨로마이신; 파네실 트랜스퍼라제 저해제(예를 들어, R115777, BMS-214662, 및, 예를 들어, 미국 특허 제6,458,935호에 의해 개시된 것); 토포아이소머라제 저해제(예를 들어, 캄토테신, 이리노테칸, SN-38, 토포테칸, 9-아미노캄토테신, GG-211(GI 147211), DX-8951f, IST-622, 루비테칸, 피라졸로아크리딘, XR-5000, 사인토핀, UCE6, UCE1022, TAN-1518A, TAN 1518B, KT6006, KT6528, ED-110, NB-506, ED-110, NB-506, 파가로닌, 코랄린, 베타-라파콘 및 레베카마이신); DNA 소홈 결합제(예를 들어, Hoescht 염료 33342 및 Hoechst 염료 33258); 아데노신 데아미나제 저해제(예를 들어, 플루다라빈 포스페이트 및 2-클로로데옥시아데노신); 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접체, 전구약물, 유사체 및 상동체를 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 제제이다. 부문 5.2에서 제공된 방법

을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, 상기 방법에 대해 본 명세서에 제공된 임의의 ADC의 부분으로서 세포독성제는 아우리스타틴(예를 들어, 아우리스타틴 E, 아우리스타틴 F, MMAE 및 MMAF), 아우로마이신, 메이탄시노이드, 리신, 리신 A-쇄, 콤브레스타틴, 듀오카마이신, 돌라스타틴s, 독소루비신, 다우노루비신, 탁솔, 시스플라틴, cc1065, 브로민화에티듐, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 다이하이드록시 안트라신 다이온, 악티노마이신, 디프테리아 독소, 슈도모나스 외독소(PE) A, PE40, 아브린, 아브린 A 쇄, 모데신 A 쇄, 알파-사르신, 겔로닌, 미토겔린, 레트스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 큐리신, 크로틴, 칼리케아마이신, 사포나리아 오피시날리스 저해제, 글루코코르티코이드, 기타 화학치료제, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 포접체, 전구약물, 유사체 및 상동체뿐만 아니라 방사성동위원소, 예컨대, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212} 또는 ^{213}, P^{32} 및 Lu^{177}를 포함하는 Lu의 방사성 동위원소를 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 제제이다.

[0801] 몇몇 실시형태에서, ADC는 돌라스타틴 또는 돌로스타틴 펩타이드 유사체 및 유도체, 아우리스타틴에 접합된 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다(US 특허 5,635,483; 5,780,588). 돌라스타틴 및 아우리스타틴은 미세소관 역학, GTP 가수분해, 및 핵 및 세포 분열을 방해(Woyke et al(2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584)하고, 항암(US 5,663,149) 및 항진균 활성(Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965)을 갖는 것으로 나타났다. 돌라스타틴 또는 아우리스타틴 약물 유닛은 펩타이드 약물 유닛의 N(아미노) 말단 또는 C(카복실) 말단을 통해 항체에 부착될 수 있다(WO 02/088172).

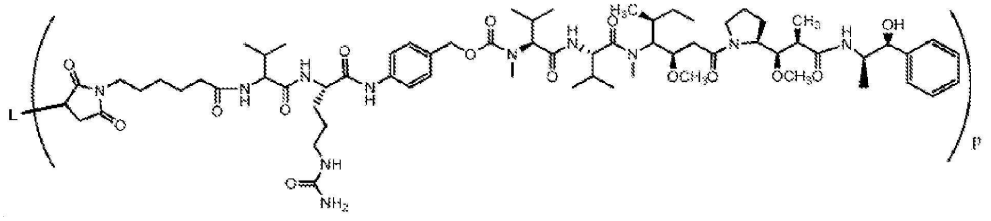
[0802] 예시적인 아우리스타틴 실시형태는 "2004년 3월 28일 발표된, 문헌[Senter et al, Proceedings of the American Association for Cancer Research, Volume 45, Abstract Number 623]" 및 미국 특허 공개 제2005/0238649호에 기재되어 있는, N-말단 연결된 모노메틸아우리스타틴 약물 유닛 DE 및 DF를 포함하고, 그 개시 내용은 전체가 참조로서 명시적으로 통합된다.

[0803] 몇몇 실시형태에서, 아우리스타틴은 MMAE이다(여기서 물결선은 항체 약물 접합체의 링커에 대한 공유 부착을 나타낸다).



[0804]

[0805] 일부 실시형태에서, (본 명세서에 추가로 기재된) MMAE 및 링커 성분을 포함하는 예시적인 실시형태는 다음의 구조를 갖는다(식 중, L은 항체(예를 들어, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)를 제시하고, p는 1 내지 12의 범위임):



[0806]

[0807] 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2의 범위이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4의 범위이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 1이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 2이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 3이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 4이다. 선행하는 단락에

기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 3.8이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 5이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 6이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 7이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 8이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 9이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 10이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 11이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 12이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 13이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 14이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 15이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 16이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 17이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 18이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 19이다. 선행하는 단락에 기재된 식의 일부 실시형태에서, p는 약 20이다.

[0808] 일반적으로, 펩타이드-기반 약물 유닛은 2개 이상의 아미노산 및/또는 펩타이드 단편 사이에 펩타이드 결합을 형성함으로써 제조될 수 있다. 이러한 펩타이드 결합은 예를 들어 펩타이드 화학 분야에서 잘 알려져 있는, 액상 합성 방법에 따라 제조될 수 있다(E. Schroder and K. Lubke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press 참조). 아우리스타틴/돌라스타틴 약물 유닛은 하기 방법에 따라 제조될 수 있다: US 5635483; US 5780588; 문헌[Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G.R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863; 및 Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784].

[0809] **5.3.3 링커**

[0810] 일반적으로, 항체 약물 접합체는 약물 유닛(예를 들어, MMAE)와 항체 유닛(예컨대, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편) 사이에 링커 유닛을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 링커는 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 약물 유닛을 방출하도록 세포내 조건 하에 절단가능하다. 또 다른 실시형태에서, 링커 유닛은 절단가능하지 않고 약물은 예를 들어 항체 분해에 의해 방출된다.

[0811] 몇몇 실시형태에서, 링커는 세포내 환경(예를 들어, 리소좀 또는 엔도좀 또는 카베올라 내)에 존재하는 절단제에 의해 절단가능하다. 링커는 예를 들어, 리소솜 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하나 이에 제한되지 않는 프로테아제 효소 또는 세포내 펩티다제에 의해 절단되는 펩티딜 링커일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 펩티딜 링커는 적어도 2개의 아미노산 길이 또는 적어도 3개의 아미노산 길이이다. 절단제는 카텝신 B 및 D 및 플라스민을 포함할 수 있으며, 이들 모두는 표적 세포 내부에서 활성 약물의 방출을 초래하는 다이펩타이드 약물 유도체를 가수분해하는 것으로 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123] 참조). 가장 전형적인 것은 191P4D12-발현 세포에 존재하는 효소에 의해 절단될 수 있는 펩티딜 링커이다. 예를 들어, 암 조직에서 많이 발현되는 티올-의존성 프로테아제 카텝신-B에 의해 절단 가능한 펩티딜 링커가 사용될 수 있다(예를 들어, Phe-Leu 또는 Gly-Phe-Leu-Gly 링커(서열번호 15)). 이러한 링커의 다른 예는, 예를 들어, 미국 특허 제6,214,345호에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 모든 목적을 위해 참조에 의해 본 명세서에 원용된다. 특정 실시형태에서, 세포내 프로테아제에 의해 절단가능한 펩티딜 링커는 Val-Cit 링커 또는 Phe-Lys 링커이다(예를 들어, Val-Cit 링커를 사용한 독소루비신의 합성을 서술하는 미국 특허 6,214,345 참조). 치료제의 세포내 단백질 분해 방출을 사용하는 것의 한 가지 이점은 제제가 접합될 때, 전형적으로 약화되고, 접합의 혈청 안정성이 일반적으로 높다는 것이다.

[0812] 다른 실시형태에서, 절단 가능한 링커는 pH 민감성, 즉 특정 pH 값에서 가수분해에 민감하다. 일반적으로 pH에 민감성 링커는 산성 조건에서 가수분해할 수 있다. 예를 들어, 리소좀에서 가수분해 가능한 산-불안정 링커(예를 들어, 히드라존, 세미카바존, 티오세미카바존, 시스-아코니트산 아마이드, 오쏘에스터, 아세탈, 케탈 등)가 사용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,122,368호; 제5,824,805호; 제5,622,929호; 문헌[Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123]; 문헌[Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661] 참조). 이러한 링커는 혈액과 같은 중성 pH 조건에서는 비교적 안정하지만, 리소좀의 대략적인 pH인 pH 5.5 또는 5.0 미만에서 불안정하다. 특정 실시형태에서, 가수분해성 링커는 티오에터 링커, 예를 들어, 아실히드라존 결합을 통해 치료제에 부착된 티오에터가다(예를 들어, 미국 특허 제5,622,929호 참조).

[0813] 또 다른 실시형태에서, 링커는 환원 조건 하에서 절단가능하다(예컨대, 이황화 링커). 예를 들어, SATA(N-숙신이미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트), SPDB(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)부티레이트) 및 SMPT(N-숙신이미딜-옥시카보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-다이티오)톨루엔),SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것들을 포함하는 다양한 이황화 링커가 당업계에 공지되어 있다

(예컨대, 문헌[Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987] 참조. 또한 미국 특허 4,880,935 참조).

[0814] 또 다른 특정 실시형태에서, 링커는 말로네이트 링커(Johnson et al., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93), 말레이미도벤조일 링커(Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304), 또는 3'-N-아마이드 유사체(Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)이다.

[0815] 또 다른 실시형태에서, 링커 유닛은 절단가능하지 않으며, 약물은 항체 분해에 의해 방출되지 않는다(모든 목적을 위해 그 전체가 여기에 참조로 통합되는 미국특허 공개 2005/0238649 참조).

[0816] 전형적으로, 링커는 세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 링커의 맥락에서, "세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않음"은 항체 약물 접합체가 세포외 환경(예컨대, 혈장)에 존재하는 경우, 항체 약물 접합체의 샘플 내 링커의 약 20% 이하, 전형적으로 약 15% 이하, 보다 일반적으로 약 10% 이하, 및 훨씬 더 일반적으로 약 5% 이하, 약 3% 이하, 또는 약 1% 이하가 절단됨을 의미한다. 링커가 세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않은지 여부는 예를 들어 미리 결정된 시간 동안(예컨대, 2, 4, 8, 16 또는 24시간) 항체-약물 접합 화합물을 혈장과 함께 배양하고 혈장에 존재하는 유리 약물의 양을 정량화함으로써 결정될 수 있다.

[0817] 상호 배타적이지 않은 다른 실시형태에서, 링커는 세포 내재화를 촉진한다. 특정 실시형태에서, 링커는, 치료제에 접합될 때(즉, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 항체 약물 접합체 화합물의 링커-치료제 모이어티의 환경에서), 세포 내재화를 촉진한다. 또 다른 실시형태에서, 링커는, 아우리스타틴 화합물 및 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편 둘 다에 접합될 때, 세포 내재화를 촉진한다.

[0818] 본 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 다양한 예시적인 링커는 WO 2004-010957, 미국특허 공개 제2006/0074008호, 미국특허 공개 제20050238649호, 및 미국특허 공개 제2006/0024317호에 기재된다(이들 각각은 모든 목적을 위해, 전체가 본 명세서에 참조에 의해 원용된다).

[0819] "링커 유닛"(LU)은 항체 약물 접합체를 형성하기 위해 약물 유닛 및 항체 유닛을 연결하여 사용될 수 있는 이작용성 화합물이다. 몇몇 실시형태에서, 링커 유닛은 하기 식을 갖는다:

[0820] $-A_a-W_w-Y_y-$

[0821] 여기서: -A-는 스트레처 유닛이고,

[0822] a는 0 또는 1이고,

[0823] 각 -W-는 독립적인 아미노산 유닛이며,

[0824] w는 0 내지 12 범위의 정수이며,

[0825] -Y-는 자가-희생 스페이서 유닛이며,

[0826] y는 0, 1, 또는 2이다.

[0827] 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, w가 1 내지 12일 때, y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, w는 2 내지 12이고 y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, a는 1이고 w 및 y는 0이다.

[0828] **5.3.3.1 스트레처 유닛**

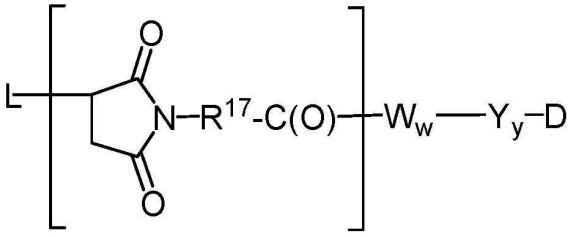
[0829] 스트레처 유닛(A)은 존재하는 경우 항체 유닛을 아미노산 유닛(-W-)에, 존재하는 경우 스페이서 유닛(-Y-)에, 존재하는 경우, 또는 약물 유닛(-D)에 연결할 수 있다. 자연적으로 EH는 화학적 조작을 통해, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예컨대, Ha22-2(2,4)6.1)에 존재할 수 있는 유용한 작용기는 설프히드릴, 아미노, 히드록실, 탄수화물의 아노머 히드록실기, 및 카로복실을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 작용기는 설프히드릴 및 아미노이다. 일 예에서, 설프히드릴 기는 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 분자내 이황화 결합의 환원에 의해 생성될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 설프히드릴기는 항-191P4D12 항체 또는 항원 결합 단편의 라이신 모이어티의 아미노기와 2-이미노티올란(Traut 시약) 또는 기타 설프히드릴 생성 시약의 반응에 의해 생성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-191P4D12 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 재조합 항체이고 하나 이상의 라이신을 보유하도록 조작된다. 특정 다른 실시형태에서, 재조합 항-191P4D12 항체는 추가 설프히

드릴 기, 예를 들어, 추가 시스테인을 보유하도록 조작된다.

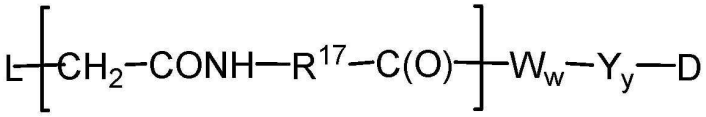
[0830] 일 실시형태에서, 스트레처 유닛은 항체 유닛의 황 원자와 결합을 형성한다. 황 원자는 항체의 설프히드릴기로부터 유래될 수 있다. 본 실시형태의 대표적인 스트레처 유닛은 하기 화학식 IIIa 및 IIIb의 대괄호 안에 도시되며, 여기서 L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 위에서 정의한 바와 같고, R^{17}은 $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-, $-C_1-C_{10}$ 알켄일렌-, $-C_1-C_{10}$ 알킨일렌-, 카보사이클로-, $-O-(C_1-C_8$ 알킬렌)-, $O-(C_1-C_8$ 알켄일렌)-, $-O-(C_1-C_8$ 알킨일렌)-, -아릴렌-, $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-아릴렌-, $-C_2-C_{10}$ 알켄일렌-아릴렌, $-C_2-C_{10}$ 알킨일렌-아릴렌, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌-, -아릴렌-C_2-C_{10} 알켄일렌-, -아릴렌-C_2-C_{10} 알킨일렌-, $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-(카보사이클로)-, $-C_2-C_{10}$ 알켄일렌-(카보사이클로)-, $-C_2-C_{10}$ 알킨일렌-(카보사이클로)-, -(카보사이클로)-C_1-C_{10} 알킬렌-, -(카보사이클로)-C_2-C_{10} 알켄일렌-, -(카보사이클로)-C_2-C_{10} 알킨일렌, -헤테로사이클로-, $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-(헤테로사이클로)-, $-C_2-C_{10}$ 알켄일렌-(헤테로사이클로)-, $-C_2-C_{10}$ 알킨일렌-(헤테로사이클로)-, -(헤테로사이클로)-C_1-C_{10} 알킬렌-, -(헤테로사이클로)-C_2-C_{10} 알켄일렌-, -(헤테로사이클로)-C_1-C_{10} 알킨일렌-, $-(CH_2CH_2O)_r-$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$, 중에서 선택되며, r은 1 내지 10 범위의 정수이고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알킬렌, 알켄일렌, 알키니클렌, 아릴, 카보사이클, 카보사이클로, 헤테로사이클로 및 아릴렌 라디칼은, 단독이든 다른 기의 일원이든, 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알킬렌, 알켄일렌, 알키니클렌, 아릴, 카보사이클, 카보사이클로, 헤테로사이클로 및 아릴렌 라디칼은, 단독이든 다른 기의 일부이든 치환되지 않는다.

[0831] 몇몇 실시형태에서, R^{17}은 $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-, 카보사이클로-, $-O-(C_1-C_8$ 알킬렌)-, -아릴렌-, $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌-, $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-(카보사이클로)-, -(카보사이클로)-C_1-C_{10} 알킬렌-, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로-, $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-(헤테로사이클로)-, -(헤테로사이클로)-C_1-C_{10} 알킬렌-, $-(CH_2CH_2O)_r-$, 및 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$로부터 선택되고; r은 1 내지 10 범위의 정수이고, 여기서 상기 알킬렌기는 비치환되고 나머지 기들은 선택적으로 치환된다.

[0832] 모든 예시적인 실시예로부터, 명시적으로 나타내지 않은 경우에도, 1 내지 20개의 약물 유닛이 항체 유닛에 연결될 수 있는 것으로 이해되어야 한다(p = 1 내지 20).



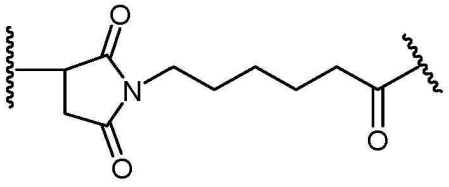
IIIa



IIIb

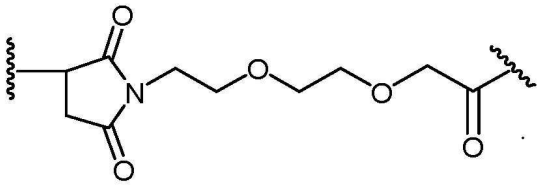
[0833]

[0834] 예시적인 스트레처 유닛은 R^{17}이 $-(CH_2)_5-$인 화학식 IIIa의 것이다:



[0835]

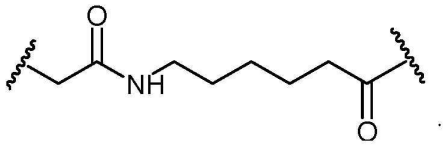
[0836] 또 다른 예시적인 스트레처 단위는 R^{17}이 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$이고; r은 2인 화학식 IIIa의 것이다:



[0837]

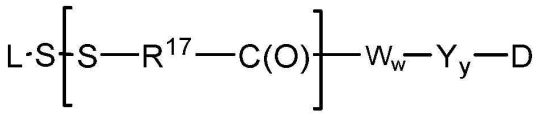
[0838] 예시적인 스트레처 유닛은 R^{17}이 아릴렌- 또는 아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌-인 화학식 IIIa의 것이다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 비치환된 페닐기이다.

[0839] 또 다른 예시적인 스트레처 유닛은 R^{17}이 $-(CH_2)_5-$인 화학식 IIIb의 것이다:



[0840]

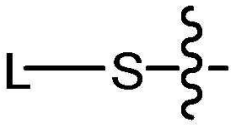
[0841] 특정 실시형태에서, 스트레처 유닛은 항체 유닛의 황 원자와 스트레처 유닛의 황 원자 사이의 이황화 결합을 통해 항체 유닛에 연결된다. 상기 실시형태의 대표적인 스트레처 유닛은 화학식 IV의 대괄호 안에 도시되어 있으며, 여기서 R^{17}, L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 상기 정의된 바와 같다.



IV

[0842]

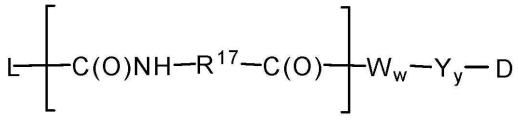
[0843] 본 출원 전반에 걸쳐, 하기 화학식의 S 모이어티는 문맥에 의해 달리 명시되지 않는 한, 항체 유닛의 황 원자를 지칭함에 유의해야 한다.



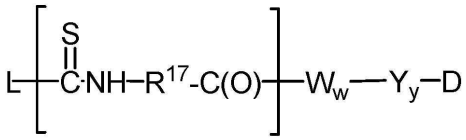
[0844]

[0845] 본 명세서에서 황 결합 ADC의 특정 구조적 설명에서, 항체는 "L"로 표시된다. 이는 "Ab-S"로 표시될 수도 있다. "S"를 포함하는 것은 단순히 황 결합 특징을 나타내며, 특정 황 원자가 다중 링커-약물 모이어티를 갖고 있다는 것을 나타내지 않는다. "Ab-S" 설명을 사용하는 구조의 왼쪽 괄호는 Ab와 S 사이의 황 원자 왼쪽에 위치할 수도 있으며, 이는 본 명세서 전반에 걸쳐 설명된 본 발명의 ADC의 동등한 설명일 것이다.

[0846] 또 다른 실시형태에서, 스트레처는 항체 유닛의 1차 또는 2차 아미노기와 결합을 형성할 수 있는 반응성 부위를 함유한다. 이러한 반응성 부위의 예는 숙신이미드 에스터, 4 나이트로페닐 에스터, 펜타플루오로페닐 에스터, 테트라플루오로페닐 에스터, 무수물, 산 염화물, 설포닐 염화물, 아이소시아네이트 및 아이소티오시아네이트와 같은, 활성화된 에스터를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 상기 실시형태의 대표적인 스트레처 유닛은 화학식 Va 및 Vb의 대괄호 안에 도시되어 있으며, 여기서 $-R^{17}-$, L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 위에서 정의된 바와 같다;



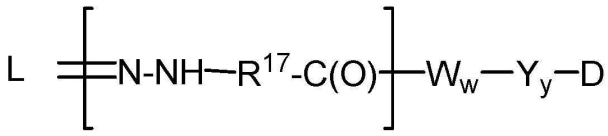
Va



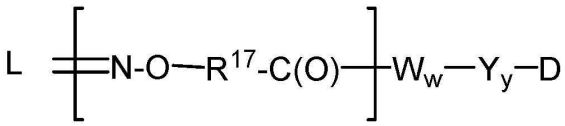
Vb

[0847]

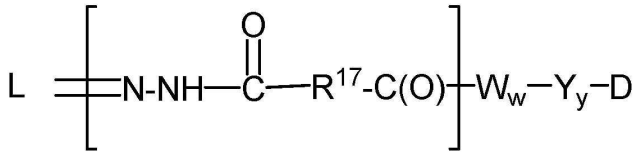
[0848] 몇몇 실시형태에서, 스트레처는 항체 유닛에 존재할 수 있는 변형된 탄수화물(-CHO)기에 반응성인, 반응성 부위를 함유한다. 예를 들어, 탄수화물은 과요오드산나트륨과 같은 시약을 사용하여 마일드하게 산화될 수 있고, 산화된 탄수화물의 생성된 (-CHO) 유닛은 문헌[Kaneko et al., 1991, Bioconjugate Chem. 2:133-41]에 기재되어 있는 바와 같은, 히드라지드, 옥심, 1차 또는 2차 아민, 히드라진, 티오세미카바존, 히드라진 카복실레이트 및 아릴히드라지드와 같은 작용기를 함유하는 스트레처로 응축될 수 있다. 상기 실시형태의 대표적인 스트레처 유닛은 화학식 VIa, VIb 및 VIc의 대괄호 안에 도시되어 있으며, 여기서 $-R^{17}-$, L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 위에 정의된 바와 같다.



VIa



VIb



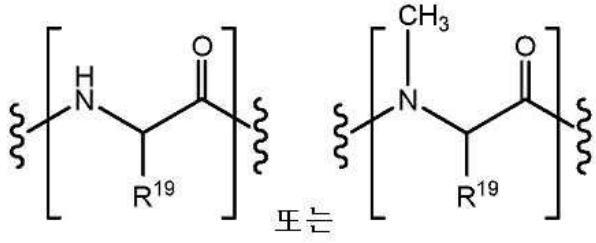
Vic

[0849]

[0850] 5.3.3.2 아미노산 유닛

[0851] 아미노산 유닛(-W-)은 존재하는 경우, 스페이서 유닛이 존재하는 경우 스트레처 유닛을 스페이서 유닛에 연결하고, 스페이서 유닛이 없는 경우 스트레처 유닛을 약물 유닛에 연결하고, 스트레처 유닛과 스페이서 유닛이 없는 경우 항체 유닛을 약물 유닛에 연결한다.

[0852] W_w-는 예를 들어 모노펩타이드, 다이펩타이드, 트라이펩타이드, 테트라펩타이드, 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 헵타펩타이드, 옥타펩타이드, 노나펩타이드, 데카펩타이드, 운데카펩타이드 또는 도데카펩타이드 유닛일 수 있다. 각 -W- 유닛은 독립적으로 아래의 대괄호 안에 표시된 화학식을 가지며, w는 0 내지 12 범위의 정수이다.

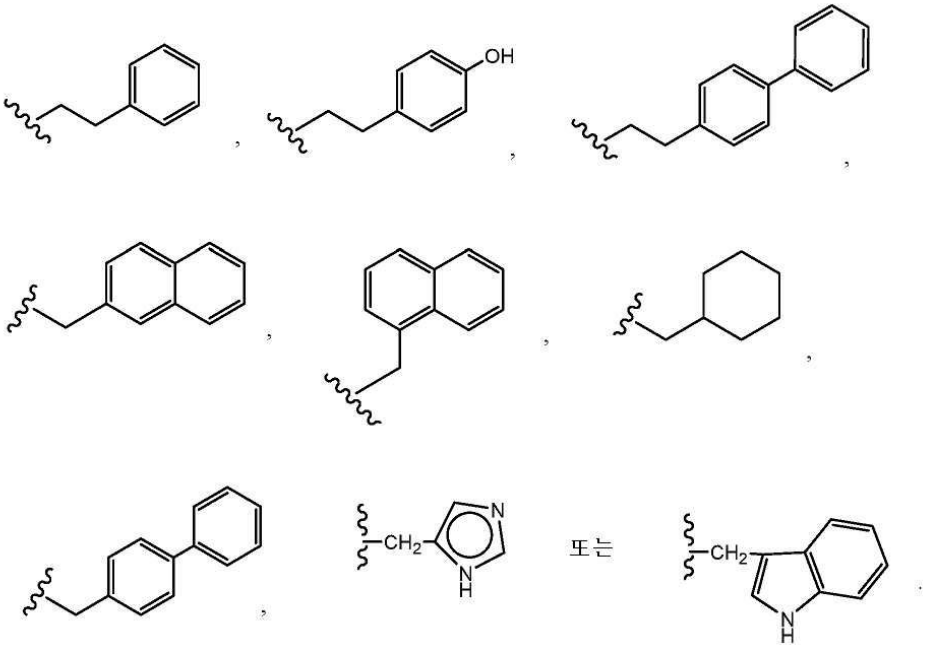


또는

[0853]

[0854] 여기서 R^{19}는 수소, 메틸, 아이소프로필, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, 벤질, p-하이드록시벤질, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$,

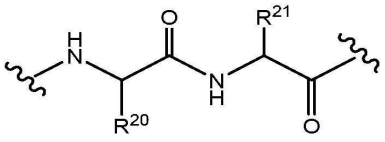
$-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-피리딜메틸-, 3-피리딜메틸-, 4-피리딜메틸-, 페닐, 사이클로헥실이고,



[0855]

[0856] 몇몇 실시형태에서, 아미노산 단위는 암 또는 종양 관련 프로테아제를 포함하는, 하나 이상의 효소에 의해 효소적으로 절단되어, 일 실시형태에서 방출 시 생체내에서 양성자화되어 약물(D)을 제공하는, 약물 단위(-D)를 해방시킬 수 있다.

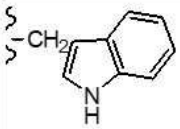
[0857] 특정 실시형태에서, 아미노산 유닛은 천연 아미노산을 포함한다. 다른 실시형태에서, 아미노산 유닛은 비천연 아미노산을 포함한다. 예시적인 W_w 유닛은 하기 화학식 VII 내지 IX로 표시된다:

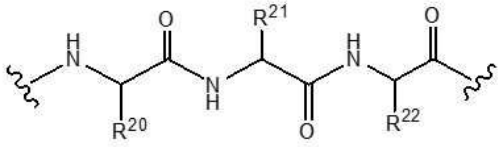


VII

[0858]

[0859] 여기서 R^{20} 및 R^{21}은 다음과 같다:

R^{20}	R^{21}
벤질	$(CH_2)_4NH_2$;
메틸	$(CH_2)_4NH_2$;
아이소프로필	$(CH_2)_4NH_2$;
아이소프로필	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
벤질	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
아이소뷰틸	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
sec-뷰틸	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
벤질	메틸;
벤질	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

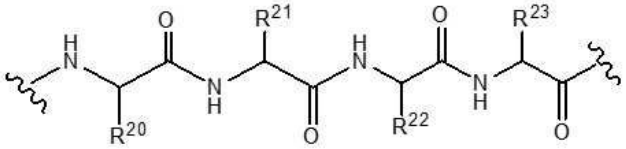


VIII

[0860]

[0861] R^{20}, R^{21} 및 R^{22}은 다음과 같다:

R^{20}	R^{21}	R^{22}
벤질	벤질	$(CH_2)_4NH_2$;
아이소프로필	벤질	$(CH_2)_4NH_2$; 및
H	벤질	$(CH_2)_4NH_2$;



IX

[0862]

[0863] R^{20}, R^{21} 및 R^{22} 및 R^{23}은 다음과 같다:

[0864]

R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
H	벤질	아이소뷰틸	H; 및
메틸	아이소뷰틸	메틸	아이소뷰틸.

[0865] 예시적인 아미노산 유닛은 상술한 화학식 VII의 유닛을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: R^{20}은 벤질이고 R^{21}은 $-(CH_2)_4NH_2$이고; R^{20}은 아이소프로필이고 R^{21}은 $-(CH_2)_4NH_2$이고; 또는 R^{20}은 아이소프로필이고, R^{21}은 $-(CH_2)_3NHCONH_2$이다.

[0866] 또 다른 예시적인 아미노산 유닛은 화학식 VIII의 유닛이고, 여기서 R^{20}은 벤질이고, R^{21}은 벤질이고, R^{22}는 $-(CH_2)_4NH_2$이다.

[0867] 유용한 $-W_w-$ 유닛은 특정 효소, 예를 들어, 종양 관련 프로테아제에 의한 효소적 절단에 대한 선택성이 설계되고 최적화될 수 있다. 일 실시형태에서, $-W_w-$ 유닛은 그의 절단이 카텝신 B, C 및 D, 또는 플라스민 프로테아제에 의해 촉매화되는 유닛이다.

[0868] 일 실시형태에서, $-W_w-$는 다이펩타이드, 트라이펩타이드, 테트라펩타이드 또는 펜타펩타이드이다. R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} 또는 R^{23}이 수소가 아닌 경우, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} 또는 R^{23}이 부착된 탄소 원자는 키랄이다.

[0869] R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} 또는 R^{23}이 부착된 각각의 탄소 원자는 독립적으로 (S) 또는 (R) 배열로 존재한다.

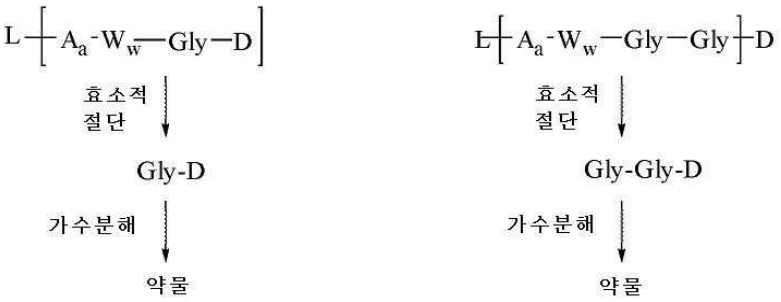
[0870] 하나의 특정 실시형태에서, 아미노산 유닛은 발린-시트룰린(vc 또는 Val-Cit)이다. 또 다른 특정 실시형태에서, 아미노산 유닛은 페닐알라닌-리신(즉, fk)이다. 또 다른 특정 실시형태에서, 아미노산 유닛은 N-메틸발린-시트룰린이다. 또 다른 특정 실시형태에서, 아미노산 유닛은 5-아미노발레르산, 호모 페닐알라닌 라이신, 테트라이소퀴놀린카복실레이트 라이신, 사이클로헥실알라닌 라이신, 아이소네페코트산 라이신, 베타 알라닌 라이신, 글리신 세린 발린 글루타민 및 아이소네페코트산이다.

[0871] 5.3.3.3 스페이서 유닛

[0872] 스페이서 유닛(-Y-)은 존재하는 경우, 아미노산 유닛이 존재할 때 아미노산 유닛을 약물 유닛에 연결한다. 대안적으로, 스페이서 유닛은 아미노산 유닛이 없을 때 스트레처 유닛을 약물 유닛에 연결한다. 스페이서 유닛은 또한 아미노산 유닛과 스트레처 유닛이 모두 없을 때 약물 유닛을 항체 유닛에 연결한다.

[0873] 스페이서 유닛은 두 가지 일반적인 타입이 있다: 비 자가 희생 또는 자가 희생. 비-자가 희생 스페이서 유닛은 스페이서 단위의 일부 또는 전부가 항체 약물 접합체로부터의 아미노산 유닛의 절단, 특히 효소에 의한 절단 후에 약물 유닛에 결합된 채로 남아 있는 것이다. 비-자가 희생 스페이서 유닛의 예는 (글리신-글리신) 스페이서 유닛 및 글리신 스페이서 유닛(둘 모두 하기 도식 1에 도시됨)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 글리신-글리신 스페이서 유닛을 함유하는 접합 또는 또는 글리신 스페이서 유닛이 효소(예를 들어, 종양 세포 관련 프로테아제, 암세포 관련 프로테아제 또는 림프구 관련 프로테아제)를 통해 효소적 절단을 겪는 경우, 글리신- 글리신-약물 유닛 또는 글리신-약물 유닛은 L-Aa-Ww-에서 절단된다. 일 실시형태에서, 표적 세포 내에서 독립적인 가수분해 반응이 일어나고, 글리신-약물 유닛 결합을 절단하고 약물을 유리시킨다.

도식 1



[0874]

[0875] 몇몇 실시형태에서, 비-자가 희생 스페이서 유닛(-Y-)은 -Gly-이다. 몇몇 실시형태에서, 비-자가 희생 스페이서 유닛(-Y-)은 -Gly-Gly-이다.

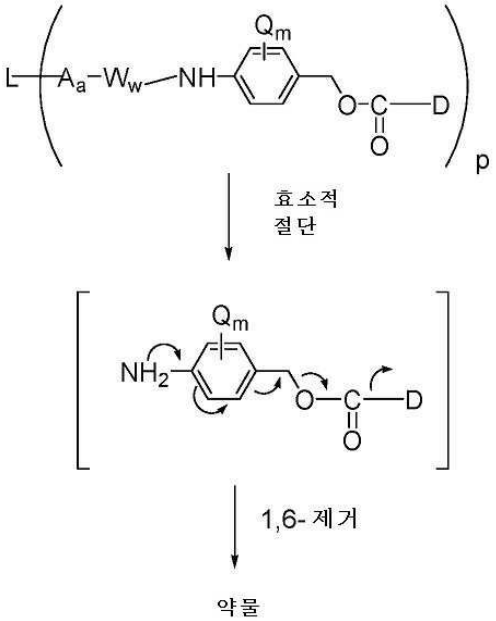
[0876] 일 실시형태에서, 스페이서 유닛은 존재하지 않는다(-Yy - 여기서 y=0).

[0877] 대안적으로, 자가 희생 스페이서 유닛을 함유하는 항체 약물 접합체는 -D를 방출할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "자가 희생 스페이서"는 두 개의 이격된 화학적 모이어티를 안정적인 삼중 분자로 공유 결합될 수 있는 이작용성 화학적 모이어티를 지칭한다. 이는 제1 모이어티에 대한 결합이 절단되면 제2 화학적 모이어티에서 자발적으로 분리된다.

[0878] 일부 실시형태에서, -Yy-는 페닐렌 부분이 Qm으로 치환된, p-아미노벤질 알코올(PAB) 유닛이고(도식 2 및 3 참조), 여기서 Q는 -C_1-C_8 알킬, -C_1-C_8 알켄일, -C_1-C_8 알킨일, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_1-C_8 알켄일), -O-(C_1-C_8 알킨일), -할로겐, -나이트로 또는 -사이아노이고; m은 0 내지 4 범위의 정수이다. 알킬, 알켄일 및 알킨일 기는, 단독으로든 또는 다른 기의 일부로서든, 선택적으로 치환될 수 있다.

[0879] 일부 실시형태에서, -Y-는 PAB 기의 아미노 질소 원자를 통해 -Ww -에 연결되고, 카보네이트, 카바메이트 또는 에터 기를 통해 -D에 직접 연결되는 PAB 기이다. 어떤 특정한 이론이나 메커니즘에 얽매이지 않고, 도식 2는 문헌[Toki et al., 2002, J. Org. Chem. 67:1866-1872]에 기재된 바와 같이, 카바메이트 또는 카보네이트기를 통해 -D에 직접 부착되는 PAB 기의 약물 방출의 가능한 메커니즘을 도시한다.

도식 2



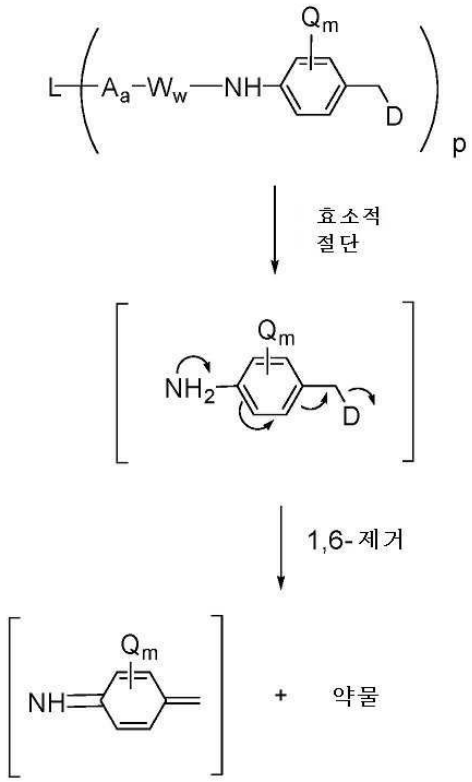
[0880]

[0881] 도식 2에서, Q는 -C_1-C_8 알킬, -C_1-C_8 알켄일, -C_1-C_8 알킨일, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_1-C_8 알켄일), -O-(C_1-C_8 알킨일), -할로겐, -나이트로 또는 -사이아노이고; m은 0 내지 4 범위의 정수이고; p는 1 내지 약 20의 범위이다.

알킬, 알켄일 및 알킨일 기는, 단독으로든 또는 다른 기의 일부로서든, 선택적으로 치환될 수 있다.

[0882] 특정 이론이나 메커니즘에 얽매이지 않고, 도식 3은 에터 또는 아민 결합을 통해 -D에 직접 부착되는 PAB 기의 약물 방출의 가능한 메커니즘을 도시하며, 여기서 D는 약물 유닛의 일부인 산소 또는 질소 기를 포함한다.

도식 3



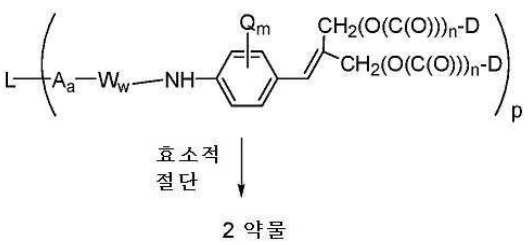
[0883]

[0884] 도식 3에서, Q는 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_1-C_8$ 알켄일, $-C_1-C_8$ 알킨일, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_1-C_8$ 알켄일), $-O-(C_1-C_8$ 알킨일), -할로겐, -나이트로 또는 -사이아노이고; m은 0 내지 4 범위의 정수이고; p는 1 내지 약 20의 범위이다. 알킬, 알켄일 및 알킨일 기는, 단독으로든 또는 다른 기의 일부로서든, 선택적으로 치환될 수 있다.

[0885] 자가 희생 스페이서의 다른 예는 2-아미노이미다졸-5-메탄올 유도체(Hay et al., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) 및 오쏘 또는 파라-아미노벤질아세탈과 같은 PAB 기와 전자적으로 유사한 방향족 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 치환된 및 비치환된 4-아미노부티르산 아마이드(Rodrigues et al., 1995, Chemistry Biology 2:223), 적절하게 치환된 바이사이클로[2.2.1] 및 바이사이클로[2.2.2] 고리 시스템(Storm et al., 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94:5815) 및 2-아미노페닐프로피온산 아마이드(Amsberry et al., 1990, J. Org. Chem. 55:5867)와 같은 아마이드 결합 가수분해 시 고리화를 겪는 스페이서가 사용될 수 있다. 글리신의 α-위치에서 치환된 아민 함유 약물의 제거는 또한 자가-희생 스페이서의 예이다(Kingsbury et al., 1984, J. Med. Chem. 27:1447)

[0886] 일 실시형태에서, 도식 4에 도시된 바와 같이, 스페이서 유닛은 분지형 비스(하이드록시메틸)-스타이렌(BHMS) 유닛이며, 이는 여러 약물을 통합하고 방출하는데 사용될 수 있다.

도식 4

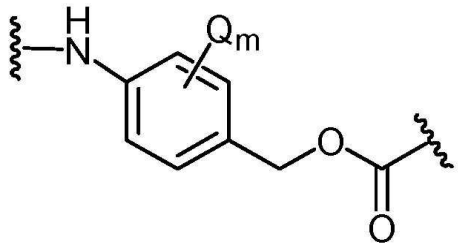


[0887]

[0888] 도식 4에서, Q는 -C_1-C_8 알킬, -C_1-C_8 알켄일, -C_1-C_8 알킨일, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_1-C_8 알켄일), -O-(C_1-C_8 알킨일), -할로겐, -나이트로 또는 -사이아노가며; m은 0 내지 4 범위의 정수이고; n은 0 또는 1이고; p는 1에서 약 20 사이의 범위이다. 알킬, 알켄일 및 알킨일 기는, 단독으로 또는 다른 기의 일부로서, 선택적으로 치환될 수 있다.

[0889] 몇몇 실시형태에서, -D 유닛은 동일하다. 또 다른 실시형태에서, -D 모이어티는 상이하다.

[0890] 일 양상에서, 스페이서 유닛(-Yy-)은 화학식 X 내지 XII로 표시된다:



X

[0891]

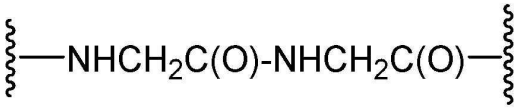
[0892] 여기서 Q는 -C_1-C_8 알킬, -C_1-C_8 알켄일, -C_1-C_8 알킨일, -O-(C_1-C_8 알킬), -O-(C_1-C_8 알켄일), -O-(C_1-C_8 알킨일), -할로겐, -나이트로 또는 -사이아노이고; m은 0 내지 4 범위의 정수이다. 알킬, 알켄일 및 알킨일 기는, 단독으로 또는 다른 기의 일몇몇로서, 선택적으로 치환될 수 있다.



XI

[0893]

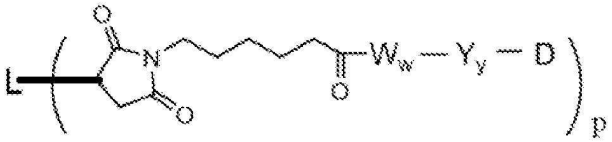
[0894] 및



XII.

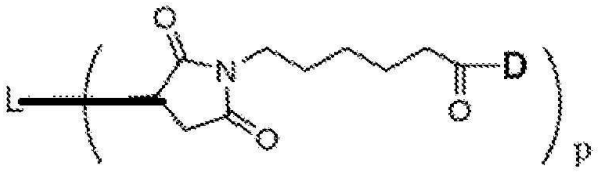
[0895]

[0896] 항체-약물 접합 화합물을 포함하는 화학식 I 및 II의 실시형태는 다음을 포함할 수 있다:



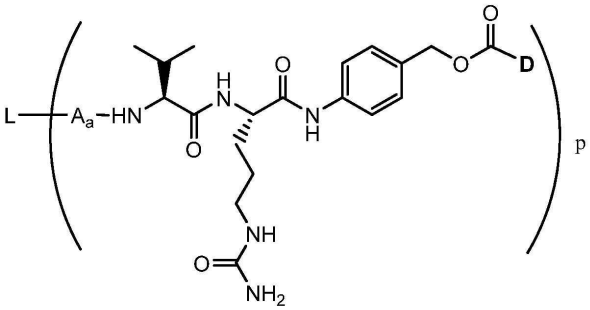
[0897]

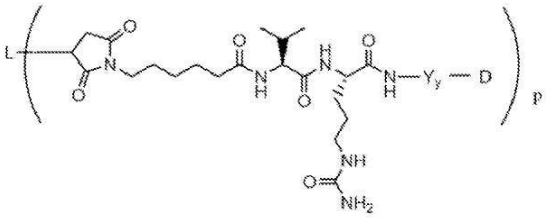
[0898] 여기서 w 및 y는 각각 0, 1, 또는 2이고,



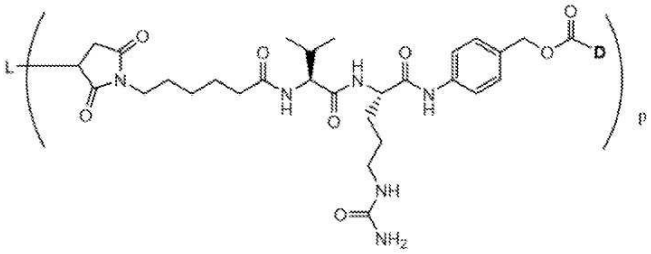
[0899]

[0900] 여기서 w 및 y는 각각 0이고,

[0901] 



및



[0902]

[0903] **5.3.3.4 약물 로딩**

[0904] 약물 로딩은 p로 표시되며 분자 내 항체당 약물 유닛의 평균 수이다. 약물 로딩은 항체당 1 내지 20의 약물 유닛(D)의 범위일 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 ADC는 다양한, 예를 들어, 1 내지 20의 약물 유닛과 접합된 항체 또는 항원 결합 단편의 집합을 포함한다. 접합 반응으로부터 ADC의 제제에서 항체당 약물 유닛의 평균 수는 질량 분광법 및 ELISA 분석과 같은 통상적인 수단에 의해 특성화될 수 있다. p에 대한 ADC의 정량적 분포도 결정될 수 있다. 일부 경우에, p가 다른 약물 로딩을 갖는 ADC로부터의 특정 값인 균질 ADC의 분리, 정제 및 특성화는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0905] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 20의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 18의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 15의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 12의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 10의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 9의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 8의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 7의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 6의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 5의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 4의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 3의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 12의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 10의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 9의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 8의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 7의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 6의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 5의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 4의 범위이다. 특정 실시형태에

서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 12의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 10의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 9의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 8의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 7의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 6의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 5의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 4의 범위이다.

[0906] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 약 8; 약 2 내지 약 6; 약 3 내지 약 5; 약 3 내지 약 4; 약 3.1 내지 약 3.9; 약 3.2 내지 약 3.8; 약 3.2 내지 약 3.7; 약 3.2 내지 약 3.6; 약 3.3 내지 약 3.8; 또는 약 3.3 내지 약 3.7의 범위이다.

[0907] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12 또는 그 이상이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 또는 약 3.9이다.

[0908] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 또는 2 내지 13의 범위이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 또는 3 내지 13의 범위이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 1이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 2이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 3이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 4이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 3.8이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 5이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 6이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 7이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 8이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 9이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 10이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 11이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 12이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 13이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 14이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 15이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 16이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 17이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 18이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 19이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 20이다.

[0909] 특정 실시형태에서, 접합 반응 동안 약물 유닛의 이론상 최대값보다 적은 양이 항체에 접합된다. 항체는 예를 들어, 약물-링커 중간체 또는 링커 시약과 반응하지 않는 라이신 잔기를 함유할 수 있다. 일반적으로 항체는 약물 유닛에 연결될 수 있는 많은 유리 및 반응성 시스테인 티올기를 함유하지 않고; 실제로 항체의 대부분의 시스테인 티올 잔기는 이황화 브릿지로 존재한다. 특정 실시형태에서, 항체는, 부분 또는 전체 환원 조건 하에서, 디티오트레이톨(DTT) 또는 트라이카보닐에틸포스핀(TCEP)과 같은 환원제로 환원되어, 반응성 시스테인 티올기를 생성할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항체는 라이신 또는 시스테인과 같은 반응성 친핵성 기를 나타내기 위해 변성 조건에 도입된다. 몇몇 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛은 항체 유닛 상의 라이신 잔기를 통해 접합된다. 몇몇 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛은 항체 유닛 상의 시스테인 잔기를 통해 접합된다.

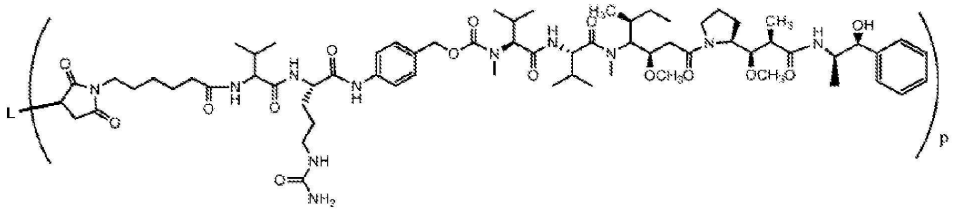
[0910] 몇몇 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄에 있다. 몇몇 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 경쇄에 있다. 몇몇 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 힌지 영역에 있다. 몇몇 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 Fc 영역에 있다. 다른 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 불변 영역(예를 들어, 중쇄의 CH1, CH2 또는 CH3, 또는 경쇄의 CH1)에 있다. 또 다른 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 프레임워크 영역에 있다. 또 다른 실시형태에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VL 프레임워크 영역에 있다.

[0911] ADC의 로딩(약물/항체 비율)은, 예를 들어, 다음과 같은 다양한 방식으로 제어될 수 있다: (i) 항체에 대한 약물-링커 중간체 또는 링커 시약의 몰 과량을 제한, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도를 제한, (iii) 시스테인 티올 변형을 위한 부분적 또는 제한적 환원 조건, (iv) 링커-약물 부착의 수 및/또는 위치의 제어를 위해 시스테인 잔기의 수 및 위치가 변형되도록 재조합 기술에 의한 항체의 아미노산 서열 조작(본 명세서 및 WO2006/034488(본 명세서에 그 전체가 참조에 의해 원용됨)에 개시된 바와 같이 제조된 thioMab 또는 thioFab).

[0912] 하나 이상의 친핵성 기가 약물-링커 중간체 또는 링커 시약에 이어 약물 유닛 시약과 반응하는 경우, 생성된 생성물은 항체 유닛에 부착된 하나 이상의 약물 유닛 분포를 갖는 ADC 화합물의 혼합물임이 이해되어야 한다. 항체 당 약물의 평균 수는 이중 ELISA 항체 검정에 의해 혼합물로부터 계산될 수 있으며, 이는 항체에 특이적이고 약물에 특이적인 것이다. 개별 ADC 분자는 질량 분광법으로 혼합물에서 식별되고, 예를 들어, 소수성 상호작용 크로마토그래피와 같은, HPLC로 분리할 수 있다(예를 들어, 문헌[Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate", Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates", Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004] 참조). 특정 실시형태에서, 단일 로딩 값을 갖는 균질 ADC는 전기영동 또는 크로마토그래피에 의해 접합 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0913] 항체 약물 접합체를 제조, 스크리닝 및 특성화하는 방법은 예를 들어, 미국 특허 제8,637,642호에 기술된 바와 같이, 당업자에게 공지되어 있으며, 이는 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0914] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법을 위한 항체 약물 접합체는 AGS-22M6E이고, 이는 미국 특허 제8,637,642호에 기재된 방법에 따라 제조되고 하기 화학식을 갖는다:



[0915]

[0916] 여기서 L은 Ha22-2(2,4)6.1이고 p는 1 내지 20이다.

[0917] 몇몇 실시형태에서, p는 1 내지 20, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, p는 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 다른 실시형태에서, p는 약 1이다. 다른 실시형태에서, p는 약 2이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4이다. 다른 실시형태에서, p는 약 5이다. 다른 실시형태에서, p는 약 6이다. 다른 실시형태에서, p는 약 7이다. 다른 실시형태에서, p는 약 8이다. 다른 실시형태에서, p는 약 9이다. 다른 실시형태에서, p는 약 10이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.1이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.2이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.3이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.4이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.5이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.6이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.7이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.8이다. 다른 실시형태에서, p는 약 3.9이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.0이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.1이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.2이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.3이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.4이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.5이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.6이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.7이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.8이다. 다른 실시형태에서, p는 약 4.9이다. 다른 실시형태에서, p는 약 5.0이다.

[0918] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용된 ADC는 엔포르투맙 베도틴이다. 엔포르투맙 베도틴은 프로테아제 절단 가능한 링커를 통해 미세소관-교란제(MMAE)에 접합된 완전한 인간 면역글로불린 G1 카파(IgG1K) 항체로 구성된 ADC이다(Challita-Eid PM et al, Cancer Res. 2016;76(10):3003-13). 엔포르투맙 베도틴은 ADC-191P4D12 복합체의 내재화를 유도하는 세포 표면의 191P4D12 단백질에 결합하여 항종양 활성을 유도하고, 그런 다음 링커의 단백질 분해 절단을 통해 MMAE가 방출되는 리소좀 구획으로 이동한다. MMAE의 세포 내 방출은 이후 튜불린 중합을 방해하여 G2/M기 세포 주기 정지 및 아팝토시스성 세포 사멸을 초래한다(Francisco JA et al,

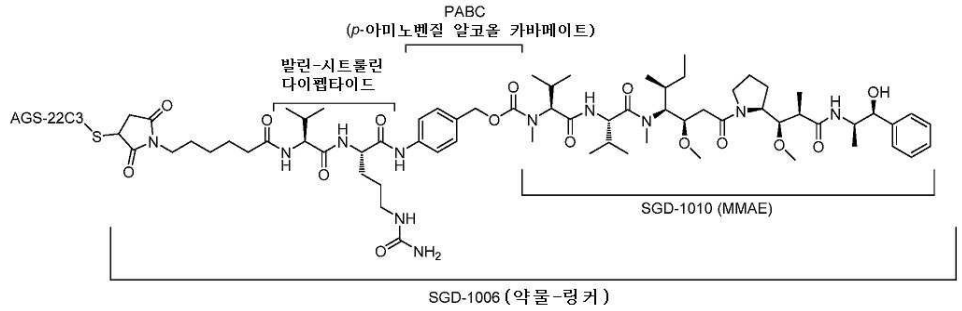
Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65).

[0919] 상기 및 미국 특허 제8,637,642호에 기재된 바와 같이, AGS-22M6E는 뮤린 하이브리도마 세포 라인으로부터 유래된 ADC이다. 엔포르투맙 베도틴은 AGS-22M6E ADC의 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 라인 유래 등가물이며, 인간 치료에 사용되는 대표적인 생성물이다. 엔포르투맙 베도틴은 AGS-22M6E와 동일한 아미노산 서열, 링커 및 세포독성 약물을 갖는다. 엔포르투맙 베도틴과 AGS-22M6E 간의 비교가능성(comparability)은 191P4D12에 대한 결합 친화성, 시험관 내 세포 독성 및 생체 내 항종양 활성과 같은 광범위한 분석 및 생물학적 특성화 연구를 통해 확인되었다.

[0920] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ADC는 EV, PADCEV, AGS-22M6E, AGS-22C3E, ASG-22C3E로도 알려진 엔포르투맙 베도틴이다. 엔포르투맙 베도틴은 항-191P4D12 항체를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 잔기 20 내지 아미노산 잔기 1466을 포함하는 중쇄 및 서열번호 8의 아민노산 잔기 23 내지 아미노산 잔기 236을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0921] 엔포르투맙 베도틴은 프로테아제-절단성 말레이미도카프로일 발린-시트룰린(vc) 링커(SGD-1006)를 통해 소분자 미세소관 붕괴제인 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 접합된 완전 인간 항-넥틴-4 IgG1 카파 단클론성 항체(AGS-22C3)를 포함하는 넥틴-4 지시 항체-약물 접합체(ADC)이다. 접합은 항체의 쇄간 이황화결합을 포함는 시스테인 잔기 상에서 일어나서 대략 3.8:1의 약물-대-항체 비로 생성물을 수득한다. 분자량은 대략 152 kDa이다.

[0922] 엔포르투맙 베도틴은 다음의 구조식을 갖는다:

[0923] 

[0924] MMAE의 대략 4개 분자가 각 항체 분자에 부착된다. 엔포르투맙 베도틴은 항체 및 소분자 성분의 화학적 접합에 의해 생성된다. 항체는 포유류(중국 햄스터 난소) 세포에 의해 생성되고, 소분자 성분은 화학적 합성에 의해 생성된다.

[0925] 엔포르투맙 베도틴 주사는 정맥내 용도를 위한 단일 용량 바이알에서 멸균, 무보존제, 백색 내지 회백색의 동결건조 분말로서 제공된다. 엔포르투맙 베도틴은 바이알당 20mg 및 바이알당 30mg로서 공급되고, 주사용수, USP(각각 2.3㎖ 및 3.3 ㎖)에 의한 재구성을 필요로 하여, 10mg/㎖의 최종 농도로 투명 내지 약간 불투명한, 무색 내지 약간 황색인 용액을 생성한다. 재구성 후에, 각 바이알은 2㎖(20mg) 및 3㎖(30mg)의 회수를 가능하게 한다. 각각의 ㎖의 재구성된 용액은 10mg의 엔포르투맙 베도틴, 히스티딘(1.4mg), 히스티단 염산염 일수화물(2.31mg), 폴리소르베이트 20(0.2mg) 및 트레할로스 이수화물(55mg)을 6.0의 pH로 함유한다.

[0926] **5.4. 약제학적 조성물**

[0927] 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 방법에 사용된 ADC는 "약제학적 조성물"로 제공된다. 이러한 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 항체 약물 접합체, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항체 약물 접합체는 하나 이상의 추가 제제와 조합하여 또는 이와 별도로 제공된다. 또한, 이러한 하나 이상의 추가 제제 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다. 특정 실시형태에서, 항체 약물 접합체 및 추가 제제(들)는 치료학적으로 허용되는 양으로 존재한다. 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 방법 및 용도에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 치료 방법 및 용도를 실행하기 위해 대상에게 생체외 또는 생체내 투여될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 의도된 투여 방법 또는 경로와 양립가능하도록 제형화될 수 있으며; 예시적인 투여 경로가 본 명세서에 제시되어 있다.

[0928] 몇몇 실시형태에서, 암 또는 종양을 조절하는 항체 약물 접합체의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0929] 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, ADC를 포함하는 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같

은 다양한 장애 및 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는, 본 명세서에 개시되거나 당업자에게 공지된 기타 치료 활성제 또는 화합물을 더욱 포함할 수 있다(예컨대, 암). 상기 기재된 바와 같이, 추가의 치료 활성제 또는 화합물은 별도의 약제학적 조성물(들)에 존재할 수 있다.

[0930] 약제학적 조성물은 전형적으로 치료적 유효량의 본 명세서에 제공된 적어도 하나의 항체 약물 접합 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 제제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 추가 제제를 더욱 포함한다.

[0931] 한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 치료적 유효량의 항체 약물 접합체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0932] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 항체 약물 접합체는 하기 섹션 5.3에 기재된 항체 약물 접합체로부터 선택된다.

[0933] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 0.1 내지 100㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1 내지 20㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 5 내지 15㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 8 내지 12㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 9 내지 11㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9.5㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9.6㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9.7㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9.8㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9.9㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10.1㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10.2㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10.3㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10.3㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10.4㎎/㎖의 농도로 항체 약물 접합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10.5㎎/㎖ 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다.

[0934] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 L-히스티딘, TWEEN-20, 및 트레할로스 이수화물 또는 수크로스 중 적어도 하나를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 염산(HCl) 또는 석신산을 더욱 포함한다.

[0935] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 유용한 L-히스티딘의 농도는 5 내지 50mM 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 10 내지 40mM 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 35mM 범위이다.

[0936] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 30mM 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 25mM 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 35mM 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 16mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 17mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 18mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 19mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 20mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 21mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 22mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 23mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 24mM이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 25mM이다.

[0937] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 유용한 TWEEN-20의 농도는 0.001 내지 0.1%(v/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 0.0025 내지 0.075%(v/v) 범위이다. 한 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 0.005 내지 0.05%(v/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 0.0075 내지

0.025%(v/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 0.0075 내지 0.05%(v/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 0.01 내지 0.03%(v/v) 범위이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.01%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.015%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.016%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.017%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.018%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.019%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.02%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.021%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.022%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.023%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.024%(v/v)이다. 한 특정 실시형태에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.025%(v/v)이다.

[0938] 한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 유용한 트레할로스 이수화물의 농도는 1% 내지 20%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 2% 내지 15%(w/v) 범위이다. 한 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 3% 내지 10%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 4% 내지 9%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 4% 내지 8%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 4% 내지 7%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 4% 내지 6%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 4.5% 내지 6%(w/v) 범위이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 4.6%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 4.7%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 4.8%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 4.9%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.0%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.1%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.2%(w/v)이다. 또 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.3%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.4%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.5%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.6%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.7%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.8%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 5.9%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 6.0%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 6.1%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 6.2%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 6.3%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 6.4%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 약 6.5%(w/v)이다.

[0939] 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 50 내지 300mM이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 75 내지 250mM이다. 몇몇 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 100 내지 200mM이다. 다른 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 130 내지 150mM이다. 일부 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 135 내지 150mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 135mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 136mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 137mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 138mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 139mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 140mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 141mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 142mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 143mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 144mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 145mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 146mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 150mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 151mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 151mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 152mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 153mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 154mM이다. 특정 실시형태에서, 트레할로스 이수화물의 몰 농도는 약 155mM이다.

[0940] 한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에 유용한 수크로스의 농도는 1% 내지 20%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 2% 내지 15%(w/v) 범위이다. 한 실시형태에서, 수크로스의 농도는 3% 내지 10%(w/v) 범위이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 4% 내지 9%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 4% 내지 8%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 4% 내지 7%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 4% 내지 6%(w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태

에서, 수크로스의 농도는 4.5% 내지 6%(w/v) 범위이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 4.6%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 4.7%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 4.8%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 4.9%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.0%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.1%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.2%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.3%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.4%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.5%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.6%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.7%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.8%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 5.9%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 6.0%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 6.1%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 6.2%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 6.3%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 6.4%(w/v)이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 농도는 약 6.5%(w/v)이다.

[0941] 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 50 내지 300mM이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 75 내지 250mM이다. 몇몇 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 100 내지 200mM이다. 다른 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 130 내지 150mM이다. 몇몇 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 135 내지 150mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 135mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 136mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 137mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 138mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 139mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 140mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 141mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 142mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 143mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 144mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 145mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 146mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 150mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 151mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 151mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 152mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 153mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 154mM이다. 특정 실시형태에서, 수크로스의 몰 농도는 약 155mM이다.

[0942] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 HCl을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 석신산을 포함한다.

[0943] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 5.7의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 5.8의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 5.9의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 6.0의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 6.1의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 6.2의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0944] 몇몇 실시형태에서, pH는 실온에서 취해진다. 다른 실시형태에서, pH는 15℃ 내지 27℃에서 취해진다. 또 다른 실시형태에서, pH는 4℃에서 취해진다. 또 다른 실시형태에서, pH는 25℃에서 취해진다.

[0945] 몇몇 실시형태에서, pH는 HCl에 의해 조정된다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0946] 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 5.5 내지 6.5

범위의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0947] 몇몇 실시형태에서, pH는 석신산에 의해 조정된다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0948] 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 몇몇 보다 구체적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0949] 몇몇 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 또는 약 5%(w/v) 자당 중 적어도 하나를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 HCl 또는 석신산을 더욱 포함한다. 몇몇 실시형태에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 몇몇 실시형태에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0950] 몇몇 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 HCl을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 몇몇 실시형태에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0951] 몇몇 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5%(w/v) 수크로스 및 HCl을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 몇몇 실시형태에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

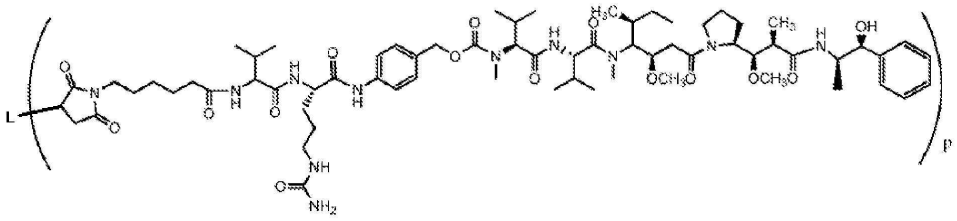
[0952] 다른 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 석신산을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 몇몇 실시형태에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0953] 몇몇 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5%(w/v) 수크로스 및 석신산을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 몇몇

실시형태에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0954] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 것은

[0955] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:



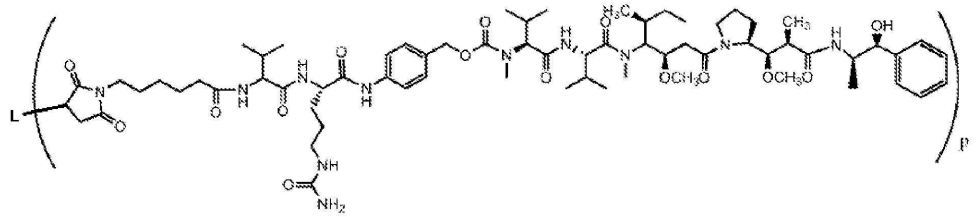
[0956]

[0957] 여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10이고;

[0958] (b) 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물, 및 HCl을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하고, 여기서 항체 약물 접합체는 약 10mg/㎖의 농도이고, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0959] 또 다른 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 약제학적 조성물은

[0960] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:



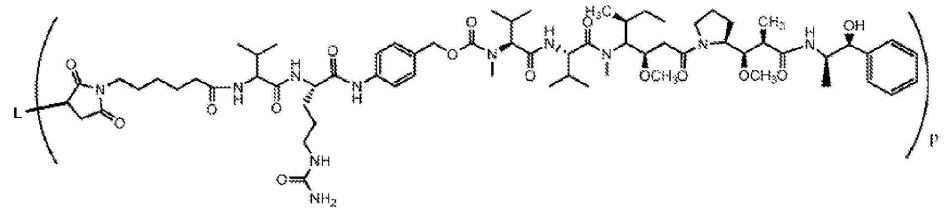
[0961]

[0962] 여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10이고;

[0963] (b) 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물, 및 석신산을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하고, 여기서 항체 약물 접합체는 약 10mg/㎖의 농도이고, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0964] 또 다른 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은

[0965] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:



[0966]

[0967] (여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10임); 및

[0968] (b) 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.0%(w/v) 수크로스, 및 HCl을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며,

[0969] 여기서 항체 약물 접합체는 약 10mg/㎖의 농도이고, 여기서 pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0970] 특정 수치(및 그 수치 범위)가 제공되지만, 특정 실시형태에서, 예를 들어, 상기 수치(또는 수치 범위)의 2%, 5%, 10%, 15% 또는 20% 내의 수치 값도 고려됨이 이해되어야 한다.

[0971] 비히클의 1차 용매는 사실상 수성 또는 비수성일 수 있다. 또한, 비히클은 약제학적 조성물의 pH, 삼투압 농도, 점도, 무균성 또는 안정성을 변경하거나 유지하기 위한 다른 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 비히클은 수성 완충액이다. 다른 실시형태에서, 비히클은 예를 들어 염화나트륨 및/또는 시트르산나트륨을 포함한다.

[0972] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같이 항체 약물 접합 및/또는 추가 제제의 방출 속도를 변형 또는 유지하기 위한 또 다른 약제학적으로 허용 가능한 제제를 함유할 수 있다. 이러한 제제는 서방성 제제의 제조에 숙련된 기술자에게 알려진 물질을 포함한다. 약제학적 및 생리학적으로 허용되는 제제에 관한 추가 참조는 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed.(1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712, The Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ); 및 Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technonic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.)를 참조한다. 투여에 적합한 추가의 약제학적 조성물은 당업계에 공지되어 있으며, 여기에 제공된 방법 및 조성물에 적용 가능하다.

[0973] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 약제학적 조성물은 액체 형태이다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 약제학적 조성물은 동결건조된다.

[0974] 약제학적 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 양립가능하도록 제형화될 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은 비경구(예를 들어, 피하(s.c.), 정맥내, 근육내 또는 복강내), 피내, 경구(예를 들어, 섭취), 흡입, 강내, 두개내 및 경피(국소)를 포함하는, 경로에 의한 투여에 적합한 부형제를 포함한다. 다른 예시적인 투여 경로가 본 명세서에 제시되어 있다.

[0975] 약제학적 조성물은 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 본 명세서에 개시되거나 당업자에게 공지된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 예를 들어 1,3-부탄 디올의 용액과 같은 무독성 비경구 허용 희석제 또는 용매의 멸균 주사 가능 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 희석제, 용매 및 분산 매질은 물, 링거 용액, 등장성 염화나트륨 용액, Cremophor EL™(BASF, 뉴저지주 파시패니 소재) 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 또한, 멸균, 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매체로 사용된다. 이 목적을 위해 합성 모노 또는 다이글리세리드를 포함하는, 임의의 배합 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 주사제의 제조에 사용된다. 특정 주사 가능 제형의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제를 포함함으로써 달성될 수 있다(예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴).

[0976] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해, 주사, 주입 또는 이식에 의해 비경구적으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용된 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활막내, 및 피하 투여를 포함한다.

[0977] 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀션, 마이셀, 리포솜, 미소구체, 나노시스템 및 고체 형태를 포함하여 주입 전 액체의 용액 또는 현탁액에 적합한 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 약학 분야의 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 상기 참조] 참조).

[0978] 일 실시형태에서, 비경구 투여용 약제학적 조성물은 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 방부제, 안정제, 용해도 향상제, 등장제, 완충제, 항산화제, 국소마취제, 현탁 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제(sequestering agent) 또는 킬레이트제, 냉동 보호제(cryoprotectant), 동결건조 보호제(lyoprotectant), 증점제, pH 조절제, 및 불활성 가스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0979] 일 실시형태에서, 적합한 수성 비히클은 물, 식염수, 생리 식염수 또는 인산완충식염수(PBS), 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장성 덱스트로스 주사, 멸균수 주사, 덱스트로스 및 젖산 링거 주사를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 비-수성 비히클은 식물 기원 고정유, 피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 경화식물유, 경화대두유, 코코넛 오일의 중간 사슬 트라이글리세리드, 및 야자씨 오일을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 수혼화성 비히클을 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-다이메틸아세트아마이드, 및 다이메틸 설폭사이드를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0980] 일 실시형태에서, 적합한 항미생물제 또는 보존제는 페놀, 크레졸, 수은, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 티메로살, 염화벤잘코늄(예를 들어, 염화벤제토늄), 메틸- 및 프로필-파라벤, 소르브산을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 등장제는 염화나트륨, 글리세린 및 덱스트로스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 완충제는 포스페이트 및 시트레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 항산화제는 중아황산염 및 메타중아황산나트륨을 포함하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 국소 마취제는 염산프로카인이 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 현탁 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 유화제는 본 명세서에 기재된 것을 포함하고, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80 및 트라이에탄올아민 올레에이트를 포함한다. 적합한 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 pH 조절제는 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 젖산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 착화제는 α-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 설포뷰틸에터-β-사이클로덱스트린, 및 설포뷰틸에터 7-β-사이클로덱스트린(CAPTISOL®, CyDex, 캔자스주 레넥사 소재)을 포함하는 사이클로덱스트린을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0981] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 단일 또는 다중 투여용으로 제형화될 수 있다. 단일 투여 제형은 앰플, 바이알 또는 주사기에 패키징된다. 다중 투여 비경구 제형은 정균 또는 정진균 농도의 항균제를 함유할 수 있다. 모든 비경구 제형은 당업계에 공지되고 실시되는 바와 같이 멸균되어야 한다.

[0982] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 용액으로 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성되는 동결건조 분말 및 피하 정제를 포함하는 멸균 건조 가용성 제품으로서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 현탁액으로서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성되는 멸균 건조 불용성 제품으로서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 에멀션으로 제공된다.

[0983] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 지연형, 지속형, 펄스형, 제어형, 표적형 및 프로그래밍된 방출 형태를 포함하는, 즉시 방출 또는 변형 방출 투여 형태로 제형화될 수 있다.

[0984] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제가 본 명세서에서 예시된다.

[0985] 약제학적 조성물은 또한 임플란트, 리포솜, 하이드로겔, 전구약물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 같은, 급격한 분해 또는 신체로부터의 제거로부터 조성물을 보호하기 위한 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 스테아레이트와 같은 시간 지연 물질은 단독으로 또는 왁스와 조합하여 사용될 수 있다. 주사 가능 약제학적 조성물의 연장된 흡수는 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제를 포함함으로써 달성될 수 있다. 미생물의 작용은 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등과 같은 다양한 항균 및 항진균제에 의해 방지될 수 있다.

[0986] 본 명세서에 제공되는 약제학적 조성물은 -80℃, 4℃, 25℃ 또는 37℃에서 저장될 수 있다.

[0987] 동결건조된 조성물은 본 명세서에 제공된 액체 약제학적 조성물을 냉동 건조함으로써 제조될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 동결건조된 약제학적 조성물이다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 제형은 용액, 에멀션 및 기타 혼합물로서 투여를 위해 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이다. 이들은 또한 고체 또는 겔로 재구성 및 제형화될 수 있다.

[0988] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 동결건조 제형의 제조는 동결건조를 위해 제형화된 벌크 용액의 배칭(batching), 무균 여과, 바이알 충전, 냉동-건조기 챔버에서 바이알을 냉동시킨 후 동결 건조, 스토퍼링 및 캡핑을 포함한다.

[0989] 동결건조기는 동결건조된 제형을 제조하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 VirTis Genesis Model EL 파일럿 유닛이 사용될 수 있다. 이 유닛은 3개의 작업 선반(약 0.4제곱미터의 총 사용 가능한 선반 면적)을 갖는 챔버, 외부 응축기 및 기계식 진공 펌핑 시스템을 혼입한다. 캐스캐이드 기계식 냉각은 선반을 -70℃ 이하로, 외부 콘덴서를 -90℃ 이하로 냉각시킬 수 있다. 선반 온도와 챔버 압력은 각각 +/- 0.5℃ 및 +/- 2 미크론(milliTorr)으로 자동 제어되었다. 상기 유닛에는 정전용량 압력계 진공 게이지, Pirani 진공 게이지, 압력 변환기(0에서 1기

압까지 측정) 및 상대 습도 센서가 장착되어 있다.

[0990] 동결건조된 분말은 본 명세서에 제공된 항체 약물 접합 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체를 적합한 용매에 용해시켜 제조될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 동결건조된 분말은 멸균된 것이다. 당업자에게 공지된 표준 조건하에서 동결건조에 이은 용액의 후속 멸균 여과는 원하는 제형을 제공한다. 일 실시형태에서, 생성된 용액은 동결건조를 위해 바이알에 분배될 것이다. 각 바이알은 단일 투여량 또는 다중 투여량의 항체 약물 접합체를 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 약 4℃ 내지 실온과 같은 적절한 조건하에서 보관될 수 있다.

[0991] 주사용수로 이 동결건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에 사용하기 위한 제형을 제공한다. 재구성을 위해, 동결건조된 분말은 멸균수 또는 기타 적절한 부형제에 첨가된다. 이러한 양은 경험적으로 결정되고 특정 필요에 따라 조정될 수 있다.

[0992] 예시적인 재구성 절차는 다음과 같이 예시된다: (1) 5㎖ 또는 3㎖ 주사기를 18 또는 20 게이지 바늘로 맞추고 주사기를 주사용수(WFI) 등급의 물로 채운다; (2) 주사기 눈금을 사용하여 적절한 양의 WFI를 측정하여 주사기에 기포가 없는지 확인한다; (3) 고무 스토퍼를 통해 바늘이 삽입된다; (4) 주사기의 전체 내용물을 바이알 벽 아래로 용기에 분배하고 주사기와 바늘을 제거하고 샤프 용기에 넣는다; (4) 완전히 재구성될 때까지(예를 들어, 약 20 내지 40초) 전체 바이알 내용물을 조심스럽게 가용화하기 위해 계속해서 바이알을 휘젓고 거품을 일으킬 수 있는 단백질 용액의 과도한 교반을 최소화한다.

[0993] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 기밀 밀봉(hermetically sealed) 용기에서 건조 멸균 동결건조 분말 또는 무수 농축물로서 공급되고, 예를 들어, 대상체에 대한 투여를 위해 물 또는 식염수를 이용하여 적절한 농도로 재구성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 항체 약물 접합체는 적어도 0.1mg, 적어도 0.5mg, 적어도 1mg, 적어도 2mg, 적어도 3mg, 적어도 5mg, 적어도 10mg, 적어도 15mg, 적어도 25mg, 적어도 30mg, 적어도 35mg, 적어도 45mg, 적어도 50mg, 적어도 60mg, 적어도 75mg, 적어도 80mg, 적어도 85mg, 적어도 90mg, 적어도 95mg 또는 적어도 100mg의 단위 투약량으로 기밀 밀봉 용기에서 건조 멸균 동결건조 분말로서 공급된다. 동결건조된 항체 약물 접합체는 이의 본래의 용기에서 2 내지 8℃에서 보관될 수 있고, 항체 약물 접합체는 재구성된 후에 12시간 이내에, 예컨대, 6시간 이내에, 5시간 이내에, 3시간 이내에 또는 1시간 이내에 투여될 수 있다. 대안의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약제학적 조성물은 항체 약물 접합체의 양 및 농도를 나타내는 기밀 밀봉 용기에서 액체 형태로 공급된다. 특정 실시형태에서, 항체 약물 접합체의 액체 형태는 기밀 밀봉된 용기에서 적어도 0.1mg/㎖, 적어도 0.5mg/㎖, 적어도 1mg/㎖, 적어도 5mg/㎖, 적어도 10mg/㎖, 적어도 15 mg/㎖, 적어도 25mg/㎖, 적어도 30mg/㎖, 적어도 40mg/㎖, 적어도 50mg/㎖, 적어도 60 mg/㎖, 적어도 70mg/㎖, 적어도 80mg/㎖, 적어도 90mg/㎖, 또는 적어도 100mg/㎖로 공급된다.

[0994] **5.5 병용요법을 위한 방법**

[0995] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물을 화학요법 또는 방사선 또는 둘 모두와 조합하여 사용하여 종양 세포의 성장을 억제하는 방법은 화학요법 또는 방사선 요법을 개시하기 전, 개시하는 동안 또는 개시한 후, 뿐만 아니라 이들의 임의의 조합(즉, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 개시하기 전과 도중, 전과 후에, 도중과 후에, 또는 전, 도중 및 후에)에서 본 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 치료 프로토콜과 특정 환자의 필요에 따라, 방법은 가장 효과적인 치료를 제공하고 궁극적으로 환자의 생명을 연장할 방식으로 수행된다.

[0996] 화학요법제의 투여는 비경구 및 장 경로에 의한 전신을 포함하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학요법제는 별도로 투여된다. 화학요법제 또는 화학요법의 특정 예는 시스플라틴, 다카바진(DTIC), 닥티노마이신, 메클로레타민(질소 머스타드), 스트렙토조신, 사이클로포스파미드, 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 독소루비신(아드리아마이신), 다우노루비신, 프로카바진, 미토마이신, 시타라빈, 에토포사이드, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 파클리탁셀(탁솔), 도세탁셀(탁소테레), 알데스류킨, 아스파라기나제, 부설판, 카보플라틴, 클라드리빈, 다카바진, 플록수리딘, 플루다라빈, 하이드록시우레아, 이포스파미드, 인터페론 알파, 류프롤리드, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토퓨린, 플리카마이신, 미토탄, 페가스파가제, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 스트렙토조신, 타목시펜, 테니포시드, 테스토락톤, 티오구아닌, 티오테파, 우라실 머스타드, 비노렐빈, 젬시타빈, 클로람부실, 탁솔 및 이들의 조합을 포함한다.

[0997] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물과 조합하여 사용되는 방사선원은 치료 중인 환자의 외부 또는 내부에 있을 수 있다. 방사선원이 환자 외부에 있는 경우 상기 요법은 외부 빔 방사선 요법(EBRT)이라고 한다. 방사선원이 환자 내부에 있는 경우, 상기 치료는 근접 치료(BT)라고 한다.

[0998] 상기 기재된 치료 요법은 예를 들어 추가 화학 요법, 암 백신, 신호 전달 저해제, 비정상적인 세포 성장 또는

암 치료에 유용한 제제, 항체(예를 들어 WO/2005/092380(화이자)에 기술된 항-CTLA-4 항체) 또는 IGF-1R 및 사이토카인에 결합하여 종양 성장을 억제하는 다른 리간드와 같은 추가 암 치료제 및/또는 요법과 더욱 조합될 수 있다.

[0999] 포유류가 추가 화학요법을 받는 경우, 상기 기재된 화학요법제가 사용될 수 있다. 또한, 성장 인자 저해제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬 요법, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 혈관신생 저해제 및 항안드로겐이 사용될 수 있다. 예를 들어, 예를 들어, Nolvadex(타목시펜)와 같은 항에스트로겐과 같은, 항호르몬제, 또는, 카소덱스(4'-사이아노-3-(4-플루오로페닐설포닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-'-(트라이플루오로메틸)프로피오아닐리드)와 같은 항안드로겐이 사용될 수 있다.

[1000] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제약은 예를 들어 암을 치료하기 위한, 제2 치료제와 조합되어 사용된다.

[1001] **5.6면역관문 저해제에 대한 용량**

[1002] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 다양한 방법에 대한 관문 저해제의 양은 표준 임상 기법에 의해 결정된다.

[1003] 체크포인트 저해제의 투여량은 약 0.1㎍/㎖ 내지 약 450㎍/㎖의 혈청 역가를 초래하고, 몇몇 실시형태에서 적어도 0.1㎍/㎖, 적어도 0.2㎍/㎖, 적어도 0.4㎍/㎖, 적어도 0.5㎍/㎖, 적어도 0.6㎍/㎖, 적어도 0.8㎍/㎖, 적어도 1㎍/㎖, 적어도 1.5㎍/㎖, 예를 들어, 적어도 2㎍/㎖, 적어도 5㎍/㎖, 적어도 10㎍/㎖, 적어도 15㎍/㎖, 적어도 20㎍/㎖, 적어도 25㎍/㎖, 적어도 30㎍/㎖, 적어도 35㎍/㎖, 적어도 40㎍/㎖, 적어도 50㎍/㎖, 적어도 75㎍/㎖, 적어도 100㎍/㎖, 적어도 125㎍/㎖, 적어도 150㎍/㎖, 적어도 200㎍/㎖, 적어도 250㎍/㎖, 적어도 300㎍/㎖, 적어도 350㎍/㎖, 적어도 400㎍/㎖, 또는 적어도 450㎍/㎖는, 암의 예방 및/또는 치료를 위해 인간에게 투여될 수 있다. 사용될 체크포인트 저해제의 정확한 투여량은 또한 투여 경로 및 대상의 암의 심각도에 따라 달라질 것이며, 실무자의 판단과 환자 각각의 상황에 따라 결정되어야 함이 이해되어야 한다.

[1004] 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 체크포인트 저해제(예를 들어, PD-1 저해제 또는 PD-L1 저해제)의 투여량은 전형적으로 대상의 체중의 0.1㎎/㎏ 내지 100㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1㎎/㎏ 내지 약 75㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 1㎎/㎏ 내지 20㎎/㎏, 예를 들어, 대상의 체중의 1㎎/㎏ 내지 5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 2㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 2.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 3㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 3.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 4㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 4.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 5.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 6㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 6.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 7㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 7.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 8㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 8.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 9.0㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 10.0㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 15.0㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 20.0㎎/㎏이다.

[1005] **5.7**방법에 대한 ADC의 투여량

[1006] 몇몇 실시형태에서, 암의 예방 및/또는 치료에 효과적일 예방제 또는 치료제(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 항체 약물 접합), 또는 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.

[1007] 따라서, 약 0.1㎍/㎖ 내지 약 450㎍/㎖, 몇몇 실시형태에서 적어도 0.1㎍/㎖, 적어도 0.2㎍/㎖, 적어도 0.4㎍/㎖, 적어도 0.5㎍/㎖, 적어도 0.6㎍/㎖, 적어도 0.8㎍/㎖, 적어도 1㎍/㎖, 적어도 1.5㎍/㎖, 예컨대, 적어도 2㎍/㎖, 적어도 5㎍/㎖, 적어도 10㎍/㎖, 적어도 15㎍/㎖, 적어도 20㎍/㎖, 적어도 25㎍/㎖, 적어도 30㎍/㎖, 적

어도 35㎍/㎖, 적어도 40㎍/㎖, 적어도 50㎍/㎖, 적어도 75㎍/㎖, 적어도 100㎍/㎖, 적어도 125㎍/㎖, 적어도 150㎍/㎖, 적어도 200㎍/㎖, 적어도 250㎍/㎖, 적어도 300㎍/㎖, 적어도 350㎍/㎖, 적어도 400㎍/㎖, 또는 적어도 450㎍/㎖의 혈청 역가를 결과하는 약제학적 조성물의 항체 약물 접합체의 투여량은 암의 예방 및/또는 치료를 위해 인간에게 투여될 수 있다. 제형에 사용되는 정확한 용량은 또한 투여 경로 및 대상의 암의 심각도에 따라 달라질 것이며, 실무자의 판단과 환자 각각의 상황에 따라 결정되어야 함이 이해되어야 한다.

[1008] 유효 용량은 시험관 내 또는 동물 모델 테스트 시스템에서 유래된 투여량-반응 곡선에서 외삽될 수 있다.

[1009] 본 명세서에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약제학적 조성물의 경우, 환자에게 투여되는 항체 약물 접합체의 투여량은 전형적으로 대상의 체중의 0.1㎎/㎏ 내지 100㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1㎎/㎏ 내지 약 75㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 1㎎/㎏ 내지 20㎎/㎏, 예를 들어, 대상의 체중의 1㎎/㎏ 내지 5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 0.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 0.75㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1.25㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 2㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 2.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 3㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 3.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 4㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 4.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 5.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 6㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 6.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 7㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 7.5㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 8㎎/㎏이다. 몇몇 실시형태에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 8.5㎎/㎏이다.

[1010] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제제화된 항체 약물 접합체는 기준선에서 환자의 실제 체중을 기준으로 투여되고 투여량은 환자의 체중이 이전 주기의 기준선에서 10% 이상만큼 변하거나 투여량 조정 기준이 충족되지 않는 한 변경되지 않을 것이다. 몇몇 실시형태에서, 체중이 100㎏을 초과하는 환자를 제외하고 실제 체중이 사용될 것이며, 이러한 경우에 투여량은 100㎏의 체중을 기준으로 계산될 것이다. 몇몇 실시형태에서, 최대 투여량은 1.00㎎/㎏ 투여량 수준을 받는 환자에 대해 100㎎이고 1.25㎎/㎏ 투여량 수준을 받는 환자에 대해 125㎎이다.

[1011] 일 실시형태에서, 본 약제학적 조성물에서 제형화된 항체 약물 접합체의 대략 100㎎/㎏ 이하, 대략 75㎎/㎏ 이하, 대략 50㎎/㎏ 이하, 대략 25㎎/㎏ 이하, 대략 10㎎/㎏ 이하, 대략 5㎎/㎏ 이하, 대략 1.5㎎/㎏ 이하, 대략 1.25㎎/㎏ 이하, 대략 1㎎/㎏ 이하, 대략 0.75㎎/㎏ 이하, 대략 0.5㎎/㎏ 이하, 또는 대략 0.1㎎/㎏ 이하가 암을 치료하기 위해 5회, 4회, 3회, 2회 또는 1회 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약제학적 조성물은 약 1-12회 투여되고, 여기서 투여량은 의사에 의해 결정된 바와 같이 필요에 따라, 예를 들어, 매주, 격주로, 매월, 격월로, 3개월마다 등으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 더 낮은 투여량(예를 들어, 0.1-15㎎/㎏)은 더 자주(예를 들어, 3-6회) 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 더 높은 투여량(예를 들어, 25-100㎎/㎏)은 덜 자주(예를 들어, 1-3회) 투여될 수 있다.

[1012] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예를 들어, 1년) 동안 2주 주기마다(예를 들어, 약 14일), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26회 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1㎎/㎏, 약 0.5㎎/㎏, 약 0.75㎎/㎏, 약 1㎎/㎏, 약 1.25㎎/㎏, 약 1.5㎎/㎏, 약 2㎎/㎏, 약 2.5㎎/㎏, 약 3㎎/㎏, 약 4㎎/㎏, 약 5㎎/㎏, 약 10㎎/㎏, 약 15㎎/㎏, 약 20㎎/㎏, 약 25㎎/㎏, 약 30㎎/㎏, 약 35㎎/㎏, 약 40㎎/㎏, 약 45㎎/㎏, 약 50㎎/㎏, 약 55㎎/㎏, 약 60㎎/㎏, 약 65㎎/㎏, 약 70㎎/㎏, 약 75㎎/㎏, 약 80㎎/㎏, 약 85㎎/㎏, 약 90㎎/㎏, 약 95㎎/㎏, 약 100㎎/㎏, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량의 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1013] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예를 들어, 1년) 동안 3주 주기마다(예를 들어, 약 21일), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26회 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 2mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 10mg/kg, 약 15mg/kg, 약 20mg/kg, 약 25mg/kg, 약 30mg/kg, 약 35mg/kg, 약 40mg/kg, 약 45mg/kg, 약 50mg/kg, 약 55mg/kg, 약 60mg/kg, 약 65mg/kg, 약 70mg/kg, 약 75mg/kg, 약 80mg/kg, 약 85mg/kg, 약 90mg/kg, 약 95mg/kg, 약 100mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량의 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1014] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예를 들어, 1년) 동안 4주 주기마다(예를 들어, 약 28일), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26회 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 2mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 10mg/kg, 약 15mg/kg, 약 20mg/kg, 약 25mg/kg, 약 30mg/kg, 약 35mg/kg, 약 40mg/kg, 약 45mg/kg, 약 50mg/kg, 약 55mg/kg, 약 60mg/kg, 약 65mg/kg, 약 70mg/kg, 약 75mg/kg, 약 80mg/kg, 약 85mg/kg, 약 90mg/kg, 약 95mg/kg, 약 100mg/kg 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량의 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1015] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예를 들어, 1년) 동안 약 1개월마다(예를 들어, 약 30일), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12회 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 2mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 10mg/kg, 약 15mg/kg, 약 20mg/kg, 약 25mg/kg, 약 30mg/kg, 약 35mg/kg, 약 40mg/kg, 약 45mg/kg, 약 50mg/kg, 약 55mg/kg, 약 60mg/kg, 약 65mg/kg, 약 70mg/kg, 약 75mg/kg, 약 80mg/kg, 약 85mg/kg, 약 90mg/kg, 약 95mg/kg, 약 100mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량의 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1016] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예를 들어, 1년) 동안 2개월마다(예를 들어, 약 60일), 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 2mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 10mg/kg, 약 15mg/kg, 약 20mg/kg, 약 25mg/kg, 약 30mg/kg, 약 35mg/kg, 약 40mg/kg, 약 45mg/kg, 약 50mg/kg, 약 55mg/kg, 약 60mg/kg, 약 65mg/kg, 약 70mg/kg, 약 75mg/kg, 약 80mg/kg, 약 85mg/kg, 약 90mg/kg, 약 95mg/kg, 약 100mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량의 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1017] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예를 들어, 1년) 동안 3개월마다(예를 들어, 약 120일), 1, 2, 3, 또는 4회 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.25mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 2mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 10mg/kg, 약 15mg/kg, 약 20mg/kg, 약 25mg/kg, 약 30mg/kg, 약 35mg/kg, 약 40mg/kg, 약 45mg/kg, 약 50mg/kg, 약 55mg/kg, 약 60mg/kg, 약 65mg/kg, 약 70mg/kg, 약 75mg/kg, 약 80mg/kg, 약 85mg/kg, 약 90mg/kg, 약 95mg/kg, 약 100mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량의 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1018] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 투여량을 환자에게 투여하는 경로는 비강내, 근육내, 정맥내 또는 이들의 조합이지만, 본 명세서에 기재된 다른 경로도 허용 가능하다. 각 투여량은 동일한 투여 경로로 투여되거나 투여되지 않을 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 하나 이상의 추가 치료제의 다른 투여량과 동시에 또는 후속적으로 다중 투여 경로를 통해 투여될 수 있다.

[1019] 몇몇 더 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의한 대상의 체중의 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.25mg/kg 또는 약 1.5mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[1020] 몇몇 더 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 매 3주 주기마다 2회 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입을 통해 대상의 체중의 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 약

1mg/kg, 약 1.25mg/kg 또는 약 1.5mg/kg의 투여량으로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 매 3주 주기의 1일 및 8일차에 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 각 3주 주기에 1회 이상 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 저해제를 투여하는 것을 더욱 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 매 3주 주기의 1일차에 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 저해제를 투여하는 것을 더욱 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 면역 체크포인트 저해제는 펨브롤리주맙이고, 여기서 펨브롤리주맙은 약 30분에 걸쳐 약 200mg의 양으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 면역 체크포인트 저해제는 아테졸리주맙이고, 여기서 아테졸리주맙은 약 60분 또는 30분에 걸쳐 약 1200mg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체는 다른 암 치료에 의한 치료 동안 또는 치료 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 요로상피 또는 방광암을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체는 다른 암 치료에 의한 치료 동안 또는 치료 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 전이성 요로상피 또는 방광암을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체는 다른 암 치료에 의한 치료 동안 또는 치료 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 국소 진행된 요로상피 또는 방광암을 갖는 환자에게 투여된다.

[1021] 다른 더 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물에서 제형화된 항체 약물 접합체는 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 약 0.5mg/kg, 약 0.75mg/kg, 1mg/kg, 약 1.25mg/kg, 또는 약 1.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 28일(4주) 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물에서 제형화된 항체 약물 접합체는 28-일(4주) 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 각 4주 주기에 1회 이상 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역관문 저해제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 펨브롤리주맙이다. 다른 실시형태에서, 면역관문 저해제는 아테졸리주맙이다. 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체는 다른 암 치료에 의한 치료 동안 또는 치료 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 요로상피 또는 방광암을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체는 다른 암 치료에 의한 치료 동안 또는 치료 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 전이성 요로상피 또는 방광암을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체 약물 접합체는 다른 암 치료에 의한 치료 동안 또는 치료 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 국소 진행된 요로상피 또는 방광암을 갖는 환자에게 투여된다.

[1022] 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC는 약 0.25 내지 약 10mg/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 5mg/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 2.5mg/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 1.25mg/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 10mg/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 5mg/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 2.5mg/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 1.25mg/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 10mg/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 5mg/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 2.5mg/대상체의 체중(kg), 또는 약 0.75 내지 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 1 내지 약 10mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, ADC는 약 1 내지 약 5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 다른 실시형태에서, ADC는 약 1 내지 약 2.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 추가 실시형태에서, ADC는 약 1 내지 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 0.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 0.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 0.75mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 1.0mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 1.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 1.75mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 2.0mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 2.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 약 2.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다.

[1023] 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시형태에서, ADC는 0.25 내지 10mg/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 5mg/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 2.5mg/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 1.25mg/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 10mg/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 5mg/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 2.5mg/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 1.25mg/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 10mg/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 5mg/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 2.5mg/대상체의 체중(kg), 또는 0.75 내지 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 1 내지 10mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, ADC는 1 내지 5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 다른 실시형태에서, ADC는 1 내지 2.5mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 추가 실시형태에서, ADC는 1 내지 1.25mg/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 0.25mg/

대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 0.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 0.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 1.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 1.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 1.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 2.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 2.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC는 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여된다.

[1024] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 0.25 내지 약 10㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 10㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 10㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 또는 약 0.75 내지 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 1 내지 약 10㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 1 내지 약 5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 1 내지 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 1 내지 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1 내지 0.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1 내지 0.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 0.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 1.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 1.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 1.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 2.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 2.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다.

[1025] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 0.25 내지 10㎎/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 5㎎/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 1.25㎎/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 10㎎/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 5㎎/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 1.25㎎/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 10㎎/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 5㎎/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 또는 0.75 내지 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1 내지 10㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1 내지 5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1 내지 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1 내지 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 0.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 0.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 0.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 1.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 2.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 2.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다.

[1026] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.1mg/kg 내지 약 2mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.1mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.2mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.25mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.3mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.4mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.5mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.6mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.7mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.75mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.8mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.9mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.1mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.2mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.25mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.3mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.4mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.5mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.6mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.7mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.75mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.8mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.9mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 2mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다.

[1027] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.1mg/kg 내지 2mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.1mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.2mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.25mg/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.3mg/대상체의

체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.4㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.5㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.6㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.7㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.75㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.8㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.9㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.1㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.2㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.25㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.3㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.4㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.5㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.6㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.7㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.75㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.8㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.9㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 2㎎/대상체의 체중(kg)만큼 제1 용량보다 더 적다.

[1028] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.25 내지 약 10㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.25 내지 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 10㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.5 내지 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 10㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 5㎎/대상체의 체중(kg), 약 0.75 내지 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 또는 약 0.75 내지 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1 내지 약 10㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1 내지 약 5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1 내지 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1 내지 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하

는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 0.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 1.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 2.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 2.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 약 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다.

[1029] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.25 내지 10㎎/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 5㎎/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 0.25 내지 1.25㎎/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 10㎎/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 5㎎/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 0.5 내지 1.25㎎/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 10㎎/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 5㎎/대상체의 체중(kg), 0.75 내지 2.5㎎/대상체의 체중(kg), 또는 0.75 내지 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1 내지 10㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1 내지 5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1 내지 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1 내지 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 0.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 1.75㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 2.0㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 2.25㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 2.5㎎/대상체의 체중(kg)의 용량이다.

[1030] 1 및 제2 용량을 필요로 하는 해당 방법을 포함하는 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 ADC의 제1 용량과 동일하다.

[1031] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 IV 주사에 의해 투여된다. 다른 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 IV 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 IV 주사에 의해 투여된다. 또 다른 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여된다. 일 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 IV 주사에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 IV 주사에 의해 투여된다. 다른 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 IV 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 IV 주사에 의해 투여된다. 또 다른 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 IV 주사에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여된다.

[1032] 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, ADC는 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다.

[1033] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC는 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다.

[1034] 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, ADC는 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다.

[1035] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC는 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다.

[1036] **5.8다양한 마커 유전자의 발현을 결정하는 방법**

[1037] 본 개시내용은 본 명세서에 제공된 임의의 마커 유전자의 발현이 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 결정될 수 있다는 것을 제공한다. 일부 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 마커 유전자로부터 전사된 mRNA의 양 또는 상대적 양에 의해 결정될 수 있다. 일 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 양 또는 상대적 양에 의해 결정될 수 있다. 다른 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물에 의해 유도된 생물학적 또는 화학적 반응의 수준에 의해 결정될 수 있다. 추가적으로, 특정 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 마커 유전자의 발현과 상관관계가 있는 하나 이상의 유전자의 발현에 의해 결정될 수 있다.

[1038] 상기 기재한 바와 같이, 마커 유전자의 유전자 전사체(예를 들어, mRNA)의 수준 또는 양은 마커 유전자의 발현 수준에 대한 대용물로서 사용될 수 있다. 수많은 상이한 PCR 또는 qPCR 프로토콜은 본 명세서에 예시된 것을 포함하여 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 다양한 PCR 또는 qPCR 방법은 다양한 마커 유전자의 mRNA 수준을 결정하기 위해 적용되거나 적합하게 된다. 정량적 PCR(qPCR)(실시간 PCR로도 지칭됨)은, 일부 실시형태에서 정량적 측정뿐만 아니라 감소된 시간 및 오염을 제공하기 때문에 적용되고 적합하게 된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "정량적 PCR(또는 "qPCR")은 이것이 반응 생성물의 반복된 샘플링에 대한 필요 없이 일어나기 때문에 PCR 증폭 진행의 직접적 모니터링을 지칭한다. 정량적 PCR에서, 반응 생성물은, 신호가 배경 수준 초과로 올라간 후에 그러나 반응이 안정기에 도달되기 전에 생성되고 추적되기 때문에 신호전달 메커니즘(예를 들어, 형광)을 통해 모니터링될 수 있다. 형광의 검출 가능한 또는 "역치" 수준을 달성하는 데 필요한 주기의 수는 PCR 진행의 시작 시 증폭 가능한 표적 농도에 의해 직접적으로 변화되어, 신호 강도의 척도가 실시간으로 샘플 내 표적 핵산 양의 척도를 제공할 수 있게 한다. qPCR이 mRNA 발현 수준을 결정하기 위해 적용될 때, mRNA가 DNA로 역전사되는 추가 단계는 qPCR 분석 전에 수행된다. PCR 방법의 예는 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌(Wong et al., BioTechniques 39:75-85 (2005); D'haene et al., Methods 50:262-270 (2010))에서 찾을 수 있다. PCR 분석의 예는 또한 본 명세서에서 전문이 참조에 의해 원용되는 미국 특허 제6,927,024호에서 찾을 수 있다. RT-PCR 방법의 예는 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 제7,122,799호에서 찾을 수 있다. 형광 인시츄 PCR 방법은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 미국 특허 제7,186,507호에 기재되어 있다.

[1039] 하나의 구체적 실시형태에서, qPCR은 다음과 같이 마커 유전자의 mRNA 수준을 결정하거나 측정하기 위해 수행될 수 있다. 간략히 말해서, 마커 유전자 및 하나 이상의 하우스키핑 유전자에 대한 복제 qPCR 반응의 평균 Ct(주기 역치) 값(또는 본 명세서에서 Cq(정량화 주기)와 상호 호환적으로 언급됨)이 결정된다. 이어서, 마커 유전자에 대한 평균 Ct 값은 다음의 예시적인 식을 이용하여 하우스키핑 유전자의 Ct 값으로 정규화될 수 있다: 마커-유전자-ΔCt = (마커 유전자의 평균 Ct - 하우스키핑 유전자 A의 평균 Ct). 이어서, 상대 마커-유전자-ΔCt는, 예를 들어, mRNA 발현 = $2^{-\Delta Ct}$의 식을 이용함으로써, 마커 유전자 mRNA의 상대 수준을 결정하는 데 사용될 수 있었다. Ct 및 Cq 값의 요약을 위해, MIQE 가이드라인을 참조한다(Bustin et al., The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments, Clinical Chemistry 55:4(2009)).

[1040] 당업계에 공지된 다른 통상적으로 사용되는 방법은 또한 노던 블로팅 및 인시츄 혼성화(Parker & Barnes, Methods in Molecular Biology 106:247-283 (1999)); RNAse 보호 분석(Hod, Biotechniques 13:852-854(1992)); 마이크로어레이(Hoheisel *et al.*, Nature Reviews Genetics 7:200-210 (2006); Jaluria *et al.*, Microbial Cell Factories 6:4(2007)); 및 중합효소 연쇄 반응(PCR)(Weis *et al*, Trends in Genetics 8:263-264(1992))를 포함하는 마커 유전자 발현을 위한 대용물로서 샘플 내 마커 유전자의 RNA 전사체의 정량화를 위해 사용될 수 있다. RNA 인시츄 혼성화(ISH)는 세포 및 조직 상황을 보존하면서 세포, 예컨대, 순환 종양 세포(CTC) 또는 조직 절편 내에서 특정 RNA 서열, 예를 들어, 전령 RNA(mRNA), 긴 비암호화 RNA(lncRNA) 및 마이크로RNA(miRNA)를 측정하고 국재화하기 위해 널리 사용되는 분자 생물학 기법이다. ISH는 샘플, 특히, (인시츄) 조직 또는 세포의 일부 또는 절편에서, 특정 핵산, 예컨대, DNA 또는 RNA에 결합하고 이를 국재화하기 위해 직접적 또는 간접적으로 표지된 상보성 DNA 또는 RNA 가닥, 예컨대, 프로브를 사용하는 혼성화 유형이다. 프로브 유형은 단일 가닥 DNA(dsDNA), 단일 가닥 DNA(ssDNA), 단일 가닥 상보성 RNA(sscRNA), 전령 RNA(mRNA), 마이크로 RNA(miRNA), 리보솜 RNA, 미토콘드리아 RNA 및/또는 합성 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 용어 "형광 인시츄 혼성화" 또는 "FISH"는 형광 표지를 이용하는 ISH 유형을 지칭한다. 용어 "색원체 인시츄 혼성화" 또는 "CISH"는 색원체 표지를 갖는 ISH 유형을 지칭한다. ISH, FISH 및 CISH 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Stoler, *Clinics in Laboratory Medicine* 10(1):215-236 (1990); *In situ hybridization. A practical approach*, Wilkinson, ed., IRL Press, Oxford (1992); Schwarzacher and Heslop-Harrison, *Practical in situ hybridization*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford (2000)] 참조). 따라서 RNA ISH는 세포 및 조직 내의 유전자 발현의 시공간적 시각화뿐만 아니라 정량화를 제공한다. 이는 연구 및 진단에서 광범위한 적용을 갖는다(Hu et al., *Biomark. Res.* 2(1):1-13, doi: 10.1186/2050-7771-2-3 (2014); Ratan et al., *Cureus* 9(6):e1325. doi: 10.7759/cureus.1325 (2017); Weier et al., *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2(2):109-119 (2002)). 형광 RNA ISH는 각각 RNA 표지 및 검출을 위해 형광 염료 및 형광 현미경을 이용한다. 형광 RNA ISH는 4 내지 5개의 표적 서열의 다중복합화를 제공할 수 있다.

[1041] 대안적으로, 마커 유전자의 발현을 위한 대용물로서 샘플 내 마커 유전자의 RNA 전사체는 서열분석 기법에 의해 결정될 수 있다. 서열분석-기반 유전자 발현 분석을 위한 대표적인 방법은 유전자 발현의 순차적 분석 (SAGE) 및 대규모 병렬 서명 서열분석(MPSS)에 의한 유전자 발현 분석을 포함한다.

[1042] 일부 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 총 전사 RNA 풀에서 마커 유전자의 RNA 전사체(예를 들어, mRNA를 포함)의 상대 존재비에 의해 결정될 수 있다. 마커 유전자의 RNA 전사체의 이러한 상대 존재비는 RNA-seq로 알려진 차세대 서열분석에 의해 결정될 수 있다. RNA-seq 절차의 일례에서, 상이한 공급원(혈액, 조직, 세포)으로부터의 RNA는 정제되고, 선택적으로 (예를 들어, 올리고(dT) 프라이머에 의해) 풍부화되고, cDNA로 전환되고, 단편화된다. 수백만개 또는 심지어 수십억개의 짧은 서열 판독은 무작위 단편화된 cDNA 라이브러리로부터 생성된다. 문헌[Zhao *et al. BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al. Scientific Reports* 8: 4781(2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, 2020년 4월 13일자로 사전 공개됨, doi: 10.1261/rna.074922.120]을 참조하며, 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 마커 유전자의 각 mRNA 전사체의 발현 수준은 이의 존재비 수준과 직접 비례하는 정규화 시 맵핑 단편의 총 수에 의해 결정된다. 소수의 정규화 체계가 알려져 있으며, RPKM(킬로염기 백만개당 판독), FPKM(킬로염기 백만개당 단편) 및/또는 TPM(킬로염기 백만개당 전사체)을 포함하는, 유전자 발현을 결정하기 위한 파라미터로서 RNA 전사체의 존재비의 사용을 용이하게 하기 위해 사용된다. 간략히 말해서, RPKM은 다음과 같이 계산될 수 있다: 샘플 내 총 판독을 계수하고, 수를 1,000,000으로 나누고(이는 "백만개당" 환산계수(scaling factor)임); 판독 수를 "백만개당" 환산계수로 나누고, 이를 서열분석 깊이에 대해 정규화하여, 백만개당 판독(RPM)을 제공하고; RPM 값을 유전자의 길이(킬로염기)로 나누어서, RPKM을 제공한다. FPKM은 단편 대체 판독을 제외하고 RPKM과 밀접하게 관련된다. RPKM은 단일-단부 RNA-seq를 위해 생성되었고, 여기서 모든 판독은 서열분석한 단일 단편에 대응하였다. FPKM은 짝지어진-단부 RNA-seq를 위

해 생성되었고, 이때 2개의 판독은 단일 단편에 대응할 수 있거나, 또는 쌍에서 하나의 판독이 맵핑되지 않는다면, 하나의 판독은 단일 단편에 대응할 수 있다. TPM은 RPKM 및 FPKM과 매우 유사하고, 다음과 같이 계산된다: 판독 수를 각 유전자의 길이(킬로염기)로 나누고, 이것으로 킬로염기당 판독(RPK)을 제공하고; 샘플 내 모든 RPK 값을 계수하고, 이 수를 1,000,000으로 나누어서, "백만개당" 환산계수를 제공하고; RPK 값을 "백만개당" 환산계수로 나누어서, TPM을 제공한다. 문헌[Zhao *et al. BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al. Scientific Reports* 8: 4781(2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, 2020년 4월 13일자로 사전 공개됨, doi: 10.1261/rna.074922.120]을 참조하며, 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[1043] 일 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 RNA-seq에 의해, 예를 들어, TPM, RPKM 및/또는 FPKM에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 TPM에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 RPKM에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 마커 유전자의 발현은 FPKM에 의해 결정된다.

[1044] 더 앞에 기재한 바와 같이, 마커 유전자의 발현은 대상체로부터의 샘플에서 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액 샘플, 혈청 샘플, 혈장 샘플, 체액(예를 들어, 암 조직액을 포함하는 조직액) 또는 조직(예를 들어, 암 조직 또는 암을 둘러싸는 조직)이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 조직 샘플이다. 일부 실시형태에서, 조직 샘플은 포유류, 특히 인간으로부터 단리 또는 추출된 조직 분획이다. 일부 실시형태에서, 조직 샘플은 포유류, 특히 인간으로부터 단리 또는 추출된 세포의 집단이다. 일부 실시형태에서, 조직 샘플은 생검으로부터 얻은 샘플이다. 특정 실시형태에서, 샘플은 인간 대상체를 포함하는 대상체의 다양한 기관으로부터 얻을 수 있다. 일부 실시형태에서, 샘플은 암을 갖는 대상체의 기관으로부터 얻는다. 일부 실시형태에서, 샘플은 암을 갖는 대상체에서 암을 갖는 기관으로부터 얻는다. 다른 실시형태에서, 샘플, 예를 들어, 참조 샘플은 환자로부터의 또는 제2 인간 대상체로부터의 정상 기관으로부터 얻는다.

[1045] 본 명세서에 제공된 방법의 특정 실시형태에서, 조직은 방광, 요관, 유방, 폐, 결장, 직장, 난소, 나팔관, 식도, 자궁경부, 자궁내막, 피부, 후두, 골수, 침샘, 신장, 전립선, 뇌, 척수, 태반, 부신, 췌장, 부갑상선, 뇌하수체, 고환, 갑상선, 비장, 편도선, 흉선, 심장, 위, 소장, 간, 골격근, 말초신경, 중피 또는 눈으로부터의 조직을 포함한다.

[1046] 본 명세서에 제공된 방법의 추가 실시형태에서, 다양한 마커 유전자의 발현은 면역조직화학(IHC) 분석, 면역블로팅 분석, FACS 분석 및 ELISA를 포함하는, 당업계에 공지된 다양한 면역분석에 의해 검출될 수 있다.

[1047] 다양한 마커 유전자의 발현은 다양한 IHC 분석에서 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물에 대해 항체에 의해 검출될 수 있다. 조직 절편의 IHC 염색은 샘플에서 단백질 존재를 평가 또는 검출하는 신뢰 가능한 방법인 것으로 나타났다. IHC 기법은 일반적으로 색원체 또는 형광 방법에 의해 인시츄로 세포 항원을 프로빙 및 시각화하기 위해 항체를 이용한다. 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 1차 항체 또는 항혈청, 예컨대, 다클론성 항혈청 및 단클론성 항체는 IHC 분석에서 마커 유전자의 발현을 검출하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조직 샘플은 항체-표적 결합이 일어나기에 충분한 일정 시간 동안 특정 표적에 대한 1차 항체와 접촉된다. 앞에서 상세하게 논의한 바와 같이, 항체는 항체 그 자체에 대한 직접 표지, 예를 들어, 방사성 표지, 형광 표지, 합텐 표지, 예컨대, 바이오틴 또는 효소, 예컨대, 호스래디시 퍼옥시다제 또는 알칼리성 포스파타제에 의해 검출될 수 있다. 대안적으로, 비표지 1차 항원은 1차 항체에 특이적인 항혈청, 다클론성 항혈청 또는 단클론성 항체를 포함하는 표지된 2차 항체와 함께 사용된다. IHC 프로토콜 및 키트는 당업계에 잘 공지되어 있으며, 상업적으로 입수 가능하다. 슬라이드 준비 및 IHC 처리를 위한 자동화된 시스템은 상업적으로 입수 가능하다. Leica BOND 자동염색기 및 Leica Bond Refine 검출 시스템은 이러한 자동화된 시스템의 예이다.

[1048] 일부 실시형태에서, 간접 분석에서 표지된 2차 항체와 함께 비표지 1차 항체에 의해 IHC 분석이 수행된다. 간접 분석은 조직 샘플에서 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 검출을 위해 2개의 항체를 이용한다. 처음에, 비접합 1차 항체가 조직(제1 층)에 적용되고, 이는 조직 샘플에서 표적 항원과 반응한다. 다음에, 1차 항체의 항체 아이소타입(제2 층)을 특이적으로 인식하는 효소-표지된 2차 항체가 적용된다. 2차 항체는 1차 항체와 반응한 후에, 기질-색원체 적용이 이어진다. 제2 층 항체는 색원체 3, 3'-다이아미노벤지딘(DAB)과 반응하여 반응 부위에서 갈색 침전물을 생성하는 퍼옥시다제와 같은 효소로 표지될 수 있다. 이 방법은 신호 증폭 시스템을 통한 잠재적 신호 증폭으로 인해 민감하며 다기능성이다.

[1049] 검출 민감성을 증가시키기 위해 특정 실시형태에서, 신호 증폭 시스템이 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "신호 증폭 시스템"은 결합된 1차 또는 2차 항체를 검출하는 것으로부터 신호를 증가시키기 위해 사용될 수 있는 시약 시스템 및 방법을 의미한다. 신호 증폭 시스템은 표적 단백질 검출의 민감성을 증가시키고,

검출된 신호를 증가시키며, 검출 제한의 검출하한을 감소시킨다. 효소 표지 시스템 및 마크로라벨링(macrolabeling) 시스템을 포함하는 여러 유형의 신호 증폭 시스템이 있다. 이들 시스템/접근은 상호 배타적이지 않으며, 상가적 효과를 위해 조합하여 사용될 수 있다.

[1050] 마크로라벨 또는 마크로라벨고리계는 공통 스캐폴드에 부착되거나 혼입된 수십개(예를 들어, 피코빌리 단백질(phycobiliprotein)) 내지 백만개(예를 들어, 형광 마이크로스피어)의 표지 넘버링의 수집이다. 스캐폴드는 항체와 같은 표적-특이적 친화도 시약에 결합될 수 있고, 이에 의해 혼입된 표지는 결합 시 표적과 전체적으로 연관된다. 마크로라벨에서 표지는 본 명세서에 기재된 임의의 표지, 예컨대, 형광단, 합텐, 효소 및/또는 방사성동위원소일 수 있다. 신호 증폭 시스템의 일 실시형태에서, 표지된 쇄 중합체-접합된 2차 항체가 사용되었다. 중합체 기술은 2차 항체의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 10, 15, 20, 25, 30, 50개 이상의 분자가 부착될 수 있는 덱스트란의 HRP 효소-표지된 비활성 "척추" 분자을 이용하여, 시스템을 훨씬 더 민감하게 만들었다.

[1051] 효소 표지 시스템에 기반한 신호 증폭 시스템은 인시츄로 표적 단백질 또는 핵산 서열의 고밀도 라벨링을 생성하기 위해 호스래디시 퍼옥시다제(HRP) 또는 알칼리성 포스파타제와 같은 효소의 촉매 활성을 이용한다. 일 실시형태에서, 티라마이드는 HRP의 신호를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 시스템에서, HRP는 표지된 티라마이드 유도체를 매우 반응성인, 짧은 수명의 티라마이드 라디칼로 효소로 전환시킨다. 이어서, 표지된 활성 티라마이드 라디칼은 HRP-항체-표면 상호작용 부위 부근의 잔기(원칙적으로 단백질 타이로신 잔기의 페놀 모이어티)에 공유 결합되어, 신호 국재화의 최소 확산-관련 손실이 있는 부위에서 표지 수의 증폭을 야기한다. 결과적으로, 신호는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 또는 100배로 증폭될 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 티라마이드에 대한 표지는 형광단, 효소, 합텐, 방사성동위원소 및/또는 발광기를 포함하는 본 명세서에 기재된 임의의 표지일 수 있다. 다른 효소-기반 반응은 또한 신호 증폭을 생성하는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, 효소-표지 형광(ELF) 신호 증폭은 알칼리성 포스파타제에 대해 이용 가능하되, 알칼리성 포스파타제는 약하게 청색-형광 기질(ELF 97 포스페이트)을 효소에 의해 절단하며, 이를 대단히 큰 스토크스 이동(Stokes shift) 및 우수한 광안정성을 나타내는 밝은 황색-녹색-형광 침전물로 전환시킨다. 티라마이드-계 신호 증폭 시스템과 ELF 신호 증폭은 둘 다, 예를 들어, ThermoFisher Scientific(미국 매사추세츠주 02451 월섬 소재)에서 상업적으로 입수 가능하다.

[1052] 따라서, 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 마커 유전자의 발현 수준은 신호 증폭 시스템을 이용하여 IHC에 의해 검출된다. 일부 실시형태에서, 이어서, 표본은 세포 및 세포이하 요소를 확인하기 위해 대비염색된다.

[1053] 일부 실시형태에서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 또한 면역블로팅 분석을 이용하여 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물에 대해 항체로 검출될 수 있다. 면역블로팅 분석의 일부 실시형태에서, 단백질은 종종 전기영동법에 의해 분리되고(그러나 분리되어야 하는 것은 아님), 막(보통 나이트로셀룰로스 또는 PVDF 막)에 전달된다. IHC 분석과 유사하게, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 1차 항체 또는 항혈청, 예컨대, 다클론성 항혈청 및 단클론성 항체는 마커 유전자의 발현을 검출하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 막은 항체-항원 결합이 일어나기에 충분한 일정 시간 동안 특정 표적에 대한 1차 항체와 접촉되고, 결합된 항체는 1차 항체 그 자체, 예를 들어, 방사성 표지, 형광 표지, 합텐 표지, 예컨대, 바이오틴 또는 효소, 예컨대, 호스래디시 퍼옥시다제 또는 알칼리성 포스파타제에 대해 직접 표지에 의해 검출될 수 있다. 다른 실시형태에서, 비표지 1차 항체는 1차 항체에 특이적인 표지된 2차 항체와 함께 상기 기재한 바와 같은 간접 분석에서 사용된다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 2차 항체는, 예를 들어, 효소 또는 다른 검출 가능한 표지, 예컨대, 형광 표지, 발광 표지, 비색 표지 또는 방사성동위원소로 표지될 수 있다. 면역블로팅 프로토콜 및 키트는 당업계에 잘 공지되어 있으며, 상업적으로 입수 가능하다. 면역블로팅, 예를 들어, 웨스턴 블로팅을 위한 iBind 웨스턴 시스템(ThermoFisher, 미국 매사추세츠주 02451 월섬 소재)에 대한 자동화된 시스템은 상업적으로 입수 가능하다. 면역블로팅은 웨스턴 블롯, 세포내 웨스턴 블롯 및 도트 블롯을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 도트 블롯은 단백질 샘플이 전기영동법에 의해 분리되지 않지만 막 상에 직접적으로 스팟팅되는 단순화된 절차이다. 세포내 웨스턴 블롯은 미량정량판에서 세포를 파종하는 것, 세포를 고정/투과하는 것, 및 1차 표지된 1차 항체 또는 비표지된 1차 항체에 의한 후속 검출 다음에 본 명세서에 기재된 바와 같은 표지된 2차 항체에 의한 후속 검출을 수반한다.

[1054] 다른 실시형태에서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 또한 형광-활성화 세포 분류(FACS) 분석을 포함하는, 유세포분석에서 본 명세서에 기재된 항체로 검출될 수 있다. IHC 또는 면역블로팅 분석과 유사하게, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 1차 항체 또는 항혈청, 예컨대, 다클론성 항혈청 및 단클론성 항체는 FACS 분석에서 단백질 발현을 검출하는 데 사용될 수 있다. 일부

실시형태에서, 세포는 항체-항원 결합이 일어나기에 충분한 일정 시간 동안 특정 표적 단백질에 대해 1차 항체로 염색되고, 결합된 항체는 1차 항체, 예를 들어, 형광 표지 또는 합텐 표지, 예컨대, 1차 항체 상의 바이오틴 상에서 직접 표지에 의해 검출될 수 있다. 다른 실시형태에서, 비표지 1차 항체는 1차 항체에 특이적인 형광 표지된 2차 항체와 함께 상기 기재한 바와 같은 간접 분석에서 사용된다. FACS는 각 세포의 특이적 광 산란 및 형광 특징에 기반하여 한 번에 하나의 세포로 형광 표지된 생물학적 세포의 혼합물을 분류 또는 분석하는 방법을 제공한다. 따라서, 유세포분석기는 형광색소-태그 항체의 강도를 검출하고 보고하며, 이는 표적 단백질의 발현 수준을 나타낸다. 따라서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 이러한 단백질 생성물에 대해 항체를 이용하여 검출될 수 있다. 비형광 세포질 단백질은 또한 투과된 세포를 염색함으로써 관찰될 수 있다. FACS 염색 및 분석을 수행하는 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있고, 문헌[Teresa S. Hawley and Robert G. Hawley in Flow Cytometry Protocols, Humana Press, 2011(ISBN 1617379506, 9781617379505)]에 의해 기재되어 있다.

[1055] 다른 실시형태에서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 또한 효소 면역 분석(EIA) 또는 ELISA와 같은 면역분석을 이용하여 검출될 수 있다. Both EIA와 ELISA 분석은 둘 다, 예를 들어, 혈액, 혈장, 혈청 또는 골수를 포함하는 매우 다양한 조직을 분석하기 위해 당업계에 공지되어 있다. 매우 다양한 ELISA 분석 형식을 이용 가능하며, 예를 들어, 미국 특허 제4,016,043호, 제4,424,279호 및 제4,018,653호, 이들은 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 이들은 비경쟁 유형의 단일 부위와 2-부위 "샌드위치" 분석뿐만 아니라 전통적인 경쟁적 결합 분석을 포함한다. 이들 분석은 또한 표적 단백질에 대한 표지 항체의 직접 결합을 포함한다. 샌드위치 분석은 통상적으로 사용되는 분석 형식이다. 샌드위치 분석 기법의 다수의 변형이 존재한다. 예를 들어, 전형적인 전향 분석에서, 비표지 항체는 고체 기질 상에 고정되고, 시험될 샘플은 결합 분자와 접촉되게 된다. 적합한 기간의 인큐베이션 후에, 항체-항원 복합체의 형성을 가능하게 하기에 충분한 일정 시간 동안, 이어서, 검출 가능한 신호를 생성할 수 있는 리포터 분자로 표지된 항원에 특이적인 제2 항체가 첨가되고, 인큐베이션되어, 항체-항원-표지 항체의 다른 복합체 형성에 충분한 시간을 가능하게 한다. 임의의 비반응 물질은 세척되고, 항원의 존재는 리포터 분자에 의해 생성된 신호의 관찰에 의해 결정된다. 결과는 시각적 신호의 단순한 관찰에 의해 정량적일 수 있거나, 알려진 양의 표적 단백질을 함유하는 대조군 단백질 샘플과 비교함으로써 정량화될 수 있다.

[1056] EIA 또는 ELISA 분석의 일부 실시형태에서, 효소는 제2 항체에 접합된다. 다른 실시형태에서, 형광 표지된 2차 항체는 ELISA 분석 형식에서 검출 가능한 신호를 생성하기 위해 효소-표지 2차 항체 대신에 사용될 수 있다. 특정 파장의 광에 의한 발광에 의해 활성화될 때, 형광색소-표지 항체는 빛 에너지를 흡수하여, 분자에서 여기 상태를 유도한 후에, 광 현미경에 의해 시각적으로 검출 가능한 특징적 색에서 빛의 방출을 유도한다. EIA 및 ELISA에서와 같이, 형광 표지 항체는 제1 항체-표적 단백질 복합체에 결합하는 것이 가능하게 된다. 비결합 시약을 세척한 후에, 이어서, 남아있는 3차 복합체는 적절한 파장에 비추어 광에 노출되고; 관찰된 형광은 관심 대상의 표적 단백질의 존재를 나타낸다. 면역형광과 EIA 기법은 둘 다 당업계에서 매우 잘 확립되어 있고, 본 명세서에 개시되어 있다.

[1057] 본 명세서에 기재된 면역분석을 위해, 효소 활성 또는 비효소 표지가 각각 검출될 수 있다면 다수의 효소 또는 비효소 표지가 이용될 수 있다. 이에 의해 효소는 표적 단백질을 검출하기 위해 이용될 수 있는 검출 가능한 신호를 생성한다. 특히 유용한 검출 가능한 신호는 색원체 또는 형광성 신호이다. 따라서, 표지로서 사용하기 위한 특히 유용한 효소는 색원체 또는 형광 기질을 이용 가능한 것을 포함한다. 이러한 색원체 또는 형광 기질은 효소 반응에 의해 용이하게 검출 가능한 색원체 또는 형광 생성물로 전환될 수 있고, 이는 현미경 또는 분광학을 이용하여 용이하게 검출 및/또는 정량화될 수 있다. 호스래디시 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, β-갈락토시다제, 글루코스 옥시다제 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 이러한 효소는 당업자에게 잘 공지되어 있다(문헌[Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996)] 참조). 잘 공지된 색원체 또는 형광 기질을 갖는 다른 효소는 다양한 펩티다제를 포함하며, 여기서 단백질 절단 반응을 검출하기 위해 색원체 또는 형광 펩타이드 기질이 이용될 수 있다. 진단 분야에서 α- 및 β-갈락토시다제, β-글루쿠로니다제,6-포스포-β-D-갈락토사이드 6-포스포갈락토가수분해효소, β-글루코시다제, α-글루코시다제, 아밀라제, 뉴라미니다제, 에스터라제, 리파제 등의 사용을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 색원체 및 형광 기질의 용도가 또한 잘 알려져 있으며(Manafi et al., *Microbiol. Rev.* 55:335-348 (1991)), 공지된 색원체 또는 형광 기질을 갖는 이러한 효소는 본 발명의 방법에서 사용하기에 용이하게 적합하게 될 수 있다.

[1058] 검출 가능한 신호를 생성하기 위한 다양한 색원체 또는 형광 기질은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 상업적으로 입수 가능하다. 검출 가능한 신호를 생성하기 위해 이용될 수 있는 예시적인 기질은 호스래디시 퍼옥시다제의

경우 3,3'-다이아미노벤지딘(DAB), 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB), 클로로나프톨(4-CN)(4-클로로-1-나프톨), 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산)(ABTS), o-페닐렌다이아민 다이하이드로클로라이드(OPD), 및 3-아미노-9-에틸카바졸(AEC); 알칼리성 포스파타제의 경우 5-브로모-4-클로로-3-인돌릴-1-포스페이트 (BCIP), 나이트로블루 테트라졸륨(NBT), Fast Red(Fast Red TR/AS-MX), 및 p-나이트로페닐 포스페이트(PNPP); β-갈락토시다제의 경우 1-메틸-3-인돌릴-β-D-갈락토피라노사이드 및 2-메톡시-4-(2-나이트로비닐)페닐 β-D-갈락토피라노사이드; β-글루코시다제의 경우 2-메톡시-4-(2-나이트로비닐)페닐 β-D-글루코피라노사이드 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 형광 기질은 알칼리성 포스파타제의 경우 4-(트라이플루오로메틸)움벨리페릴 포스페이트; 포스파타제의 경우 4-메틸움벨리페릴 포스페이트 비스(2-아미노- 2-메틸-1,3-프로판다이올), 4-메틸움벨리페릴 포스페이트 비스(사이클로헥실암모늄) 및 4-메틸움벨리페릴 포스페이트; 호스래디시 퍼옥시다제의 경우 QuantaBlu™ 및 QuantaRed™; β-갈락토시다제의 경우 4-메틸움벨리페릴 β-D-갈락토피라노사이드, 플루오레세인 다이(β-D-갈락토피라노사이드) 및 나프토플루오레세인 다이-(β-D-갈락토피라노사이드); β-글루코시다제의 경우 3-아세틸움벨리페릴 β-D-글루코피라노사이드 및 4-메틸움벨리페릴-β-D-글루코피라노사이드; 및 α-갈락토시다제의 경우 4-메틸움벨리페릴-α-D-갈락토피라노사이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 검출 가능한 신호를 생성하기 위한 예시적인 효소 및 기질은 또한, 예를 들어, 미국 특허 공개 제2012/0100540호에 기재되어 있다. 색원체 또한 형광 기질을 포함하는 다양한 검출 가능한효소 기재는 잘 공지되어 있으며, 상업적으로 입수 가능하다(Pierce, 일리노이주 락포드 소재; Santa Cruz Biotechnology, 텍사스주 댈러스 소재; Invitrogen, 캘리포니아주 칼스베드 소재; 42 Life Science; Biocare). 일반적으로, 기질은 표적 핵산 부위에서 침착되는 침전물을 형성하는 생성물로 전환된다. 다른 예시적인 기질은 HRP-Green(42 Life Science), Biocare로부터의 Betazoid DAB, Cardassian DAB, Romulin AEC, Bajoran Purple, Vina Green, Deep Space Black™, Warp Red™, Vulcan Fast Red 및 Ferangi Blue(Concord CA; biocare.net/products/detection/chromogens)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1059] 면역분석의 일부 실시형태에서, 검출 가능한 표지는 1차 항체에 또는 비표지된 1차 항체가 검출할 수 있는 2차 항체에 직접 결합될 수 있다. 색원체 또는 형광 표지를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 예시적인 검출 가능한 표지는 당업자에게 잘 알려져 있다(문헌[Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996)] 참조). 표지로서 유용한 예시적인 형광단은 로다민 유도체, 예를 들어, 테트라메틸로다민, 로다민 B, 로다민 6G, 설포로다민 B, Texas Red (설포로다민 101), 로다민 110, 및 이들의 유도체, 예컨대, 테트라메틸로다민-5-(또는 6), 리사민 로다민 B 등; 7-나이트로벤즈-2-옥사-1,3-다이아졸(NBD); 플루오레세인 및 이의 유도체; 나프탈렌, 예컨대, 단실(5-다이메틸아미노나프탈렌-1-설폰일); 쿠마린 유도체, 예컨대, 7-아미노-4-메틸쿠마린-3-아세트산(AMCA), 7-다이에틸아미노-3-[(4'-(아이오도아세틸)아미노)페닐]-4-메틸쿠마린(DCIA), Alexa fluor 염료(Molecular Probes) 등; 4,4-다이플루오로-4-보라-3a,4a-다이아자-s-인다센 (BODIPY™) 및 이들의 유도체(Molecular Probes; Eugene Oreg.); 피렌 및 설폰화된 피렌, 예컨대, Cascade Blue™, 및 8-메톡시피렌-1,3,6-트라이설폰산 등을 포함하는 이들의 유도체; 피리딜옥사졸 유도체 및 다폭실 유도체(Molecular Probes); Lucifer Yellow(3,6-다이설포네이트-4-아미노-나프탈이미드) 및 이들의 유도체; CyDye™ 형광 염료(Amersham/GE Healthcare Life Sciences; 뉴저지주 피스카타웨이 소재) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 발색단은 페놀프탈레인, 말라카이트 그린, 나이트로방향족, 예컨대, 나이트로페닐, 다이아조 염료, 답실(4-다이메틸아미노아조벤젠-4'-설폰일) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1060] 결합된 1차 또는 2차 항체와 연관된 색원체 또는 형광 검출 가능한 신호를 시각화하기 위해 당업자에게 잘 공지된 방법, 예컨대, 현미경 또는 분광학이 이용될 수 있다.

[1061] 본 부문(부문 5.8)에 제공된 방법은 당업계에 공지된 다양한 암 모델에 의해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 마우스 이종이식 암 모델이 사용된다. 간략히 말해서, T-24 및 UM-UC-3 세포는 ATCC로부터 구입하며, 권장 배지 조건을 이용하여 배양된다. T-24 h넥틴-4(인간 넥틴-4) 및 UM-UC-3 넥틴-4 세포는 pRCDCMEP-CMV-h넥틴-4 EF1-Puro 작제물을 이용하여 인간 넥틴-4를 함유하는 렌티바이러스로 모 세포를 형질도입함으로써 생성되고, 퓨로마이신을 이용하여 선택된다. T-24 넥틴-4(클론 1A9) 세포를 누드 마우스에 이식하고, 투관침 통해 통과시켜, 대략 200㎣의 종양 용적에 도달되게 하였으며, 후속적으로 처리군당 7마리의 동물로 엔포투맙 베도틴(3㎎/㎏) 또는 비-결합 ADC(3㎎/㎏)의 단일 복강내(IP) 용량으로 치료하였다. 이 모델에 의한 후속 ICD 연구는 RNA-seq, 유동, 면역조직화학(IHC) 및 Luminex에 의한 하류 분석을 위해 처리 5일 후 종양을 수집하는 것을 수반한다. 종양을 포말린에 고정시키고, FFPE 조직 블록으로서 준비하였다. 블록을 4㎛로 절단하고, F4/80, CD11c를 이용하여 면역조직화학을 수행한다. 면역조직화학적으로 염색한 슬라이드 절편을 Leica AT2 디지털 전체 슬라이드 스캐너로 스캐닝하고, 영상을 Nectin 4, CD11c 및 F4/80 염색을 위한 맞춤-제조 알고리즘의 사용에 의해 Visiopharm 소프트웨어에 의해 분석한다. 알고리즘은 염색 강도 및 배경 염색에 기반하여 최적화된다. 양성 염색 백분율은

넥틴 4에 대해 계산하고, F480 및 CD11c에 대해 ㎟ 당 양성 세포를 계산한다.

[1062] 종양 절편은 세포 용해 완충제 2(R&D Systems®, 카탈로그 번호 895347)에서 용해된다. MILLIPLEX MAP 마우스 사이토카인/케모카인 자기 비드 패널(Millipore)을 이용하여 종양 샘플로부터의 사이토카인 및 케모카인을 측정하고, LUMINEX MAGPIX 시스템에서 판독하였다.

[1063] RNA-seq 분석을 위해 급속 냉동 종양으로부터의 RNA를 제조업자의 프로토콜에 따라 TRIZOL Plus RNA 정제 키트(Life Technologies)를 이용하여 단리시켜 고품질 RNA(8초과의 평균 RNA 무결성 수(RNA integrity number))를 수득한다. RNA 선택 방법은 폴리(A) 선택 및 Illumina로부터의 mRNA 라이브러리 분취 키트를 이용하는 것이며, Hi-Seq 2×150bp, 단일 인덱스(Illumina) 상에서 판독하였다. 서열 판독을 인간 및 마우스 전사체에 맵핑하고, 백만개당 총 판독을 결정하였다.

[1064] **5.9방법을 적용 가능한 암 및 암 환자**

[1065] 본 개시내용은 본 명세서에 제공된 방법이 다양한 암을 갖는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다는 것을 제공한다. 본 명세서에 제공된 다양한 방법의 특정 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일 실시형태에서, 대상체는 암을 갖는 인간(환자)이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 질환 또는 장애를 갖는 인간(환자)이다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 암을 갖는 대상체이다.

[1066] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 암은 방광암, 요로상피암, 위암, 식도암, 두부암, 경부암, 편평 비소세포 폐암(NSCLC), 비편평 NSCLC, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 담관암 및 담관암종, 췌장암, 외음부 및 음경의 편평세포암종, 전립선 선암종 또는 자궁내막암종이다. 일 실시형태에서, 암은 방광암이다. 다른 실시형태에서, 암은 요로상피암이다. 다른 실시형태에서, 암은 위암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 식도암이다. 추가 실시형태에서, 암은 두부암이다. 일 실시형태에서, 암은 경부암이다. 다른 실시형태에서, 암은 NSCLC이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 비편평 NSCLC이다. 추가 실시형태에서, 암은 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 난소암이다. 다른 실시형태에서, 암은 자궁경부암이다. 추가 실시형태에서, 암은 담관암이다. 일 실시형태에서, 암은 담관암종이다. 다른 실시형태에서, 암은 담관암 및 담관암종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 췌장암. 추가 실시형태에서, 암은 외음부의 편평세포암종이다. 일 실시형태에서, 암은 음경의 편평세포암종이다. 다른 실시형태에서, 암은 외음부 및 음경의 편평세포암종이다. 추가 실시형태에서, 암은 전립선 선암종이다. 일 실시형태에서, 암은 자궁내막암종이다.

[1067] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 암은 국소 진행된 암이다. 일 실시형태에서, 암은 국소 진행된 방광암이다. 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 요로상피암이다. 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 위암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 식도암이다. 추가 실시형태에서, 암은 국소 진행된 두부암이다. 일 실시형태에서, 암은 국소 진행된 경부암이다. 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 NSCLC이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 비편평 NSCLC이다. 추가 실시형태에서, 암은 국소 진행된 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 국소 진행된 난소암이다. 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 자궁경부암이다. 추가 실시형태에서, 암은 국소 진행된 담관암이다. 일 실시형태에서, 암은 국소 진행된 담관암종이다. 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 담관암 및 담관암종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 췌장암이다. 추가 실시형태에서, 암은 국소 진행된 외음부 편평세포암종이다. 일 실시형태에서, 암은 국소 진행된 음경 편평세포암종이다. 다른 실시형태에서, 암은 국소 진행된 외음부 및 음경 편평세포암종이다. 추가 실시형태에서, 암은 국소 진행된 전립선 선암종이다. 일 실시형태에서, 암은 국소 진행된 자궁내막암종.

[1068] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 암은 전이성 암이다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 방광암이다. 다른 실시형태에서, 암은 전이성 요로상피암이다. 다른 실시형태에서, 암은 전이성 위암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 전이성 식도암이다. 추가 실시형태에서, 암은 전이성 두부암이다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 경부암이다. 다른 실시형태에서, 암은 전이성 NSCLC이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 전이성 비편평 NSCLC이다. 추가 실시형태에서, 암은 전이성 유방암이다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 난소암이다. 다른 실시형태에서, 암은 전이성 자궁경부암이다. 추가 실시형태에서, 암은 전이성 담관암이다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 담관암종이다. 다른 실시형태에서, 암은 전이성 담관암 및 담관암종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 전이성 췌장암이다. 추가 실시형태에서, 암은 전이성 외음부 편평세포암종이다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 음경 편평세포암종이다. 다른 실시형태에서, 암은 전이성 외음부 및 음경의 편평세포암종이다. 추가 실시형태에서, 암은 전이성 전립선 선암종이다. 일 실시형태에서, 암은 전이성 자궁내막암종이다.

[1069] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 구체적인 실시형태에서, 유방암은 ER 음성, PR 음성 및 HER2 음성(ER-/PR-

/HER2-) 유방암이다. 하나의 구체적 실시형태에서, 유방암은 ER-/PR-/HER2- 및 국소 진행된 유방암이다. 다른 구체적 실시형태에서, 유방암은 ER-/PR-/HER2- 및 전이성 유방암이다. 또 다른 구체적 실시형태에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성 및 인간 표피성장인자 수용체 2 음성(HR+/HER2-) 유방암이다. 추가적인 구체적 실시형태에서, 유방암은 HR+/HER2- 및 국소 진행된 유방암이다. 일 실시형태에서, 유방암은 HR+/HER2- 및 전이성 유방암이다.

[1070] 일부 구체적인 실시형태에서, 요로상피암은 방광요로 상피암종 또는 편평 요로상피세포암종이다. 특정 실시형태에서, 요로상피암은 방광요로 상피암종이다. 일부 실시형태에서, 요로상피암은 편평 요로상피세포암종이다. 특정 실시형태에서, 요로상피암은 국소 진행된 방광요로 상피암종이다. 일부 실시형태에서, 요로상피암은 국소 진행된 편평 요로상피세포암종이다. 특정 실시형태에서, 요로상피암은 전이성 방광요로 상피암종이다. 일부 실시형태에서, 요로상피암은 전이성 편평 요로상피세포암종이다.

[1071] 다른 구체적인 실시형태에서, 방광암은 비-근육-침윤성 방광암(NMIBC) 또는 근육-침윤성 방광암이다. 일 실시형태에서, 방광암은 NMIBC이다. 다른 실시형태에서, 방광암은 근육-침윤성 방광암이다. 또 다른 실시형태에서, 방광암은 국소 진행된 NMIBC이다. 추가 실시형태에서, 방광암은 국소 진행된 근육-침윤성 방광암이다. 다른 실시형태에서, 방광암은 전이성 NMIBC이다. 일 실시형태에서, 방광암은 전이성 근육-침윤성 방광암이다. 다른 실시형태에서, 근육-침윤성 방광암은 편평세포암종, 선암종, 소세포 암종 또는 육종이다. 또 다른 실시형태에서, 근육-침윤성 방광암은 편평세포암종이다. 추가 실시형태에서, 근육-침윤성 방광암은 선암종이다. 일 실시형태에서, 근육-침윤성 방광암은 소세포 암종이다. 다른 실시형태에서, 근육-침윤성 방광암은 육종이다.

[1072] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 유방암의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성 및 인간 표피성장인자 수용체 2 음성(HR+/HER2-) 유방암이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 에스트로겐 수용체(ER) 양성 및/또는 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 ER 양성, PR 양성 및 HER2 음성이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 ER 양성 및 HER2 음성이다. 일부 실시형태에서, 유방암은 PR 양성 및 HER2 음성이다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, HR+/HER2- 유방암, ER 양성, PR 양성 및 HER2 음성 유방암, ER 양성 및 HER2 음성 유방암, PR 양성 및 HER2 음성 유방암을 포함하는 유방암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학과 세포학 둘 다로 확인된다. 일부 실시형태에서, 조직학적, 세포학적 또는 조직학과 세포학적 둘 다의 확인은 가장 최근에 분석된 조직에 기반하여 미국임상종양학회/미국 병리학회지(ASCO/CAP) 가이드라인에 따라 수행된다.

[1073] 일부 실시형태에서, 호르몬 수용체 양성 및 인간 표피성장인자 수용체 2 음성(HR+/HER2-) 유방암은 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 유방암이다. 일부 실시형태에서, ER 양성 및/또는 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성 유방암은 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 유방암이다. 일부 실시형태에서, ER 양성, PR 양성 및 HER2 음성 유방암은 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 유방암이다. 일부 실시형태에서, ER 양성 및 HER2 음성 유방암은 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 유방암이다. 일부 실시형태에서, PR 양성 및 HER2 음성 유방암은 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 유방암이다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, HR+/HER2- 유방암, ER 양성, PR 양성 및 HER2 음성 유방암, ER 양성 및 HER2 음성 유방암, PR 양성 및 HER2 음성 유방암을 포함하는 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 유방암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학과 세포학 둘 다로 확인된다. 일부 실시형태에서, 이러한 조직학적, 세포학적 또는 조직학과 세포학적 둘 다의 확인은 가장 최근에 분석된 조직에 기반하여 미국임상종양학회/미국 병리학회지(ASCO/CAP) 가이드라인에 따라 수행된다.

[1074] 일부 실시형태에서, 유방암을 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 또는 국소 진행된 상황에서 1가지 이상 계통의 내분비 요법 및 사이클린-의존적 키나제(CDK) 4/6 저해제를 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 유방암을 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 임의의 상황에서 탁산 또는 안트라사이클린에 의한 사전 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 유방암을 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 유방암 감수성 유전자(*BRCA*)*1* 또는 *2*에서 해로운 생식계열 돌연변이를 갖고, 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP) 저해제로 치료된 적이 있어야 한다.

[1075] 일부 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법로 치료된 대상체는 가장 최근에 분석된 조직에 기반하여 미국임상종양학회/미국 병리학회지(ASCO/CAP) 가이드라인에 따라 ER 양성 및/또는 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성으로 정의된 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 HR+/HER2- 유방암을 갖고/갖거나; 국소 진행된 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환을 갖고/갖거나; 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 또는 국소 진행된 상황에서 1가지 이상 계통의 내분비 요법 및 사이클린-의존적 키나제(CDK) 4/6 저해제를 투여받았고;

임의의 상황에서 탁산 또는 안트라사이클린에 의한 사전 치료를 받은 적이 있고/있거나; 유방암 감수성 유전자(*BRCA)1* 또는 *2*에서 해로운 생식계열 돌연변이를 갖고, 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP) 저해제로 치료를 받은 적이 있어야 한다.

[1076] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 삼중 음성 유방암(TNBC)의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, TNBC는 조직학적 및/또는 세포학적으로 확인된 TNBC이다. 일부 실시형태에서, TNBC는 가장 최근에 분석된 조직에 기반하여 ASCO/CAP 가이드라인에 따라 TNBC 조직학(ER-음성/PR-음성/HER2-음성)에 따라 결정된다. 일부 실시형태에서, TNBC는 국소 진행 또는 전이성이다. 일부 실시형태에서, TNBC를 갖거나 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 2가지 이상 계통의 전신 요법을 받았다. 일부 실시형태에서, TNBC를 갖거나 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 임의의 상황에서 탁산을 포함하는 2가지 이상 계통의 전신 요법을 받았다. 일부 실시형태에서, TNBC를 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 *BRCA1, BRCA2,* 또는 *BRCA1*과 *BRCA2* 둘 다에서 해로운 생식계열 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, TNBC를 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 PARP 저해제로 치료되었다. 일부 실시형태에서, TNBC에 대해 본 명세서에 제공된 방법에 의해 치료된 대상체는 본 단락에 기재된 특징의 임의의 순열 또는 조합을 갖는다.

[1077] 일부 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 가장 최근에 분석된 조직에 기반하여 ASCO/CAP 가이드라인에 따라 분명한 TNBC 조직학(ER-음성/PR-음성/HER2-음성)으로 정의된 조직학적으로 또는 세포학적으로-확인된 TNBC를 갖고/갖거나; 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환을 갖고/갖거나; 임의의 상황에서 탁산을 포함하는 2가지 이상의 계통의 전신 요법을 받은 적이 있고/있거나; *BRCA1* 또는 *BRCA2* 또는 둘 다에서 해로운 생식계열 돌연변이를 갖고/갖거나; PARP 저해제로 치료된 적이 있었다.

[1078] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 편평 비소세포 폐암(NSCLC)의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC는 조직학적으로- 및/또는 세포학적으로-확인된 편평 NSCLC이다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC는 국소 진행 또는 전이성이다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC를 갖고 본 명세서에 제공된 방법로 치료된 대상체는, 예를 들어, 완료 후 12개월 이내에 재발이 일어난다면 아쥬반트 상황에서 투여된 백금 요법을 포함하는, 백금-기반 요법 후 진행 또는 재발된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC를 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 대상체의 종양 PD-1 또는 PD-L1 발현 및 국소 치료 가이드라인에 기반하여 자격이 있다면, 항-세포예정사 단백질-1(PD-1) 또는 항-세포예정사-리간드 1(PD-L1)에 의한 사전 요법을 받은 적이 있다.

[1079] 일부 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 조직학적으로- 또는 세포학적으로-확인된 편평 NSCLC를 갖고/갖거나; 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환을 갖고/갖거나; 예를 들어, 완료 후 12개월 이내에 재발이 일어난다면 요법으로서 아쥬반트 상황에서 투여된 백금 요법을 포함하는 백금-기반 요법 후에 진행 또는 재발되고/되거나; 대상체의 종양 PD-1 또는 PD-L1 발현 및 국소 치료 가이드라인에 기반하여 자격이 있다면, 항-세포예정사 단백질-1(PD-1) 또는 항-세포예정사-리간드 1(PD-L1)에 의한 사전 요법을 받은 적이 있다.

[1080] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 비편평 NSCLC의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC는 조직학적으로- 및/또는 세포학적으로-확인된 편평 NSCLC이다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC는 표피성장인자 수용체(EGFR) 야생형 및 역형성 림프종 키나제 (ALK) 야생형이다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC는 국소 연구 표준에 의해 EGFR 야생형 및 ALK 야생형이다. 일부 실시형태에서, 비편평 NSCLC는 국소 진행 또는 전이성이다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC를 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는, 예를 들어, 완료 후 12개월 이내에 재발이 일어난다면 아쥬반트 상황에서 투여된 백금 요법을 포함하는, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 또는 국소 진행된 상황에서 백금-기반 요법 후 진행되거나 재발되었다. 일부 실시형태에서, 편평 NSCLC를 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 대상체의 종양 PD-1 또는 PD-L1 발현 및 국소 치료 가이드라인에 기반하여 자격이 있다면, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 받은 적이 있다.

[1081] 일부 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 국소 연구 표준에 의해 EGFR 야생형 및 ALK 야생형인 조직학적으로 또는 세포학적으로-확인된 비편평 NSCLC를 갖고/갖거나; 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환을 갖고/갖거나; 예를 들어, 완료 후 12개월 이내에 재발이 일어난다면 요법으로서 아쥬반트 상황에서 투여된 백금 요법을 포함하는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 또는 국소 진행된 상황에서 백금-기반 요법 후에 진행 또는 재발되고/되거나; 대상체 종양 PD-1 또는 PD-L1 발현 및 국소 치료 가이드라인에 기반하여 자격이 있다면, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 받은 적이 있다.

[1082] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 두경부암의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시형태에

서, 두경부암은 조직학적으로- 및/또는 세포학적으로-확인된 두경부암이다. 일부 실시형태에서, 두경부암은 국소 진행 또는 전이성이다. 일부 실시형태에서, 두경부암을 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 또는 국소 진행된 상황에서 백금 함유 요법 후에 진행되거나 재발된 적이 있고, 백금 함유 요법은 대상체가 완료 후 6개월 이내에 재발 또는 진행되지 않았다면 치유적 상황에서 멀티모드 요법의 일부로서 투여되는 백금 요법을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 두경부암을 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 대상체의 종양 PD-1 또는 PD-L1 발현 및 국소 치료 가이드라인에 기반하여 자격이 있다면, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 받은 적이 있다.

[1083] 일부 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 조직학적으로- 또는 세포학적으로-확인된 두경부암을 갖고; 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환을 갖고; 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 또는 국소 진행된 상황에서 백금 함유 요법 후에 진행되거나 재발되며, 이는 대상체가 완료 후 6개월 이내에 재발 또는 진행되지 않았다면 치유적 상황에서 멀티모드 요법의 일부로서 투여되는 백금 요법을 포함하지 않고; 대상체의 종양 PD-1 또는 PD-L1 발현 및 국소 치료 가이드라인에 기반하여 자격이 있다면 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법을 받았다.

[1084] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 대상체에서 위암 또는 식도암의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 위암 또는 식도암은 조직학적으로- 및/또는 세포학적으로-확인된 위암 또는 식도암이다. 일부 실시형태에서, 위암 또는 식도암은 국소 진행 또는 전이성이다. 일부 실시형태에서, 두경부암을 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 국소 진행된 질환 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환에 대해 플루오로피리미딘 및 백금을 포함하는 화학요법 후에 진행 또는 재발되었고, 대상체는 완료 후 6개월 이내에 재발 또는 진행되지 않는다면, 화학요법은 신보강요법(neoadjuvant) 또는 아쥬반트 요법을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체가 HER2 양성 암을 갖는다면, 두경부암을 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 HER2 지시 요법을 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 두경부암을 갖고 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 HER2 양성 암을 갖고, HER2 지시 요법을 받은 적이 있다.

[1085] 일부 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 조직학적으로- 또는 세포학적으로-확인된 위암 또는 식도암을 갖고; 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환을 갖고; 국소 진행된 질환 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환에 대해 플루오로피리미딘 및 백금을 포함한 화학요법 후에 진행 또는 재발되었고, 대상체는 완료 후 6개월 이내에 재발 또는 진행되지 않는다면, 화학요법은 신보강요법 또는 아쥬반트 요법을 포함하지 않고; HER2 양성암을 갖고, HER2 지시 요법을 받은 적이 있다. 다른 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 조직학적으로- 또는 세포학적으로-확인된 위암 또는 식도암을 갖고; 국소 진행 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환을 갖고; 국소 진행된 질환 또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 질환에 대해 플루오로피리미딘 및 백금을 포함한 화학요법 후에 진행 또는 재발되었고, 대상체는 완료 후 6개월 이내에 재발 또는 진행되지 않는다면, 화학요법은 신보강요법 또는 아쥬반트 요법을 포함하지 않는다.

[1086] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 넥틴-4 RNA를 발현시키거나, 넥틴-4 단백질을 발현시키거나, 또는 넥틴-4 RNA와 넥틴-4 단백질을 둘 다 발현시키는 암을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은, 예를 들어, 편평 NSCLC, 비편평 NSCLC, 위(GEJ) 암, 식도암, HNSCC, NSCLC-선암종, 두경부암(예를 들어, 두경부암-편평) 및 유방암(HR+ /HER2- 유방암 및 TNBC를 포함)을 포함하는, 넥틴-4 RNA와 넥틴-4 단백질을 둘 다 발현시키는 암을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 암에서 넥틴-4 RNA 발현은 폴리뉴클레오타이드 혼성화, 서열분석(서열의 상대 존재비를 평가) 및/또는 PCR(RT-PCR을 포함)에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 암에서 넥틴-4 단백질 발현은 IHC, 형광-활성화 세포 분류(FACS)에서의 분석 및/또는 웨스턴 블로팅에 의해 결정화된다. 일부 실시형태에서, 암에서 넥틴-4 단백질 발현은 IHC의 2가지 방법에 의해 결정된다.

[1087] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 암을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용되되, 암은 넥틴-4 RNA를 발현시키거나, 넥틴-4 단백질을 발현시키거나, 또는 넥틴-4 RNA와 넥틴-4 단백질을 둘 다 발현시키고, 암은 세포독성제(예컨대, 빈카 및 MMAE) 차단 미세소관 중합에 민감하다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 넥틴-4 RNA와 넥틴-4 단백질을 둘 다 발현시키고 세포독성제(예컨대, 빈카 및 MMAE) 차단 미세소관 중합에 민감한 암을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용되고, 암은, 예를 들어, 편평 NSCLC, 비편평 NSCLC, 위(GEJ) 암, 식도암, HNSCC, NSCLC-선암종, 두경부암(예를 들어, 두경부암-편평), 및 유방암(HR+ /HER2- 유방암 및 TNBC를 포함)을 포함한다.

[1088] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 고형 종양을 갖는 대상체이고, 예를 들어, 호르몬 수용체 양성 및 인간 표피성장인자 수용체 2 음성(HR+/HER2-) 유방암을 갖는 대상체, ER 음성, PR 음성 및 HER2 음성(ER-/PR-/HER2-) 유방암을 갖는 대상체, NSCLC를 갖는 대상체, 비편평 NSCLC를 갖는 대상체, 두부암을 갖는 대상체, 경부암을 갖는 대상체, 두경부암을 갖는 대상체, 위암을 갖는 대상체, 식도암을 갖는 대상체 및/또는 위암 또는 식도암을 갖는 대상체를 포함한다.

[1089] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 추가로 국소 진행된, 전이성(전이성 악성 포함)인 고형 종양 및 국소 진행되고 전이성인 고형 종양을 갖는 대상체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 고형 종양은 진행된 HR+/HER2- 유방암, 진행된 ER-/PR-/HER2- 유방암, 진행된 NSCLC, 진행된 비편평 NSCLC, 진행된 두부암, 진행된 경부암, 진행된 두경부암, 진행된 위암, 진행된 식도암 및/또는 진행된 위암 및 식도암이다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 고형 종양은 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) HR+/HER2- 유방암, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) ER-/PR-/HER2- 유방암, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) NSCLC, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 비편평 NSCLC, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 두부암, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 경부암, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 두경부암, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 위암, 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 식도암 및/또는 전이성(악성 또는 전이성 악성 포함) 위암 및 식도암이다.

[1090] 일부 실시형태에서, 국소 진행, 전이성(전이성 악성을 포함함), 및 국소 진행되고 전이성인(악성 또는 전이성 악성 포함) 고형 종양은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적 둘 다로 확인된다.

[1091] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 암에 대한 1회 이상의 다른 치료 후에 진행 또는 재발되었다. 대상체에서 진행 또는 재발된 후에 1회 이상의 치료는, 예를 들어, 내분비 요법, 사이클린-의존적 키나제(CDK) 4/6 저해제(전이성 또는 국소 진행된 상황 포함), 탁산에 의한 치료, 안트라사이클린에 의한 치료, 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP) 저해제, 백금-기반 요법, 세포예정사 단백질-1(PD-1)의 저해제, 세포예정사-리간드 1(PD-L1)의 저해제에 의한 요법, 플루오로피리미딘을 포함한 화학요법, HER2 지시 요법 중 하나 이상의 계통, 및/또는 본 단락 및 본 명세서에 기재된 것에서 제공된 요법 중 둘 이상의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.

[1092] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 적어도 2, 3, 4, 5 또는 6가지 계통의 전신 요법을 이전에 받은 적이 있다. 이러한 전신 요법은 혈류를 통해 이동하고, 신체 전체에 걸쳐 세포에 도달되고 영향을 미치는 물질을 이용하는 임의의 치료일 수 있다. 이러한 전신 요법은 선행하는 단락(단락 [00894])에 기재되어 있는 것일 수 있다. 일 실시형태에서, 이러한 전신 요법은 탁산이다.

[1093] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는, 예를 들어, 본 단락의 두 번째 앞 단락(단락 [00894])에 기재되어 있는 임의의 치료 또는 임의의 치료의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 다른 치료 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24개월 이내에 암에 대한 다른 치료가 진행되거나 재발되었다. 일부 특정 실시형태에서, 대상체는 백금-기반 요법 또는 플루오로피리미딘을 포함한 화학요법 후 6개월 이내에 진행 또는 재발되었다. 다른 특정 실시형태에서, 대상체는 백금-기반 요법 후 6개월 이내에 진행 또는 재발되었다. 추가 실시형태에서, 대상체는 백금-기반 요법 후 12개월 이내에 진행 또는 재발되었다.

[1094] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 치료될 수 있는 대상체는 암에 대해 1회 이상의 다른 치료를 이미 받은 적이 있다. 대상체가 받은 1회 이상의 치료는, 예를 들어, 내분비 요법, 사이클린-의존적 키나제(CDK) 4/6 저해제(전이성 또는 국소 진행된 상황 포함), 탁산에 의한 치료, 안트라사이클린에 의한 치료, 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP) 저해제, 백금-기반 요법, 세포예정사 단백질-1(PD-1)의 저해제, 세포예정사-리간드 1(PD-L1)의 저해제에 의한 요법, 플루오로피리미딘을 포함한 화학요법, HER2 지시 요법 중 하나 이상의 계통, 및/또는 본 단락 및 본 명세서에 기재된 것에서 제공된 요법 중 둘 이상의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다. 일 실시형태에서, 대상체는 면역관문 저해제 요법을 받은 적이 있고, 화학요법을 받았다. 다른 실시형태에서, 대상체는 면역관문 저해제 요법을 받은 적이 있다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 화학요법을 받은 적이 있다.

[1095] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 앞 단락(단락 [00897])에 기재된 바와 같이 암에 대해 1회 이상의 치료를 받은 것 및 본 단락의 네 번째 앞 단락(단락 [00894])에 기재된 바와 같은 암에 대한 1회 이상의 치료 후에 진행 또는 재발된 것의 임의의 조합 또는 순열을 갖는다.

[1096] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 치료될 수 있는 암을 갖는 대상체는 특정 표현형 또는 유전자형

특징을 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 또한 에스트로겐 수용체(ER) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암을 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 또한 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암을 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 또한 에스트로겐 수용체(ER) 양성, 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암을 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 유방암 감수성 유전자(BRCA)1, BRCA2, 또는 BRCA1과 BRCA2 둘 다에서 해로운 생식계열 돌연변이를 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 ER 음성, PR 음성 및 HER2 음성(ER-/PR-/HER2-) 유방암을 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 야생형 표피성장인자 수용체(EGFR)를 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 야생형 역형성 림프종 키나제(ALK)를 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 야생형 표피성장인자 수용체(EGFR)와 야생형 역형성 림프종 키나제(ALK)를 둘 다 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 표현형 또는 유전자형 특징의 임의의 순열 및 조합을 갖는다.

[1097] 일부 실시형태에서, 표현형 또는 유전자형 특징은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적으로 결정된다. 일 실시형태에서, 또한 에스트로겐 수용체(ER) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적으로 결정된다. 일 실시형태에서, 또한 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적으로 결정된다. 일 실시형태에서, 또한 에스트로겐 수용체(ER) 양성, 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적으로 결정된다. 일 실시형태에서, 유방암 감수성 유전자(BRCA)1, BRCA2, 또는 BRCA1과 BRCA2 둘 다에서 해로운 생식계열 돌연변이는 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적 둘 다로 결정된다. 일 실시형태에서, ER 음성, PR 음성 및 HER2 음성(ER-/PR-/HER2-) 유방암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적 둘 다로 결정된다. 일 실시형태에서, 야생형 표피성장인자 수용체(EGFR)는 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적 둘 다로 결정된다. 일 실시형태에서, 야생형 역형성 림프종 키나제(ALK)는 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적 둘 다로 결정된다. 일 실시형태에서, 야생형 표피성장인자 수용체(EGFR)와 야생형 역형성 림프종 키나제(ALK)는 둘 다 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적 둘 다로 결정된다.

[1098] 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 표현형 및/또는 유전자형 특징의 조직학적 및/또는 세포학적 결정은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 가장 최근에 분석된 조직에 기반하여 미국임상종양학회/미국 병리학회지(ASCO/CAP) 가이드라인에 기재된 바와 같이 수행된다.

[1099] 일부 실시형태에서, 표현형 또는 유전자형 특징은 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다. 일 실시형태에서, 또한 에스트로겐 수용체(ER) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암은 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다. 일 실시형태에서, 또한 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암은 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다. 일 실시형태에서, 또한 에스트로겐 수용체(ER) 양성, 프로게스테론 수용체(PR) 양성 및 HER2 음성인 HR+/HER2- 유방암은 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다. 일 실시형태에서, 유방암 감수성 유전자(BRCA)1, BRCA2, 또는 BRCA1과 BRCA2 둘 다에서 해로운 생식계열 돌연변이는 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다. 일 실시형태에서, ER 음성, PR 음성 및 HER2 음성(ER-/PR-/HER2-) 유방암은 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다. 일 실시형태에서, 야생형 표피성장인자 수용체(EGFR)은 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다. 일 실시형태에서, 야생형 역형성 림프종 키나제(ALK)는 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다. 일 실시형태에서, 야생형 표피성장인자 수용체(EGFR)와 야생형 역형성 림프종 키나제(ALK)는 둘 다 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다.

[1100] 일부 실시형태에서, 암에서 넥틴-4 RNA 발현은 폴리뉴클레오타이드 혼성화, 서열분석(서열의 상대 존재비를 평가) 및/또는 PCR(RT-PCR을 포함)에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 암에서 넥틴-4 단백질 발현은 IHC, 형광-활성화 세포 분류(FACS)에서의 분석 및/또는 웨스턴 블로팅에 의해 결정화된다. 일부 실시형태에서, 암에서 넥틴-4 단백질 발현은 1가지 초과의 방법에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 암에서 넥틴-4 단백질 발현은 IHC의 2가지 방법에 의해 결정된다.

[1101] 일부 실시형태에서, 국소 진행 또는 전이성 요로상피암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학

적 둘 다로 확인된다. 일부 실시형태에서, 국소 진행 또는 전이성 방광암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적 둘 다로 확인된다.

[1102] 일부 실시형태에서, 표현형 또는 유전자형 특징은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적과 세포학적으로 결정된다. 본 명세서에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 표현형 및/또는 유전자형 특징의 조직학적 및/또는 세포학적 결정은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 가장 최근에 분석된 조직에 기반하여 미국임상종양학회/미국 병리학회지(ASCO/CAP) 가이드라인에 기재된 바와 같이 수행된다. 일부 실시형태에서, 표현형 또는 유전자형 특징은 차세대 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc로부터의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 서열분석에 의해 결정된다.

[1103] 본 발명은 일반적으로 다수의 실시형태를 설명하기 위해 긍정적인 언어를 사용하여 본 명세서에 개시된다. 본 발명은 또한 구체적으로 물질 또는 재료, 방법 단계 및 조건, 프로토콜, 절차, 검정 또는 분석과 같은 특정 주제가 전체 또는 부분적으로 제외되는 실시형태를 포함한다. 따라서, 본 발명이 본 발명이 포함하지 않는 측면에서 본 명세서에서 일반적으로 표현되지 않더라도, 본 발명에 명시적으로 포함되지 않은 관점은 그럼에도 불구하고 본 명세서에서 개시된다.

[1104] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 모드를 포함하여 본 발명의 특정 실시형태는 여기에서 설명된다. 위의 설명을 읽어보면, 개시된 실시형태의 변형은 해당 기술 분야에서 일하는 개인에게 명백할 수 있으며, 당업자는 그러한 변형을 적절하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명은 여기에 구체적으로 기술된 것과는 다르게 실시되는 것으로 의도되며, 본 발명은 적용 가능한 법률이 허용하는 바에 따라 여기에 첨부된 청구범위에 인용된 주제의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 또한, 모든 가능한 변형에서 전술한 요소의 임의의 조합은 본 명세서에서 달리 나타내지 않거나 달리 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 본 발명에 포함된다.

[1105] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 수탁번호 및 기타 참조문헌은 각각의 개개 간행물 또는 특허 출원이 참조에 의해 원용되는 것으로 구체적 및 개별적으로 표시되는 것과 같이 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[1106] 본 발명의 다수의 실시형태가 기재되었다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 사상과 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변형이 이루어질 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 설명은 청구범위에 기재된 본 발명의 범주를 예시하지만 제한하지 않는 것으로 의도된다.

[1107] **6.실시예**

[1108] 본 부문(즉, 부문 6)의 실시예는 예로서, 제한하지 않고 제공된다.

[1109] **6.1실시예 1 - ADC에 의해 유도된 ICD와 연관된 유전자를 식별하기 위한 분석.**

[1110] 본 실시예는 ADC에 의해 유도된 ICD와 연관된 마커 유전자, ADC 치료 효능과 연관된 마커 유전자 및/또는 ADC 치료를 1종 이상의 면역관문 저해제와 조합하기 위한 효능과 연관된 마커 유전자를 식별하기 위해 사용된 일부 분석을 제공한다.

[1111] T-24 및 UM-UC-3 세포는 ATCC로부터 구입하며, 권장 배지 조건을 이용하여 배양하였다. T-24 h넥틴-4(인간 넥틴-4) 및 UM-UC-3 넥틴-4 세포는 pRCDCMEP-CMV-h넥틴-4 EF1-Puro 작제물을 이용하여 인간 넥틴-4를 함유하는 렌티바이러스로 모 세포를 형질도입함으로써 생성하고, 퓨로마이신을 이용하여 선택하였다. T-24 넥틴-4(클론 1A9) 세포를 누드 마우스에 이식하고, 투관침 통해 통과시켜, 대략 200㎣의 종양 용적에 도달되게 하였으며, 후속적으로 처리군당 7마리의 동물로 엔포투맙 베도틴(3㎎/㎏) 또는 비-결합 ADC(3㎎/㎏)의 단일 IP 용량으로 치료하였다. 이 모델에 의한 후속 ICD 연구는 RNA-seq, 유동, 면역조직화학(IHC) 및 Luminex에 의한 하류 분석을 위해 처리 5일 후 종양을 수집하는 것을 수반하였다. 종양을 포말린에 고정시키고, FFPE 조직 블록으로서 준비하였다. 블록을 4㎛로 절단하고, F4/80, CD11c를 이용하여 면역조직화학을 수행하였다. 면역조직화학적으로 염색한 슬라이드 절편을 Leica AT2 디지털 전체 슬라이드 스캐너로 스캐닝하고, 영상을 넥틴 4, CD11c 및 F4/80 염색을 위한 맞춤-제조 알고리즘의 사용에 의해 Visiopharm 소프트웨어에 의해 분석하였다. 알고리즘은 염색 강도 및 배경 염색에 기반하여 최적화하였다. 양성 염색 백분율은 넥틴 4에 대해 계산하고, F480 및 CD11c에 대해 ㎟ 당 양성 세포를 계산하였다.

[1112] 종양 절편을 세포 용해 완충제 2(R&D Systems®, 카탈로그 번호 895347)에서 용해시켰다. MILLIPLEX MAP 마우스 사이토카인/케모카인 자기 비드 패널(Millipore)을 이용하여 종양 샘플로부터의 사이토카인 및 케모카인을

측정하고, LUMINEX MAGPIX 시스템에서 판독하였다.

[1113] RNA-seq 분석을 위해 급속 냉동 종양으로부터의 RNA를 제조업자의 프로토콜에 따라 TRIZOL Plus RNA 정제 키트(Life Technologies)를 이용하여 단리시켜 고품질 RNA(8 초과의 평균 RNA 무결성 수)를 수득하였다. RNA 선택 방법은 폴리(A) 선택 및 Illumina로부터의 mRNA 라이브러리 분취 키트를 이용하는 것이며, Hi-Seq 2×150bp, 단일 인덱스(Illumina) 상에서 판독하였다. 서열 판독을 인간 및 마우스 전사체에 맵핑하고, 백만개당 총 판독을 결정하였다.

[1114] RNA-seq 차별적 유전자 발현 분석은 EV 치료 세포가 미소관 분열, ER 스트레스 및 면역원성 세포사와 일치되는 유전자 서명을 생성한다는 것을 나타낸다(아래의 실시예 2 및 3). 1267개의 차별적으로 조절된 유전자로부터의 RNA 유전자 서명을 사용하여 EV 치료와 비치료 샘플 사이에서 상승 또는 하락한 서명을 식별하였다(아래의 실시예 2 및 3). p-값은 윌콕슨 검정(Wilcoxon test)을 이용하여 계산한다. GSEA MSIG 데이터베이스(gsea-msigdb.org)를 이용하여 각 서명과 연관된 유전자 서명 및 유전자를 수집하였다.

[1115] **6.2실시예 2 - ADC는 표적화된 세포에 대한 세포사와 ICD를 둘 다 유도한다.**

[1116] ADC의 약물 모이어티의 세포내 전달을 결정하기 위해, T-24 및 UM-UC-3 방광암 세포를 인간 넥틴-4로 형질도입하였다. 엔포투맙 베도틴에 의해 전달된 MMAE의 세포내 농도를 측정하기 위해, T-24 모세포 및 T-24 넥틴-4(클론1A9) 세포주를 100 및 1,000ng/㎖ ADC로 24시간 동안 처리하였다. 이어서, 엔포투맙 베도틴이 T-24 넥틴-4(클론:1A9)에서 95nM MMAE 및 249nM MMAE를 각각 100ng/㎖(IC50 농도) 및 1,000ng/㎖(IC90 농도) 용량 수준에서 방출하였다는 것을 결정하기 위해 질량분석법(LC-MS/MS)을 사용하였다(**도 2A**).

[1117] 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴)의 내재화 및 국재화를 결정하기 위해, 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 2시간 후에 T-24 넥틴-4(클론:1A9) 세포를 염색하고, 엔포투맙 베도틴, 리소좀 마커 LAMP1 및 Hoescht DNA 염색에 대해 염색하였다(**도 2B**). 백색 화살표 또는 합쳐진 황색 염색은 엔포투맙 베도틴이 LAMP1 소수포와 함께 공동국재화된 면적을 나타낸다(**도 2B**).

[1118] 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E로도 알려진 엔포투맙 베도틴)에 의해 유도된 세포독성을 결정하기 위해, T-24 넥틴-4(클론:1A9) 세포, UM-UC-3 넥틴-4 세포 및 대응하는 모 대조군 세포를 엔포투맙 베도틴으로 처리하였고, CELL TITER-GLO를 이용하여 치료 후 120시간에 세포 생존도를 측정하였다(**도 2C**). 엔포투맙 베도틴은 T-24 넥틴-4 모델을 직접 사멸시켰지만, 넥틴-4를 결여하는 모체 T-24 세포주는 엔포투맙 베도틴에 비민감성이다(**도 2C**). 추가적으로 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 처리에 반응한 카스파제 3/7 유도를 UM-UC-3 넥틴-4 세포에서 측정하였다(**도 2D**). 항-넥틴-4 ADC는 UM-UC-3 넥틴-4 세포에서 카스파제 3/7을 유도하였지만, 넥틴-4를 결여하는 모체 UM-UC-3 세포주에서는 유도하지 않는다(**도 2D**). 아래의 표 7은 넥틴-4의 세포 표면 발현 및 엔포투맙 베도틴에 대한 세포독성을 요약한다.

표 7

넥틴-4 의 세포 표면 발현 및 엔포투맙 베도틴에 대한 세포독성

세포주	세포 표면 넥틴-4 발현	엔포투맙 베도틴 세포독성 IC50
T-24	<2000	>1000 ng/mL
T-24 넥틴-4 클론 1A9	700,000	85 ng/mL
UM-UC-3	<2000	>1000 ng/mL
UM-UC-3 넥틴-4 클론 1D11	680,000	6 ng/mL

[1119]

[1120] ADC는 또한 항원 음성 암 세포의 방관자 세포 사멸, 예를 들어, ICD를 유도할 수 있다. 방관자 세포 사멸 효과는 항원 양성 암 세포에 대한 약물의 표적화된 전달을 통한 항원 음성 암 세포의 세포 사멸일 수 있다. 방관자 세포 사멸, 예를 들어, ICD를 결정하기 위해, UM-UC-3 넥틴-4(클론1D11) 방광암 세포를 1:1 비로 GFP^{+}-넥틴-4^{-} 방광 세포와 함께 공동 배양하였고, 72시간 동안 약물로 치료하였다. 두 집단 사이의 Annexin V 염색에 의해 세

포사를 측정하였다. 항원 양성 세포(GFP 음성)에 대한 약물의 표적화된 전달은 항원 음성 암 세포(GFP 양성)의 방관자 세포 사멸을 유도하였다(**도 3A**). 추가적으로, UM-UC-3 및 T-24 방광 세포에 대해 다양한 농도의 엔포투맙 베도틴 또는 비-결합 ADC 대조군과 함께 1:1 공동 배양물로 168시간의 치료 후에 넥틴-4 음성 집단을 나타내는 **도 3A**로부터의 Q3에서 생세포의 백분율을 결정하였다. UM-UC-3 발현 인간 넥틴-4(클론 1D11): UM-UC-3 발현 GFP의 1:1 혼합물(168시간)(**도 3B**)과 인간 넥틴-4를 발현시키는 T-24(클론 1A9): GFP를 발현시키는 T-24의 1:1 혼합물(168시간)(**도 3C**) 둘 다에서, 항원 양성 세포(GFP 음성)에 대한 약물의 표적화된 전달은 항원 음성 암 세포(GFP 양성)의 방관자 세포 사멸을 유도하였다(**도 3B** 및 **도 3C**).

[1121] 방관자 세포 사멸, 예를 들어, ICD에 대한 일부 예시적인 메커니즘을 **도 4A** 및 **도 4B**에 나타냈다. **도 4A** 및 **도 4B**에 나타낸 일부 ICD 매개체 수준의 변화를 결정하기 위해, 대조군 T-24 세포, 넥틴-4를 발현시키는 T-24 세포, 대조군 UM-UC-3 세포 및 UM-UC-3 세포에서 EV(1㎎/㎖), 넥틴-4 Ab(엔포투맙, 1㎎/㎖), MMAE(100nM) 및 ADC 대조군(hIgG-MMAE(4), 1㎎/㎖)에 의한 처리 48시간 후에 ATP의 세포외 방출을 결정하였다(**도 4C** 및 **도 4D**). 유사하게, 대조군 T-24 세포 및 넥틴-4를 발현시키는 T-24 세포에서 EV(1㎎/㎖), 넥틴-4 Ab(엔포투맙, 1㎎/㎖), MMAE(100nM) 및 ADC 대조군(hIgG-MMAE(4), 1㎎/㎖)에 의한 처리 48시간 후에 HMGB1의 세포외 방출을 결정하였다(**도 4E**). 추가적으로, 세포 표면(칼레티쿨린+) 및 프로피듐 아이오다이드 음성(PI-)에 대해 칼레티쿨린을 함유하는 T-24 넥틴-4(클론1A9) 세포의 백분율을 엔포투맙 베도틴(EV, 1㎎/㎖), MMAE(100nM) 및 ADC 대조군(hIgG-MMAE(4), 1㎎/㎖)에 의한 치료 48시간 후에 결정하였다(**도 4F**). 또한 세포 표면 상에서 HSP70을 염색한 T-24 넥틴-4(클론1A9) 세포 백분율을 결정하였고, 48시간 동안 약물로 치료 후 Annexin V 음성이었다(**도 4G**). 항-넥틴-4 ADC(EV)는 ATP 방출, HMGB1 방출, 표면 칼레티쿨린 및 표면 HSP70을 포함하는 조기 면역원성 세포사의 특징을 유도하였다. 이들 ICD 마커는 면역 세포 활성화 및 보충(recruitment)을 촉진시킨다.

[1122] **6.3실시예 3 - ADC에 의해 유도된 ICD, ADC 치료의 효능 및/또는 ADC 치료를 면역관문 저해제와 조합하기 위한 효능과 연관된 마커 유전자.**

[1123] 항-넥틴-4 ADC가 ICD를 유도하고 항-넥틴-4 ICD에 의해 유도된 ICD와 연관된 마커를 식별하는지의 여부를 결정하기 위해, 실시예 1(부문 6.1)에 기재된 바와 같은 분석을 수행하였다. 간략히 말해서, T-24 넥틴-4(클론 1A9) 세포를 누드 마우스에 이식하고, 투관침 통해 통과시켜, 대략 200㎣의 종양 용적에 도달되게 하였으며, 후속적으로 처리군당 7마리의 동물로 엔포투맙 베도틴(3㎎/㎏) 또는 비-결합 ADC(3㎎/㎏)의 단일 복강내(IP) 용량으로 치료하였다. 항-넥틴-4 ADC(EV)에 의한 치료는 종양 성장을 차단하였다(**도 5A**). 각 치료로부터의 종양을 **도 5B**에 나타낸 바와 같이 넥틴-4에 대해 염색하였고, 이 모델에 의한 후속 ICD 연구는 **도 5B**에 나타낸 바와 같이 RNA-seq, 유동, 면역조직화학(IHC) 및 Luminex에 의한 하류 분석을 위해 처리 5일 후 종양을 수집하는 것을 수반하였다. RNA-seq 차별적 유전자 발현 분석은 EV 치료 세포가 미소관 분열, ER 스트레스 및 면역원성 세포사, 예를 들어, **도 5C**에 나타낸 바와 같은 해당 마커 유전자와 일치되는 유전자 서명을 생성한다는 것을 나타낸다. 1267개의 차별적으로 조절된 유전자로부터의 RNA 유전자 서명을 사용하여 EV 치료와 비치료 샘플 사이에서 상승 또는 하락한 서명을 식별하였다(n=7)(**도 5C**).

[1124] 실시예 1(부문 6.1)에 기재된 분석을 추가로 적용하여, T-24 넥틴-4(클론1A9) 이종이식으로부터의 종양을 치료 후 제5일에 수집하였고, IHC, 유세포분석, 사이토카인 분석 및 RNA-seq와 같은 하류 분석을 위해 나누었다. 비치료 또는 비-결합 ADC 대조군에 비해 엔포투맙 베도틴 처리군에서 F4/80 및 CD11c IHC 염색에 의해 풍부한 면역 세포 침윤이 보였다(**도 6A**). 유세포분석에 의해 CD45 발현 세포에서 F4/80(**도 6B**) 또는 CD11C(**도 6C**) 양성 세포의 백분율을 결정함으로써 해리된 종양을 면역 침윤에 대해 염색하였다. **도 6B** 및 **도 6C**의 결과는 비치료 또는 비-결합 ADC 대조군에 비해 엔포투맙 베도틴 처리군에서의 면역 세포 침윤 풍부화를 확인한다.

[1125] 이론에 의해 구속되거나 제한되는 일 없이, 본 개시내용은 암 세포 상에서 상향조절된 HLA(클래스 I 및 클래스 II)는 ADC에 의한 치료 후 세포 표면 상에서 신항원을 나타냄으로써, 적응 면역 반응을 활성화시킬 수 있다는 것을 제공한다. HLA의 상향조절은 ADC에 의한 치료 후 ICD를 향상/유도하고, ADC에 의해 유도된 방관자 세포 사멸을 향상/유도하고, ADC 치료 효능을 향상시키고, ADC 치료와 면역관문 저해제 조합을 위한 효능을 향상시킨다. ADC에 의해 유도된 ICD, ADC 치료 효능 및/또는 ADC 치료를 면역관문 저해제와 조합하기 위한 효능에 대한 MHC 클래스 유전자 마커를 추가로 결정하기 위해, 실시예 1(부문 6.1)에서 기재된 분석을 수행하였고, 치료 후에 종양을 수집하고, 실시예 1(부문 6.1)에 기재된 바와 같은 IHC, 유세포분석, 사이토카인 분석 및 RNA-seq와 같은 하류의 분석을 위해 나누었다. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절된 수송체 TAP2 유전자를 포함하는 MHC 클래스 I 유전자를 확인하였다(**도 7A**). MHC 유전자의 상향조절은, MHC 클래스 I 유전자가 CD8을 활성화시켜 적응 면역 반응을 프라이밍하는 경우에 신-항원이 제시되는 것을 가능하게 할 수 있다. RNA-seq 유전자 전사체는 또한 비치료 또는 비-결합 ADC에

비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 인간 전사체로부터 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자와 같은 MHC 조절자 유전자를 확인하였다(**도 7B**). MHC 클래스 I 유전자 조절을 유도하는 것으로 알려진 인자는 유전자 발현을 촉진시키는 것으로 알려져 있다(예를 들어, **도 7C** 참조). 추가적으로, RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절되는 MHC 클래스 II 유전자를 식별하였다(**도 8A**). 유사하게, RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 마우스 전사체로부터 MHC 클래스 II 유전자를 식별하였다(**도 8B**). RNA-seq 유전자 전사체는 또한 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 마우스 전사체로부터 MHC 클래스 III 유전자를 식별하였다(**도 8C**). MHC 유전자의 상향조절은, MHC 클래스 II 유전자를 활성화시켜 CD4 T-세포가 적응 면역 반응을 프라이밍하는 경우에 신-항원이 제시되는 것을 가능하게 할 수 있다. 이들 결과는 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴)가 MHC 클래스 I, 클래스 II, 및 클래스 III 유전자의 상향조절을 유도한다는 것을 나타낸다.

[1126] ADC-치료 종양이 인간 대식세포를 자극하고 활성화시킨다는 것을 확인하기 위해, 다음의 분석을 수행하였고; T-24 넥틴-4(클론1A9) 세포를 24시간 동안 나타낸 바와 같이 약물로 치료하였다. 세포 파편 물질을 수집하고, PBMC로부터의 대식세포와 함께 인큐베이션시켰다. 대식세포를 수집하고, 유세포분석에 의한 활성화 마커, 예컨대, MHC-II의 세포 표면 발현에 대해 염색하였다. Luminex 인간 사이토카인 어레이를 이용하여 사이토카인 프로파일링을 수행하였다. **도 8D**에 나타낸 바와 같은 결과는 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴) 치료 세포가 대식세포를 활성화 및 자극하고, 사이토카인의 방출을 자극한다는 것을 입증한다.

[1127] ADC 처리가 미세소관을 붕괴시키고 ER 스트레스를 유도한다는 것을 확인하기 위해, T-24넥틴-4(클론1A9) 세포를 엔포투맙 베도틴(EV)으로 48시간 동안 처리하고, 미세소관 및 DAPI, 핵 DNA 염색을 위해 β-튜불린으로 염색하였다. **도 9A**는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E로도 알려진 EV)가 미세소관을 붕괴시킨다는 것을 입증한다. **도 9B** 및 **도 9C**는 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E로도 알려진 EV) 또는 MMAE에 의한 처리가 포스포-JNK를 활성화시키지만, 비-결합 ADC 대조군은 활성화시키지 않았다는 것을 입증한다.

[1128] T 세포 자극제 유전자 마커, 대식세포/선천면역 자극제 유전자 마커, ADC에 의해 유도되는 ICD, ADC 치료의 효능 및/또는 ADC 치료를 면역관문 저해제와 조합하는 것에 대한 효능에 대한 화학유인물질 유전자 마커를 확인하기 위해, 실시예 1(부문 6.1)에 기재된 분석을 수행하고, 치료 후에 종양을 수집하고, 실시예 1(부문 6.1)에 기재된 바와 같이 IHC, 유세포분석, 사이토카인 분석 및 RNA-seq와 같은 하류의 분석을 위해 나누었다. 간략히 말해서, 치료 5일 후에 수집한 종양을 처리하고, Luminex 마우스 사이토카인 키트를 이용하여 마우스 사이토카인을 측정하였다. 대식세포 및 수지상 세포, 예컨대, IL-1α 및 M-CSF(CSF1)에 의해 방출된 사이토카인은 EV 처리군에서 유의미하게 상승되었다(**도 10B**). 다른 사이토카인, 예컨대, T-세포 자극제(MIG 및 IP10) 및 화학유인물질(에오탁신, MIP1α, 및 MIP1β 및 MCP1)이 또한 이 분석에서 상승되었다(**도 10A** 및 **도 10C**). RNA-seq 분석은 이들 사이토카인과 연관된 상승된 유전자 전사체를 확인한다(데이터 미제시).

[1129] ADC에 의해 유도된 ICD, ADC 치료 효능 및/또는 ADC 치료를 면역관문 저해제와 조합하기 위한 효능에 대한 다른 MHC 조절자 유전자 마커 및 톨-유사 수용체 또는 siglec 패밀리 유전자 마커를 결정하기 위해, 실시예 1(부문 6.1)에 기재한 분석을 수행하였고, 치료 후에 종양을 수집하고, 실시예 1((부문 6.1)에 기재된 바와 같은 IHC, 유세포분석, 사이토카인 분석 및 RNA-seq와 같은 하류의 분석을 위해 나누었다. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 인간 전사체로부터 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자를 식별하였다(**도 11A**). RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 마우스 전사체로부터 인터페론 및 면역 활성화 전사 조절자를 또한 식별하였다(**도 12**). 위의 전사 조절 인자는 MHC 클래스 II 유전자 발현을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. **도 11B** 및 **도 11C**는 MHC 클래스 II 유전자의 예시적인 조절을 제공한다. RNA-seq 유전자 전사체는 추가적으로 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴에 의한 치료 시 상향조절될 마우스 전사체로부터 특정 선천성 톨-유사 수용체 또는 siglec1을 식별하였다(**도 13**).

[1130] ADC에 의해 유도된 ICD, ADC 치료의 효능 및/또는 ADC 치료를 면역관문 저해제와 조합하는 것에 대한 효능에 대한 인터류킨 수용체 패밀리 유전자 마커, B7 패밀리 유전자 마커, Ig 슈퍼패밀리 유전자 마커(넥틴 패밀리 유전자 마커를 포함), 수용체 타이로신 키나제 유전자 마커, TNF 패밀리 수용체 유전자 마커, IFN 수용체 패밀리 유전자 마커, 저해 면역수용체 유전자 마커 및 대사 효소 유전자 마커를 결정하기 위해 추가적인 연구를 수행하였다. 이러한 연구는 또한 항-넥틴-4 ADC와 조합될 수 있는 치료적 표적 및 항암 치료를 확인할 수 있다. 간략히 말해서, 실시예 1(부문 6.1)에 기재한 분석을 수행하였다. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴(AGS-22C3E)에 의한 치료 시 상향조절될 인터류킨 수용체 패밀리 유전자를 식별하였다(도

14). RNA-seq 유전자 전사체는 또한 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴(AGS-22C3E)에 의한 치료 시 상향조절될 B7 패밀리 유전자(**도 15A**), Ig 슈퍼패밀리 유전자(**도 15B**)(넥틴 패밀리 유전자 및 다른 Ig 슈퍼패밀리 유전자, 예컨대, LAG3을 포함), 수용체 타이로신 키나제 유전자(**도 16A**), IFN 수용체 패밀리 유전자(**도 16B**), TNF 패밀리 수용체 유전자(**도 16C**), 저해 면역수용체 유전자(**도 17A**) 및 대사 효소 유전자(**도 17B**)를 확인하였다. 상향조절될 유전자 중에서, RNA-seq 유전자 전사체는 또한 잠재적 조합 상대로서 EV와 조합될 수 있는 EV 치료 시 상향조절될 치료적 표적의 목록을 확인하였다(**도 14, 도 15A 내지 도 15B, 도 16A 내지 도 16C** 및 **도 17A 내지 도 17B**). 표 8은 항-넥틴-4 ADC와 조합될 수 있는 확인된 일부 예시적인 치료적 표적뿐만 아니라 이들 치료적 표적에 대한 잠재적 약물을 열거한다.

표 8

항-넥틴-4 ADC 와의 조합을 위한 치료적 표적 및 잠재적 약물

표적	약물명	표적	약물명
IDO1	에파카도스타트 BMS986205 나복시모드 PF-06840003 KHK2455 RG70099 IOM-E IOM-D	***HLA (MHC)***	GSK01 IMC-C103C IMC-F106C IMC-G107C ABBV-184
TIGIT	MTIG7192A BMS-986207 OMP-313M32 MK-7684 AB154 CGEN-15137 SEA-TIGIT ASP8374 AJUD008	***IL2RA***	다클리주맙 바실릭시맙
VISTA (VSIR)	CA-170 JNJ 61610588 HMBD-002	***IFNAR1***	아니프롤루맙 시팔리무맙
TIM3	AJUD009	***CSF1R***	펙시다티닙 에막투주맙 카빌라리주맙 ARRY-382 BLZ945 AJUD010 AMG820 IMC-CS4 JNJ-40346527 PLX5622 FPA008
VTCN1	FPA150		

[1131]

[1132] ADC에 의해 유도되는 ICD, ADC 치료 효능 및/또는 ADC 치료를 면역관문 저해제와 조합하기 위한 효능에 대한 ER 스트레스 유전자 마커, Rho GTPase 유전자 마커, Rho GTPase 조절자 유전자 마커 및 GTPase 관련 키나제 유전자 마커를 확인하기 위해, 실시예 1(부문 6.1)에 기재한 분석을 수행하고, 치료 후에 종양을 수집하고, 실시예 1(부문 6.1)에 기재된 바와 같은 IHC, 유세포분석, 사이토카인 분석 및 RNA-seq와 같은 하류의 분석을 위해 나누었다. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴(AGS-22C3E)에 의한 치료 시 상향조절될 소포체 스트레스(GO:1902237)에 대한 반응의 GO 양성 조절과 연관된 유전자를 식별하였다(**도 18**). RNA-seq 유전자 전사체는 또한 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴(AGS22C3E)에 의한 치료 시 상향조절될 액틴 세포골격(**도 19A**), Rho GTPase 조절자(**도 19B**) 및 GTPase 관련 키나제(**도 19C**)을 조절하기 위해 알려진 Rho GTPases를 확인하였다.

[1133] GO 양성 자가포식 조절자 유전자 마커, ER/미토콘드리아 ATPase 유전자 마커, 세포사 유전자 마커 및 ADC에 의

해 유도된 ICD, ADC 치료 효능 및/또는 ADC 치료를 면역관문 저해제와 조합하기 위한 효능에 대한 유사분열 저지 유전자 마커를 확인하기 위해, 실시예 1(부문 6.1)에 기재한 분석을 수행하고, 치료 후에 종양을 수집하고, 실시예 1(부문 6.1)에 기재된 바와 같은 IHC, 유세포분석, 사이토카인 분석 및 RNA-seq와 같은 하류의 분석을 위해 나누었다. RNA-seq 유전자 전사체는 비치료 또는 비-결합 ADC(**도 20**)에 비해 엔포투맙 베도틴(**도 20**에서 AGS-22C3E로서)에 의한 치료 시 상향조절될 자가포식의 GO 양성 조절(GO:0010508)과 연관된 유전자를 식별하였다. RNA-seq 유전자 전사체는 또한 비치료 또는 비-결합 ADC에 비해 엔포투맙 베도틴(**도 21A** 내지 **도 21C**에서 AGS-22C3E로서)에 의한 치료 시 상향조절될 ER/미토콘드리아 ATPase 유전자(**도 21A**), 세포사 유전자(**도 21B**) 및 유사분열 저지 유전자(**도 21C**)를 확인하였다.

[1134] 비치료 및 항-넥틴-4 ADC(엔포투맙 베도틴 또는 EV) 치료 종양에서 유전자 발현 변화의 검토를 위해, 유전자 발현 변화의 추가적인 분석을 수행하였다. 예를 들어, 비치료 및 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 치료 종양에서 인간 유전자 발현의 볼케이노 플롯을 **도 22A**에서 제시한다(일부 ER 스트레스 반응 유전자는 녹색임). 분석은 또한 ER 스트레스 및 미세소관 형성과 관련된 736개의 인간 유전자 패널 및 면역 세포 집단 및 염증 반응과 관련된 539개의 마우스 유전자의 다른 패널을 확인하였다(**도 22B**). 분석은 또한 인간 전사체로부터 결정된 바와 같이 비치료와 비교할 때 항-넥틴-4 ADC(AGS-22C3E) 처리 시 생물학적 과정이 변하였음을 확인하였다(**도 22C**).

도면

도면1aa

A: **cDNA**(서열번호 1) 및 **191P4D12**의 아미노산 서열(서열번호 2). 개시 메티오닌은 밑줄표시한다. 오픈 리딩 프레임은 중단 코돈을 포함하여 핵산 264 내지 1796에서 연장된다.

```
   1 ggccgtcgttgttggccacagcgtgggaagcagctctgggggagctcggagctcccgatc
  61 acggcttcttgggggtagctacggctgggtgtgtagaacggggccggggctggggctggg
 121 tcccctagtggagacccaagtgcgagaggcaagaactctgcagcttcctgccttctgggt
 181 cagttccttattcaagtctgcagccggctcccagggagatctcggtggaacttcagaaac
   1                     M  P  L  S  L  G  A  E  M  W  G  P  E
 241 gctgggcagtctgcctttcaaccATGCCCCTGTCCCTGGGAGCCGAGATGTGGGGGCCTG
  14   A  W  L  L  L  L  L  L  A  S  F  T  G  R  C  P  A  G  E
 301 AGGCCTGGCTGCTGCTGCTGCTACTGCTGGCATCATTTACAGGCCGGTGCCCCGCGGGTG
  34   L  E  T  S  D  V  V  T  V  V  L  G  Q  D  A  K  L  P  C  F
 361 AGCTGGAGACCTCAGACGTGGTAACTGTGGTGCTGGGCCAGGACGCAAAACTGCCCTGCT
  54   Y  R  G  D  S  G  E  Q  V  G  Q  V  A  W  A  R  V  D  A  G
 421 TCTACCGAGGGGACTCCGGCGAGCAAGTGGGGCAAGTGGCATGGGCTCGGGTGGACGCGG
  74   E  G  A  Q  E  L  A  L  L  H  S  K  Y  G  L  H  V  S  P  A
 481 GCGAAGGCGCCCAGGAACTAGCGCTACTGCACTCCAAATACGGGCTTCATGTGAGCCCGG
  94   Y  E  G  R  V  E  Q  P  P  P  P  R  N  P  L  D  G  S  V  L
 541 CTTACGAGGGCCGCGTGGAGCAGCCGCCGCCCCCACGCAACCCCCTGGACGGCTCAGTGC
 114   L  R  N  A  V  Q  A  D  E  G  E  Y  E  C  R  V  S  T  F  P
 601 TCCTGCGCAACGCAGTGCAGGCGGATGAGGGCGAGTACGAGTGCCGGGTCAGCACCTTCC
 134   A  G  S  F  Q  A  R  L  R  L  R  V  L  V  P  P  L  P  S  L
 661 CCGCCGGCAGCTTCCAGGCGCGGCTGCGGCTCCGAGTGCTGGTGCCTCCCCTGCCCTCAC
 154   N  P  G  P  A  L  E  E  G  Q  G  L  T  L  A  A  S  C  T  A
 721 TGAATCCTGGTCCAGCACTAGAAGAGGGCCAGGGCCTGACCCTGGCAGCCTCCTGCACAG
 174   E  G  S  P  A  P  S  V  T  W  D  T  E  V  K  G  T  T  S  S
 781 CTGAGGGCAGCCCAGCCCCCAGCGTGACCTGGGACACGGAGGTCAAAGGCACAACGTCCA
 194   R  S  F  K  H  S  R  S  A  A  V  T  S  E  F  H  L  V  P  S
 841 GCCGTTCCTTCAAGCACTCCCGCTCTGCTGCCGTCACCTCAGAGTTCCACTTGGTGCCTA
 214   R  S  M  N  G  Q  P  L  T  C  V  V  S  H  P  G  L  L  Q  D
 901 GCCGCAGCATGAATGGGCAGCCACTGACTTGTGTGGTGTCCCATCCTGGCCTGCTCCAGG
 234   Q  R  I  T  H  I  L  H  V  S  F  L  A  E  A  S  V  R  G  L
 961 ACCAAAGGATCACCCACATCCTCCACGTGTCCTTCCTTGCTGAGGCCTCTGTGAGGGGCC
 254   E  D  Q  N  L  W  H  I  G  R  E  G  A  M  L  K  C  L  S  E
1021 TTGAAGACCAAAATCTGTGGCACATTGGCAGAGAAGGAGCTATGCTCAAGTGCCTGAGTG
 274   G  Q  P  P  P  S  Y  N  W  T  R  L  D  G  P  L  P  S  G  V
1081 AAGGGCAGCCCCCTCCCTCATACAACTGGACACGGCTGGATGGGCCTCTGCCCAGTGGGG
 294   R  V  D  G  D  T  L  G  F  P  P  L  T  T  E  H  S  G  I  Y
1141 TACGAGTGGATGGGGACACTTTGGGCTTTCCCCCACTGACCACTGAGCACAGCGGCATCT
 314   V  C  H  V  S  N  E  F  S  S  R  D  S  Q  V  T  V  D  V  L
1201 ACGTCTGCCATGTCAGCAATGAGTTCTCCTCAAGGGATTCTCAGGTCACTGTGGATGTTC
 334   D  P  Q  E  D  S  G  K  Q  V  D  L  V  S  A  S  V  V  V  V
```

도면1ab

```
1261 TTGACCCCCAGGAAGACTCTGGGAAGCAGGTGGACCTAGTGTCAGCCTCGGTGGTGGTGG
 354   G  V  I  A  A  L  L  F  C  L  L  V  V  V  V  V  L  M  S  R
1321 TGGGTGTGATCGCCGCACTCTTGTTCTGCCTTCTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCATGTCCC
 374   Y  H  R  R  K  A  Q  Q  M  T  Q  K  Y  E  E  E  L  T  L  T
1381 GATACCATCGGCGCAAGGCCCAGCAGATGACCCAGAAATATGAGGAGGAGCTGACCCTGA
 394   R  E  N  S  I  R  R  L  H  S  H  H  T  D  P  R  S  Q  P  E
1441 CCAGGGAGAACTCCATCCGGAGGCTGCATTCCCATCACACGGACCCCAGGAGCCAGCCGG
 414   E  S  V  G  L  R  A  E  G  H  P  D  S  L  K  D  N  S  S  C
1501 AGGAGAGTGTAGGGCTGAGAGCCGAGGGCCACCCTGATAGTCTCAAGGACAACAGTAGCT
 434   S  V  M  S  E  E  P  E  G  R  S  Y  S  T  L  T  T  V  R  E
1561 GCTCTGTGATGAGTGAAGAGCCCGAGGGCCGCAGTTACTCCACGCTGACCACGGTGAGGG
 454   I  E  T  Q  T  E  L  L  S  P  G  S  G  R  A  E  E  E  E  D
1621 AGATAGAAACACAGACTGAACTGCTGTCTCCAGGCTCTGGGCGGGCCGAGGAGGAGGAAG
 474   Q  D  E  G  I  K  Q  A  M  N  H  F  V  Q  E  N  G  T  L  R
1681 ATCAGGATGAAGGCATCAAACAGGCCATGAACCATTTTGTTCAGGAGAATGGGACCCTAC
 494   A  K  P  T  G  N  G  I  Y  I  N  G  R  G  H  L  V  *
1741 GGGCCAAGCCCACGGGCAATGGCATCTACATCAATGGGCGGGGACACCTGGTCTGAccca
1801 ggcctgcctcccttccctaggcctggctccttctgttgacatgggagattttagctcatc
1861 ttgggggcctccttaaacacccccatttcttgcggaagatgctccccatcccactgactg
1921 cttgacctttacctccaacccttctgttcatcgggagggctccaccaattgagtctctcc
1981 caccatgcatgcaggtcactgtgtgtgtgcatgtgtgcctgtgtgagtgttgactgactg
2041 tgtgtgtgtggaggggtgactgtccgtggaggggtgactgtgtccgtggtgtgtattatg
2101 ctgtcatatcagagtcaagtgaactgtggtgtatgtgccacgggatttgagtggttgcgt
2161 gggcaacactgtcagggtttggcgtgtgtgtcatgtggctgtgtgtgacctctgcctgaa
2221 aaagcaggtattttctcagaccccagagcagtattaatgatgcagaggttggaggagaga
2281 ggtggagactgtggctcagacccaggtgtgcgggcatagctggagctggaatctgcctcc
2341 ggtgtgagggaacctgtctcctaccacttcggagccatgggggcaagtgtgaagcagcca
2401 gtccctgggtcagccagaggcttgaactgttacagaagccctctgccctctggtggcctc
2461 tgggcctgctgcatgtacatattttctgtaaatatacatgcgccgggagcttcttgcagg
2521 aatactgctccgaatcacttttaatttttttctttttttttttcttgccctttccattagt
2581 tgtatttttttatttatttttattttttattttttttttagagatggagtctcactatgttgc
2641 tcaggctggccttgaactcctgggctcaagcaatcctcctgcctcagcctccctagtagc
2701 tgggactttaagtgtacaccactgtgcctgctttgaatcctttacgaagagaaaaaaaaa
2761 attaaagaaagcctttagatttatccaatgtttactactgggattgcttaaagtgaggcc
2821 cctccaacaccaggggttaattcctgtgattgtgaaaggggctacttccaaggcatctt
2881 catgcaggcagccccttgggagggcacctgagagctggtagagtctgaaattagggatgt
2941 gagcctcgtggttactgagtaaggtaaaattgcatccaccattgtttgtgataccttagg
3001 gaattgcttggacctggtgacaagggctcctgttcaatagtggtgttggggagagagaga
3061 gcagtgattatagaccgagagagtaggagttgaggtgaggtgaaggaggtgctgggggtg
3121 agaatgtcgcctttccccctgggttttggatcactaattcaaggctcttctggatgtttc
3181 tctgggttggggctggagttcaatgaggtttatttttagctggcccacccagatacactc
3241 agccagaatacctagatttagtacccaaactcttcttagtctgaaatctgctggatttct
3301 ggcctaagggagaggctcccatccttcgttccccagccagcctaggacttcgaatgtgga
3361 gcctgaagatctaagatcctaacatgtacattttatgtaaatatgtgcatatttgtacat
3421 aaaatgatattctgtttttaaataaacagacaaaacttgaaaaa
```

도면1bc

B: cDNA (서열번호 3) 및 **Ha22-2(2,4)6.1** 중쇄의 아미노산 서열(서열번호 4).
이중밑줄은 리더 서열이고, 밑줄표시는 중쇄 가변 영역이며,
파선으로 된 밑줄은 인간 IgG1 불변 영역임.

```
                                  M  E  L  G  L  C  W  V  F  L  V  A  I  L  E
   1 GGTGATCAGCACTGAACACAGAGGACTCACCATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTTTAGA
       ·  G  V  Q  C  E  V  Q  L  V  E  S  G  G  G  L  V  Q  P  G  G  S  L  R  L  S
  76 AGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC
       ·  C  A  A  S  G  F  T  F  S  S  Y  N  M  N  W  V  R  Q  A  P  G  K  G  L  E
 151 CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA
       ·  W  V  S  Y  I  S  S  S  S  S  T  I  Y  Y  A  D  S  V  K  G  R  F  T  I  S
 226 GTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC
       ·  R  D  N  A  K  N  S  L  S  L  Q  M  N  S  L  R  D  E  D  T  A  V  Y  Y  C
 301 CAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTCTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTG
       ·  A  R  A  Y  Y  Y  G  M  D  V  W  G  Q  G  T  T  V  T  V  S  S  A  S  T  K
 376 TGCGAGAGCATACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAA
       ·  G  P  S  V  F  P  L  A  P  S  S  K  S  T  S  G  G  T  A  A  L  G  C  L  V
 451 GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT
       ·  K  D  Y  F  P  E  P  V  T  V  S  W  N  S  G  A  L  T  S  G  V  H  T  F  P
 526 CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
       ·  A  V  L  Q  S  S  G  L  Y  S  L  S  S  V  V  T  V  P  S  S  S  L  G  T  Q
 601 GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
       ·  T  Y  I  C  N  V  N  H  K  P  S  N  T  K  V  D  K  R  V  E  P  K  S  C  D
 676 GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
       ·  K  T  H  T  C  P  P  C  P  A  P  E  L  L  G  G  P  S  V  F  L  F  P  P  K
 751 CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA
       ·  P  K  D  T  L  M  I  S  R  T  P  E  V  T  C  V  V  V  D  V  S  H  E  D  P
 826 ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
       ·  E  V  K  F  N  W  Y  V  D  G  V  E  V  H  N  A  K  T  K  P  R  E  E  Q  Y
 901 TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
       ·  N  S  T  Y  R  V  V  S  V  L  T  V  L  H  Q  D  W  L  N  G  K  E  Y  K  C
 976 CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
       ·  K  V  S  N  K  A  L  P  A  P  I  E  K  T  I  S  K  A  K  G  Q  P  R  E  P
1051 CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
       ·  Q  V  Y  T  L  P  P  S  R  E  E  M  T  K  N  Q  V  S  L  T  C  L  V  K  G
1126 ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
       ·  F  Y  P  S  D  I  A  V  E  W  E  S  N  G  Q  P  E  N  N  Y  K  T  T  P  P
1201 CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC
       ·  V  L  D  S  D  G  S  F  F  L  Y  S  K  L  T  V  D  K  S  R  W  Q  Q  G  N
1276 CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
       ·  V  F  S  C  S  V  M  H  E  A  L  H  N  H  Y  T  Q  K  S  L  S  L  S  P  G
1351 CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGG
       ·  K  *
1426 TAAATGA
```

C: cDNA (서열번호 5) 및 **Ha22-2(2,4)6.1** 경쇄의 아미노산 서열(서열번호 6).
이중밑줄은 리더 서열이고, 밑줄표시는 경쇄 가변 영역이며,
파선으로 된 밑줄은 인간 카파 불변 영역임.

```
                                  M  D  M  R  V  P  A  Q  L  L  G  L  L  L  L  W  F
   1 AGTCAGACCCAGTCAGGACACAGCATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTC
       P  G  S  R  C  D  I  Q  M  T  Q  S  P  S  S  V  S  A  S  V  G  D  R  V  T
  76 CCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGAGTCACC
       I  T  C  R  A  S  Q  G  I  S  G  W  L  A  W  Y  Q  Q  K  P  G  K  A  P  K
 151 ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCGGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG
       F  L  I  Y  A  A  S  T  L  Q  S  G  V  P  S  R  F  S  G  S  G  S  G  T  D
 226 TTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
       F  T  L  T  I  S  S  L  Q  P  E  D  F  A  T  Y  Y  C  Q  Q  A  N  S  F  P
 301 TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCT
       P  T  F  G  G  G  T  K  V  E  I  K  R  T  V  A  A  P  S  V  F  I  F  P  P
 376 CCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA
       S  D  E  Q  L  K  S  G  T  A  S  V  V  C  L  L  N  N  F  Y  P  R  E  A  K
 451 TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA
       V  Q  W  K  V  D  N  A  L  Q  S  G  N  S  Q  E  S  V  T  E  Q  D  S  K  D
 526 GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
       S  T  Y  S  L  S  S  T  L  T  L  S  K  A  D  Y  E  K  H  K  V  Y  A  C  E
 601 AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA
       V  T  H  Q  G  L  S  S  P  V  T  K  S  F  N  R  G  E  C  *
 676 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
```

도면1de

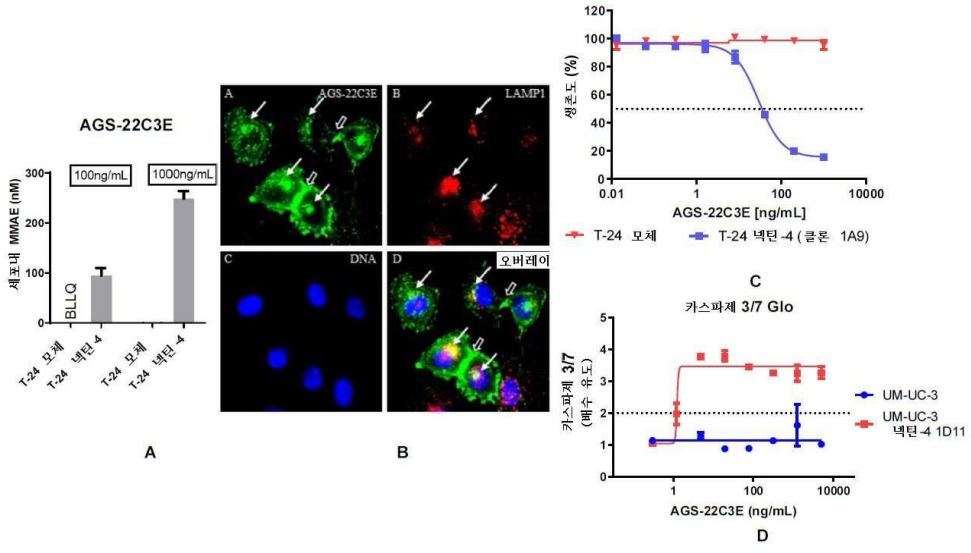
D: Ha22-2(2,4)6.1 중쇄의 아미노산 서열(서열번호 7).
이중밑줄은 리더 서열이고, 밑줄표시는 중쇄 가변 영역(서열번호 22, 이는 서열번호 7의 20번째에서 136번째의 아미노산 범위에 있는 서열임), 파선으로 된 밑줄은 인간 IgG1 불변 영역임.

```
  1 MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
 51 YNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL
101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS
151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
351 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSLSLSPGK
```

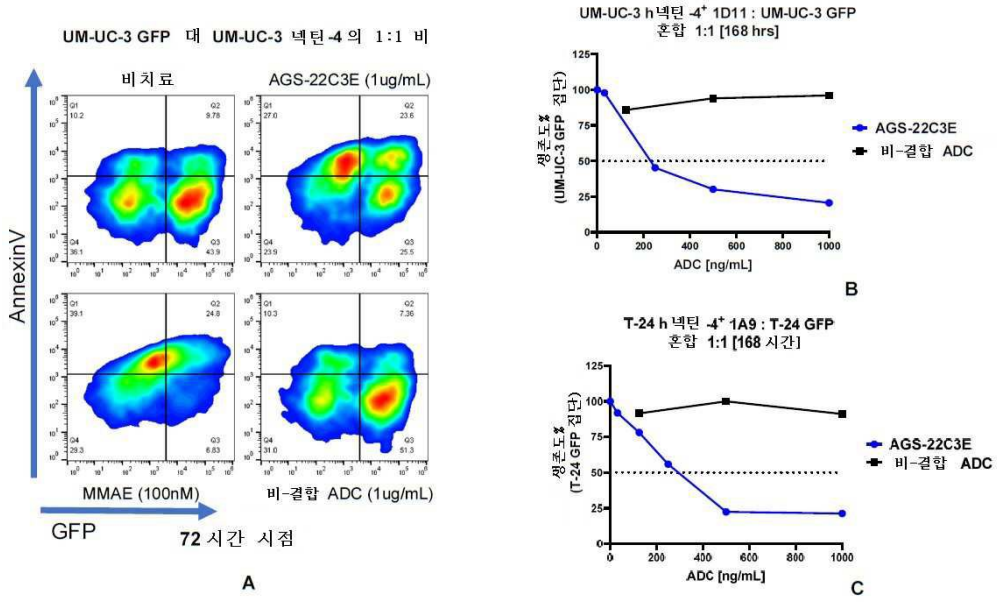
E: Ha22-2(2,4)6.1 경쇄의 아미노산 서열(서열번호 8).
이중밑줄은 리더 서열이고, 밑줄표시는 경쇄 가변 영역(서열번호 23, 이는 서열번호 8의 23번째에서 130번째 아미노산 범위의 서열임)이고, 파선으로 된 밑줄은 인간 카파 불변 영역임.

```
  1 MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQG
 51 ISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
101 QPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
201 LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

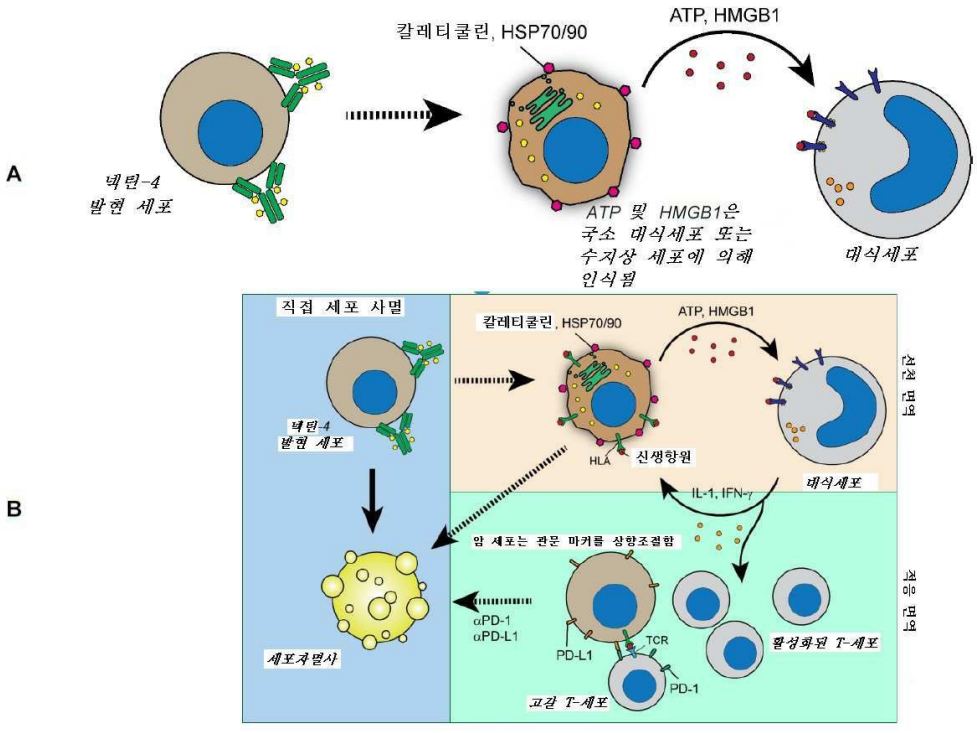
도면2



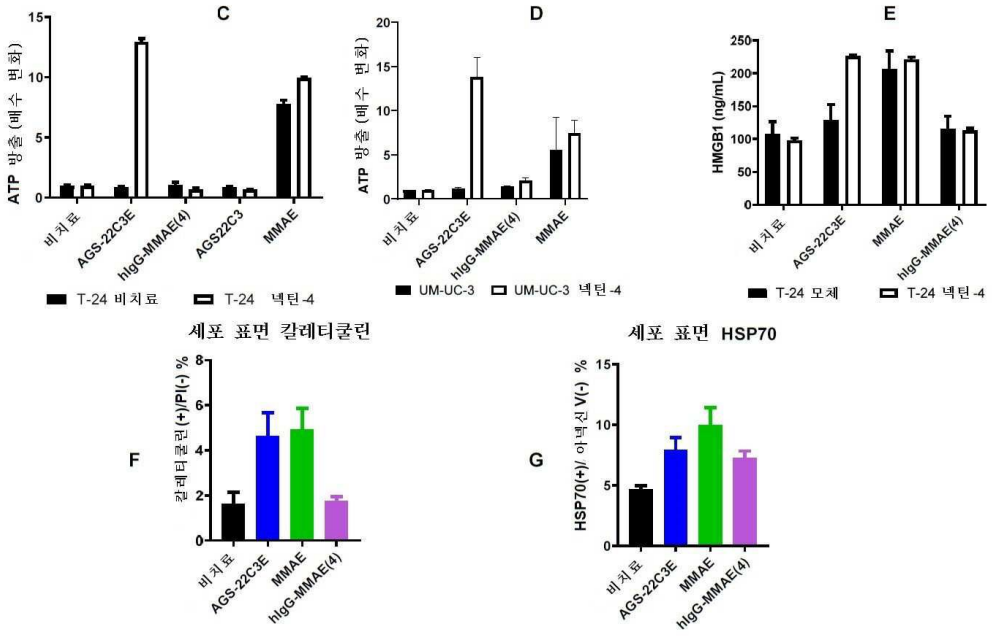
도면3


UM-UC-3 GFP 대 UM-UC-3 넥틴-4 의 1:1 비
비치료
AGS-22C3E (1ug/mL)
AnnexinV
MMAE (100nM)
비-결합 ADC (1ug/mL)
GFP
72 시간 시점
A
UM-UC-3 h넥틴 -4+ 1D11 : UM-UC-3 GFP
혼합 1:1 [168 hrs]
생존도율 (UM-UC-3 GFP 집단)
AGS-22C3E
비-결합 ADC
ADC [ng/mL]
B
T-24 h 넥틴 -4+ 1A9 : T-24 GFP
혼합 1:1 [168 시간]
생존도율 (T-24 GFP 집단)
AGS-22C3E
비-결합 ADC
ADC [ng/mL]
C

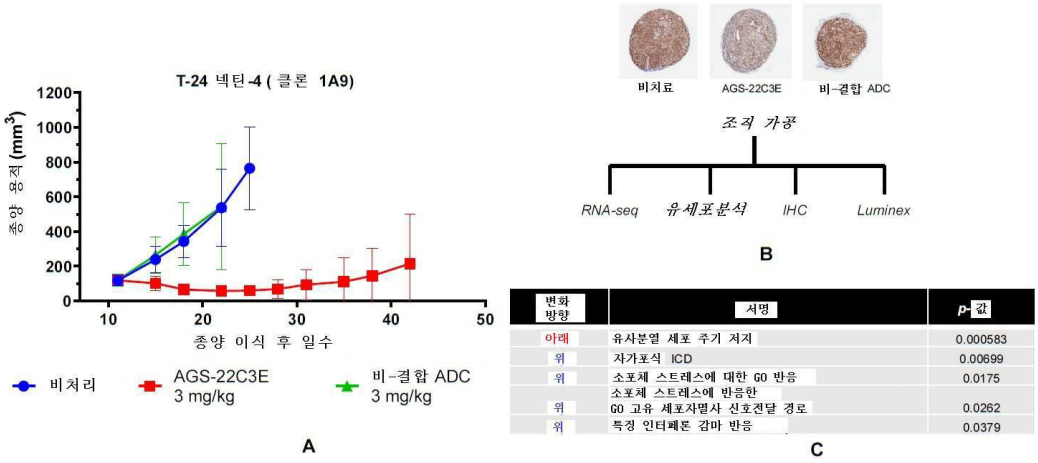
도면4ab


A
칼레티쿨린, HSP70/90
ATP, HMGB1
넥틴-4
발현 세포
ATP 및 HMGB1은
국소 대식세포 또는
수지상 세포에 의해
인식됨
대식세포
B
직접 세포 사멸
칼레티쿨린, HSP70/90
ATP, HMGB1
넥틴-4
발현 세포
HLA
신생항원
대식세포
선천 면역
IL-1, IFN-γ
암 세포는 관문 마커를 상향조절함
αPD-1
αPD-L1
PD-L1
TCR
PD-1
활성화된 T-세포
고갈 T-세포
세포자멸사
적응 면역

도면4cg



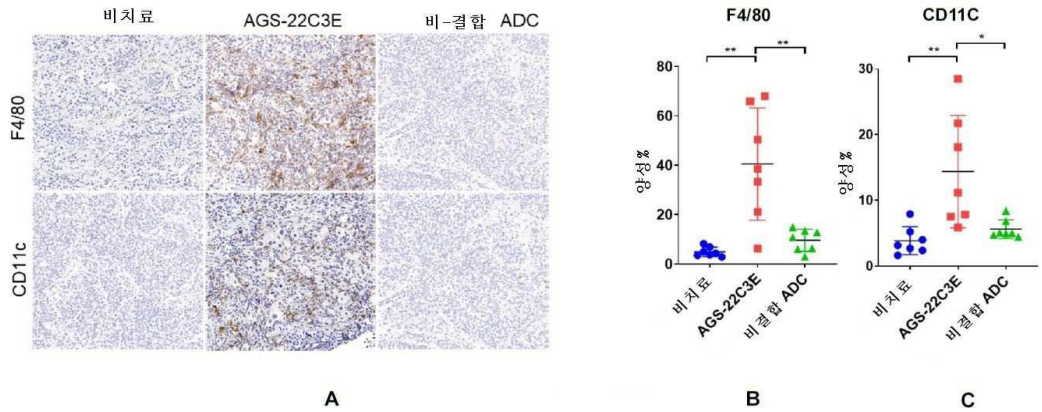
도면5



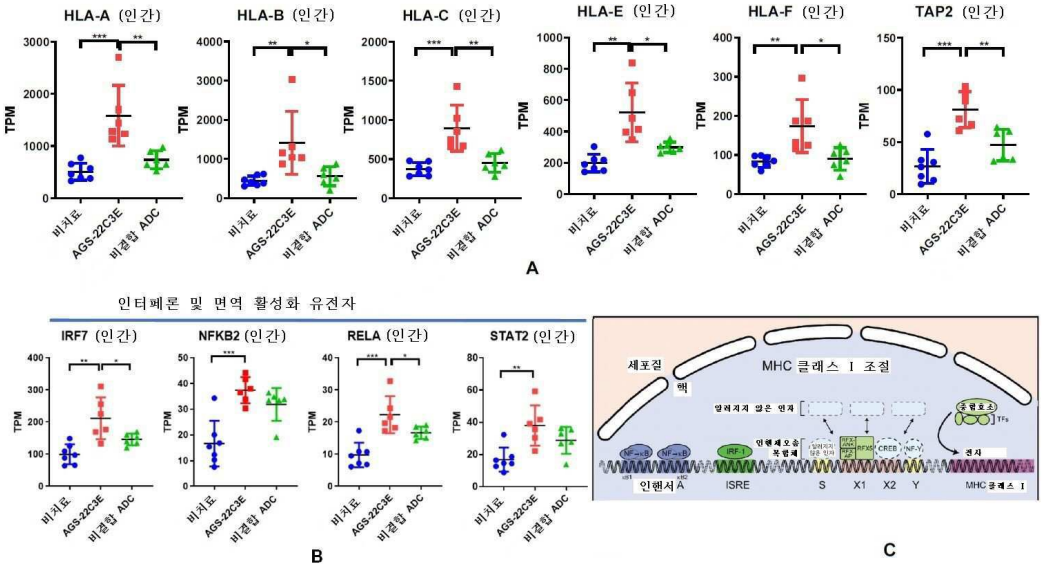
변화 방향	서명	p-값
아래	유사분열 세포 주기 저지	0.000583
위	자가포식 ICD	0.00699
위	소포체 스트레스에 대한 GO 반응	0.0175
위	소포체 스트레스에 반응한 GO 고유 세포자멸사 신호전달 경로	0.0262
위	특정 인터페론 감마 반응	0.0379

C

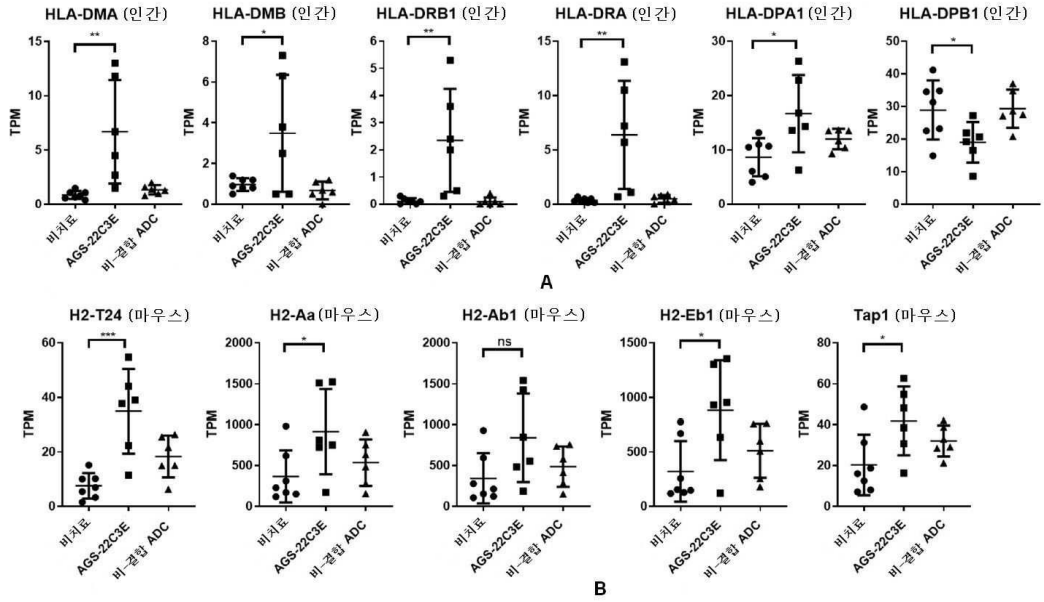
도면6



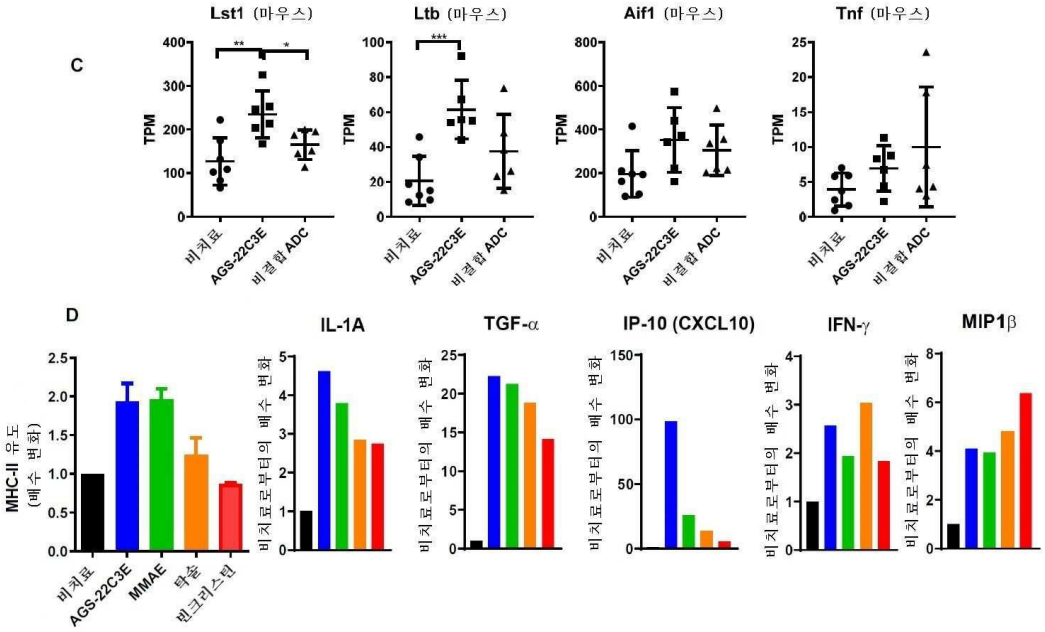
도면7


HLA-A (인간)
HLA-B (인간)
HLA-C (인간)
HLA-E (인간)
HLA-F (인간)
TAP2 (인간)
TPM
비처료
AGS-22C3E
비결합 ADC
A
인터페론 및 면역 활성화 유전자
IRF7 (인간)
NFKB2 (인간)
RELA (인간)
STAT2 (인간)
B
세포질
핵
MHC 클래스 I 조절
인핸서 A
ISRE
S
X1
X2
Y
C

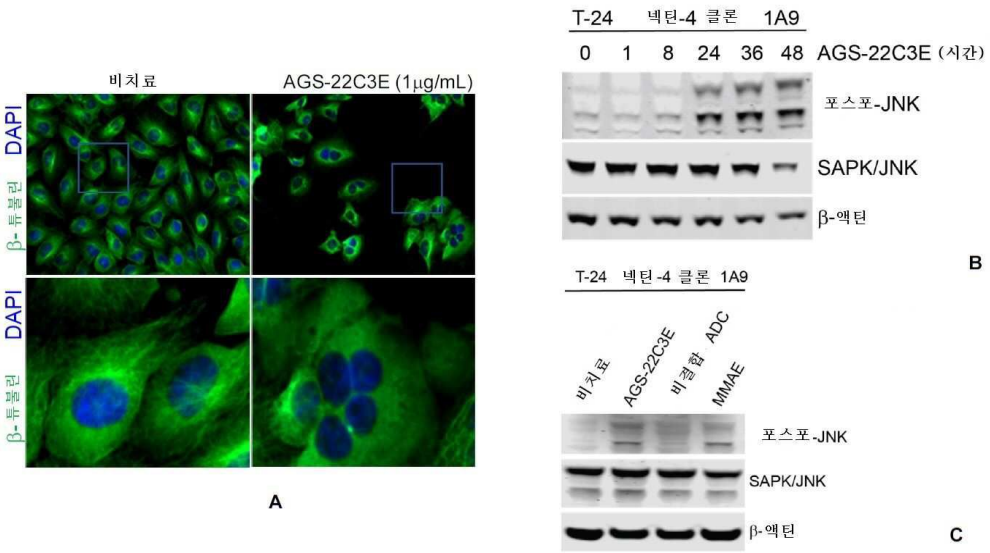
도면8ab


HLA-DMA (인간)
HLA-DMB (인간)
HLA-DRB1 (인간)
HLA-DRA (인간)
HLA-DPA1 (인간)
HLA-DPB1 (인간)
TPM
비처료
AGS-22C3E
비-결합 ADC
A
H2-T24 (마우스)
H2-Aa (마우스)
H2-Ab1 (마우스)
H2-Eb1 (마우스)
Tap1 (마우스)
ns
B

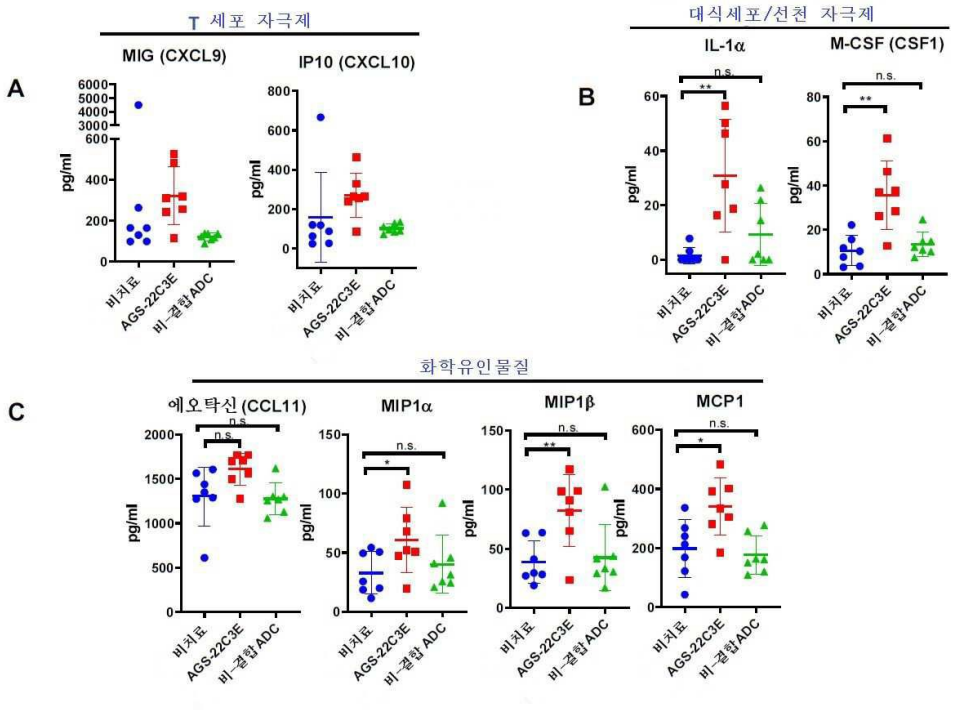
도면8cd


C
Lst1 (마우스)
Ltb (마우스)
Aif1 (마우스)
Tnf (마우스)
TPM
비치료
AGS-22C3E
비결합 ADC
D
MHC-II 유도 (배수 변화)
비치료
AGS-22C3E
MMAE
탁솔
빈크리스틴
IL-1A
TGF-α
IP-10 (CXCL10)
IFN-γ
MIP1β
비치료로부터의 배수 변화

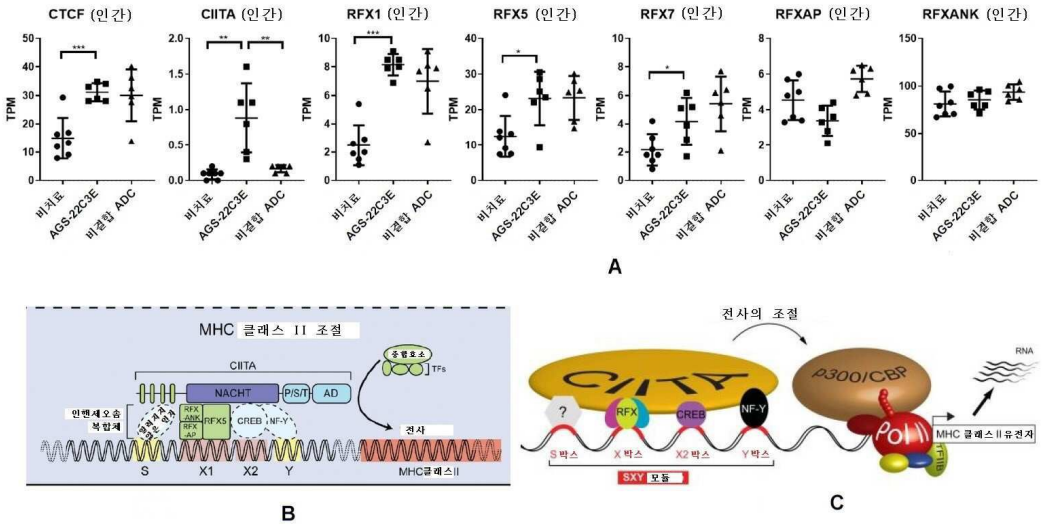
도면9


비치료
AGS-22C3E (1μg/mL)
DAPI
β-튜블린
A
T-24 넥틴-4 클론 1A9
0 1 8 24 36 48 AGS-22C3E (시간)
포스포-JNK
SAPK/JNK
β-액틴
B
T-24 넥틴-4 클론 1A9
비치료
AGS-22C3E
비결합 ADC
MMAE
포스포-JNK
SAPK/JNK
β-액틴
C

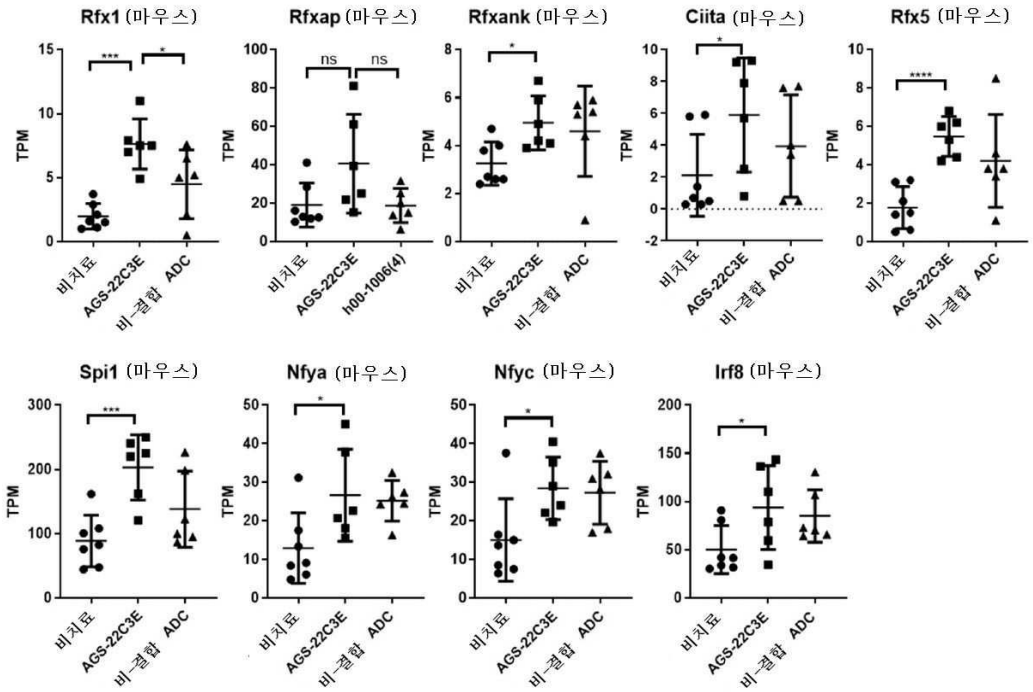
도면10


T 세포 자극제
MIG (CXCL9)
IP10 (CXCL10)
A
pg/ml
비처료
AGS-22C3E
비-결합ADC
대식세포/선천 자극제
IL-1α
M-CSF (CSF1)
B
n.s.
**
화학유인물질
C
에오탁신 (CCL11)
MIP1α
MIP1β
MCP1
*

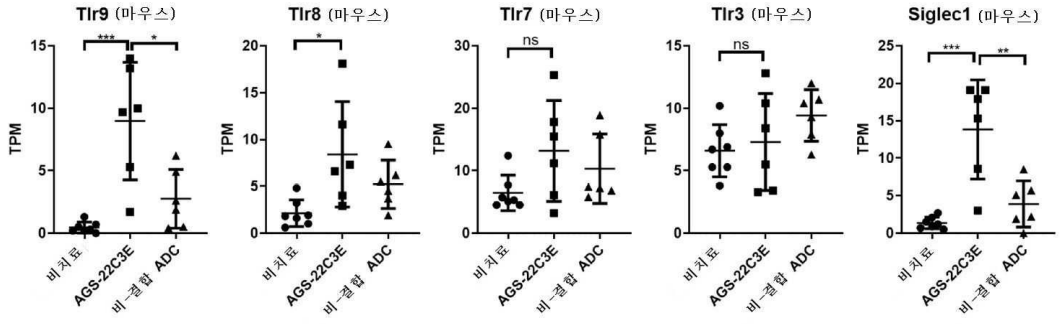
도면11ac


CTCF (인간)
CIITA (인간)
RFX1 (인간)
RFX5 (인간)
RFX7 (인간)
RFXAP (인간)
RFXANK (인간)
TPM
비처료
AGS-22C3E
비결합 ADC
A
MHC 클래스 II 조절
CIITA
NACHT
P/S/T
AD
TFs
RFX
RFX5
CREB
NF-Y
전사
S
X1
X2
Y
MHC클래스II
B
전사의 조절
p300/CBP
Pol II
RNA
MHC 클래스 II 유전자
S 박스
X 박스
X2 박스
Y 박스
SXY 모듈
C

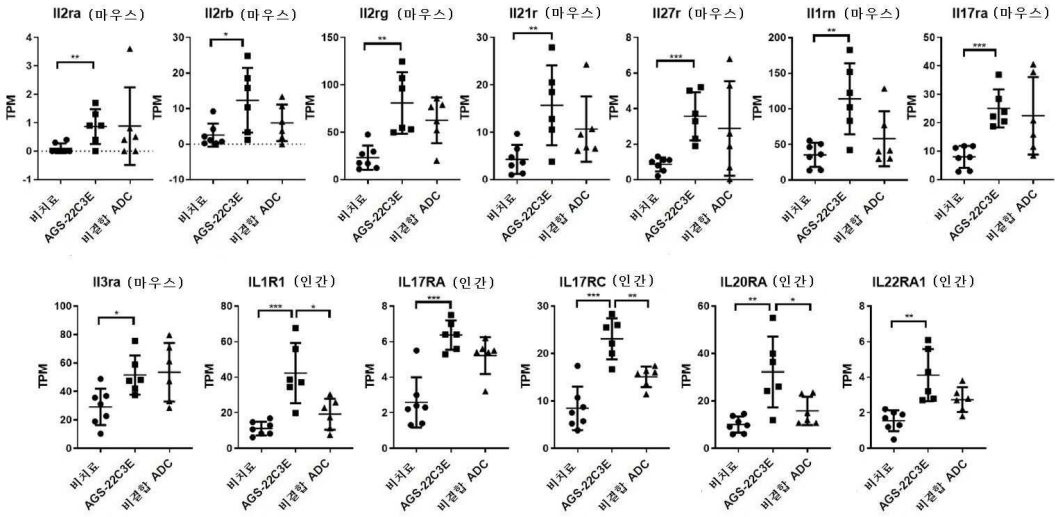
도면12


Rfx1 (마우스)
Rfxap (마우스)
Rfxank (마우스)
Ciita (마우스)
Rfx5 (마우스)
Spi1 (마우스)
Nfya (마우스)
Nfyc (마우스)
Irf8 (마우스)
TPM
비처료
AGS-22C3E
비-결합 ADC
h00-1006(4)
ns
***
****
*

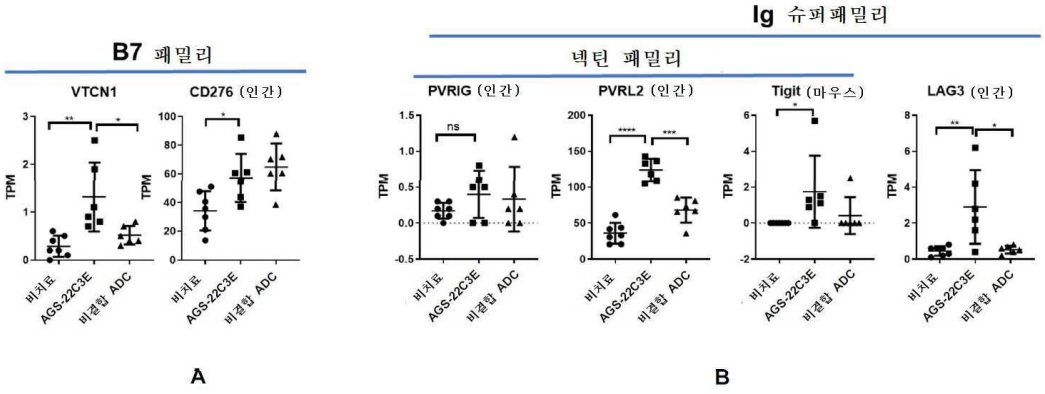
도면13


Tlr9 (마우스)
Tlr8 (마우스)
Tlr7 (마우스)
Tlr3 (마우스)
Siglec1 (마우스)
TPM
비처료
AGS-22C3E
비-결합 ADC
ns
***
**
*

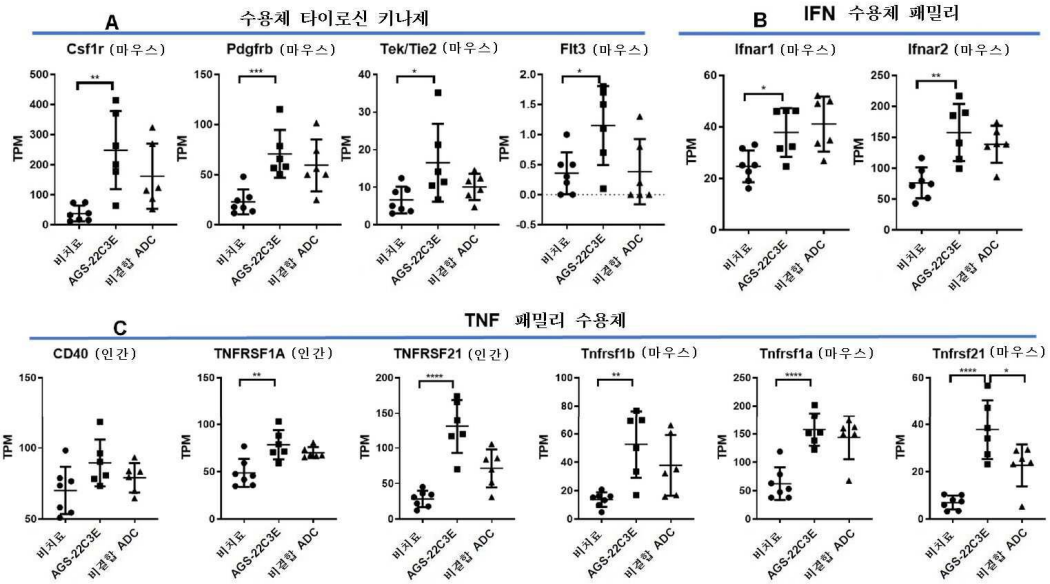
도면14



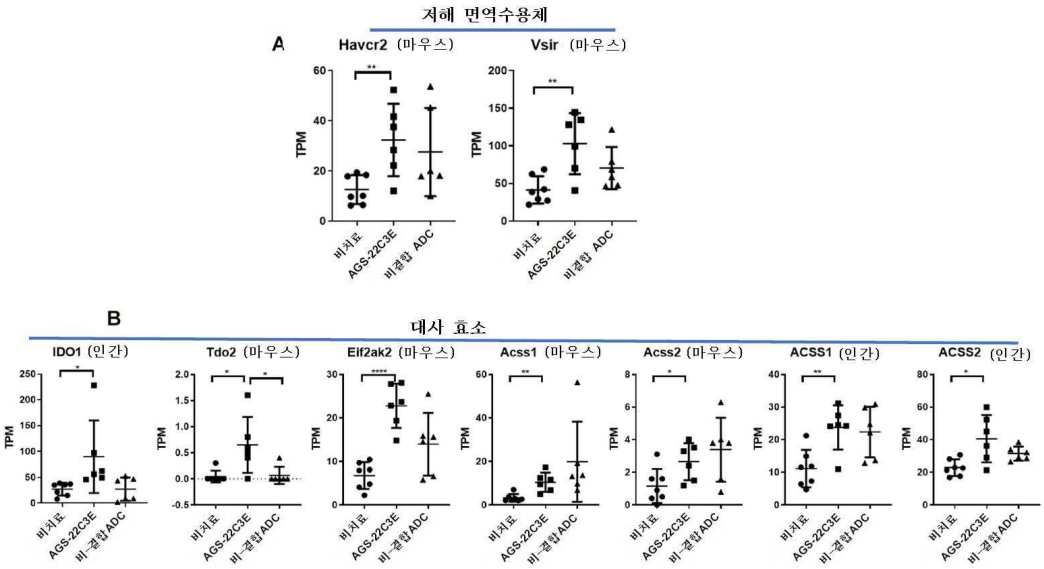
도면15



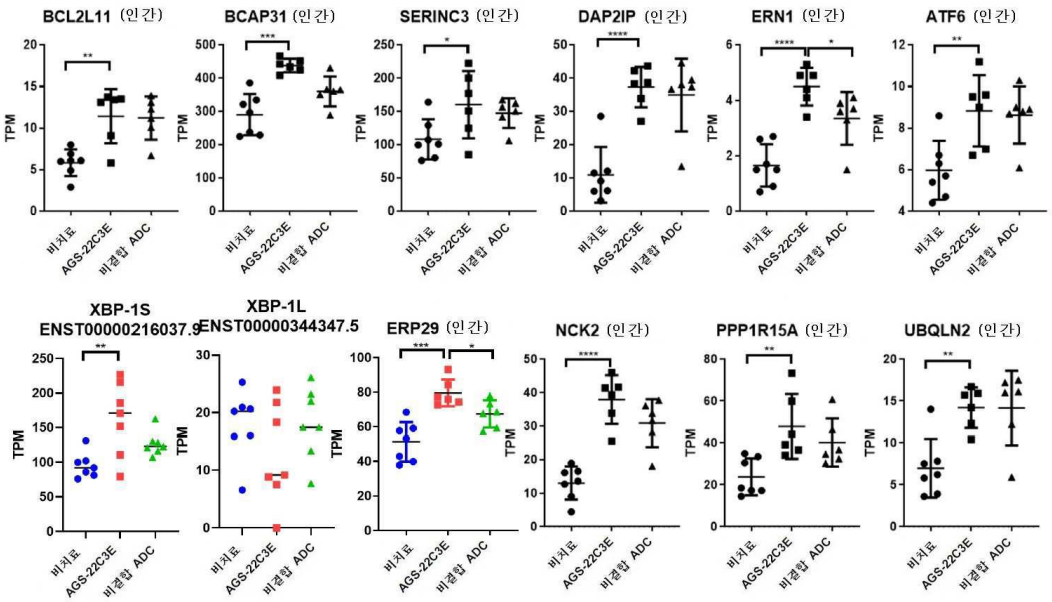
도면16



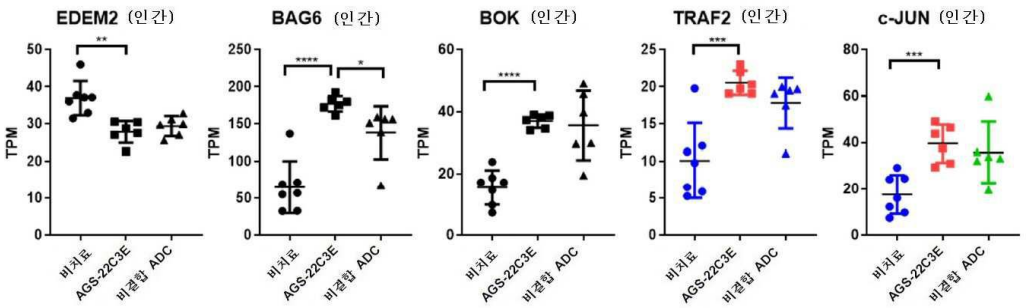
도면17



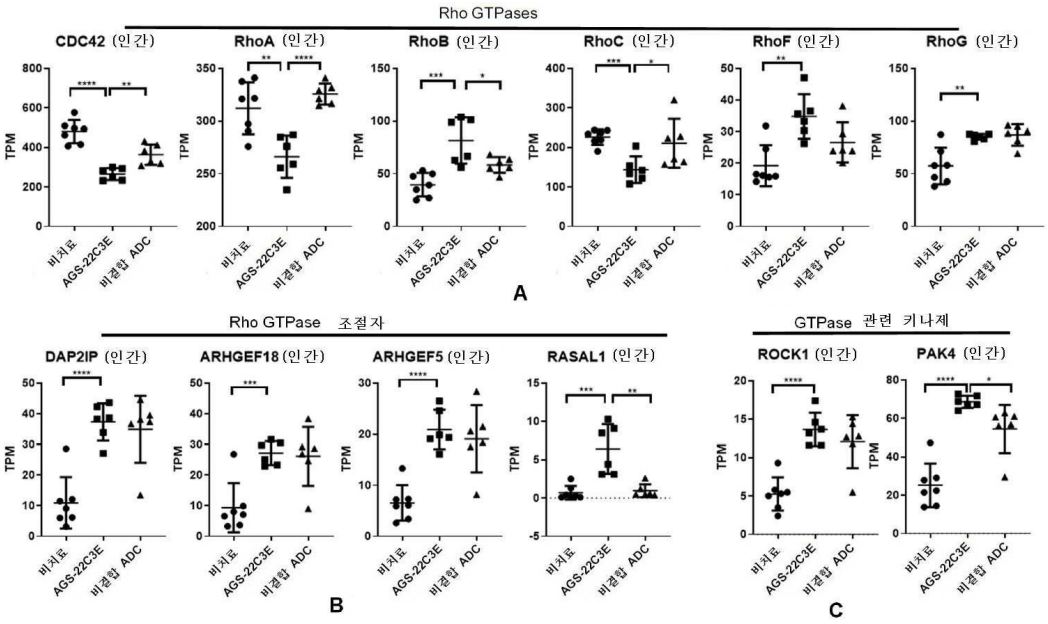
도면18a



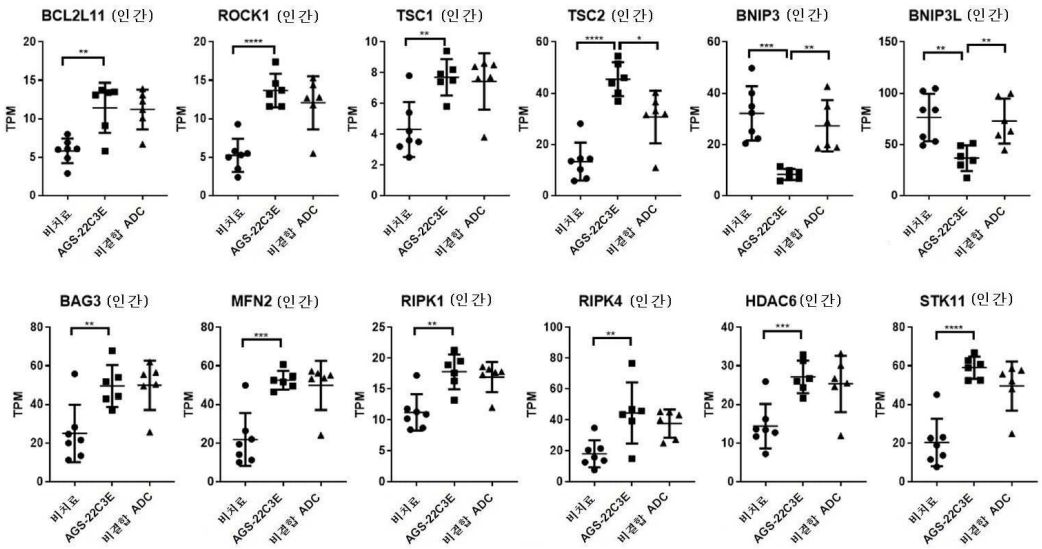
도면18b



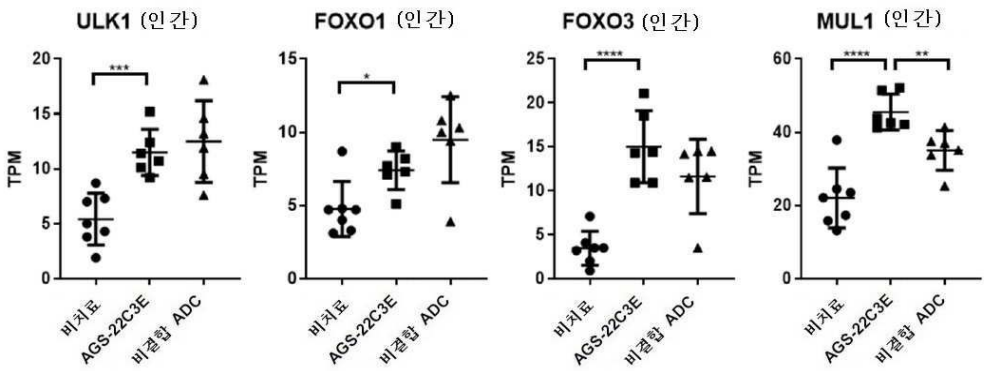
도면19


Rho GTPases
CDC42 (인간)
RhoA (인간)
RhoB (인간)
RhoC (인간)
RhoF (인간)
RhoG (인간)
TPM
비처료
AGS-22C3E
비결합 ADC
A
Rho GTPase 조절자
DAP2IP (인간)
ARHGEF18 (인간)
ARHGEF5 (인간)
RASAL1 (인간)
B
GTPase 관련 키나제
ROCK1 (인간)
PAK4 (인간)
C

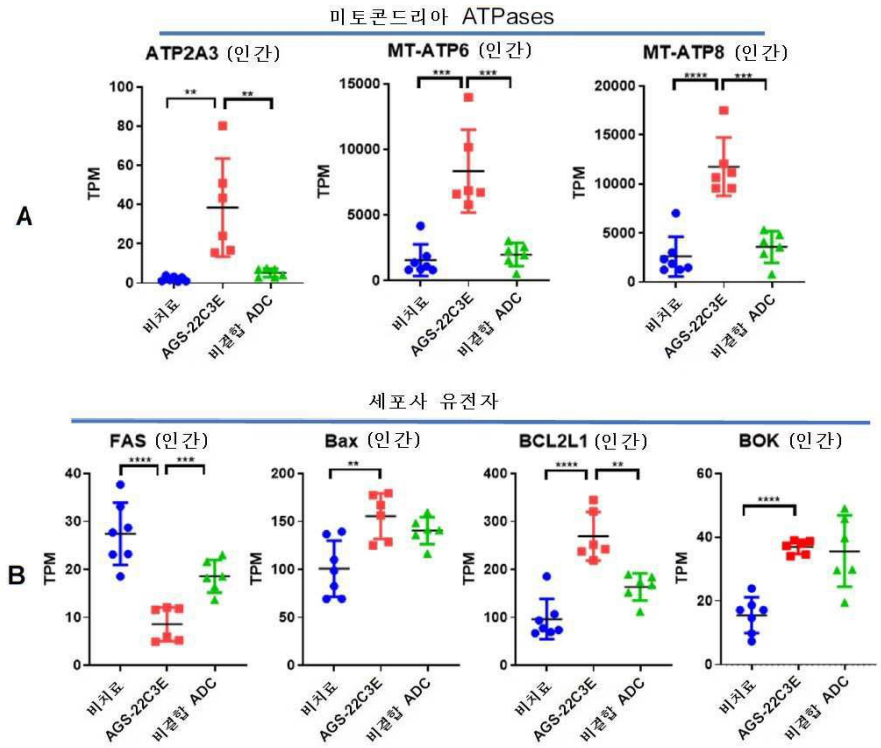
도면20a


BCL2L11 (인간)
ROCK1 (인간)
TSC1 (인간)
TSC2 (인간)
BNIP3 (인간)
BNIP3L (인간)
BAG3 (인간)
MFN2 (인간)
RIPK1 (인간)
RIPK4 (인간)
HDAC6 (인간)
STK11 (인간)
TPM
비처료
AGS-22C3E
비결합 ADC

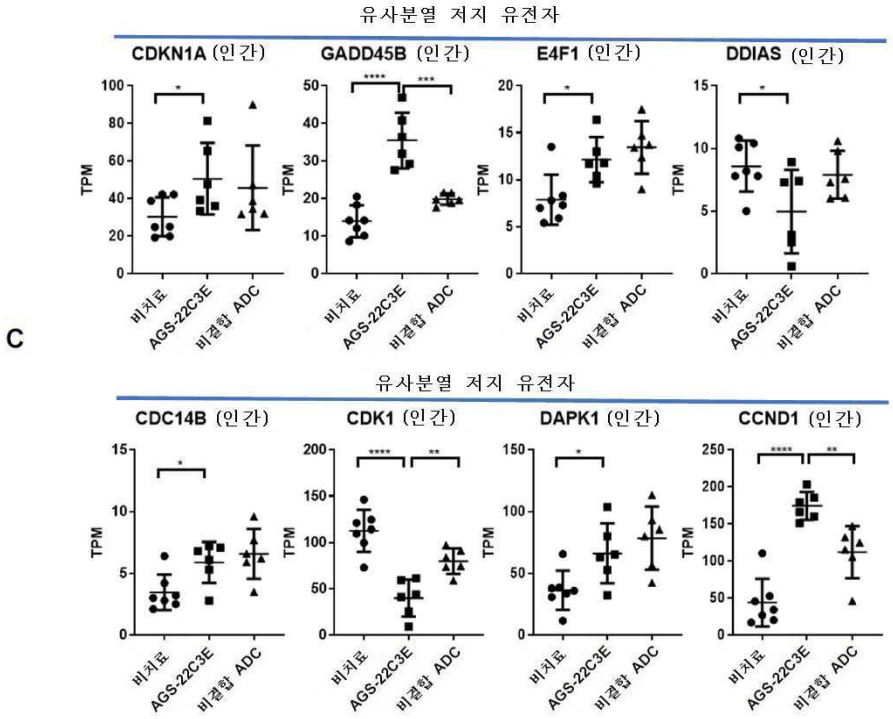
도면20b



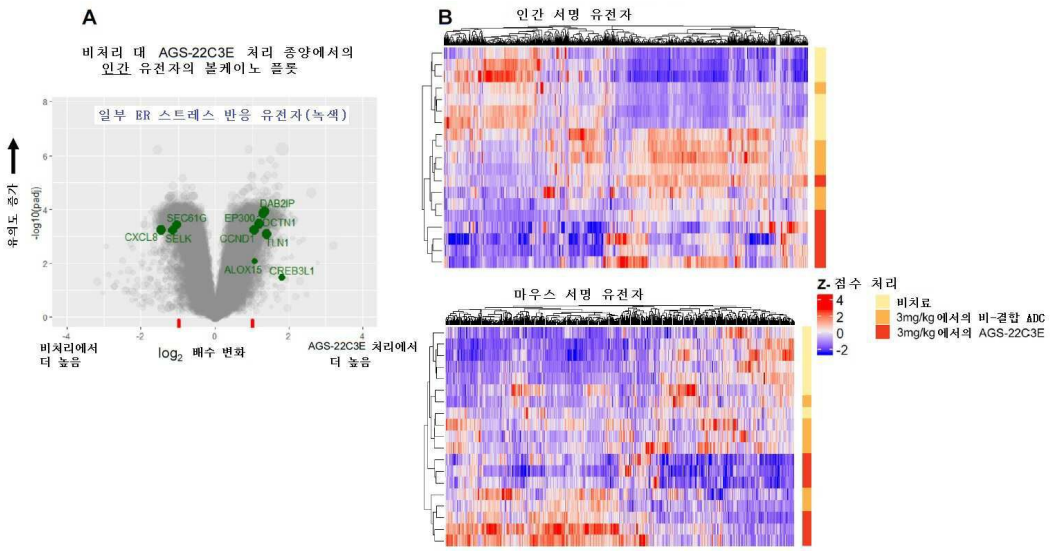
도면21ab



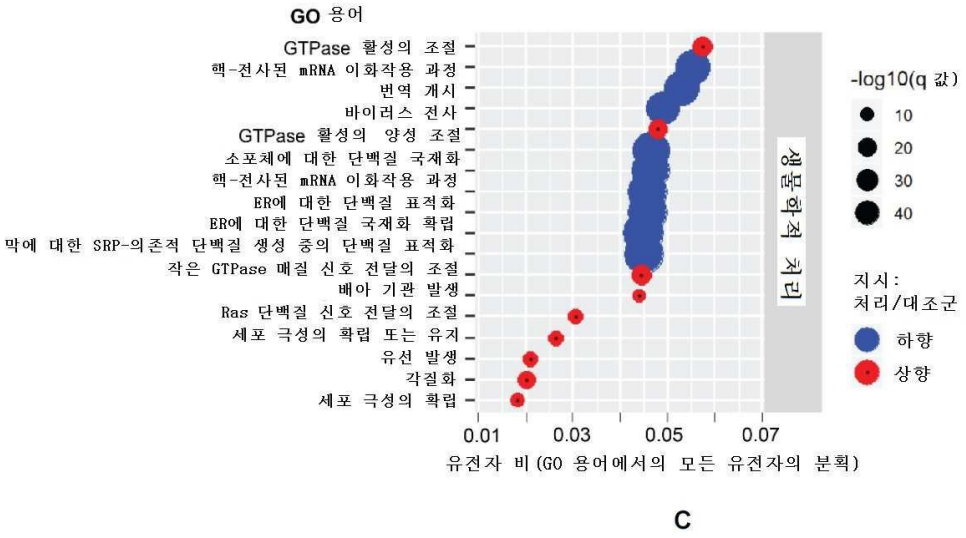
도면21c



도면22ab



도면22c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AGENSYS, INC.

SEAGEN INC.

<120> MARKERS FOR USE IN METHODS FOR TREATING CANCERS WITH ANTIBODY

DRUG CONJUGATES (ADC)

<130> 14369-256-228

<140><141><150> US 63/041,636

<151> 2020-06-19

<160> 23

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 3464

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (264)...(1796)

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(3464)

<223> 191P4D12

<400> 1

ggccgtcgtt gttggccaca gcgtgggaag cagctctggg ggagctcgga gctcccgatc 60

acggcttctt gggggtagct acggctgggt gtgtagaacg gggccggggc tggggctggg 120

tcccctagtg gagacccaag tgcgagaggc aagaactctg cagcttcctg ccttctgggt 180

cagttcctta ttcaagtctg cagccggctc ccagggagat ctcggtggaa cttcagaaac 240

gctgggcagt ctgcctttca acc atg ccc ctg tcc ctg gga gcc gag atg tgg 293

Met Pro Leu Ser Leu Gly Ala Glu Met Trp

1 5 10

ggg cct gag gcc tgg ctg ctg ctg ctg cta ctg ctg gca tca ttt aca 341

Gly Pro Glu Ala Trp Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ser Phe Thr

15 20 25

ggc cgg tgc ccc gcg ggt gag ctg gag acc tca gac gtg gta act gtg 389

Gly Arg Cys Pro Ala Gly Glu Leu Glu Thr Ser Asp Val Val Thr Val

30 35 40

gtg ctg ggc cag gac gca aaa ctg ccc tgc ttc tac cga ggg gac tcc 437

Val Leu Gly Gln Asp Ala Lys Leu Pro Cys Phe Tyr Arg Gly Asp Ser

45 50 55

ggc gag caa gtg ggg caa gtg gca tgg gct cgg gtg gac gcg ggc gaa 485

Gly Glu Gln Val Gly Gln Val Ala Trp Ala Arg Val Asp Ala Gly Glu

60 65 70

ggc gcc cag gaa cta gcg cta ctg cac tcc aaa tac ggg ctt cat gtg 533

Gly Ala Gln Glu Leu Ala Leu Leu His Ser Lys Tyr Gly Leu His Val

75 80 85 90

agc ccg gct tac gag ggc cgc gtg gag cag ccg ccg ccc cca cgc aac 581

Ser Pro Ala Tyr Glu Gly Arg Val Glu Gln Pro Pro Pro Pro Arg Asn

95 100 105

```
ccc ctg gac ggc tca gtg ctc ctg cgc aac gca gtg cag gcg gat gag   629
Pro Leu Asp Gly Ser Val Leu Leu Arg Asn Ala Val Gln Ala Asp Glu
            110                 115                 120

ggc gag tac gag tgc cgg gtc agc acc ttc ccc gcc ggc agc ttc cag   677
Gly Glu Tyr Glu Cys Arg Val Ser Thr Phe Pro Ala Gly Ser Phe Gln
        125                 130                 135

gcg cgg ctg cgg ctc cga gtg ctg gtg cct ccc ctg ccc tca ctg aat   725
Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Leu Val Pro Pro Leu Pro Ser Leu Asn

    140                 145                 150

cct ggt cca gca cta gaa gag ggc cag ggc ctg acc ctg gca gcc tcc   773
Pro Gly Pro Ala Leu Glu Glu Gly Gln Gly Leu Thr Leu Ala Ala Ser
155                 160                 165                 170

tgc aca gct gag ggc agc cca gcc ccc agc gtg acc tgg gac acg gag   821
Cys Thr Ala Glu Gly Ser Pro Ala Pro Ser Val Thr Trp Asp Thr Glu
                175                 180                 185

gtc aaa ggc aca acg tcc agc cgt tcc ttc aag cac tcc cgc tct gct   869

Val Lys Gly Thr Thr Ser Ser Arg Ser Phe Lys His Ser Arg Ser Ala
            190                 195                 200

gcc gtc acc tca gag ttc cac ttg gtg cct agc cgc agc atg aat ggg   917
Ala Val Thr Ser Glu Phe His Leu Val Pro Ser Arg Ser Met Asn Gly
        205                 210                 215

cag cca ctg act tgt gtg gtg tcc cat cct ggc ctg ctc cag gac caa   965
Gln Pro Leu Thr Cys Val Val Ser His Pro Gly Leu Leu Gln Asp Gln
    220                 225                 230
```

agg atc acc cac atc ctc cac gtg tcc ttc ctt gct gag gcc tct gtg 1013
Arg Ile Thr His Ile Leu His Val Ser Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val
235 240 245 250

agg ggc ctt gaa gac caa aat ctg tgg cac att ggc aga gaa gga gct 1061
Arg Gly Leu Glu Asp Gln Asn Leu Trp His Ile Gly Arg Glu Gly Ala
255 260 265

atg ctc aag tgc ctg agt gaa ggg cag ccc cct ccc tca tac aac tgg 1109
Met Leu Lys Cys Leu Ser Glu Gly Gln Pro Pro Pro Ser Tyr Asn Trp

270 275 280

aca cgg ctg gat ggg cct ctg ccc agt ggg gta cga gtg gat ggg gac 1157
Thr Arg Leu Asp Gly Pro Leu Pro Ser Gly Val Arg Val Asp Gly Asp
285 290 295

act ttg ggc ttt ccc cca ctg acc act gag cac agc ggc atc tac gtc 1205
Thr Leu Gly Phe Pro Pro Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Ile Tyr Val
300 305 310

tgc cat gtc agc aat gag ttc tcc tca agg gat tct cag gtc act gtg 1253

Cys His Val Ser Asn Glu Phe Ser Ser Arg Asp Ser Gln Val Thr Val
315 320 325 330

gat gtt ctt gac ccc cag gaa gac tct ggg aag cag gtg gac cta gtg 1301
Asp Val Leu Asp Pro Gln Glu Asp Ser Gly Lys Gln Val Asp Leu Val
335 340 345

tca gcc tcg gtg gtg gtg gtg ggt gtg atc gcc gca ctc ttg ttc tgc 1349
Ser Ala Ser Val Val Val Val Gly Val Ile Ala Ala Leu Leu Phe Cys

350 355 360

ctt ctg gtg gtg gtg gtg gtg ctc atg tcc cga tac cat cgg cgc aag 1397
Leu Leu Val Val Val Val Val Leu Met Ser Arg Tyr His Arg Arg Lys
365 370 375

gcc cag cag atg acc cag aaa tat gag gag gag ctg acc ctg acc agg 1445
Ala Gln Gln Met Thr Gln Lys Tyr Glu Glu Glu Leu Thr Leu Thr Arg
380 385 390

gag aac tcc atc cgg agg ctg cat tcc cat cac acg gac ccc agg agc 1493
Glu Asn Ser Ile Arg Arg Leu His Ser His His Thr Asp Pro Arg Ser

395 400 405 410

cag ccg gag gag agt gta ggg ctg aga gcc gag ggc cac cct gat agt 1541
Gln Pro Glu Glu Ser Val Gly Leu Arg Ala Glu Gly His Pro Asp Ser
415 420 425

ctc aag gac aac agt agc tgc tct gtg atg agt gaa gag ccc gag ggc 1589
Leu Lys Asp Asn Ser Ser Cys Ser Val Met Ser Glu Glu Pro Glu Gly
430 435 440

cgc agt tac tcc acg ctg acc acg gtg agg gag ata gaa aca cag act 1637

Arg Ser Tyr Ser Thr Leu Thr Thr Val Arg Glu Ile Glu Thr Gln Thr
445 450 455

gaa ctg ctg tct cca ggc tct ggg cgg gcc gag gag gag gaa gat cag 1685
Glu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Gly Arg Ala Glu Glu Glu Glu Asp Gln
460 465 470

gat gaa ggc atc aaa cag gcc atg aac cat ttt gtt cag gag aat ggg 1733
Asp Glu Gly Ile Lys Gln Ala Met Asn His Phe Val Gln Glu Asn Gly

475 480 485 490

acc cta cgg gcc aag ccc acg ggc aat ggc atc tac atc aat ggg cgg 1781
Thr Leu Arg Ala Lys Pro Thr Gly Asn Gly Ile Tyr Ile Asn Gly Arg
495 500 505

gga cac ctg gtc tga cccaggcctg cctcccttcc ctaggcctgg ctccttctgt 1836
Gly His Leu Val
510

tgacatggga gattttagct catcttgggg gcctccttaa acacccccat ttcttgcgga 1896
agatgctccc catcccactg actgcttgac ctttacctcc aacccttctg ttcatcggga 1956
gggctccacc aattgagtct ctcccaccat gcatgcaggt cactgtgtgt gtgcatgtgt 2016

gcctgtgtga gtgttgactg actgtgtgtg tgtggagggg tgactgtccg tggaggggtg 2076
actgtgtccg tggtgtgtat tatgctgtca tatcagagtc aagtgaactg tggtgtatgt 2136
gccacgggat ttgagtggtt gcgtgggcaa cactgtcagg gtttggcgtg tgtgtcatgt 2196
ggctgtgtgt gacctctgcc tgaaaaagca ggtattttct cagaccccag agcagtatta 2256
atgatgcaga ggttggagga gagaggtgga gactgtggct cagacccagg tgtgcgggca 2316
tagctggagc tggaatctgc ctccggtgtg agggaacctg tctcctacca cttcggagcc 2376
atgggggcaa gtgtgaagca gccagtccct gggtcagcca gaggcttgaa ctgttacaga 2436
agccctctgc cctctggtgg cctctgggcc tgctgcatgt acatattttc tgtaaatata 2496

catgcgccgg gagcttcttg caggaatact gctccgaatc acttttaatt ttttttcttt 2556
ttttttcttg ccctttccat tagttgtatt ttttatttat ttttatttttt atttttttttt 2616
agagatggag tctcactatg ttgctcaggc tggccttgaa ctcctgggct caagcaatcc 2676
tcctgcctca gcctccctag tagctgggac tttaagtgta caccactgtg cctgctttga 2736
atcctttacg aagagaaaaa aaaaattaaa gaaagccttt agatttatcc aatgtttact 2796
actgggattg cttaaagtga ggcccctcca acaccagggg gttaattcct gtgattgtga 2856
aaggggctac ttccaaggca tcttcatgca ggcagcccct tgggagggca cctgagagct 2916
ggtagagtct gaaattaggg atgtgagcct cgtggttact gagtaaggta aaattgcatc 2976

caccattgtt tgtgatacct tagggaattg cttggacctg gtgacaaggg ctcctgttca 3036
atagtggtgt tggggagaga gagagcagtg attatagacc gagagagtag gagttgaggt 3096

gaggtgaagg aggtgctggg ggtgagaatg tcgcctttcc ccctgggttt tggatcacta 3156

attcaaggct cttctggatg tttctctggg ttggggctgg agttcaatga ggtttatttt 3216

tagctggccc acccagatac actcagccag aatacctaga tttagtaccc aaactcttct 3276

tagtctgaaa tctgctggat ttctggccta agggagaggc tcccatcctt cgttccccag 3336

ccagcctagg acttcgaatg tggagcctga agatctaaga tcctaacatg tacattttat 3396

gtaaatatgt gcatatttgt acataaaatg atattctgtt tttaaataaa cagacaaaac 3456

ttgaaaaa 3464

<210> 2

<211> 510

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(510)

<223> 191P4D12

<400> 2

Met Pro Leu Ser Leu Gly Ala Glu Met Trp Gly Pro Glu Ala Trp Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ser Phe Thr Gly Arg Cys Pro Ala Gly

20 25 30

Glu Leu Glu Thr Ser Asp Val Val Thr Val Val Leu Gly Gln Asp Ala

35 40 45

Lys Leu Pro Cys Phe Tyr Arg Gly Asp Ser Gly Glu Gln Val Gly Gln

50 55 60

Val Ala Trp Ala Arg Val Asp Ala Gly Glu Gly Ala Gln Glu Leu Ala

65 70 75 80

Leu Leu His Ser Lys Tyr Gly Leu His Val Ser Pro Ala Tyr Glu Gly

85 90 95

Arg Val Glu Gln Pro Pro Pro Pro Arg Asn Pro Leu Asp Gly Ser Val

100 105 110

Leu Leu Arg Asn Ala Val Gln Ala Asp Glu Gly Glu Tyr Glu Cys Arg

115 120 125

Val Ser Thr Phe Pro Ala Gly Ser Phe Gln Ala Arg Leu Arg Leu Arg

130 135 140

Val Leu Val Pro Pro Leu Pro Ser Leu Asn Pro Gly Pro Ala Leu Glu

145 150 155 160

Glu Gly Gln Gly Leu Thr Leu Ala Ala Ser Cys Thr Ala Glu Gly Ser

165 170 175

Pro Ala Pro Ser Val Thr Trp Asp Thr Glu Val Lys Gly Thr Thr Ser

180 185 190

Ser Arg Ser Phe Lys His Ser Arg Ser Ala Ala Val Thr Ser Glu Phe

195 200 205

His Leu Val Pro Ser Arg Ser Met Asn Gly Gln Pro Leu Thr Cys Val

210 215 220

Val Ser His Pro Gly Leu Leu Gln Asp Gln Arg Ile Thr His Ile Leu

225 230 235 240

His Val Ser Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val Arg Gly Leu Glu Asp Gln

245 250 255

Asn Leu Trp His Ile Gly Arg Glu Gly Ala Met Leu Lys Cys Leu Ser

260 265 270

Glu Gly Gln Pro Pro Pro Ser Tyr Asn Trp Thr Arg Leu Asp Gly Pro

275 280 285

Leu Pro Ser Gly Val Arg Val Asp Gly Asp Thr Leu Gly Phe Pro Pro

290 295 300

Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Ile Tyr Val Cys His Val Ser Asn Glu

305 310 315 320

Phe Ser Ser Arg Asp Ser Gln Val Thr Val Asp Val Leu Asp Pro Gln

325 330 335

Glu Asp Ser Gly Lys Gln Val Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Val

340 345 350

Val Gly Val Ile Ala Ala Leu Leu Phe Cys Leu Leu Val Val Val Val

355 360 365

Val Leu Met Ser Arg Tyr His Arg Arg Lys Ala Gln Gln Met Thr Gln

370 375 380

Lys Tyr Glu Glu Glu Leu Thr Leu Thr Arg Glu Asn Ser Ile Arg Arg

385 390 395 400

Leu His Ser His His Thr Asp Pro Arg Ser Gln Pro Glu Glu Ser Val

405 410 415

Gly Leu Arg Ala Glu Gly His Pro Asp Ser Leu Lys Asp Asn Ser Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met Ser Glu Glu Pro Glu Gly Arg Ser Tyr Ser Thr Leu

435 440 445

Thr Thr Val Arg Glu Ile Glu Thr Gln Thr Glu Leu Leu Ser Pro Gly

450 455 460

Ser Gly Arg Ala Glu Glu Glu Glu Asp Gln Asp Glu Gly Ile Lys Gln

465 470 475 480

Ala Met Asn His Phe Val Gln Glu Asn Gly Thr Leu Arg Ala Lys Pro

485 490 495

Thr Gly Asn Gly Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Gly His Leu Val

500 505 510

<210> 3

<211> 1432

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (32)...(1432)

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(1432)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 heavy chain

<400> 3

ggtgatcagc actgaacaca gaggactcac c atg gag ttg ggg ctg tgc tgg 52

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp

1 5

gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa ggt gtc cag tgt gag gtg cag ctg 100

Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu

10 15 20

gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc 148

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

25 30 35

tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat aac atg aac tgg 196

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp

40 45 50 55

gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtt tca tac att agt 244

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser

60 65 70

agt agt agt agt acc ata tac tac gca gac tct gtg aag ggc cga ttc 292

Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

75 80 85

acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tca ctg tct ctg caa atg aac 340

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn

90 95 100

agc ctg aga gac gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aga gca tac 388

Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr

105 110 115

tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc 436

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

120 125 130 135

```
tca gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc   484
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
                140                 145                 150

aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac   532
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
            155                 160                 165

tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc   580

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
        170                 175                 180

agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac   628
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
    185                 190                 195

tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag   676
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
200                 205                 210                 215

acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac   724
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                220                 225                 230

aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg   772
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            235                 240                 245

tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc   820
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

        250                 255                 260
```

```
cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca   868
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    265                 270                 275

tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac   916
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
280                 285                 290                 295

tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg   964

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                300                 305                 310

gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc   1012
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            315                 320                 325

ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc   1060
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        330                 335                 340



aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa   1108
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    345                 350                 355

ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gag   1156
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
360                 365                 370                 375

gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc   1204
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

                380                 385                 390
```

tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag 1252
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
395 400 405

aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc 1300
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
410 415 420

ttc ctc tat agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg 1348

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
425 430 435

aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac 1396
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
440 445 450 455

acg cag aag agc ctc tcc ctg tcc ccg ggt aaa tga 1432
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
460 465

<210> 4
<211> 466

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(466)
<223> Ha22-2(2,4)6.1 heavy chain
<400> 4
Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

85 90 95

Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460
Gly Lys
465
<210> 5
<211> 735
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS

<222> (25)...(735)

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(735)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 light chain

<400> 5

agtcagaccc agtcaggaca cagc atg gac atg agg gtc ccc gct cag ctc 51

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu

1 5

ctg ggg ctc ctg ctg ctc tgg ttc cca ggt tcc aga tgc gac atc cag 99

Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln

10 15 20 25

atg acc cag tct cca tct tcc gtg tct gca tct gtt gga gac aga gtc 147

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

30 35 40

acc atc act tgt cgg gcg agt cag ggt att agc ggc tgg tta gcc tgg 195

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp

45 50 55

tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ttc ctg atc tat gct gca 243

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala

60 65 70

tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct 291

Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

75 80 85

ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt 339

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

90 95 100 105

gca act tac tat tgt caa cag gct aac agt ttc cct ccc act ttc ggc 387
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly
110 115 120

gga ggg acc aag gtg gag atc aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc 435

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
125 130 135

ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct 483
Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
140 145 150

gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag 531
Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
155 160 165

tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc 579
Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
170 175 180 185

aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg 627
Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
190 195 200

acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa 675
Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu

205 210 215

gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg 723
Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

220 225 230

gga gag tgt tag 735
Gly Glu Cys
235

<210> 6
<211> 236
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(236)
<223> Ha22-2(2,4)6.1 light chain
<400>
6
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30
Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110
Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 7

<211> 466

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(466)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 heavy chain

<400> 7

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95
Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
165 170 175
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
195 200 205
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
210 215 220
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230 235 240
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450 455 460

Gly Lys

465

<210> 8

<211> 236

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(236)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 light chain

<400> 8

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60
Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110
Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235
<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><223> CDR1 of heavy chain
<400> 9

Ser Tyr Asn Met Asn

1 5

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CDR2 of heavy chain

<400> 10

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 8

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CDR3 of heavy chain

<400> 11

Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CDR1 of light chain

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CDR2 of light chain

<400> 13

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CDR3 of light chain

<400> 14

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 15

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1 according to IMGT

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn

1 5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2 according to IMGT

<400> 17

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3 according to IMGT

<400> 18

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 according to IMGT

<400> 19

Gln Gly Ile Ser Gly Trp

1 5

<210> 20

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 according to IMGT

<400> 20

Ala Ala Ser

1

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 according to IMGT

<400> 21

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> heavy chain variable region (VH), the 20th amino acid (glutamic acid) to the 136th amino acid (serine) of SEQ ID NO:7

<400> 22

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Ser
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> light chain variable region (VL), the 23rd amino acid (aspartic acid) to the 130th amino acid (arginine) of SEQ ID NO:8

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105