



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0104233  
(43) 공개일자 2023년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/30 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/705 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07K 16/30 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2023-7018874  
(22) 출원일자(국제) 2021년11월05일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2023년06월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/058218  
(87) 국제공개번호 WO 2022/098979  
국제공개일자 2022년05월12일  
(30) 우선권주장  
63/110,664 2020년11월06일 미국(US)

(71) 출원인  
더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍  
사스 시스템  
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트  
리트  
(72) 발명자  
파크 엘리자베스 엠.  
미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 1515  
유.티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터  
바이어스 로렌 에이.  
미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 1515  
유.티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
장훈

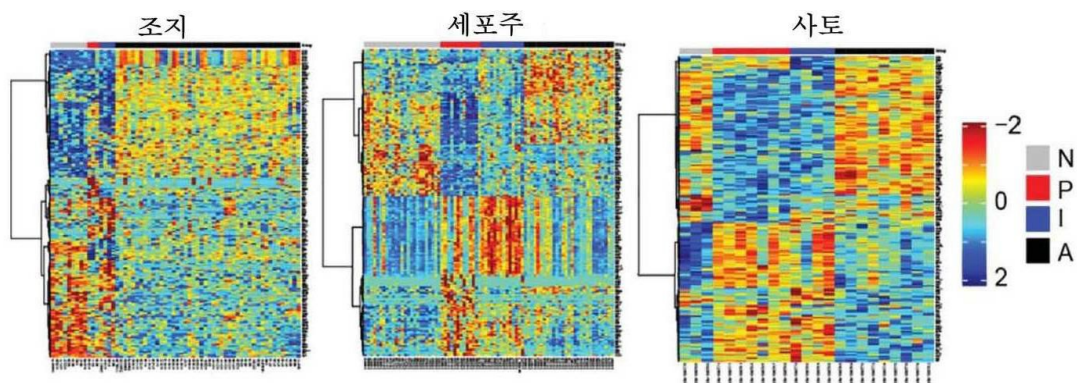
전체 청구항 수 : 총 100 항

(54) 발명의 명칭 **소세포 폐암의 분류 및 치료를 위한 방법 및 시스템**

(57) 요약

본 개시내용의 측면은 소세포 폐암 (small cell lung cancer; SCLC)을 분류 및 치료하기 위한 방법을 지시한다. 특정 측면은 세포 표면 단백질을 위한 표적화 제제를 사용하는 SCLC를 갖는 대상자의 치료에 관한 것이고, 여기서, 표적화 제제는 SCLC의 하위유형 분류를 기초로 하여 선택된다. SCLC 하위유형 (예를 들면, SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P, SCLC-I)을 갖는 대상자를 확인하고, 확인된 SCLC 하위유형과 연관된 세포 표면 단백질을 표적화하기 위해 구성된 표적화 제제를 투여하는 방법이 개시된다. 또한 SCLC의 치료를 위한 표적화 제제를 포함하는 조성물이 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

*C07K 14/705* (2013.01)

*C07K 16/3007* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

(72) 발명자

게이 칼 엠.

미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 1515

유.티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터

---

헤이마치 존 브이.

미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 1515

유.티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

소세포 폐암 (small cell lung cancer; SCLC)에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 표 1, 표 2, 또는 표 3의 단백질 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 제제를 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 1의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 2의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 3의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 DLL3에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 CEACAM5에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 SCNN1A에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상자가 상기 대상자의 암 세포로부터 ASCL1의 발현을 검출하여 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 이특이적 T-세포 인게이지(engager)인, 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제를 포함하는 세포가 상기 대상자에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 세포가 면역 세포인, 방법.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 면역 세포가 T 세포인, 방법.

#### 청구항 14

제12항에 있어서, 상기 면역 세포가 NK 세포인, 방법.

#### 청구항 15

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 키메라 항원 수용체인, 방법.

#### 청구항 16

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 T 세포 수용체인, 방법.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 치료학적 제제에 작동적으로 결합되는 (operatively linked), 방법.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 화학치료제인, 방법.

#### 청구항 19

제17항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 독소인, 방법.

#### 청구항 20

제17항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 치료학적 핵산인, 방법.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체-약물 접합체인, 방법.

#### 청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체인, 방법.

#### 청구항 23

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 표 4, 표 5, 또는 표 6의 단백질 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 제제를 SCLC-N을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 4의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 25

제23항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 5의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 26

제23항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 6의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 SSTR2에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 28

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 SEMA6D에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 29

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 SGCD에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상자가 상기 대상자의 암 세포로부터 NEUROD1의 발현을 검출하여 SCLC-N을 갖는 것으로 결정된, 방법.

#### 청구항 31

제23항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

#### 청구항 32

제23항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 이특이적 T-세포 인게이터인, 방법.

#### 청구항 33

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제를 포함하는 세포가 상기 대상자에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 세포가 면역 세포인, 방법.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, 상기 면역 세포가 T 세포인, 방법.

#### 청구항 36

제34항에 있어서, 상기 면역 세포가 NK 세포인, 방법.

#### 청구항 37

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 키메라 항원 수용체인, 방법.

#### 청구항 38

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 T 세포 수용체인, 방법.

#### 청구항 39

제23항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 치료학적 제제에 작동적으로 결합되는, 방법.

#### 청구항 40

제39항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 화학치료제인, 방법.

#### 청구항 41

제39항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 독소인, 방법.

#### 청구항 42

제39항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 치료학적 핵산인, 방법.

#### 청구항 43

제23항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체-약물 접합체인, 방법.

#### 청구항 44

제23항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체인, 방법.

#### 청구항 45

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 표 7, 표 8, 또는 표 9의 단백질 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 제제를 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 7의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 47

제45항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 8의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 48

제45항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 9의 하나 이상의 단백질인, 방법.

#### 청구항 49

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 MICA에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 50

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 TMEM87A에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 51

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 ART3에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

#### 청구항 52

제45항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상자가 상기 대상자의 암 세포로부터 POU2F3의 발현을 검출하여 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된, 방법.

#### 청구항 53

제45항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

#### 청구항 54

제45항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 이특이적 T-세포 인게이지어인, 방법.

#### 청구항 55

제45항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제를 포함하는 세포가 상기 대상자에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 56

제55항에 있어서, 상기 세포가 면역 세포인, 방법.

#### 청구항 57

제56항에 있어서, 상기 면역 세포가 T 세포인, 방법.

#### 청구항 58

제56항에 있어서, 상기 면역 세포가 NK 세포인, 방법.

#### 청구항 59

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 키메라 항원 수용체인, 방법.

#### 청구항 60

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 T 세포 수용체인, 방법.

**청구항 61**

제45항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 치료학적 제제에 작동적으로 결합되는, 방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 화학치료제인, 방법.

**청구항 63**

제61항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 독소인, 방법.

**청구항 64**

제61항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 치료학적 핵산인, 방법.

**청구항 65**

제45항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체-약물 접합체인, 방법.

**청구항 66**

제45항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체인, 방법.

**청구항 67**

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 표 10, 표 11, 또는 표 12의 단백질 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 제제를 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

**청구항 68**

제67항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 10의 하나 이상의 단백질인, 방법.

**청구항 69**

제67항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 11의 하나 이상의 단백질인, 방법.

**청구항 70**

제67항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질이 표 12의 하나 이상의 단백질인, 방법.

**청구항 71**

제67항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 SLAMF8에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

**청구항 72**

제67항에 있어서, 상기 표적화 제제가 MRC2에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

**청구항 73**

제67항에 있어서, 상기 표적화 제제가 PIEZO1에 특이적으로 결합할 수 있는, 방법.

**청구항 74**

제67항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상자가 ASCL1, NEUROD1, 또는 POU2F3 중 어느 것도 발현하지 않는 대상자로부터 암 세포를 측정하여 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 75**

제67항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

**청구항 76**

제67항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 이특이적 T-세포 인게이지어인, 방법.

**청구항 77**

제67항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제를 포함하는 세포가 상기 대상자에게 투여되는, 방법.

**청구항 78**

제77항에 있어서, 상기 세포가 면역 세포인, 방법.

**청구항 79**

제78항에 있어서, 상기 면역 세포가 T 세포인, 방법.

**청구항 80**

제78항에 있어서, 상기 면역 세포가 NK 세포인, 방법.

**청구항 81**

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 키메라 항원 수용체인, 방법.

**청구항 82**

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 T 세포 수용체인, 방법.

**청구항 83**

제67항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 치료학적 제제에 작동적으로 결합되는, 방법.

**청구항 84**

제83항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 화학치료제인, 방법.

**청구항 85**

제83항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 독소인, 방법.

**청구항 86**

제83항에 있어서, 상기 치료학적 제제가 치료학적 핵산인, 방법.

**청구항 87**

제67항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체-약물 접합체인, 방법.

**청구항 88**

제67항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 제제가 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체인, 방법.

**청구항 89**

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 DLL3-결합 단백질을 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

**청구항 90**

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 CEACAM5-결합 단백질을 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

**청구항 91**

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 SCNN1A-결합 단백질을 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된

대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 92

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 SSTR2-결합 단백질을 SCLC-N을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 93

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 SEMA6D-결합 단백질을 SCLC-N을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 94

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 SGCD-결합 단백질을 SCLC-N을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 95

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 MICA-결합 단백질을 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 96

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 TMEM87A-결합 단백질을 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 97

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 ART3-결합 단백질을 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 98

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 SLAMF8-결합 단백질을 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 99

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 MRC2-결합 단백질을 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 100

SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 PIEZO1-결합 단백질을 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함하는, 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

#### 배경

본 출원은 2020년 11월 6에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/110,664의 우선권의 이권을 주장하고, 이의 전문이 참조로서 본원에 포함된다.

본 발명은 미국국립보건원에 의해 공급된 승인 번호 R01 CA207295하에 국가 지원으로 실행되었다. 정부는 본 발명의 특정한 이권을 갖는다.

#### I. 발명의 배경

본 발명의 측면은 적어도 암 생물학, 및 약물 분야에 관한 것이다.

## 배경 기술

### II. 배경

소세포 폐암 (SCLC)은, 매우 제한된 수의 치료제가 존재하고, 지난 30 년에 걸쳐서 최소로 개선된 폐암의 고도로 공격적인 형태이다<sup>1-3</sup>. 결과적으로, 5-년 생존율은 SCLC의 모든 단계에 걸쳐서 7%보다 적다<sup>2,3</sup>. 미국 국립 암 연구소는 SCLC가 다루기 힘든 악성 종양이고, 저항성(resistance) 발현 및 고유한 취약성 및 확인 표적화의 메카니즘을 더 심도있게 이해할 필요가 촉구된다고 공표하였다<sup>4,5</sup>.

SCLC는 이전에 종양 단백질 53 (TP53) 및 RB 전사 억제체 1 (RB1) 발현의 거의 유비쿼터스(ubiquitous) 손실을 갖는 동종 질환으로 고려되고 취급되고, 높은 비율의 돌연변이를 야기하였다 (종양 돌연변이 부담, 또는 TMB)<sup>6</sup>. 불운하게도, 이들 유비쿼터스 돌연변이 중 어느 것도 현재 이용가능한 치료제에 의해 표적화가능하지 않다. 환자를 위한 현행 치료 기준 (SOC)은 종종 면역요법과 병용된 백금-기반 화학요법이다<sup>7,8</sup>. 화학요법 단독은 보통 반응을 야기하지만, 저항성 질환의 신속한 재발이 후속되고, 면역요법의 추가는 생존의 단지 중간정도 개선을 야기한다<sup>9,10</sup>. 이-선 치료제는 2020년 중반까지 토포테칸 단독으로 이루어졌고, 이 때에는 루비테칸은 재발 SCLC를 갖는 환자에 대해 승인되었다<sup>11,12</sup>. 그러나, 이들 치료 둘 다는 재발 질환에 대해 단지 중간 정도 성공이 나타내다<sup>13</sup>. 단일 질환으로서 SCLC의 치료는 치료학적 개발에 대해 잠재적으로 현저한 방식을 목살한다. 현행 치료는, 선택되지 않은 집단에서 임상 시도 및 SOC로부터의 실망스러운 결과를 설명할 수 있는 질환 이질성을 고려하지 않고 있다. SCLC와 대조적으로, NSCLC는 EGFR-돌연변이 환자의 치료에 의해 특이적 종양 취약성을 표적화하여 환자 치료 및 생존에서 굉장한 진보를 나타내었다<sup>14,15</sup>. 유사하게, SCLC 종양 내에 상이한 유전적 및 단백질체학 취약성을 이용하는 것은 종양의 고유한 시그니처를 기초로 하여 신규한, 표적화된 치료학적 시약의 개발을 가능하게 할 수 있다. "범용 치료(one-treatment-fits-all)"에서 보다 맞춤형인 접근법으로 SCLC 치료의 변화는 종양 취약성에 특이적인 표적화된 치료학적 시약을 개발하게 할 것이고, 보다 효과적인 치료를 제공하고, 궁극적으로 환자 중에서 전반적 생존율을 개선할 것이다.

놀랍게도 SCLC는, 특히 유사하게 고 TMB 수준을 갖는 다른 암과 비교하여, 면역 체크포인트 차단 (ICB)에 무반응성이었다<sup>20-22</sup>. 예를 들면, 항-PD-L1 화합물 아테졸리주맙 또는 두발루맙의 화학요법으로 추가는 화학요법 단독과 비교하여 단지 1개월의 중간 정도의 개선을 나타내었다<sup>9,10</sup>. 표적화되고 면역-기반된 치료제를 포함하는 SCLC를 갖는 환자의 치료를 위해 신규하고 개선된 방법 및 조성물이 당해 기술분야에서 필요하다.

## 발명의 내용

### 요지

본 개시내용은 각각의 SCLC 하위유형 (SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P, 및 SCLC-I) 내에 신규한, 표적화가능한, 표면-발현된 표적의 확인에 의해 암 의약 분야에서 특정 요구를 충족한다. 치료학적 표적화를 위해 SCLC의 4개의 하위유형 사이의 다수의 차등적으로 발현된 표면 단백질이 본원에서 확인된다. 본 개시내용의 실시형태는 대상자의 SCLC 하위유형과 연관된 하나 이상의 표면 단백질을 표적하기 위해 구성된 표적화 제제를 이용하여 SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P, 또는 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자의 치료 방법을 지시한다.

본 개시내용의 실시형태는 SCLC를 검출하는 방법, SCLC를 치료하는 방법, SCLC를 갖는 대상자를 분류하는 방법, SCLC 하위유형을 확인하는 방법, SCLC-A를 갖는 대상자를 치료하는 방법, SCLC-N를 갖는 대상자를 치료하는 방법, SCLC-P를 갖는 대상자를 치료하는 방법, SCLC-I를 갖는 대상자를 치료하는 방법, SCLC-A와 연관된 표면 마커를 표적화하는 방법, SCLC-N와 연관된 표면 마커를 표적화하는 방법, SCLC-P와 연관된 표면 마커를 표적화하는 방법, 및 SCLC-I와 연관된 표면 마커를 표적화하는 방법을 포함한다. 본 개시내용의 방법은 하기 단계 중 적어도 1, 2, 3, 4개 이상을 포함할 수 있다: SCLC-A를 갖는 것으로 대상자를 분류하는 단계, SCLC-N를 갖는 것으로 대상자를 분류하는 단계, SCLC-P를 갖는 것으로 대상자를 분류하는 단계, SCLC-I를 갖는 것으로 대상자를 분류하는 단계, 대상자의 종양 샘플로부터 DNA를 시퀀싱하는 단계, 대상자로부터 생물학적 샘플에서 ASCL1의 발현 수준을 측정하는 단계, 대상자로부터 생물학적 샘플에서 NEUROD1의 발현 수준을 측정하는 단계, 대상자로부터 생물학적 샘플에서 POU2F3의 발현 수준을 측정하는 단계, 대상자의 핵산 샘플로부터 하나 이상의 메틸화 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계, 및 표적화 제제를 대상자에게 투여하는 단계.

- [0013] 일부 실시형태에서, 소세포 폐암 (SCLC)에 대해 대상자를 치료하는 방법이 개시되고, 상기 방법은 표 1, 표 2, 또는 표 3의 단백질 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 제제를 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 1의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 2의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 3의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 DLL3에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 CEACAM5에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SCNN1A에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상자는 대상자의 암 세포로부터 ASCL1의 발현을 검출하여 SCLC-A를 갖는 것으로 결정되었다.
- [0014] 일부 실시형태에서, 소세포 폐암 (SCLC)에 대해 대상자를 치료하는 방법이 개시되고, 상기 방법은 표 4, 표 5, 또는 표 6의 단백질 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 제제를 SCLC-N을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 4의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 5의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 6의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SSTR2에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SEMA6D에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SGCD에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상자는 대상자의 암 세포로부터 NEUROD1의 발현을 검출하여 SCLC-N를 갖는 것으로 결정되었다.
- [0015] 일부 실시형태에서, 소세포 폐암 (SCLC)에 대해 대상자를 치료하는 방법이 개시되고, 상기 방법은 표 7, 표 8, 또는 표 9의 단백질 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 제제를 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 7의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 8의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 9의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 MICA에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 TMEM87A에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 ART3에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상자는 대상자의 암 세포로부터 POU2F3의 발현을 검출하여 SCLC-P를 갖는 것으로 결정되었다.
- [0016] 일부 실시형태에서, 소세포 폐암 (SCLC)에 대해 대상자를 치료하는 방법이 개시되고, 상기 방법은 표 10, 표 11, 또는 표 12의 단백질 중 하나 이상에 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 제제를 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 10의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 11의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질은 표 12의 하나 이상의 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SLAMF8에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 MRC2에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 PIEZO1에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상자는 ASCL1, NEUROD1, 또는 POU2F3 중 어느 것도 발현하지 않는 대상자로부터 암 세포를 측정하여 SCLC-I를 갖는 것으로 결정되었다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 이특이적 T-세포 인게이지어이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제를 포함하는 세포는 대상자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 세포는 면역 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 키메라 항원 수용체이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 T 세포 수용체이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 치료학적 제제에 작동적으로 결합된다. 일부 실시형태에서, 치료학적 제제는 화학요법이다. 일부 실시형태에서, 치료학적 제제는 독소이다. 일부 실시형태에서, 치료학적 제제는 치료학적 핵산이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 항체-약물 접합체이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체이다.
- [0018] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 DLL3-결합 단백질을 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0019] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 CEACAM5-결합 단백질을 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0020] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 SCNN1A-결합 단백질을 SCLC-A를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0021] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 SSTR2-결합 단백질을 SCLC-N

을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.

- [0022] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 SEMA6D-결합 단백질을 SCLC-N을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0023] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 SGCD-결합 단백질을 SCLC-N을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0024] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 MICA-결합 단백질을 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0025] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 TMEM87A-결합 단백질을 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0026] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 ART3-결합 단백질을 SCLC-P를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0027] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 SLAMF8-결합 단백질을 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0028] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 MRC2-결합 단백질을 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0029] 일부 실시형태에서, SCLC에 대해 대상자를 치료하는 방법이 기재되고, 상기 방법은 PIEZO1-결합 단백질을 SCLC-I를 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여함을 포함한다.
- [0030] 본원 출원에 걸쳐서, 용어 "약"을 사용하여 값이 측정 또는 정량화 방법에 대해 내재하는 오차의 변동을 포함한다는 것을 나타낸다.
- [0031] 단어 하나("a" 또는 "an")의 사용은, 용어 "포함하는(comprising)"과 연관되어 사용되는 경우, "하나(one)"를 의미할 수 있지만, 또한 "하나 이상의", "적어도 하나", 및 "하나 초과"의 의미와 일치한다.
- [0032] 구문 "및/또는"은 "및" 또는 "또는"을 의미한다. 예시하기 위해, A, B, 및/또는 C는 다음을 포함한다: A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B의 조합, A 및 C의 조합, B 및 C의 조합, 또는 A, B, 및 C의 조합. 다시 말해, "및/또는"은 포괄적인 것으로 작동된다.
- [0033] 단어 "포함하는(comprising)" (및 "포함한다(comprise)" 및 "포함한다(comprises)"와 같은 포함하는의 모든 형태), "갖는(having)" (및 "갖다(have)" 및 "갖다(has)"와 같은 갖는의 모든 형태), "포함하는(including)" (및 "포함한다(includes)" 및 "포함한다(include)"와 같은 포함하는의 모든 형태) 또는 "포함하는(containing)" (및 "포함한다(contains)" 및 "포함한다(contain)"와 같은 포함하는의 모든 형태)는 포괄적(inclusive) 또는 개방-말단(open-ended)이고, 추가로 나열되지 않은 성분 또는 방법 단계를 제외하지 않는다.
- [0034] 이들의 용도를 위한 조성물 및 방법은 명세서를 통해 기재된 성분 또는 단계 중 어느 것을 "포함하거나", "이로 본질적으로 이루어지거나", 또는 "이로 이루어질 수 있다". 기재된 성분 또는 단계 중 어느 것"으로 본질적으로 이루어진" 조성물 및 방법은 청구된 발명의 기본적인 신규한 특징에 실질적으로 영향을 주지 않는 특정된 물질 또는 단계에 대한 청구항의 범위를 제한한다. 본원 명세서 및 청구범위(들)에서 사용되는, 단어 "포함하는" (및 "포함한다" 및 "포함한다"와 같은 포함하는의 모든 형태), "갖는" (및 "갖다" 및 "갖다"와 같은 갖는의 모든 형태), "포함하는" (및 "포함한다" 및 "포함한다"와 같은 포함하는의 모든 형태) 또는 "포함하는" (및 "포함한다" 및 "포함한다"와 같은 포함하는의 모든 형태)는 포괄적 또는 개방-말단이고, 추가로 나열되지 않은 성분 또는 방법 단계를 제외하지 않는다. 용어 "포함하는(comprising)"의 맥락에서 본원에 기재된 실시형태는 또한 용어 "로 이루어진" 또는 "로 본질적으로 이루어진"의 맥락에서 수행될 수 있음을 고려한다.
- [0035] "개인", "대상자", 및 "환자"는 상호교환적으로 사용되고, 사람 또는 비-사람을 언급할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 하나의 실시형태에 대해 논의된 임의의 제한사항이 본 발명의 임의의 다른 실시형태에 적용될 수 있다는 것이 특히 고려된다. 추가로, 본 발명의 임의의 조성물은 본 발명의 임의의 방법에서 사용될 수 있고, 본 발명의 임의의 방법은 본 발명의 임의의 조성물을 제조하기 위해 또는 이용하기 위해 사용될 수 있다. 실시예에서 기재된 실시형태의 측면은 또한 그외에 다른 곳에서 논의된 실시형태의 맥락에서 본 출원에서 상이한 실시예 또는 그외에 다른 곳에서, 예를 들면, 예를 들면, 요약, 상세한 설명, 청구범위, 및 도면의 간단한 설명에서 수

행될 수 있는 실시형태이다.

[0037] 치료학적, 진단적, 또는 생리학적 목적 또는 효과의 정황에서 임의의 방법은 또한 기재된 치료학적, 진단적, 또는 생리학적 목적 또는 효과를 성취하거나 실행하기 위한 본원에 논의되는 임의의 화합물, 조성물, 또는 제제의 용도"와 같은 "용도" 청구항 표현으로 기재될 수 있다.

[0038] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명에서 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적인 실시예가, 본 발명의 특이적 실시형태를 지시하지만, 본 발명의 취지 및 범위 내에서 다양한 변화 및 변형이 당해 기술분야의 숙련자에게 상세한 설명으로부터 명백해질 것이기 때문에, 단지 예시의 방식으로 제공된다는 것을 이해하여야 한다.

## 도면의 간단한 설명

[0039] 도면의 간단한 설명

하기 도면은 본원 명세서의 부분을 형성하고, 본 발명의 특정 측면을 추가로 예시하기 위해 포함된다. 본 발명은 본원에 제시된 특이적 실시형태의 상세한 설명과 함께 이들 도면 중 하나 이상을 참조하여 더 잘 이해할 수 있다.

도 1은 모든 4개의 SCLC 하위유형에 걸친 서피스옴(surfaceome) 단백질의 RNASeq 데이터 (세포주, 조지(George)) 및 마이크로어레이 데이터 (사토(Sato))로부터의 차등적 유전자 발현을 나타낸다.

도 2A-2D는 SCLC-A (도 2A), SCLC-N (도 2B), SCLC-P (도 2C), 및 SCLC-I (도 2D)에 대한 예시적 히트(hits)를 나타낸다. 조지 등의 데이터셋으로부터 분석을 나타내고; 동일한 분석을 세포주 및 사토 데이터셋에 대해 수행하였다.

도 3A-3D는 다중 데이터셋의 유전자 SSTR2를 암호화하는 세포 표면 단백질의 평균 발현 (도 3A-3C)을 하위유형 세포주에서 SSTR2 단백질을 발현하는 분석된 세포의 부분의 유동세포측정 분석과 함께 (도 3D) 나타낸다.

도 4A-4C는 조지 등의 종양 mRNA (도 4A), 세포주 mRNA (도 4B), 및 사토 등의 종양 mRNA (도 4C)에 대해 MICA를 암호화하는 유전자의 하위유형 사이의 차등적 평균 발현을 나타낸다.

도 5A-5C는 조지 등의 종양 mRNA (도 5A), 세포주 mRNA (도 5B), 및 사토 등의 종양 mRNA (도 5C)에 대해 CEACAM5를 암호화하는 유전자의 하위유형 사이의 차등적 평균 발현을 나타낸다.

도 6A 및 6B는 4개의 SCLC 하위유형 각각의 세포주의 웨스턴 블롯 분석을 나타낸다. (도 6A)는 SSTR2 발현의 분석을 나타낸다. SSTR2 대 GAPDH의 밴드 강도의 비는, 임의의 첫번째 레인 (H82)에 정규화되고, 막 아래에 나타낸다. (도 6B)는 CEACAM5 및 MICA 발현의 분석을 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 발명의 상세한 설명

[0041] mRNA 유전자 발현 패턴을 사용하여, SCLC 환자로부터 종양은 SCLC의 4개의 주요 하위유형으로 분류될 수 있다. 이들 중 3개는 전사 인자 ASCL1 (SCLC-A), NEUROD1 (SCLC-N), 및 POU2F3 (SCLC-P)의 차등적 발현으로 정의되고, 4번째 그룹은 염증성-관련 유전자 (SCLC-I)의 높은 발현을 갖는 것을 특징으로 한다. 중요하게는, 이들 하위유형은 별개의 치료학적 취약성을 갖고, 치료 기준 및 조사 제제에 대한 차등적 반응 패턴을 나타낸다. 이러한 SCLC의 분류 및 치료를 위한 특정한 방법은 미국 특허 출원 공보 번호 US 2021/0062274에 기재되어 있고, 이의 전문이 참조로서 본원에 포함된다.

[0042] 본 개시내용은, 적어도 부분적으로, 4개의 SCLC 하위유형 각각과 연관된 (즉, 우선적으로 발현되는) 표면 마커 (또는 "세포 표면 단백질" 또는 "표면 단백질")의 확인을 기초로 한다. 이들 연관된 표면 마커를 사용하여 각각의 하위유형의 치료에서 사용하기 위해 표적화 제제 (예를 들면, 항체, 항체 단편, CAR T 세포 등)를 선택할 수 있다. 예를 들면, SCLC-A와 연관된 표면 마커에 결합하도록 구성된 표적화 제제는 SCLC-A 하위유형을 갖는 것으로 확인된 대상자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 유사하게, SCLC-N, SCLC-P, 또는 SCLC-I와 연관된 표면 마커에 결합하도록 구성된 표적화 제제는 SCLC-N, SCLC-P, 또는 SCLC-I 하위유형 각각을 갖는 것으로 확인된 대상자를 치료하기 위해 사용할 수 있다.

[0043] 본 개시내용의 특정 측면은 표 1, 표 2, 및/또는 표 3의 표면 단백질에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여

함을 포함하는 SCLC를 갖는 대상자의 치료 방법을 지시하고, 여기서, 대상자는 SCLC-A를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 DLL3-결합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 CEACAM5-결합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SCNN1A-결합 단백질이다.

[0044] 본 개시내용의 추가의 측면은 표 4, 표 5, 및/또는 표 6의 표면 단백질에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여함을 포함하는 SCLC를 갖는 대상자의 치료 방법을 지시하고, 여기서, 대상자는 SCLC-N를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SSTR2-결합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SEMA6D-결합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SGCD-결합 단백질이다.

[0045] 본 개시내용의 추가의 측면은 표 7, 표 8, 및/또는 표 9의 표면 단백질에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여함을 포함하는 SCLC를 갖는 대상자의 치료 방법을 지시하고, 여기서, 대상자는 SCLC-P를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 MICA-결합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 TMEM87-결합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 ART3-결합 단백질이다.

[0046] 본 개시내용의 추가의 측면은 표 10, 표 11, 및/또는 표 12의 표면 단백질에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여함을 포함하는 SCLC를 갖는 대상자의 치료 방법을 지시하고, 여기서, 대상자는 SCLC-I를 갖는 것으로 결정되었다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 SLAMF8-결합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 MRC2-결합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 PIEZO1-결합 단백질이다.

## [0047] I. 치료 방법

[0048] 본 개시내용의 측면은 소세포 폐암 (SCLC)을 갖는 환자의 치료 방법을 포함한다. 특정 측면은 SCLC에 대한 대상자의 치료 방법을 지시하고, 여기서, 치료는 대상자의 SCLC 하위유형에 기초하여 선택된다. 본원에 기재된, 대상자는 SCLC를 가질 수 있고, 여기서, SCLC는 하기 4개의 하위유형 중 하나로 분류될 수 있다: SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P, 또는 SCLC-I. 일부 실시형태에서, 치료는 본원에 개시된 표적화 제제를 사용한 치료이고, 여기서, 표적화 제제는 SCLC 하위유형을 갖는 것으로 확인된 표면 단백질에 결합하도록 구성된다.

[0049] 일부 실시형태에서, 대상자는 대상자의 암 조직으로부터 핵산 중 ASCL1, NEUROD1, 및 POU2F3의 발현 또는 메틸화 상태를 기초로 하여 SCLC 하위유형을 갖는 것으로 확인된다. SCLC-A는 ASCL1의 발현 및 NEUROD1 또는 POU2F3의 발현 결핍을 기초로 하여 확인될 수 있다. SCLC-N은 NEUROD1의 발현 및 ASCL1 또는 POU2F3 중 하나의 발현 결핍을 기초로 하여 확인될 수 있다. SCLC-P는 POU2F3의 발현 및 ASCL1 또는 NEUROD1 중 하나의 발현 결핍을 기초로 하여 확인될 수 있다. SCLC-I는 ASCL1, NEUROD1, 및 POU2F3 중 어느 것의 발현 결핍을 기초로 하여 확인될 수 있다.

[0050] 대상자를 위한 치료는 하위유형 측정을 기초로 하여 결정될 수 있다. 이러한 치료는 또한 또다른 치료학적 체계, 예를 들면, 화학요법 또는 면역요법과 병용할 수 있다. 추가로, 치료는, 대상자의 암이 하나 초과 하위유형에 속하기 때문에, 예를 들면, 암 세포의 한 부분이 SCLC-A 하위유형 (예를 들면, ASCL1을 발현함)에 속하고 암 세포의 또다른 부분이 SCLC-N 하위유형 (예를 들면, NEUROD1을 발현함)에 속하는 경우, 병용될 수 있다. 제공된 암의 유형 및/또는 하위유형은 경시적으로 변할 수 있고, 일부 실시형태에서 유형 및/또는 하위유형의 확인 및 적합한 치료의 선택에 관한 본원의 방법은 환자가 선택된 요법에 대해 저항성을 발달시킨 후, 또는 미리 결정된 시간 기간 후 1회 초과로, 예를 들면, 방법을 반복하여 수행하고, 이에 따라 요법을 변형한다.

[0051] 일부 실시형태에서, 대상자는 SCLC-A 하위유형의 암을 갖는 것으로 결정되거나 결정되었다. 일부 실시형태에서, 대상자는 B-세포 림프종 2 (BCL-2) 억제제를 투여받는다. BCL-2 억제제는 BCL-2 부류 단백질의 활성을 억제할 수 있는 임의의 제제, 분자, 또는 화합물을 기재할 수 있다. BCL-2 억제제의 예는 ABT-737, ABT-263 (나비토클락스), ABT-199 (베네토클락스), GX15-070 (오바토클락스), HA14-1, TW-37, AT101, 및 BI-97C1 (사부토클락스)를 포함한다. 일부 실시형태에서, BCL-2 억제제는 ABT-737 또는 나비토클락스이다. 일부 실시형태에서, 대상자는 DLL3-표적화 치료제를 투여받는다. DLL3-표적화 치료제는 DLL3 단백질에 결합할 수 있는 임의의 제제, 분자, 또는 화합물을 기재할 수 있다. 일부 실시형태에서, DLL3-표적화 치료제는 항-DLL3 항체 또는 이의 단편이다. 일부 실시형태에서, DLL3-표적화 치료제는 로발피투주맙이다. 일부 실시형태에서, DLL3-표적화 치료제는 항체-약물 접합체이다. 일부 실시형태에서, DLL3-표적화 치료제는 로발피투주맙 테시린이다. 일부 실시형태에서, SCLC-A 하위유형의 암을 갖는 대상자는 표 1, 표 2, 및/또는 표 3의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 1의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 2의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 3의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화

제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 DLL3에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, DLL3-결합 단백질). 일부 실시형태에서, 대상자는 CEACAM5에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, CEACAM5-결합 단백질). 일부 실시형태에서, 대상자는 SCNN1A에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, SCNN1A-결합 단백질).

[0052]

일부 실시형태에서, 대상자는 SCLC-N 하위유형의 암을 갖는 것으로 결정되거나 결정되었다. 일부 실시형태에서, 대상자는 오로라 키나제 (AURK) 억제제, JAK 억제제, 또는 c-Met 억제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 AURK 억제제를 투여받는다. AURK 억제제의 예는 알리세르티프, ZM447439, 헤스페리딘, 일로라세르티프, VX-680, CCT 137690, 레스타우르티닙, NU 6140, PF 03814735, SNS 314 메실레이트, TC-A 2317 하이드로클로라이드, TAK-901, AMG-900, AS-703569, AT-9283, CYC-116, SCH-1473759, 및 TC-S 7010을 포함한다. 일부 실시형태에서, AURK 억제제는 CYC-116, 알리세르티프, 또는 AS-703569이다. JAK 억제제의 예는 록솔리티닙, 토파시티닙, 오클라시티닙, 바리시티닙, 페피시티닙, 페드라티닙, 우파다시티닙, 필고티닙, 세르둘라티닙, 간도티닙, 레스타우르티닙, 모렐로티닙, 파크리티닙, 및 PF-04975842를 포함한다. c-Met 억제제의 예는 BMS-777607, 카보잔티닙, MK-2461, AMG-458, JNJ-38877605, PF-04217903, 및 GSK-1363089를 포함한다. SCLC-N 하위유형의 암을 갖는 대상자에게 민감성일 수 있는 다른 약물은 PF-562271, VS-507, KW-2449, 피모지드, CB-64D, AC-220, 오마세탁신 페파석시네이트, XL-888, XL-880, 이포스파미드, SL-0101, GW-5074, 레트로졸, CYC-202, 및 BIM-46187을 포함한다. 일부 실시형태에서, SCLC-N 하위유형의 암을 갖는 대상자는 표 4, 표 5, 및/또는 표 6의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 4의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 5의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 6의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 SSTR2에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, SSTR2-결합 단백질). 일부 실시형태에서, 대상자는 SEMA6D에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, SEMA6D-결합 단백질). 일부 실시형태에서, 대상자는 SGCD에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, SGCD-결합 단백질).

[0053]

일부 실시형태에서, 대상자는 SCLC-P 하위유형의 암을 갖는 것으로 결정되거나, 이를 가졌던 것으로 결정되었다. 일부 실시형태에서, 대상자는 PARP 억제제, AKT 억제제, Sky 억제제, JAK 억제제, SRC 억제제, BET 억제제, ERK 억제제, mTor 억제제, HSP90 억제제, PI3K 억제제, CDK 억제제, 토포이소머라제 억제제, 뉴클레오시드 유사체, 항-대사물, 또는 백금-함유 화학요법 제제를 투여받는다. PARP 억제제의 예는 올라파립, 루카파립, 니라파립, 텔라조파립, 벨리파립, 파미파립, CEP 9722, E7016, 이니파립, AZD2461, 및 3-아미노벤즈아미드를 포함한다. 일부 실시형태에서, PARP 억제제는 텔라조파립, 올라파립, 니라파립, AZD-2461, 또는 루카파립이다. AKT 억제제의 예는 CCT-128930, GSK690693, MK 2206, SC79, 카피바세르티프, 이파타세르티프, 보루세르티프, 우프로세르티프, 페리포신, AZD-5363, 및 A-443654를 포함한다. Syk 억제제의 예는 R-406, R-788 (포스타마티닙), BAY 61-3606, 및 니발디핀을 포함한다. JAK 억제제의 예는 록솔리티닙, 토파시티닙, 오클라시티닙, 바리시티닙, 페피시티닙, 페드라티닙, 우파다시티닙, 필고티닙, 세르둘라티닙, 간도티닙, 레스타우르티닙, 모렐로티닙, 파크리티닙, AZD-1480, XL-019, SB-1578, WL-1034, 및 PF-04975842를 포함한다. SRC 억제제의 예는 다사티닙, AZD-0530, KX2-391, 보수티닙, 사라카티닙, 및 퀘르세틴을 포함한다. BET 억제제의 예는 GSK1210151A, GSK525762, (+)-JQ1, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, LY294002, AZD5153, MT-1, 및 MS645를 포함한다. ERK 억제제의 예는 SC-1 (플루리포틴), AX 15836, BIX 02189, ERK5-IN-1, FR 180204, TCS ERK 11e, TMCB, 및 XMD 8-92를 포함한다. CDK 억제제의 예는 R-547, 팔보시클립, LY-2835219, CYC-202, 리보시클립, 아베마시클립, 및 트릴라시클립을 포함한다. mTor 억제제의 예는 PF-04212384, OSI-027, 라파마이신, AZD-2014, RG-7603, BGT-226, PI-103, GSK-2126458, 에베롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스, 닥톨리십, 및 세파니세르티프를 포함한다. 항-대사물 및 뉴클레오시드 유사체의 예는 테리플루노미드, 페메트렉세드, ONX-0801, 플루오로우라실, 글라드리빈, 메토틱세이트, 머캅토프린, 겐시타빈, 카페시타빈, 하이드록시우레아, 플루다라빈, 2-플루오로아데노신, 프랄라트렉세이트, 벨라라빈, 글라드리빈, 클로파라빈, 데시타빈, 아자시티딘, 시타라빈, 플록수리딘, 및 티오구아닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-대사물은 페메트렉세드, 메토틱세이트, 또는 프랄라트렉세이트이다. 일부 실시형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 플록수리딘, 시타라빈, 클로파라빈, 또는 플루다라빈이다. 백금-함유 화학요법 제제의 예는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 피코플라틴, 및 사르타플라틴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 백금-함유 화학요법 제제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 피코플라틴, 또는 사르타플라틴이다. SCLC-P 하위유형의 암을 갖는 환자에게 민감성일 수 있는 다른 약물은 ENMD-2076, HPI-1, CP-868596, TL-32711, FGF 억제제, AS-703569, 반데타닙, CYC-116, KW-2499, GSK-2334470, BMS-582664, AEG-40730, ICG-001, CB-64D, SCH-1473759,

MK-2461, CH-5132799, 도비티닙, AM-2282, PP-242, ZSTK-474, 크리조티닙, 아피톨리십, AT-9283, MPC-3100, 알리세르티닙, LOR-253, INK-128, AZD-8055, 오마세탁신 메파석시네이트, 에베롤리무스, XL-888, XL-880, PF-04929113, PF-4942847, 닥톨리십, PF-04691502, TAK-901, CUDC-305, 트레티노인, GSK-461364, BAY-80-6946, 다노루비신, 독소루비신, 발루비신, YK-4-279, PF-4176340, BKM-120, APO-866, EB-1627, 악시티닙, XR-5944, XR-5000, BX-912, 미톡산트론, LY-294002, 익사베필론, GDC-0941, BMS-536924, 3-AP, 티오테파, 벨리노스타트, 및 ABT-348을 포함한다. 일부 실시형태에서, SCLC-P 하위유형의 암을 갖는 대상자는 표 7, 표 8, 및/또는 표 9의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 7의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 8의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 9의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 MICA에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, MICA-결합 단백질). 일부 실시형태에서, 대상자는 TMEM87A에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, TMEM87A-결합 단백질). 일부 실시형태에서, 대상자는 ART3에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, ART3-결합 단백질).

[0054] 일부 실시형태에서, 대상자는 SCLC-I 하위유형의 암을 갖는 것으로 결정되거나 결정되었다. 이들 세포는 면역 체크포인트 단백질, 염증성 마커, STING 경로 단백질, CCL5, CXCL10, MHC 단백질, CD274 (PD-L1), LAG3, C10orf54 (VISTA), IDO1, CD38, 및 ICOS를 발현할 수 있다. 이러한 경우, 환자는 면역 체크포인트 억제제, BTK 억제제, Syk 억제제, 멀티키나제 억제제, ERK 억제제, VEGFR 억제제, MEK 억제제, FGFR 억제제로 치료하기 위해 선택된다. BTK 억제제의 예는 이브루티닙, LCB 03-0110, LFM-A13, PCI 29732, PF 06465469, 및 테레산을 포함한다. Syk 억제제의 예는 R-406, R-788 (포스타마티닙), BAY 61-3606, 및 니발디핀을 포함한다. 멀티키나제 억제제의 예는 LY-2801653, ENMD-2076, 포나티닙, 및 파조파핀을 포함한다. ERK 억제제의 예는 SC-1 (플루리포틴), AX 15836, BIX 02189, ERK5-IN-1, FR 180204, TCS ERK 11e, TMCB, 및 XMD 8-92를 포함한다. VEGFR 억제제의 예는 ASP-4130 (티보자닙), 렌바티닙, RG-7167, 소라페닙, 수니티닙, 베바시주맙, 카보잔티닙, 레고라페닙, 닌테다닙, 및 아파티닙을 포함한다. MEK 억제제의 예는 RO-5126766, AZD-8330, TAK-733, XL-518, PD-0325901, ARRY-162, 트라메티닙, 피마세르티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 및 셀루메티닙을 포함한다. FGFR 억제제의 예는 AZD-4547, PD-173074, LY-2874455, BGJ-398, 포나티닙, 닌테다닙, 도비티닙, 다누세르티닙, 및 브리바닙을 포함한다. SCLC-I 하위유형의 암을 갖는 환자가 민감성일 수 있는 다른 약물은 AZD-1480, AZD-0530, ASP-3026, 폴베스트란트, SCH-1473759, MK-2461, LY-2090314, PP-242, 17-AAG, BPR1J-097, INK-128, AZD-8055, 오마세탁신 메파석시네이트, 에베롤리무스, XL-888, XL-880, 닥톨리십, PF-04691502, OSI-027, 라파마이신, CUDC-305, 및 블레오마이신을 포함한다. 일부 실시형태에서, SCLC-I 하위유형의 암을 갖는 대상자는 표 10 표 11, 및/또는 표 12의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 10의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 11의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 표 12의 단백질 중 하나 이상에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상자는 SLAMF8에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, SLAMF8-결합 단백질). 일부 실시형태에서, 대상자는 MRC2에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, MRC2-결합 단백질). 일부 실시형태에서, 대상자는 PIEZO1에 결합하도록 구성된 표적화 제제를 투여받는다 (예를 들면, PIEZO1-결합 단백질).

## [0055] II. 표적화 제제

[0056] 본 개시내용의 측면은 표적화 제제를 포함한다. 본 개시내용의 "표적화 제제"는 세포 표면 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 분자를 기술한다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 항원-결합 단백질이다. 항원-결합 단백질은 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질을 기술한다. 항원-결합 단백질의 예는 항체, 항체 단편 (예를 들면, scFv, Fab 등), 항체-유사 분자 (예를 들면, 이특이적 T-세포 인게이지), 키메라 항원 수용체, 및 리간드 (예를 들면, 천연 리간드, 합성 리간드)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 항체. 세포 표면 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 다양한 제제는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 본원에 고려된다.

[0057] 본 개시내용의 표적화 제제는 항원-결합 단백질 및 하나 이상의 추가 성분을 포함하는 분자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 하나 이상의 치료학적 제제에 작동적으로 결합된다 (예를 들면, 공유 결합, 비-공유 결합). 일부 실시형태에서, 치료학적 제제는 화학요법이다. 일부 실시형태에서, 치료학적 제제는 독소 (예를 들면, MMAE, DM1, 테시린 등)이다. 일부 실시형태에서, 치료학적 제제는 치료학적 핵산 (예를 들면, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 소 간섭 RNA, 소 헤어핀 RNA 등)이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 표적화 분

자는 항체-약물 접합체 (ADC)이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 표적화 분자는 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체 (AOC)이다.

[0058] 본 개시내용의 표적화 제제는 표 1-12 중 어느 것의 하나 이상의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있는 분자일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 1의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 2의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 3의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 4의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 5의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 6의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 7의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 8의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 9의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 10의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 11의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 제제는 표 12의 표면 마커에 특이적으로 결합할 수 있다.

### [0059] III. 세포 표면 단백질

[0060] 본원에 사용된, "단백질" "펩티드" 또는 "폴리펩티드"는 적어도 5개의 아미노산 잔기를 포함하는 분자를 언급한다. 본원에 사용된, 용어 "야생형"은 유기체에서 천연 발생하는 분자의 내인성 버전을 언급한다. 일부 측면에서, 단백질 또는 폴리펩티드의 야생형 버전은, 그러나, 본 개시내용의 측면에서 이용되고, 변형된 단백질 또는 폴리펩티드는 면역 반응을 생성하기 위해 이용된다. 상기한 용어는 상호교환하여 이용할 수 있다. "변형된 단백질" 또는 "변형된 폴리펩티드" 또는 "변종"은 이의 화학적 구조, 특히 이의 아미노산 서열이, 야생형 단백질 또는 폴리펩티드에 비해 변경된 단백질 또는 폴리펩티드를 언급한다. 일부 측면에서, 변형된/변종 단백질 또는 폴리펩티드는 적어도 하나의 변형된 활성 또는 기능 (단백질 또는 폴리펩티드는 다중 활성 또는 기능을 가질 수 있는 것으로 인식됨)을 갖는다. 변형된/변종 단백질 또는 폴리펩티드가 하나의 활성 또는 기능에 대해 변경될 수 있지만, 야생형 활성 또는 기능, 다른 점에서, 예를 들면, 면역원성이 여전히 유지되는 것이 특이적으로 고려된다.

[0061] 단백질이 본원에 구체적으로 언급되는 경우, 일반적으로 네이티브(native) (야생형) 또는 재조합 (변형된) 단백질 또는, 임의로, 임의의 신호 서열이 제거된 단백질을 언급한다. 단백질은 네이티브인 유기체로부터 직접적으로 분리되거나, 재조합 DNA/외인 발현 방법으로 제조되거나, 고체상 펩티드 합성 (SPPS) 또는 다른 시험관내 방법으로 제조될 수 있다. 특정 측면에서, 폴리펩티드 (예를 들면, 항체 또는 이의 단편)를 암호화하는 핵산 서열을 도입하는 분리된 핵산 세그먼트 및 재조합 벡터가 존재한다. 용어 "재조합"은 폴리펩티드와 관련하여 또는 특정 폴리펩티드의 명칭으로 사용될 수 있고, 이는 일반적으로 시험관내 조작되거나, 이러한 분자의 복제 생성물인 핵산 분자로부터 제조된 폴리펩티드를 언급한다.

[0062] 본원에 사용된, "세포 표면 단백질" (또한 "표면 단백질" 또는 "표면 마커")은 세포의 표면 (예를 들면, 세포막) 상 발현될 수 있는 단백질을 기술한다. 세포 표면 단백질은 세포의 막에 부착될 수 있다. 세포 표면 단백질은 세포의 막에 매립될 수 있다. 세포 표면 단백질은 하나 이상의 막횡단 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, SCLC 하위유형과 연관된 (즉, 우선적으로 발현되는) 세포 표면 단백질이 고려된다. 또한 SCLC의 치료를 위해 세포 표면 단백질을 표적화하는 방법이 고려된다. 세포 표면 단백질은, 예를 들면, 항체 또는 항체 단편을 통해, 치료제를 SCLC 세포에 전달하기 위해 표적화될 수 있다. 예를 들면, 세포 표면 단백질은 독소 또는 다른 치료제를 세포 표면 단백질을 발현하는 SCLC 세포에 전달하기 위해 항체를 사용하여 표적화될 수 있다. 본 개시내용의 방법 및 조성물을 사용하여 표적화될 수 있는 세포 표면 단백질의 예는 델타 유사 정준 노치 리간드 3 (DLL3), CEA 세포 접착 분자 5 (CEACAM5), 나트륨 채널 상피 1 서브유닛 알파 (SCNN1A), 소마토스타틴 수용체 타입 2 (SSTR2), 세마포린 6D (SEMA6D), 사르코글리칸 델타 (SGCD), MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A (MICA), 막횡단 단백질 87A (TMEM87A), ADP-리보실트랜스퍼라제 3 (ART3), SLAM 부류 구성원 8 (SLAMF8), 만노스 수용체 C 타입 2 (MRC2), 및 피에조 타입 기계적 민감성 이온 채널 성분 1 (PIEZO1)을 포함한다.

### [0063] A. DLL3

[0064] 델타 유사 정준 노치 리간드 3 (DLL3)은, 또한 SCD01로서 공지되고, 신경내분비 종양에서 고도로 발현되는 억제 노치 리간드이다. 사람 DLL3의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_016941을 갖는다. DLL3 발현은 ASCL1에 의해 구동되고, 따라서, 본원에 나타난 바와 같이, DLL3은 SCLC-A에서 우선적으로 발현된다. DLL3을 표적화하는 신규한 항체-약물 접합체 (ADC), 로발피투주맙 테시린 (Rova-T)은, DLL3-발현 환자-유도된 이중이식 (PDX) 모델

에서 활성을 나타내었다. 임상 시도에서, Rova-T의 임상 활성은 환자의 부분집합에서 관찰되지만, 추가 임상 개발은 재발 SCLC에서 ADC 페이로드 독성 및 예상보다 낮은 반응 속도때문에 중지되었다. Rova-T의 실망스러운 결과에도 불구하고, 다른 DLL3 접근법은 전도유망함을 나타내고, DLL3 CAR-T (NCT03392064), SCLC에 대한 첫번째 CAR-T 요법 시도를 포함하여 조사되고 있다. 추가로, DLL3은 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTE) 면역종양학 요법 AMG 757의 표적인데, 그 이유는 Rova-T의 중지가 ADC 독성 효과의 결과이고 DLL3-특이적 효과의 결과는 아닌 것으로 나타났기 때문이다.

[0065] 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 DLL3-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-A를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 DLL3-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-DLL3 항체, 항-DLL3 항체 단편, 항-DLL3 항체 약물 접합체, 항-DLL3 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-DLL3 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 실시형태에서, DLL3-결합 단백질은 로발피투주맙이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, DLL3-결합 단백질은 로발피투주맙 테시린이다. 일부 실시형태에서, DLL3-결합 단백질은 AMG 119이다. 일부 실시형태에서, DLL3-결합 단백질은 AMG 757이다.

## [0066] B. CEACAM5

[0067] CEA 세포 접착 분자 5 (CEACAM5)는, 또한 CD66e로서 공지되고, 위장 및 유방 암에서 뿐만 아니라 NSCLC에서 과발현된 세포 접착 분자이다. 사람 CEACAM5의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_001291484를 갖는다. CEACAM은 불응 전이성 결장직장 암, 뿐만 아니라 CAR T-세포를 갖는 환자를 위한 임상 조사에서 라베투주맙 고비테칸, ADC의 표적이다.

[0068] 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 CEACAM5-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-A를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 CEACAM5-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-CEACAM5 항체, 항-CEACAM5 항체 단편, 항-CEACAM5 항체 약물 접합체, 항-CEACAM5 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-CEACAM5 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 실시형태에서, CEACAM5-결합 단백질은 라베투주맙 고비테칸이다.

## [0069] C. SCNN1A

[0070] 나트륨 채널 상피 1 서브유닛 알파 (SCNN1A)는, 또한 BESC2로서 공지되고, 무전압-게이팅된, 아밀로라이드-민감성, 나트륨 채널이다. 사람 SCNN1A의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_001038을 갖는다.

[0071] 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 SCNN1A-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-A를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 CEACAM5-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-SCNN1A 항체, 항-SCNN1A 항체 단편, 항-SCNN1A 항체 약물 접합체, 항-SCNN1A 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-SCNN1A 키메라 항원 수용체를 포함한다.

## [0072] D. SSTR2

[0073] 소마토스타틴 수용체 타입 2 (SSTR2)는 7개의 막횡단 수용체이다. SSTR2는 저- 및 중간-등급 신경내분비 종양 (NETs)에서 발현되는 잘-확립된 표적이고, 여기서, SSTR2에 결합된 예를 들면, 옥트레오티드 및 란레오티드와 같은 소마토스타틴 유사체는, 치료학적으로 임상적으로 사용된다. SSTR2는 또한 ADC의 표적, PEN-221이다. 사람 SSTR2의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_001050을 갖는다.

[0074] 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 SSTR2-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-N을 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 SSTR2-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-SSTR2 항체, 항-SSTR2 항체 단편, 항-SSTR2 항체 약물 접합체, 항-SSTR2 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-SSTR2 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 실시형태에서, SSTR2-결합 단백질은 PEN-221이다.

## [0075] E. SEMAD6

[0076] 세마포린 6D (SEMAD6)는 세포 표면 단백질이다. 사람 SEMAD6의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_020858을 갖는다.

[0077] 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 SEMAD6-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-N을 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 SEMAD6-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-SEMAD6 항체, 항-SEMAD6 항체 단편, 항-SEMAD6 항체 약물 접합체, 항-SEMAD6 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-SEMAD6 키메라 항원 수용체를 포함한다.

**[0078] F. SGCD**

**[0079]** 사르코글리칸 델타 (SGCD)는 사르코글리칸 복합물의 성분이다. 사람 SGCD의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_000337을 갖는다.

**[0080]** 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 SGCD-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-N를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 SGCD -결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-SGCD 항체, 항-SGCD 항체 단편, 항-SGCD 항체 약물 접합체, 항-SGCD 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-SGCD 키메라 항원 수용체를 포함한다.

**[0081] G. MICA**

**[0082]** MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A (MICA)는 세포 표면 단백질이다. MICA는 보통 천연 킬러 그룹 2 (NKG2D) 수용체 활성화를 위한 리간드로서 작용하고, 그러나 연장된 NKG2D 활성화는 궁극적으로 천연 킬러 (NK) 세포 및 CD8+ T-세포 활성을 억압할 수 있고, 면역 회피를 가능하게 한다. 사람 MICA의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_000247을 갖는다.

**[0083]** 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 MICA-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-P를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 MICA-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-MICA 항체, 항-MICA 항체 단편, 항-MICA 항체 약물 접합체, 항-MICA 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-MICA 키메라 항원 수용체를 포함한다. 일부 실시형태에서, MICA-결합 단백질은 IPH43이다.

**[0084] H. TMEM87A**

**[0085]** 막횡단 단백질 87A (TMEM87A)는 세포 표면 단백질이다. 사람 TMEM87A의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_015497을 갖는다.

**[0086]** 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 TMEM87A-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-P를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 TMEM87A-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-TMEM87A 항체, 항-TMEM87A 항체 단편, 항-TMEM87A 항체 약물 접합체, 항-TMEM87A 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-TMEM87A 키메라 항원 수용체를 포함한다.

**[0087] I. ART3**

**[0088]** ADP-리보실트랜스퍼라제 3 (ART3)은 세포 표면 단백질이다. 사람 ART3의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_001130016을 갖는다.

**[0089]** 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 ART3-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-P를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 ART3-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-ART3 항체, 항-ART3 항체 단편, 항-ART3 항체 약물 접합체, 항-ART3 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-ART3 키메라 항원 수용체를 포함한다.

**[0090] J. SLAMF8**

**[0091]** SLAM 부류 구성원 8 (SLAMF8)은, 또한 CD353으로서 공지되고, 림프구 활성화에 연루된 세포 표면 단백질의 CD2 부류의 구성원이다. 사람 SLAMF8의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_020125를 갖는다.

**[0092]** 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 SLAMF8-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-I를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 SLAMF8-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-SLAMF8 항체, 항-SLAMF8 항체 단편, 항-SLAMF8 항체 약물 접합체, 항-SLAMF8 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-SLAMF8 키메라 항원 수용체를 포함한다.

**[0093] K. MRC2**

**[0094]** 만노스 수용체 C 타입 2 (MRC2)는, 또한 CD280로서 공지되고, 단백질의 만노스 수용체 부류의 구성원이다. 사람 MRC2의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_006039를 갖는다.

**[0095]** 일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 MRC2-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-I를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 MRC2-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-MRC2 항체, 항-MRC2 항체 단편, 항-MRC2 항체 약물 접합체, 항-MRC2 이특이적 T 세포 인게이지 (BiTEs), 및 항-

-MRC2 키메라 항원 수용체를 포함한다.

#### L. PIEZO1

피에조 타입 기계적 민감성 이온 채널 성분 1 (PIEZO1)는 기계적으로-활성화된 이온 채널이다. 사람 PIEZO1의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_001142864를 갖는다.

일부 실시형태에서, SCLC를 갖는 대상자에게 PIEZO1-결합 단백질을 투여함을 포함하는 방법을 기재하고, 여기서, 대상자는 SCLC-I를 갖는 것으로 결정되었다. 본 개시내용의 PIEZO1-결합 단백질의 특정한 비-제한적인 예는 항-PIEZO1 항체, 항-PIEZO1 항체 단편, 항-PIEZO1 항체 약물 접합체, 항-PIEZO1 이특이적 T 세포 인계이저 (BiTEs), 및 항-PIEZO1 키메라 항원 수용체를 포함한다.

#### IV. 항체

본 개시내용의 측면은 항체 또는 이의 단편에 관한 것이다. 용어 "항체"는 표적 항원에 특이적 결합을 위해 온전한 항체와 경쟁하는 임의의 이소형, 또는 이의 단편의 온전한 면역글로불린을 언급하고, 키메라, 사람화, 완전 사람, 및 이특이적 항체를 포함한다. 본원에 사용된, 용어 "항체" 또는 "면역글로불린"은 상호교환하여 사용하고, IgG, IgD, IgE, IgA, IgM, 및 관련 단백질, 뿐만 아니라 항원-결합 활성을 유지하는 항체 CDR 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 동물의 면역 반응의 일부로서 기능하는 구조적으로 관련된 단백질의 수개의 부류 중 하나를 언급한다.

용어 "항원"은 선택적 결합 제제, 예를 들면, 항체에 의해 결합될 수 있는 분자 또는 분자의 부분을 언급한다. 항원은 상이한 항체와 상호작용할 수 있는 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다.

용어 "에피토프"는 면역글로불린에 또는 T-세포 수용체에 결합하여 면역 반응을 도출할 수 있는 임의의 영역 또는 분자의 부분을 포함한다. 에피토프 결정인자는 화학적으로 활성인 표면 그룹, 예를 들면, 아미노 산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 설포닐 그룹을 포함할 수 있고, 특이적 3-차원 구조적 특성 및/또는 특이적 전하 특성을 가질 수 있다. 일반적으로, 특정한 표적 항원에 특이적인 항체는 복합 혼합물 내에 표적 항원 상 에피토프를 우선적으로 인식할 것이다.

제공된 폴리펩티드의 에피토프 영역은 하기를 포함하는 당해 기술분야에 공지된 다수의 상이한 에피토프 맵핑 기술을 사용하여 확인될 수 있다: x-선 결정학, 핵 자기 공명, 분광법, 부위-지시된 돌연변이유발 맵핑, 단백질 디스플레이 어레이, 예를 들면, 에피토프 맵핑 프로토콜을 참조한다 [참조: Johan Rockberg and Johan Nilvebrant, Ed., 2018) Humana Press, New York, N.Y.]. 이러한 기술은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,708,871; 문헌[참조: Geysen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3998-4002 (1984); Geysen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:178-182 (1985); Geysen et al. Molec. Immunol. 23:709-715 (1986)에 기재되어 있다. 예를 들면, 상기 에피토프 맵핑 프로토콜을 참조한다. 추가로, 단백질의 항원 영역은 또한 표준 항원성 및 수치요법 플랫폼을 사용하여 예측 및 확인될 수 있다.

온전한 항체는 일반적으로 2개의 전체-길이 중쇄 및 2개의 전체-길이 경쇄로 구성되지만, 일부 경우에 단지 중쇄를 포함할 수 있는 더 적은 쇠, 예를 들면, 낙타과에서 천연 발생 항체를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 항체는 단일 공급원으로부터 단독으로 유도될 수 있거나, "키메라"일 수 있고, 항체의 상이한 부분은 2개의 상이한 항체로부터 유도될 수 있다. 예를 들면, 가변 또는 CDR 영역은 래트 또는 무린 공급원으로부터 유도될 수 있지만, 불변 영역은 상이한 동물 공급원, 예를 들면, 사람으로부터 유도된다. 항체 또는 결합 단편은 하이브리도마에서, 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 제조될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 용어 "항체"는 이의 유도체, 변종, 단편, 및 유테인을 포함하고, 이의 예는 하기 문헌에 기재되어 있다 (참조: Sela-Culang et al. Front Immunol. 2013; 4: 302; 2013)

용어 "경쇄"는 결합 특이성을 부여하는 충분한 가변 영역 서열을 갖는 전체-길이 경쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전체-길이 경쇄는 약 25,000 달톤의 분자량을 갖고, 가변 영역 도메인 (본원에 VL로서 축약됨), 및 불변 영역 도메인 (본원에 CL로서 축약됨)을 포함한다. 카파 ( $\kappa$ ) 및 람다 ( $\lambda$ )로서 확인된 경쇄의 2개의 분류가 존재한다. 용어 "VL 단편"은 CDRs을 포함하는 경쇄 가변 영역의 전부 또는 일부를 포함하는 단클론성 항체의 경쇄의 단편을 의미한다. VL 단편은 경쇄 불변 영역 서열을 추가로 포함할 수 있다. 경쇄의 가변 영역 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 존재한다.

용어 "중쇄"는 결합 특이성을 부여하는 충분한 가변 영역 서열을 갖는 전체-길이 중쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전체-길이 중쇄는 약 50,000 달톤의 분자량을 갖고, 가변 영역 도메인 (본원에 VH로서 축약됨), 및 3

개의 불변 영역 도메인 (본원에 CH1, CH2, 및 CH3으로서 축약됨)을 포함한다. 용어 "VH 단편"은 CDRs를 포함하는 중쇄 가변 영역의 전부 또는 일부를 포함하는 단클론성 항체의 중쇄의 단편을 의미한다. VH 단편은 중쇄 불변 영역 서열을 추가로 포함할 수 있다. 중쇄 불변 영역 도메인의 수는 이소형에 좌우될 것이다. VH 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 존재하고, CH 도메인은 카복시-말단에 존재하고, CH3은 -COOH 말단에 가장 가깝다. 항체의 이소형은 IgM, IgD, IgG, IgA, 또는 IgE일 수 있고, 하기 5개의 분류의 중쇄로 정의된다: 각각  $\mu$ ),  $\delta$ ),  $\gamma$ ),  $\alpha$ ), 또는  $\epsilon$ ) 채일 수 있다. IgG는 수개의 하위유형을 갖고, 이에 제한되는 것은 아니지만, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함한다. IgM 하위유형은 IgM1 및 IgM2를 포함한다. IgA 하위유형은 IgA1 및 IgA2를 포함한다.

[0107] 항체는 2개 이상의 항원에 대해 특이성을 갖는 임의의 이소형 또는 분류, 키메라 항체, 또는 하이브리드 항체의 전체 면역글로불린일 수 있다. 이들은 또한 하이브리드 단편을 포함하는 단편 (예를 들면, F(ab')<sub>2</sub>, Fab', Fab, Fv 등)일 수 있다. 면역글로불린은 또한 특이적 항원에 결합되어 복합물을 형성하는 항체처럼 작용하는 천연, 합성, 또는 유전자 조작된 단백질을 포함한다. 용어 항체는 조작된 유전자 또는 그외에 변형된 형태의 면역글로불린, 예를 들면, 하기한 것들을 포함한다:

[0108] 용어 "단량체"는 단지 하나의 Ig 단위를 포함하는 항체를 의미한다. 단량체는 항체의 기본적인 관능성 단위이다. 용어 "이량체"는 항체 중쇄의 불변 도메인 (Fc, 또는 단편 결정화가능한, 영역)을 통해 서로에게 부착된 2개의 Ig 단위를 포함하는 항체를 의미한다. 복합물은 연결 (J) 채 단백질에 의해 안정화될 수 있다. 용어 "다량체"는 항체 중쇄의 불변 도메인 (Fc 영역)을 통해 서로에게 부착된 2개 초과 Ig 단위를 포함하는 항체를 의미한다. 복합물은 연결 (J) 채 단백질에 의해 안정화될 수 있다.

[0109] 용어 "2가 항체"는 2개의 항원-결합 부위를 포함하는 항체를 의미한다. 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 가질 수 있거나, 이들은, 2개의 항원-결합 부위가 상이한 항원 특이성을 갖는 것을 의미하는 이중-특이성일 수 있다.

[0110] 이특이적 항체는 2개 이상의 별개의 에피토프를 위한 상이한 결합 부위와 함께 2개의 파라토프를 갖는 항체의 클래스이다. 일부 실시형태에서, 이특이적 항체는 이중파라토프(biparatopic)일 수 있고, 여기서, 이특이적 항체는 동일한 항원으로부터 상이한 에피토프를 특정하게 인식할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이특이적 항체는 "나노바디"로 칭명되는 상이한 단일 도메인 항체의 쌍으로부터 작제될 수 있다. 단일 도메인 항체는 연결 어류 및 낙타과로부터 공급되고, 변형된다. 나노바디는 당해 기술분야의 숙련가에게 전형적인 기술을 사용하여 링커에 의해 연결될 수 있고; 나노바디의 선택 및 연결을 위한 이러한 방법은 PCT 공보 번호 WO2015044386A1, 번호 WO2010037838A2, 및 문헌[참조: Bever et al., Anal Chem. 86:7875-7882 (2014)]에 기재되어 있고, 이들 각각은 특히 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0111] 이특이적 항체는 전체 IgG, Fab'2, Fab'PEG, 디아바디로서, 또는 대안적으로 scFv로서 작제될 수 있다. 디아바디 및 scFvs는 단지 가변 도메인을 사용하여 Fc 영역 없이 작제될 수 있고, 잠재적으로 항-이디오타입 반응의 효과를 감소시킨다. 이특이적 항체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함하는 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 문헌을 참조하고 [참조: Songsivilai and Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990); Kostelny et al., J. Immunol. 148:1547-1553 (1992)], 이들 각각은 특히 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0112] 특정 측면에서, 항원-결합 도메인은 상이한 항원에 결합되는 VH 및 VL 영역 쌍과 함께 다량체화되어 다중특이적 또는 이중특이적일 수 있다. 예를 들면, 항체는, (a) 세포 표면 항원, (b) 이펙터 세포의 표면 상 Fc 수용체, 또는 (c) 적어도 하나의 다른 성분에 결합되거나 이와 상호작용할 수 있다. 따라서, 측면은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에피토프에 및 다른 표적, 예를 들면, 이펙터 세포 상 Fc 수용체에 지시되는, 이특이적, 삼특이적, 사특이적, 및 다른 다중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0113] 일부 실시형태에서, 다중특이적 항체는, 당해 기술분야에 공지된 일상적인 방법을 사용하여, 이용되고 짧은 유연성 폴리펩티드 채를 통해 직접적으로 연결될 수 있다. 하나의 이러한 예는 2가, 이특이적 항체인 디아바디이고, 여기서, VH 및 VL 도메인은 단일 폴리펩티드 채 상에서 발현되고, 동일한 채 상 도메인 사이에 페어링되기에는 너무 짧아서, 이에 의해 도메인을 또다른 채의 상보적 도메인과 페어링하여 2개의 항원 결합 부위를 생성하는 링커를 이용한다. 링커 관능성은 트리아바디, 트리아바디들, 및 보다 고차 항체 다량체의 실시형태에 적용 가능하다. (예를 들면, 참조: Hollinger et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993); Polijak et al., Structure 2:1121-1123 (1994); Todorovska et al., J. Immunol. Methods 248:47-66 (2001)).

- [0114] 이특이적 전체 항체와 대조적으로, 이특이적 디아바디는, 또한 이들이 용이하게 작제되고 이.콜리(*E. coli*)에서 발현될 수 있기 때문에 유리할 수 있다. 적합한 결합 특이성의 디아바디 (및 다른 폴리펩티드, 예를 들면, 항체 단편)는 라이브러리로부터 파지 표지를 사용하여 용이하게 선택될 수 있다 (W094/13804). 디아바디 중 하나의 암(*arm*)이 예를 들면, 단백질에 대해 지시된 특이성을 갖고 불변성을 유지하는 경우, 라이브러리는 수행될 수 있고, 여기서, 다른 암이 변화되고, 적합한 특이성의 항체가 선택된다. 이특이적 전체 항체는 리지웨이(Ridgeway) 등 (참조: *Protein Eng.*, 9:616-621, 1996) 및 크라(Krah) 등 (참조: *N Biotechnol.* 39:167-173, 2017)에 기재된 바와 같이 대안적인 조작 방법으로 제조될 수 있고, 이들 각각은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0115] 이중접합체 항체는 상이한 특이성을 갖는 2개의 공유 결합된 단클론성 항체로 구성된다. 예를 들면, US 특허 번호 6,010,902를 참조하고, 이의 전문이 참조로서 본원에 포함된다.
- [0116] 높은 특이성을 갖고 항원의 에피토프에 결합하는 항체 분자의 Fv 단편의 일부는 "파라토프"로서 본원에 언급된다. 파라토프는 항원의 에피토프와 접촉하여 항원 인식을 수행할 수 있는 아미노 산 잔기로 이루어진다. 항체의 2개의 Fv 단편 각각은 이량체화된 배위의 2개의 가변 도메인, VH 및 VL로 구성된다. 각각의 가변 도메인의 1차 구조는 프레임워크 영역 (FR)에 의해 분리되고, 측면배치되는 3개의 추가변 루프를 포함한다. 추가변 루프는 임의의 포유동물로부터 항체 분자 중에서 최고 1차 서열 변동성의 영역이다. 용어 추가변 루프는 때때로 용어 "상보성 결정 영역 (CDR)"과 상호교환하여 사용된다. 추가변 루프 (또는 CDRs)의 길이는 항체 분자 간에 다양하다. 제공된 포유동물로부터 모든 항체 분자의 프레임워크 영역은 높은 1차 서열 유사성/공통성을 갖는다. 프레임워크 영역의 공통성은 당해 기술분야의 숙련가에 의해 프레임워크 영역 및 프레임워크 영역 간에 산재된 추가변 루프 (또는 CDRs) 둘 다를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 추가변 루프는 폴리펩티드 내에 이들의 위치와 이들이 발생하는 도메인을 구별하는 식별 명칭이 제공된다. VL 도메인에서 CDRs은 L1, L2, 및 L3으로 확인되고, L1은 최원위 말단에서 발생하고, L3은 CL 도메인에 가장 근접한다. CDRs는 또한 명칭 CDR-1, CDR-2, 및 CDR-3으로 제공될 수 있다. L3 (CDR-3)은 일반적으로 제공된 유기체에 의해 제조된 모든 항체 분자 중에서 최고 변동성의 영역이다. CDRs는 1차 구조에서 선형으로 배열되고, 프레임워크 영역에 의해 서로 분리된 폴리펩티드 쇄의 영역이다. VL 쇄의 아미노 말단 (N-말단) 종점은 FR1로서 칭명된다. FR2로서 확인된 영역은 L1 및 L2 추가변 루프 사이에서 발생한다. FR3은 L2 및 L3 추가변 루프 사이에서 발생하고, FR4 영역은 CL 도메인에 가장 인접한다. 이들 구조 및 명명법은 H1, H2 및 H3으로서 확인된 3개의 CDRs을 포함하는 VH 쇄에 대해 반복된다. 가변 도메인에서 대부분의 아미노 산 잔기, 또는 Fv 단편 (VH 및 VL)은, 프레임워크 영역의 부분이다 (대략적으로 85%). 항체 분자의 3차원, 또는 3급, 구조는 이에 따라 프레임워크 영역이 분자에 대해 더 내부에 있고, 분자의 외부 표면 상 CDRs을 갖는 구조 대부분을 제공한다.
- [0117] 수개의 방법을 개발하고, 이들 영역 각각을 구성하는 정확한 아미노 산을 확인하기 위해 당해 기술분야의 숙련가에 의해 사용될 수 있다. 이는 프레임워크 영역을 구성하는 보존된 아미노 산 잔기를 확인하고, 이에 따라 길이가 가변적일 수 있지만, 프레임워크 영역 사이에 위치하는 CDRs를 확인하는 다수의 다중 서열 정렬 방법 및 알고리즘 중 어느 것을 사용하여 수행될 수 있다. 3개의 통상 사용되는 방법은 항체의 CDRs의 확인을 위해 개발하였다: Kabat (참조: T. T. Wu and E. A. Kabat, "AN ANALYSIS OF THE SEQUENCES OF THE VARIABLE REGIONS OF BENCE JONES PROTEINS AND MYELOMA LIGHT CHAINS AND THEIR IMPLICATIONS FOR ANTIBODY COMPLEMENTARITY," *J Exp Med*, vol. 132, no. 2, pp. 211-250, Aug. 1970); Chothia (참조: C. Chothia et al., "Conformations of immunoglobulin hypervariable regions," *Nature*, vol. 342, no. 6252, pp. 877-883, Dec. 1989); 및 IMGT (참조: M.-P. Lefranc et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," *Developmental & Comparative Immunology*, vol. 27, no. 1, pp. 55-77, Jan. 2003). 이들 방법 각각은 가변 영역을 구성하는 아미노 산 잔기의 확인을 위한 고유한 번호매김 시스템을 포함한다. 일부 경우, 프레임워크 영역 내의 잔기가 항원 결합에 기여하지만, 대부분 항체 분자에서, 항원의 에피토프와 실제 접촉하는 아미노 산 잔기는 CDRs에서 발생한다.
- [0118] 당해 기술분야의 숙련가는 항체의 파라토프를 측정하기 위해 수개의 방법 중 어느 것을 사용할 수 있다. 이들 방법은 하기를 포함한다: 1) 항체 가변 영역의 아미노 산 서열의 화학적 성질 및 에피토프의 조성을 기초로 하는 항체/에피토프 결합 상호작용의 3급 구조의 컴퓨터 예측; 2) 수소-듀테륨 교환 및 질량 분광학; 3) 폴리펩티드 단편화 및 펩티드 맵핑 접근법, 여기서, 하나는 전체 길이의 폴리펩티드로부터 다중 중복 펩티드 단편을 생성하고, 에피토프에 대한 이들 펩티드의 결합 친화도를 평가한다; 4) 항체 파지 표시 라이브러리 분석, 여기서, 포유동물의 유전자를 암호화하는 항체 Fab 단편은 파지의 코트내로 도입되는 방식으로 박테리오파지에 의해 발현된다. 이어서, 파지를 발현하는 이러한 Fab의 집단은 고정되어 있거나 상이한 외인성 발현 시스템에 의해 에

서 발현되는 항원과 상호작용될 수 있다. 비-결합 Fab 단편을 세척 제거하여, 항원에 부착된 특이적 결합 Fab 단편만을 이탈시킨다. 결합 Fab 단편은 용이하게 분리될 수 있고, 이들을 암호화하는 유전자를 측정할 수 있다. 이러한 접근법은 또한 적합한 Fv 단편 또는 특이적 VH 및 VL 도메인을 포함하는 Fab 단편의 더 작은 영역을 위해 사용될 수 있다.

[0119] 특정 측면에서, 친화도 성숙 항체는, 이들 변경(들)을 갖지 않는 모 항체와 비교하여, 표적 항원에 대한 항체의 친화도 개선을 야기하는 이의 하나 이상의 CDRs의 하나 이상의 변형으로 개선된다. 특정 친화도 성숙 항체는 표적 항원에 대한 나노몰 또는 피코몰 친화도를 가질 것이다. 친화도 성숙 항체는 당해 기술분야에 공지된 절차로 제조되고, 예를 들면, 문헌[참조: Marks et al., Bio/Technology 10:779 (1992)]은 VH 및 VL 도메인 서플링에 의한 친화도 성숙을 기술하고, 파지 표시에서 이용되는 CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 랜덤 돌연변이유발은 문헌에 기술되고 [참조: Rajpal et al., PNAS. 24: 8466-8471 (2005) and Thie et al., Methods Mol Biol. 525:309-22 (2009)], 계산 방법과 관련하여 문헌[참조: Tiller et al., Front. Immunol. 8:986 (2017)]에 나타난다.

[0120] 키메라 면역글로불린은 상이한 종으로부터 유도된 융합된 유전자의 생성물이고; "사람화" 키메라는 일반적으로 사람 면역글로불린으로부터 프레임워크 영역 (FR)를 갖고, 하나 이상의 CDRs는 비-사람 공급원로부터 유래한다.

[0121] 특정 측면에서, 중쇄 및/또는 경쇄의 부분은 또다른 특정한 종에 상응하는 서열과 동일하거나 상동이거나, 특정한 항체 클래스 또는 하위부류에 속하고, 반면 쇠(들)의 나머지는, 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 또다른 종으로부터 유도되거나 또다른 항체 클래스 또는 하위부류에 속하는 항체, 뿐만 아니라 이러한 항체의 단편에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동이다. 미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌[참조: Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851 (1984)]. 키메라 항체에 관련된 방법에 대해, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [참조: Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1985)]을 참조하고, 이들 각각은 특히 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. CDR 그래프팅은, 예를 들면, 미국 특허 번호 6,180,370, 5,693,762, 5,693,761, 5,585,089, 및 5,530,101에 기재되고, 이들 모두는 모든 목적을 위해 본원에 참조로서 포함된다.

[0122] 일부 실시형태에서, 비-사람 종으로부터 항체 폴리펩티드 서열을 최소화하는 것은 키메라 항체 기능을 최적화시키고, 면역원성을 감소시킨다. 비-사람 항체의 비-항원 인식 영역으로부터 특이적 아미노 산 잔기는 사람 항체 또는 이소형에서 상응하는 잔기에 상동성으로 변형된다. 하나의 예는 "CDR-이식된" 항체이고, 여기서, 항체는 특정한 종으로부터 또는 특이적 항체 클래스 또는 하위부류에 속하는 하나 이상의 CDRs를 포함하고, 반면 항체 쇠(들)의 나머지는 또다른 종으로부터 유도되거나 또다른 항체 클래스 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열에 동일하거나 상동이다. 사람에서 사용하기 위해, 비-사람 면역글로불린으로부터 경쇄 및 중쇄 가변 영역 둘 다에 대해 CDR1, CDR2, 및 부분 CDR3으로 구성된 V 영역은, 사람 항체의 천연 발생 항원 수용체를 비-사람 CDRs로 대체하는, 사람 항체 프레임워크 영역으로 이식된다. 일부 경우, 상응하는 비-사람 잔기는 사람 면역글로불린의 프레임워크 영역 잔기를 대체한다. 추가로, 사람화 항체는 성능을 추가로 개선하기 위해 수용자 항체에서 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 사람화 항체는 또한, 전형적으로 사람 면역글로불린인, 적어도 일부의 면역글로불린 불변 영역 (Fc)을 포함한다. 예를 들면, 문헌을 참조한다 [참조: Jones et al., Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593 (1992); Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma and Immunol. 1:105 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23; 1035 (1995); Hurle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428 (1994); Verhoeyen et al., Science 239:1534-36 (1988)].

[0123] 인트라바디는, 세포의 공간에서 항원에 결합하는 분비된 항체와 대조적으로 세포내 항원에 결합된 세포내 국소화된 면역글로불린이다.

[0124] 다클론성 항체 제조는 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 대항하는 상이한 항체를 포함한다. 다클론성 항체를 제조하기 위해, 숙주, 예를 들면, 토끼 또는 염소를, 항원 또는 항원 단편으로, 일반적으로 보조제로 면역화하고, 필요한 경우, 단체에 커플링한다. 항원에 대한 항체를 후속적으로 숙주 혈청으로부터 수집하였다. 다클론성 항체는 항원에 대해 정제된 친화성일 수 있고, 단일특이적으로 될 수 있다.

[0125] 단클론성 항체 또는 "mAb"는 독점적 모세포로부터 동종 항체의 집단에서 입수된 항체를 언급하고, 예를 들면, 집단은 소량으로 존재할 수 있는 천연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 각각의 단클론성 항체는 단일 항원 결정인자에 대해 지시된다.

[0126] **A. 관능성 항체 단편 및 항원-결합 단편**

[0127] **1. 항원-결합 단편**

[0128] 특정 측면은 항체 단편, 예를 들면, 암 세포 상 세포 표면 단백질에 결합하는 항체 단편에 관한 것이다. 용어 관능성 항체 단편은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 이들 단편은 다양한 배열의 가변 영역 중쇄 (VH) 및/또는 경쇄 (VL)로 구성되고; 일부 실시형태에서, 불변 영역 중쇄 1 (CH1) 및 경쇄 (CL)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이들은 중쇄 2 (CH2) 및 3 (CH3) 도메인으로 구성된 Fc 영역이 없다. 항원 결합 단편 및 이의 변형의 실시형태는 다음을 포함한다: (i) VL, VH, CL, 및 CH1 도메인으로 구성된 Fab 단편 타입; (ii) VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편 타입; (iii) VH 및 VL 도메인으로 구성된 Fv 단편 타입; (iv) 단일 VH 또는 VL 도메인으로 구성된 단일 도메인 단편 타입, dAb, (참조: Ward, 1989; McCafferty et al., 1990; Holt et al., 2003); (v) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR) 영역. 이러한 용어는 예를 들면, 문헌에 기재된다 [참조: Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, NY (1989); Molec. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers, R. A. (ed.), New York: VCH Publisher, Inc.); Huston et al., Cell Biophysics, 22:189-224 (1993); Pluckthun and Skerra, Meth. Enzymol., 178:497-515 (1989) and in Day, E. D., Advanced Immunochimistry, 2d ed., Wiley-Liss, Inc. New York, N.Y. (1990); Antibodies, 4:259-277 (2015)]. 당해 단락에서 인용문헌은 이의 전부가 참조로서 본원에 포함된다.

[0129] 항원-결합 단편은 또한 정확하게, 경쇄 가변 영역으로부터 적어도, 또는 최대 1, 2, 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDRs)을 보유하는 항체의 단편을 포함한다. CDR-함유 서열의 Fc 영역 (또는 이의 CH2 또는 CH3 영역)으로의 융합은, 예를 들면, 직접적으로 또는 간접적으로, Fc 영역에 융합된 scFv를 포함하는 이러한 정의의 범위 내에 포함되고, 본원에 포함된다.

[0130] 용어 Fab 단편은 VL, VH, CL 및 CH1 도메인을 포함하는 항체의 1가 항원-결합 단편을 의미한다. 용어 Fab' 단편은 Fab 단편보다 큰 단클론성 항체의 1가 항원-결합 단편을 의미한다. 예를 들면, Fab' 단편은 VL, VH, CL 및 CH1 도메인 및 전부 또는 일부의 힌지 영역을 포함한다. 용어 F(ab')<sub>2</sub> 단편은 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지로 연결된 2개의 Fab' 단편을 포함하는 단클론성 항체의 2가 항원-결합 단편을 의미한다. F(ab')<sub>2</sub> 단편은, 예를 들면, 2개의 VH 및 VL 도메인의 전부 또는 일부를 포함하고, 2개의 CL 및 CH1 도메인의 전부 또는 일부를 추가로 포함할 수 있다.

[0131] 용어 Fd 단편은 단클론성 항체의 중쇄의 단편을 의미하고, CDRs을 포함하는 VH의 전부 또는 일부를 포함한다. Fd 단편은 CH1 영역 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[0132] 용어 Fv 단편은 VL 및 VH의 전부 또는 일부를 포함하고, CL 및 CH1 도메인이 부재한 단클론성 항체의 1가 항원-결합 단편을 의미한다. VL 및 VH는, 예를 들면, CDRs를 포함한다. 단일-쇄 항체 (sFv 또는 scFv)는 Fv 분자이고, 여기서, VL 및 VH 영역은 유연성 링커에 의해 연결되어 단일 폴리펩티드 쇄를 형성하고, 이는 항원-결합 단편을 형성한다. 단일 쇄 항체는 국제 특허 출원 공보 번호 WO 88/01649 및 미국 특허 번호 4,946,778 및 5,260,203에 상세하게 기재되어 있고, 이의 개시내용은 참조로서 본원에 도입된다. 용어 (scFv)<sub>2</sub>는 이들의 C-말단에서 올리고머화 도메인을 포함하고 힌지 영역에 의해 sFv로부터 분리된 2가 또는 이특이적 sFv 폴리펩티드 쇄를 의미한다 (참조: Pack et al. 1992). 올리고화 도메인은 자가-회합 α-나선, 예를 들면, 류신 지퍼를 포함하고, 추가 디설파이드 결합에 의해 추가로 안정화될 수 있다. (scFv)<sub>2</sub> 단편은 또한 "미니항체" 또는 "미니바디"로서 공지되어 있다.

[0133] 단일 도메인 항체는 VH 또는 VL 도메인을 포함하는 항원-결합 단편이다. 일부 경우, 2개 이상의 VH 영역은 펩티드 링커와 함께 공유결합되어 2가 도메인 항체를 생성한다. 2가 도메인 항체의 2개의 VH 영역은 동일하거나 상이한 항원을 표적화할 수 있다.

[0134] **2. 단편 결정화가능한 영역, Fc**

[0135] Fc 영역은 항체의 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 2개의 중쇄 단편을 포함한다. 2개의 중쇄 단편은 2개 이상의 디설파이드 결합에 의해 및 CH3 도메인의 소수성 상호작용에 의해 함께 유지된다. 본원에 사용된 용어 "Fc 폴리펩티드"는 항체의 Fc 영역으로부터 유도된 폴리펩티드의 네이티브 및 뮤테인 형태를 포함한다. 이량체화를 촉진하는 힌지 영역을 포함하는 절단된(Truncated) 형태의 이러한 폴리펩티드가 포함된다.

[0136] **B. 항체 CDRs를 갖는 폴리펩티드 & CDRs을 나타내는 스캐폴드 도메인**

- [0137] 항원-결합 펩티드 스캐폴드, 예를 들면, 상보성-결정 영역 (CDRs)을, 사용하여 실시형태에 따라서 단백질-결합 분자를 생성한다. 일반적으로, 당해 기술분야의 숙련가는 적어도 하나의 CDRs를 그래프팅하는 단백질 스캐폴드의 타입을 결정할 수 있다. 스캐폴드가, 최적으로, 하기의 다수의 기준을 충족시켜야 한다고 공지되어 있다: 양호한 계통 발생 보존; 공지된 3-차원 구조; 작은 사이즈; 소수이거나 없는 전사-후 변형; 및/또는 제조, 발현, 및 정제의 용이함. 문헌을 참조한다: Skerra, J Mol Recognit, 13:167-87 (2000).
- [0138] 단백질 스캐폴드를, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하기로부터 공급받을 수 있다: 피브로넥틴 타입 III FN3 도메인 ("모노마디"로서 공지됨), 피브로넥틴 타입 III 도메인 10, 리포칼린, 안티칼린, 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)의 단백질 A의 Z- 도메인, 티오레독신 A 또는 반복된 모티프, 예를 들면, "안키린 반복", "아르마딜로 반복", "류신-풍부 반복" 및 "테트라트리코펩티드 반복"을 갖는 단백질. 이러한 단백질은 US 특허 공보 번호 2010/0285564, 2006/0058510, 2006/0088908, 2005/0106660, 및 PCT 공보 번호 W02006/056464에 기재되어 있고, 이들 각각은 구체적으로 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 전갈, 곤충, 식물, 연체 동물의 독소로부터 유도된 스캐폴드 및 뉴런 NO 신타제 (PIN)의 단백질 억제제를 또한 사용할 수 있다.
- [0139] **V. 샘플 제조**
- [0140] 특정 측면에서, 상기 방법은 샘플 (또한 "생물학적 샘플")을 대상자로부터 입수하는 것을 수반한다. 본원에 제공된 입수 방법은 생검의 방법, 예를 들면, 미세 니들 흡인, 중심부 니들 생검, 진공 조력 생검, 절개 생검, 절개 생검, 편칭 생검, 면도 생검, 또는 피부 생검을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서 샘플은 이전에 언급된 생검 방법 중 어느 것에 의해 폐 조직으로부터 생검에서 입수된다. 다른 실시형태에서 샘플은 본원에 제공된 조직 중 어느 것으로부터 입수될 수 있고, 상기 조직은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 혈청, 담낭, 점막, 피부, 심장, 폐, 유방, 췌장, 혈액, 간, 근육, 신장, 평활근, 방광, 결장, 장, 뇌, 전립선, 식도, 또는 갑상선 조직으로부터의 비-암성 또는 암성 조직 및 비-암성 또는 암성 조직을 포함한다. 대안적으로, 샘플은, 이에 제한되는 것은 아니지만 혈액, 혈장, 혈청, 땀, 모낭, 협측 조직, 눈물, 월경, 대변, 또는 타액을 포함하는 임의의 다른 공급원에서 입수될 수 있다. 본원의 방법의 특정 측면에서, 모든 의학 전문가, 예를 들면, 의사, 간호사, 또는 의학 기술자는 시험을 위한 생물학적 샘플을 입수할 수 있다. 또한 추가로, 생물학적 샘플은 의학 전문가의 도움 없이 입수할 수 있다.
- [0141] 샘플은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 대상자의 세포로부터 유도된 조직, 세포, 또는 생물학적 물질을 포함할 수 있다. 생물학적 샘플은 세포 또는 조직의 이종 또는 동종 집단일 수 있다. 샘플은 또한 세포가 없는 샘플, 예를 들면 무-세포 핵산을 포함하는 무-세포 샘플, 예를 들면, 혈청 샘플을 포함할 수 있다. 생물학적 샘플은 본원에 기재된 분석 방법을 위해 적합한 샘플을 제공할 수 있는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 입수할 수 있다. 샘플은, 이에 제한되는 것은 아니지만: 피부 또는 자궁경부의 긁음, 땀의 도포, 타액 수집, 소변 수집, 혈액 수집, 혈장 수집, 대변 수집, 월경의 수집, 눈물, 또는 정액을 포함하는 비-침습 방법에 의해 입수될 수 있다.
- [0142] 샘플은 방법 당해 기술분야에 공지된 방법으로 입수될 수 있다. 특정 실시형태에서 샘플은 생검에 의해 입수된다. 다른 실시형태에서 샘플은 도포, 내시경술, 긁음, 정맥절개, 또는 당해 기술분야에 공지된 임의의 다른 방법에 의해 입수된다. 일부 경우, 샘플은 본원의 방법의 키트의 성분을 사용하여 입수, 저장 또는 수송될 수 있다. 일부 경우, 다중 샘플, 예를 들면, 다중 폐 샘플 또는 다중 혈액 또는 혈장 샘플은, 본원에 기재된 방법에 의해 진단을 위해 입수될 수 있고, 다른 경우, 다중 샘플, 예를 들면, 하나의 조직 타입 (예를 들면, 폐)으로부터 하나 이상의 샘플 및 또다른 시험편 (예를 들면 혈청)으로부터 하나 이상의 샘플은 진단을 위해 상기 방법에 의해 입수될 수 있다. 일부 경우, 다중 샘플, 예를 들면, 하나의 조직 타입 (예를 들면, 폐)으로부터 하나 이상의 샘플 및 또다른 시험편 (예를 들면, 혈청)으로부터 하나 이상의 샘플을 동일하거나 상이한 시간에 입수할 수 있다.
- [0143] 일부 실시형태에서, 본원에서 분석되는 생물학적 샘플은 액체 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 혈장 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 혈청 샘플이다. 액체 샘플은 종양 DNA를 포함할 수 있다. 액체 샘플로부터 종양 DNA는 무-세포 DNA (cfDNA) 및/또는 순환하는 종양 세포로부터 DNA일 수 있다. 본원에 기재된 "순환하는 종양 DNA", 또는 "ctDNA"는 대상자의 혈액 또는 혈액 성분 (예를 들면, 혈장, 혈청)에서 입수된 종양 DNA를 기술한다. 순환하는 종양 DNA (ctDNA)를 포함하는, 종양 DNA는, 샘플로부터 단리되고, 본원에 개시된 바와 같이 분석될 수 있다 (예를 들면, 시퀀싱, 예를 들면, 비선택적 시퀀싱에 의해).
- [0144] 일부 실시형태에서 생물학적 샘플은 의사, 간호사, 또는 다른 의학 전문가, 예를 들면, 의학 기술자, 내분비전

문의, 세포학자, 사혈술사, 방사선학자, 또는 호흡기 전문의에 의해 입수될 수 있다. 의학 전문가는 샘플에 대해 수행하는 적합한 시험 또는 검정을 지시할 수 있다. 특정 측면에서 검정 또는 시험이 가장 적합하게 지시되는 분자 프로파일링 작업을 상의할 수 있다. 본 발명의 방법의 추가 측면에서, 환자 또는 대상자는 의학 전문가의 도움 없이 시험을 위해 생물학적 샘플을 입수할 수 있고, 예를 들면, 전혈 샘플, 소변 샘플, 대변 샘플, 협측 샘플, 또는 타액 샘플을 입수할 수 있다.

[0145] 다른 경우, 샘플은 이에 제한되는 것은 아니지만 다음을 포함하는 침습 절차에 의해 입수된다: 생검, 니들 흡인, 내시경술, 또는 정맥절개. 니들 흡인의 방법은 미세 니들 흡인, 중심부 니들 생검, 진공 조력된 생검, 또는 큰 중심부 생검을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 다중 샘플은 충분한 양의 생물학적 물질을 보장하기 위해 본원의 방법에 의해 입수될 수 있다.

[0146] 본원의 방법의 일부 실시형태에서, 분자 프로파일링 작업은 대상자로부터 생물학적 샘플을 직접적으로, 의학 전문가로부터, 제삼자로부터, 또는 분자 프로파일링 작업 또는 제삼자가 제공한 키트로부터 입수할 수 있다. 일부 경우, 생물학적 샘플은, 대상자, 의학 전문가, 또는 제삼자가 획득하고 생물학적 샘플을 분자 프로파일링 작업에 보낸 후, 분자 프로파일링 작업에 의해 입수될 수 있다. 일부 경우, 분자 프로파일링 작업은 분자 프로파일링 작업에 대해 생물학적 샘플의 저장 및 수송을 위한 적합한 컨테이너, 및 부형제를 제공할 수 있다.

[0147] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 의학 전문가는 초기 진단 또는 샘플 획득에 연관될 필요가 없다. 개인은 대안적으로 일반의약품 (OTC) 키트를 사용하여 샘플을 입수할 수 있다. OTC 키트는 본원에 기재된 상기 샘플을 입수하기 위한 수단, 검사를 위해 상기 샘플을 저장하기 위한 수단, 및 키트의 적합한 사용을 위한 지시서를 포함할 수 있다. 일부 경우, 분자 프로파일링 서비스는 키트의 구입 비용에 포함된다. 다른 경우, 분자 프로파일링 서비스는 별도로 청구된다. 분자 프로파일링 작업에 의해 사용하기 위해 적합한 샘플은 조직, 세포, 핵산, 유전자, 유전자 단편, 발현 제품, 유전자 발현 제품, 또는 시험되는 개인의 유전자 발현 제품 단편을 포함하는 임의의 물질일 수 있다. 결정 샘플 적합성 및/또는 적절성을 위한 방법이 제공된다.

[0148] 일부 실시형태에서, 대상자는 전문가, 예를 들면, 종양전문의, 외과의사, 또는 내분비전문의에게 문의할 수 있다. 전문가는 또한 생물학적 샘플을 입수할 수 있고, 개인에게 생물학적 샘플의 제출을 위해 시험 센터 또는 실험실을 알아보도록 할 수 있다. 일부 경우 의학 전문가는 대상자에게 생물학적 샘플의 제출을 위해 시험 센터 또는 실험실을 알아보도록 할 수 있다. 다른 경우, 대상자는 샘플을 제공할 수 있다. 일부 경우, 분자 프로파일링 업무는 샘플을 입수할 수 있다.

## [0149] VI. 검정 방법

### [0150] A. 메틸화 DNA의 검출

[0151] 상기 방법의 측면은 핵산 (예를 들면, 종양 DNA)을 검정하여 핵산의 발현 수준 및/또는 메틸화 수준을 결정함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 메틸화 DNA로부터 하나 이상의 메틸화 부위의 메틸화 상태를 결정함을 포함하는 방법이 개시된다. 개시된 방법은 대상자 (즉, 대상자로부터 DNA, 예를 들면, 종양 DNA)가 하나 이상의 메틸화 부위에서 차등적 메틸화를 갖는 것으로 결정함을 포함할 수 있다. 본원에 사용된, 메틸화 부위의 "차등적 메틸화"는 대조군 또는 참조 (예를 들면, 건강한 대상자로부터 DNA)와 비교하여 샘플 (예를 들면, 암을 갖는 대상자로부터 종양 DNA를 포함하는 샘플)에서 메틸화 부위의 메틸화 상태의 상당한 차이를 기술한다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 종양 DNA를 포함하는 샘플로부터 메틸화 부위는 대조군 (예를 들면, 건강한, 비-종양) DNA로부터의 동일한 메틸화 부위와 비교하여 상당히 증가된 메틸화 수준을 갖는다. 일부 실시형태에서, 종양 DNA를 포함하는 샘플로부터 메틸화 부위는 대조군 (예를 들면, 건강한, 비-종양) DNA로부터 동일한 메틸화 부위와 비교하여 상당히 감소된 메틸화 수준을 갖는다. 메틸화 DNA의 검출을 위한 검정은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 메틸화 DNA는, 예를 들면, 메틸화 순환하는 종양 DNA를 포함한다. 이러한 방법의 특정 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

### [0152] 1. HPLC-UV

[0153] HPLC-UV (고 성능 액체 크로마토그래피-자외선)의 기술은, 쿠오(Kuo) 및 그의 동료에 의해 1980년에 개발되었고 (추가로 다음 문헌을 참조: Kuo K.C. et al., Nucleic Acids Res. 1980;8:4763-4776, 상기 문헌은 참조로서 본원에 도입된다), 이를 사용하여 가수분해된 DNA 샘플에 존재하는 테옥시시티딘 (dC) 및 메틸화 시토신 (5 mC)의 양을 정량화할 수 있다. 상기 방법은 DNA를 이의 구성성분 뉴클레오타이드 염기로 가수분해하고, 5 mC 및 dC 염기를 크로마토그래피로 분리하고, 이어서, 분획을 측정한다. 이어서, 5 mC/dC 비를 각각의 샘플에 대해 계산할 수 있고, 이를 실험 및 대조군 샘플 사이에 비교할 수 있다.

[0154] 2. LC-MS/MS

[0155] 텐덤 질량 분광계를 갖는 액체 크로마토그래피 (LC-MS/MS)는 HPLC-UV에 대해 고-민감도 접근법이고, 이는 훨씬 더 적은 수량의 가수분해된 DNA 샘플을 필요로 한다. 포유동물 DNA의 경우, 이의 모든 시토신 잔기의 ~2%-5%가 메틸화되고, LC-MS/MS는 0.05%-10%의 범위의 메틸화 수준을 검출하기 위해 적합하고, 전반적 DNA 메틸화에서 ~5% 차이에 상응하는 총 시토신 잔기의 ~0.25%만큼 적은 샘플간의 차이를 확신을 갖고 검출할 수 있다. 절차는 일반적으로 50-100 ng의 DNA 샘플을 필요로 하고, 훨씬 더 소량 (5 ng만큼 적음)이 성공적으로 프로파일링되었지만, 이러한 방법의 또다른 주요 이점은 열악한-품질 DNA (예를 들면, FFPE 샘플로부터 유도된 DNA)에 의해 유해하게 영향을 받지 않는다는 것이다.

[0156] 3. ELISA-기반 방법

[0157] DNA 메틸화 상태의 신속한 평가를 가능하게 하는 모든 효소-결합된 면역흡수 검정 (ELISA) 기반인 수개의 시판 되는 키트가 있다. 이들 검정은 Global DNA Methylation ELISA, 제조원: Cell Biolabs; Imprint Methylated DNA Quantification kit (sandwich ELISA), 제조원: Sigma-Aldrich; EpiSeeker methylated DNA Quantification Kit, 제조원: abcam; Global DNA Methylation Assay - LINE-1, 제조원: Active Motif; 5-mC DNA ELISA Kit, 제조원: Zymo Research; MethylFlash Methylated DNA5-mC Quantification Kit and MethylFlash Methylated DNA5-mC Quantification Kit, 제조원: Epigentek을 포함한다.

[0158] 간단히, DNA 샘플은 ELISA 플레이트 상에서 캡춰되고, 메틸화 시토신은 순차적인 인큐베이션 단계를 통해 다음을 사용하여 검출한다: (1) 5 Mc에 대해 상승된 1차 항체; (2) 표지화 이차 항체; 및 이어서 (3) 비색/형광측정 검출 시약.

[0159] 전반적 DNA 메틸화 검정 - LINE-1은 특히 LINE-1 (긴 산재된 핵 원소-1) 레트로트랜스포존의 메틸화 수준을 측정하고, 사람 게놈의 ~17%로 구성된다. 이들은 전반적 DNA 메틸화의 대안으로서 잘 확립되어 있다. 간단히, 단편화된 DNA는 바이오틀화된 LINE-1 프로브로 하이브리드화되고, 이어서, 후속적으로 스트렙타비딘-코팅된 플레이트에 고정된다. 세척 및 차단 단계 후, 메틸화 시토신을 항-5 mC 항체, HRP-접합된 이차 항체 및 화학발광 검출 시약을 사용하여 정량화한다. 샘플은 공지된 LINE-1 메틸화 수준을 갖는 표준으로부터 생성된 표준 곡선에 대해 정량화된다. 제조자는 검정이 0.5%만큼 낮은 DNA 메틸화 수준을 검출할 수 있다고 주장한다. 따라서, 게놈의 분획을 분석하여, 정량화에서 더 우수한 정확도를 성취할 수 있다.

[0160] 4. LINE-1 파이로시퀀싱(pyrosequencing)

[0161] LINE-1 메틸화의 수준은 대안적으로 DNA의 비설파이트 전환, 이어서, LINE-1 보존 서열의 PCR 증폭을 수반하는 또다른 방법에 의해 평가될 수 있다. 이어서, 증폭된 단편의 메틸화 상태는 파이로시퀀싱에 의해 정량화되고, ~5%만큼 작은 DNA 샘플간의 차이를 해결할 수 있다. 기술이 LINE-1 요소, 이에 따라, 상대적으로 소수의 CpG 부위를 평가하지만, 이는 전반적 DNA 메틸화 변화를 매우 잘 반응하는 것으로 나타났다. 상기 방법은 암 샘플의 고 처리량 분석에 특히 우수하게 적합하고, 여기서, 저메틸화는 매우 종종 열악한 예후와 연관된다. 이러한 방법은 사람 DNA에 특히 적합하지만, 또한 래트 및 마우스 게놈에 대해 개조된 버전이 있다.

[0162] 5. AFLP 및 RFLP

[0163] 자동적으로 메틸화된 단편의 검출은 전통적인 PCR-기반 증폭 단편 길이 다형태 (AFLP), 제한 단편 길이 다형태 (RFLP) 또는 둘 다를 합하여 이용하는 프로토콜에 의해 성취될 수 있다.

[0164] 6. LUMA

[0165] LUMA (발광측정 메틸화 검정) 기술은 병렬 수행되는 2개의 DNA 제한 소화 반응 및 소화된 DNA 가닥의 돌출 말단을 채우는 후속적인 파이로시퀀싱 반응의 조합을 이용한다. 하나의 소화 반응은 CpG 메틸화-민감성 효소 HpaII으로 수행되고; 반면 병렬 반응은 모든 CCGG 부위를 절단하는 메틸화-무감각한 효소 MspI를 이용한다. 효소 EcoRI는 둘 다의 반응에 내부 대조군으로서 포함된다. MspI 및 HpaII 둘 다는 DNA 절단 후 5'-CG 오버행을 생성하고, 반면 EcoRI는 후속적인 파이로시퀀싱-기반 확장 검정을 사용하여 이후 채워지는 5'-AATT 오버행을 생성한다. 본질적으로, HpaII/MspI 비로 계산된 측정된 광 신호는 샘플에 존재하는 비메틸화된 DNA의 양에 비례한다. 파이로시퀀싱 반응에 부가되는 뉴클레오타이드의 서열이 공지되었기 때문에, 방법의 특이성은 매우 높고, 변동성은 낮고, 이는 전반적 메틸화에서 작은 변화의 검출에서 필수적이다. LUMA는 단지 상대적으로 소량의 DNA (250-500 ng)를 필요로 하고, 적은 변동성을 나타내고, DNA 인풋의 양의 변동성을 처리하는 내부 대조군의 이점을 갖는다.

[0166] **7. 비설파이트 시퀀싱**

[0167] DNA의 비설파이트 치료는 시토신의 우라실로의 탈아미노화를 매개하고, 이들의 전환된 잔기는 PCR-증폭 및 후속적인 Sanger 시퀀싱 분석에서 측정된 바와 같이 티민으로 판독될 것이다. 그러나, 5 mC 잔기는 이러한 전환에 저항적이고, 따라서, 시토신으로서 유지되어 판독된다. 따라서, 비처리된 DNA 샘플로부터 Sanger 시퀀싱 판독을 비설파이트 치료 후 동일한 샘플과 비교하는 것은 메틸화 시토신의 검출을 가능하게 한다. 차-세대 시퀀싱(NGS) 기술의 출현으로, 이러한 접근법은 전체 게놈을 통한 DNA 메틸화 분석으로 확장될 수 있다. 비-메틸화 시토신의 완전한 전환을 보장하기 위해, 비설파이트 반응에 제어가 도입될 수 있다.

[0168] 전체 게놈 비설파이트 시퀀싱 (WGBS)은 추가 단계의 비설파이트 전환을 제외하고는 전체 게놈 시퀀싱과 유사하다. 게놈의 5 mC-풍부화된 분획의 시퀀싱은 단지 비용이 적은 접근법일 뿐 아니라 시퀀싱 커버리지를 증가시키고, 이에 따라, 차등적으로-메틸화 영역을 나타내는 정밀도를 증가시킨다. 시퀀싱은 임의의 기존 NGS 플랫폼을 사용하여 수행할 수 있고; Illumina 및 Life Technologies는 둘 다 이러한 분석을 위한 키트를 제공한다.

[0169] 비설파이트 시퀀싱 방법은 감소된 표지 비설파이트 시퀀싱 (RRBS)을 포함하고, 여기서, 게놈의 단지 하나의 분획이 시퀀싱된다. RRBS에서, CpG-풍부 영역의 풍부화는 CCGG 부위를 인식하는 (그리고 메틸화 및 비메틸화 부위가 절단된다) MspI 소화 후 짧은 단편의 단리에 의해 성취된다. 이는 사람 게놈에서 CpG 아일랜드의 ~85%의 단리를 보장한다. 이어서, 동일한 비설파이트 전환 및 라이브러리 제조를 WGBS에서처럼 수행한다. RRBS 절차는 보통 ~100 ng - 1 µg의 DNA를 요구한다.

[0170] **8. 비설파이트 전환을 제외한 방법**

[0171] 일부 측면에서, 비설파이트 전환이 없는 변형된 염기의 직접 검출을 사용하여 메틸화를 검출할 수 있다. 예를 들면, Pacific Biosciences사는 단일 분자 시퀀싱 동안 폴리머라제의 속도론을 모니터링하여 메틸화 염기를 직접적으로 검출하는 방법을 개발하고, 이러한 시퀀싱을 위해 시판 제품을 제공한다 (추가로 문헌에 기재됨: 참조: Flusberg B.A., et al., Nat. Methods. 2010;7:461-465, 이는 참조로서 본원에 도입된다). 다른 방법은 나노공극-기반 단일-분자 실시간 시퀀싱 기술 (SMRT)을 포함하고, 이는 변형된 염기를 직접적으로 검출할 수 있다 (참조: Laszlo A.H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013 and Schreiber J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013, 이는 참조로서 본원에 도입된다).

[0172] **9. 어레이 또는 비드 하이브리드화**

[0173] 보통 면역침전에 의해 입수되는, 게놈의 메틸화 DNA 분획은, 마이크로어레이를 사용한 하이브리드화를 위해 사용될 수 있다. 이러한 어레이의 현재 이용가능한 예는 하기를 포함한다: Human CpG Island Microarray Kit (Agilent), GeneChip Human Promoter 1.0R Array 및 GeneChip Human Tiling 2.0R Array Set (Affymetrix).

[0174] 비설파이트-전환된 DNA를 사용한 차등적으로-메틸화 영역을 위한 조사는 상이한 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 이들 중 일부는 다른 것보다 수행하거나 분석하는 것이 더 용이하고, 그 이유는 단지 게놈의 분획이 사용되기 때문이다. 가장 DNA 메틸화의 명백한 관능성 효과는 유전자 프로모터 영역, 인핸서 조절 요소 및 3' 비해독 영역 (3'UTRs) 내에서 발생한다. 예를 들면, Illumina에 의한 Infinium HumanMethylation450 Bead Chip 어레이와 같은 이들 특이적 영역에 초점을 맞춘 검정을 사용할 수 있다. 어레이를 사용하여 miRNA 프로모터, 5' UTR, 3' UTR, 코딩 영역 (유전자당 ~17 CpG) 및 아일랜드 쇼어 (CpG 아일랜드의 영역 ~2 kb 업스트림)를 포함하는 유전자의 메틸화 상태를 검출할 수 있다.

[0175] 간단히, 비설파이트-처리된 게놈 DNA를 검정 올리고스와 혼합하고, 이들 중 하나는 우라실 (본래 메틸화되지 않은 시토신로부터 전환됨)에 상보적(complimentary)이고, 또다른 것은 메틸화된 (및 이에 따라, 전환으로부터 보호된) 부위의 시토신에 상보적이다. 하이브리드화 후, 프라이머를 확장하고, 유전자자리-특이적 올리고스에 결합하여 범용 PCR용 템플레이트를 생성한다. 최종적으로, 표지화 PCR 프라이머를 사용하여 바-코드된 비드로 고정된 검출가능한 생성물을 생성하고, 신호를 측정한다. 각각의 유전자자리 (개인 CpG)에 대한 비드의 2개의 타입 사이의 비는 이의 메틸화 수준의 지시자이다.

[0176] 적합성 연구를 위해 메틸화-특이적 프라이머의 확장을 이용하는 키트를 구입할 수 있다. Illumina의 VeraCode 메틸화 검정에서, 96 또는 384 사용자-지정된 CpG 유전자자리를 메틸화를 위해 GoldenGate 검정으로 분석한다. BeadChip 검정과 다르게, VeraCode 검정은 스캐닝을 위한 BeadXpress Reader를 필요로 한다.

[0177] **10. 메틸-민감성 절단 계수: 엔도뉴클레아제 소화, 이어서, 시퀀싱**

[0178] 상당한 양의 메틸화 (또는 메틸화되지 않은) DNA를 시퀀싱하기 위한 대안으로서, 이들 영역으로부터 단편을 생

성하고, 이들을 시퀀싱 후 게놈으로 되돌아가서 맵핑할 수 있다. 유전자 발현 (SAGE)의 연속 분석 기술은 이러한 목적을 위해 개조되고, 메틸화-특이적 디지털 염색체분석, 뿐만 아니라 메틸-민감성 절단 계수 (MSCC)으로 칭명되는 유사한 기술로서 공지되어 있다.

[0179] 요약하면, 이들 방법 모두에서, 메틸화-민감성 엔도뉴클레아제(들), 예를 들면, HpaII는 메틸화되지 않은 부위에서 게놈 DNA의 초기 소화, 이어서, 이의 인식 부위 밖에서 절단하는 또다른 소화 효소, 예를 들면, EcoP15I 또는 MmeI를 위한 부위를 포함하는 어댑터 결찰을 위해 사용하였다. 이들 방식으로, 본래 HpaII 부위에 가까운 근접부에 위치하는 짧은 단편을 생성한다. 이어서, NGS 및 게놈에 대한 맵핑을 수행한다. 각각의 HpaII 부위에 대한 관독의 수는 이의 메틸화 수준과 상관관계가 있다.

[0180] 메틸화 DNA를 기재로서 이용하는 다수의 제한 효소가 발견되었다 (메틸화-의존 엔도뉴클레아제). 이들 대부분을 발견하고, SibEnzyme로서 판매되었다: BsiI, BliI, GlaI, GluI, KroI, MteI, PcsI, PkrI. 단지 메틸화 부위를 절단하는 이들 효소의 고유한 능력을 메틸화 DNA의 선택적 증폭을 성취하는 방법에서 이용하였다. New England Biolabs에서 시판되는 3개의 메틸화-의존 엔도뉴클레아제 (FspEI, MspJI 및 LpnPI)는, 인식 부위의 밖에서 절단되고, 이에 따라, CpG를 포함하는 완전-메틸화 인식 부위 둘레의 32bp의 단편을 생성할 수 있는 타입 IIS 효소이다. 이들 짧은 단편은 참조 게놈에 대해 시퀀싱 및 정렬될 수 있다. 각각의 특이적 32-bp 단편에 대해 입수된 관독의 수는 이의 메틸화 수준의 지시자일 수 있다. 유사하게, 짧은 단편은, 서로에 대해 50 bp-3000 bp 내에 있는 (G/A) mC의 2개의 절반-부위 사이의 DNA를 절단하는 에세리키아 콜리(Escherichia coli)의 메틸-특이적 엔도뉴클레아제 McrBC와 함께 메틸화 CpG 아일랜드로부터 생성될 수 있다. 이는 NGS과 함께 다시 조합될 수 있는 메틸화 CpG 아일랜드의 단리를 위한 매우 유용한 툴이다. 비실플라이트-비함유인 경우, 이들 3개의 접근법은 신속한 전체 게놈 메틸염 프로파일링을 위해 대단한 잠재력을 갖는다.

## [0181] B. 시퀀싱

[0182] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 시퀀싱 방법을 포함한다. 예시적인 시퀀싱 방법은 하기에 기재된 것을 포함한다.

### [0183] 1. 대량 병렬 시그니처 시퀀싱 (MPSS).

[0184] 차-세대 시퀀싱 기술의 첫번째, 대량 병렬 시그니처 시퀀싱 (또는 MPSS)은, Lynx Therapeutics에서 1990년대에 개발되었다. MPSS는 어댑터(adapter) 결찰, 이어서, 어댑터 디코딩의 복합 접근법을 사용한 비드-기반 방법이고, 서열을 4개의 뉴클레오티드의 증분으로 관독한다. 이러한 방법은 서열-특이적 편향 또는 특이적 서열의 손실에 민감하게 만든다. 기술이 매우 복잡하기 때문에, MPSS는 단지 Lynx Therapeutics에 의해 '인-하우스'에서 수행되고, 어떠한 DNA 시퀀싱 기계도 독립적인 실험실에 판매되지 않았다. Lynx Therapeutics는 2004년에 Solexa (이후 Illumina가 취득함)에 합병되고, 시퀀싱-바이-합성의 개발을 선도하고, 더 간단한 접근법을 Manteia Predictive Medicine으로부터 획득하였다. MPSS 처리량의 본질적 성질은 후기 "차-세대" 데이터 타입의 전형이고, 수백 수천의 짧은 DNA 서열을 포함한다. MPSS의 경우, 이들을 전형적으로 유전자 발현 수준의 측정을 위해 시퀀싱 cDNA에 대해 사용하였다. 사실상, 강력한 Illumina HiSeq2000, HiSeq2500 및 MiSeq 시스템은 MPSS를 기반으로 한다.

### [0185] 2. 폴로니(Polony) 시퀀싱.

[0186] 하바드에서 조지 엠. 처치(George M. Church)의 실험실에서 개발된, 폴로니 시퀀싱 방법은, 첫번째 차-세대 시퀀싱 시스템 중에 있고, 2005년 대에 전체 게놈을 시퀀싱하기 위해 사용하였다. 이는 이. 콜리 게놈을 시퀀싱하기 위해 시험관내 페어링된-태그 라이브러리를 에멀전 PCR, 자동화 현미경, 및 결찰-기반 시퀀싱 화학을 함께 합하고, >99.9999%의 정확도이고, 시퀀싱의 대략적으로 1/9의 비용이다.

### [0187] 3. 454 파이로시퀀싱.

[0188] 파이로시퀀싱의 병렬 버전은 454 Life Sciences에 의해 개발되고, 이후에 Roche Diagnostics에 의해 취득되었다. 상기 방법은 오일 용액 중 물 액적 내에 DNA를 증폭시키고 (에멀전 PCR), 각각의 액적은 이후에 클론성 집락을 형성하는 단일 프라이머-코팅된 비드에 부착된 단일 DNA 템플레ートを 포함한다. 시퀀싱 기계는 다수의 피코리터-용적 웰을 포함하고, 각각은 단일 비드 및 시퀀싱 효소를 포함한다. 파이로시퀀싱은 발생기 DNA에 부가된 개별 뉴클레오티드의 검출을 위해 광을 생성하는 루시페라제를 사용하고, 합한 데이터를 사용하여 서열 관독을 생성한다. 이러한 기술은 하나의 말단 상 Sanger 시퀀싱 및 다른 말단 상 Solexa 및 SOLiD과 비교하여 염기당 중간 관독 길이 및 비용을 제공한다.

[0189] **4. 일루미나 (Illumina) (솔렉사(Solexa)) 시퀀싱.**

[0190] 현재 일루미나의 일부인, 솔렉사, 가역적 염료-종료자 기술, 및 조작된 폴리머라제를 기초로 하여 시퀀싱 방법을 개발하고, 이는 내부에서 개발하였다. 종말화 화학물질을 Solexa 내부에서 개발하고, 솔렉사 시스템의 개념은 캠프릿지 유니버시티의 화학과의 발라수브라마니안(Balasubramanian) 및 클레너만(Klennerman)이 발명하였다. 2004년에, Solexa는 Manteia Predictive Medicine사에 의해 취득되어 "DNA 클러스터"에 기초한 대량 병렬 시퀀싱 기술을 획득하고, 이는 표면 상 DNA의 클론성 증폭을 수반한다. 클러스터 기술을 캘리포니아의 Lynx Therapeutics과 공동-취득하였다. Solexa Ltd.는 후에 Lynx과 함께 합병되어 Solexa Inc.를 설립한다.

[0191] 이러한 방법에서, DNA 분자 및 프라이머는 첫번째로 슬라이드 상에 부착되고, 폴리머라제로 증폭되어 국소 클론성 DNA 집락, 이후에 주조된 "DNA 클러스터"가, 형성된다. 서열을 결정하기 위해, 4개의 타입의 가역적 종료자 염기 (RT-염기)가 첨가되고, 비-도입된 뉴클레오티드가 세척제거된다. 카메라로 형광 표지화된 뉴클레오티드를 촬영하고, 이어서, 염료를, 터미널 3' 차단제와 함께, DNA로부터 화학적으로 제거하고, 다음 사이클을 시작하게 한다. 파이로시퀀싱과 달리, DNA 세는 한번에 하나의 뉴클레오티드로 연장되고, 영상 취득을 지연된 순간에 수행할 수 있고, 매우 큰 어레이의 DNA 집락을 단일 카메라로 촬영된 순차적인 영상으로 캡처되게 한다.

[0192] 효소적 반응 및 영상 캡처의 분리는 최적 처리량 및 이론적으로 비제한적인 시퀀싱 능력을 가능하게 한다. 최적 배치를 사용하여, 이에 따라 궁극적으로 도달가능한 장치 처리량은 카메라의 유사체-대-디지털 전환율에 의해서만 지시하고, 카메라의 수를 곱하고, 최적적으로 가시화하기 위해 요구되는 DNA 집락당 픽셀의 수로 나눈다 (대략적으로 10 픽셀/집락). 2012년에, 10 MHz A/D 초과 전환율에서 작동하는 카메라 및 이용가능한 광학, 유체공학 및 효소를 사용하여, 처리량은 장치당 시간당 1x 커버리지에서 하나의 사람 게놈 등가량에 대략 상응하는 1 백만 뉴클레오티드/초의 배수일 수 있고, 하나의 사람 게놈은 단일 카메라가 장착된) 장치당 1일당 재-시퀀싱된다 (약 30x에서).

[0193] **5. SOLiD 시퀀싱.**

[0194] Applied Biosystems (현재 Thermo Fisher Scientific의 브랜드)의 SOLiD 기술은 결찰에 의한 시퀀싱을 이용한다. 여기서, 고정된 길이의 모든 가능한 올리고뉴클레오티드의 풀(pool)은 시퀀싱된 위치에 따라서 표지화된다. 올리고뉴클레오티드는 어닐링되고, 결찰되고; 매칭 서열에 대해 DNA 리가제에 의한 우선 결찰은 당해 위치에서 뉴클레오티드의 신호 정보를 야기한다. 시퀀싱 전에, DNA를 에멀전 PCR에 의해 증폭시킨다. 단일 카피의 동일한 DNA 분자를 포함하는 수득한 비드 각각은, 유리 슬라이드 상에 침착된다. 결과는 Illumina 시퀀싱과 비교할 만한 수량 및 길이의 서열이다. 결찰 방법에 의한 이러한 시퀀싱은 몇몇 문제 시퀀싱 앞뒤역순상동 서열을 갖는 것으로 보고되었다.

[0195] **6. 이온 토렌트 반도체 시퀀싱.**

[0196] Ion Torrent Systems Inc. (현재 Thermo Fisher Scientific에 의해 소유됨)은 표준 시퀀싱 화학을 사용하는 것을 기반으로 하지만 반도체 기반 검출 시스템을 갖는 시스템을 개발하였다. 이러한 시퀀싱 방법은 다른 시퀀싱 시스템에서 사용되는 광학 방법에 반대되는 DNA의 중합 동안 방출되는 수소 이온의 검출을 기초로 한다. 시퀀싱되는 템플레이트 DNA 가닥을 포함하는 마이크로웰은 단일 타입의 뉴클레오티드로 채워진다(flooded). 도입된 뉴클레오티드가 선도 템플레이트 뉴클레오티드에 상보적인 경우, 성장하는 상보적 가닥 내로 도입된다. 이는 과민성 이온 센서를 촉발하는 수소 이온의 방출을 야기하고, 이는 반응이 발생하였음을 지시한다. 단독중합체 반복이 템플레이트 서열에 존재하는 경우, 다중 뉴클레오티드는 단일 사이클에 도입될 것이다. 이는 상응하는 수의 방출된 수소 및 비례적으로 더 큰 전자 신호를 야기한다.

[0197] **7. DNA 나노볼 시퀀싱.**

[0198] DNA 나노볼 시퀀싱은 유기체의 전체 게놈 서열을 결정하기 위해 사용되는 고 처리량 시퀀싱 기술의 타입이다. Complete Genomics사는 독립적인 연구자에 의해 제출된 이러한 기술을 샘플 시퀀싱에 사용한다. 상기 방법은 롤링 주기 복제를 사용하여 게놈 DNA의 짧은 단편을 DNA 나노볼로 증폭시킨다. 이어서, 결찰에 의한 연체인 시퀀싱을 사용하여 뉴클레오티드 서열을 결정한다. 이러한 DNA 시퀀싱 방법은 큰 수의 DNA 나노볼을 다른 차 세대 시퀀싱 플랫폼과 비교하여 낮은 시약 비용으로 작동마다 시퀀싱되게 할 수 있다. 그러나, 단지 짧은 DNA 서열이 각각의 DNA 나노볼로부터 결정되고, 이는 참조 게놈에 대한 짧은 관독을 맵핑하기 더 어렵게 만든다. 이러한 기술은 다중 게놈 시퀀싱 프로젝트를 위해 사용되었다.

[0199] **8. 헬리스코프(Heliscope) 단일 분자 시퀀싱.**

[0200] 헬리스코프 시퀀싱은 Helicos Biosciences에 의해 개발된 단일-분자 시퀀싱의 방법이다. 이는 유동 세포 표면에 부착된 부가된 폴리-A 테일 어댑터를 갖는 DNA 단편을 사용한다. 다음 단계는 형광 표지화된 뉴클레오티드를 사용한 유동 세포의 주기적인 세척과 함께 확장-기반 시퀀싱을 수반한다 (Sanger 방법처럼 한번에 하나의 뉴클레오티드 타입). 판독은 헬리스코프 시퀀서에 의해 수행된다. 판독은 작동마다 짧은 55 염기 이하이고, 그러나, 최근 개선은 하나의 타입의 뉴클레오티드의 스트레치의 보다 정확한 판독을 가능하게 한다. 이러한 시퀀싱 방법 및 장비는 M13 박테리오파지의 게놈의 서열에 사용되었다.

[0201] **9. 단일 분자 실시간 (SMRT) 시퀀싱.**

[0202] SMRT 시퀀싱은 합성 접근법에 의한 시퀀싱을 기초로 한다. DNA는 제로-방식 웨이브-가이드 (ZMWs)에서 합성된다 - 웰의 바닥에 위치한 캡춰 툴을 갖는 작은 웰-유사 컨테이너. 시퀀싱은 비변형된 폴리머라제 (ZMW 바닥에 부착됨) 및 용액에서 자유 유동하는 형광 표지화된 뉴클레오티드 유동을 사용하여 수행한다. 웰은 웰의 바닥에 의해 발생하는 형광만을 검출하는 방식으로 구축된다. 형광 표지화는 이의 DNA 가닥 내 도입에서 뉴클레오티드로부터 탈착되고, 비변형된 DNA 가닥을 남긴다. SMRT 기술 개발자 Pacific Biosciences에 따르면, 이러한 방법론은 뉴클레오티드 변형의 검출을 가능하게 한다 (예를 들면, 시토신 메틸화). 이는 폴리머라제 속도론의 관찰을 통해 일어난다. 이러한 접근법은 20,000 뉴클레오티드 이상의 판독을 가능하게 하고, 평균 판독 길이는 5 킬로베이스이다.

[0203] **VII. 암 요법**

[0204] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 암 요법을 환자에게 투여함을 추가로 포함한다. 암 요법은, 예를 들면, 발현 수준 측정치를 기초로 하여, 단독으로 또는 환자에 대해 계산된 임상적 위험 스코어와 함께 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암 요법은 국소 암 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암 요법은 전신 암 요법을 제외한다. 일부 실시형태에서, 암 요법은 국소 요법을 제외한다. 일부 실시형태에서, 암 요법은 전신 암 요법을 투여하지 않는 국소 암 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암 요법은 면역 체크포인트 요법일 수 있는 면역 요법을 포함한다. 이들 암 요법 중 어느 것은 또한 제외될 수 있다. 이들 요법의 병용이 또한 투여될 수 있다. 본원에 기재된 용어 "암"은 고형 종양, 전이 암, 또는 비-전이 암을 기술하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 암은 방광, 혈액, 뼈, 골수, 뇌, 유방, 결장, 식도, 십이지장, 소장, 대장, 결장, 직장, 항문, 잇몸, 머리, 신장, 간, 폐, 비인두, 목, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 위, 고환, 혀, 또는 자궁에서 비롯될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 재발 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 I기 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 II기 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 III기 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 IV기 암이다.

[0205] 암은 특히, 이들로 제한되는 것을 아니지만, 하기 조직학적 유형의 암일 수 있다: 신생물, 악성; 암종; 암종, 미분화; 거대 및 방추 세포 암종; 소세포 암종; 유두모양 암종; 편평 세포 암종; 림프상피 암종; 기저 세포 암종; 모발기질 암종; 이행세포 암종; 유두모양 이행세포 암종; 샘암종; 가스트린종, 악성; 담관암종; 간세포 암종; 조합된 간세포 암종 및 담관암종; 소주상 샘암종; 샘낭 암종; 샘종폴립에서 샘암종; 샘암종, 가족성폴립증 대장(coli); 고형 암종; 카르시노이드 종양, 악성; 아가미-폐포 샘암종; 유두모양 샘암종; 혈액소성 암종; 호산 암종; 호산세포 샘암종; 호염기 암종; 투명 세포 샘암종; 과립 세포 암종; 소포 샘암종; 유두모양 및 소포 샘암종; 비캡슐화 경화 암종; 부신피질 암종; 자궁내막 암종; 피부 부속기 암종; 아포크린 샘암종; 피부기름 샘암종; 귀지샘 샘암종; 점막표피모양 암종; 낭샘암종; 유두모양 낭샘암종; 유두모양 장액 낭샘암종; 점액 낭샘암종; 점액 샘암종; 반지 세포 암종; 침윤 관 암종; 수질성 암종; 소엽 암종; 염증 암종; 파제트병, 유방; 샘파리 세포 암종; 선편평상피 암종; 샘암종 w/편평상피 화생; 가슴샘종, 악성; 난소 기질 종양, 악성; 난포막종, 악성; 과립층 세포 종양, 악성; 남성모세포종, 악성; 세르톨리 세포 암종; 라이디히 세포 종양, 악성; 지질 세포 종양, 악성; 결신경절종, 악성; 유방-외 결신경절종, 악성; 크롬친화세포종; 사구맥관육종; 악성 흑색종; 멜라닌결핍 흑색종; 표재화흑색종; 거대색소모반에서 악성 흑색종; 상피모양 세포 흑색종; 청색모반, 악성; 육종; 섬유육종; 섬유조직구종, 악성; 점액 육종; 지방육종; 평활근육종; 횡문근육종; 배아 횡문근육종; 폐포 횡문근육종; 기질 육종; 혼합 종양, 악성; 밀러리안 혼합 종양; 신장모세포종; 간모세포종; 암육종; 중간엽종, 악성; 브레너 종양, 악성; 엽상 종양, 악성; 윤활막 육종; 중피종, 악성; 이상종자세포종; 배아 암종; 기형종, 악성; 갑상샘종, 악성; 융모막암종; 증신종, 악성; 혈관육종; 혈관내피종, 악성; 카포시 육종; 혈관주위세포종; 림프관육종; 골육종; 피질주위 골육종; 연골육종; 연골모세포종, 악성; 중간엽 연골육종; 뼈의 거대 세포 종양; 유잉 육종; 치원성 종양, 악성; 사기질 치아육종(odontosarcoma); 사기질모세포종, 악성; 사기질 섬유육종; 송과체종, 악성; 척삭종; 신경아교종, 악성; 뇌실막종; 별아교세포종; 원형질 별아교세포종; 원섬유 별아교세포종; 별아교모세포종; 아교모세포종; 희소돌기아교세포종; 희소돌기아교모세포종; 원시신경외배엽; 소뇌 육종; 신경절신경모세포종; 신경모세포종; 망막모세포종; 후신경원성 종양; 수막종, 악성; 신경섬유육종; 신

결집종, 악성; 과립 세포 종양, 악성; 악성 림프종; 호지킨병; 호지킨; 파라옥아중; 악성 림프종, 소 림프구; 악성 림프종, 큰세포, 미만성; 악성 림프종, 소포; 군상식육종; 다른 특정된 비-호지킨 림프종; 악성 조직구중; 다중 골수종; 비만세포 육종; 면역조직 소장 질환; 백혈병; 림프구 백혈병; 형질세포 백혈병; 적백혈병; 림프육종 세포 백혈병; 골수 백혈병; 호염기 백혈병; 호산구 백혈병; 단핵구 백혈병; 비만세포 백혈병; 거핵아구성 백혈병; 골수 육종; 및 털모양 세포 백혈병.

[0206] **A. 화학요법**

[0207] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 화학요법을 투여함을 포함한다. 적합한 부류의 화학요법 제제는 (a) 알킬화 제제, 예를 들면, 질소 머스타드 (예를 들면, 메클로르에타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예를 들면, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트 (예를 들면, 부설판), 니트로소우레아 (예를 들면, 카르무스틴, 로무스틴, 클로로조티신, 스트렙토조신) 및 트리아진 (예를 들면, 디카르바진), (b) 항대사물질, 예를 들면, 엽산 유사체 (예를 들면, 메토평렉세이트), 피리미딘 유사체 (예를 들면, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 아자우리딘) 및 퓨린 유사체 및 관련 물질 (예를 들면, 6-머캅토피리딘, 6-티오구아닌, 펜토스타틴), (c) 천연 제품, 예를 들면, 빈카 알칼로이드 (예를 들면, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피도도필로톡신 (예를 들면, 에토포시드, 테니포시드), 항생물질 (예를 들면, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신 및 미톡산트론), 효소 (예를 들면, L-아스파라기나제), 및 생물학적 반응 개질제 (예를 들면, 인터페론- $\alpha$ ), 및 (d) 기타 제제, 예를 들면, 백금 배위 복합물 (예를 들면, 시스플라틴, 카보플라틴), 치환된 우레아 (예를 들면, 하이드록시우레아), 메틸하이드리아진 유도체 (예를 들면, 프로카르바진), 및 부신피질 억압제 (예를 들면, 탁솔 및 미토탄)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스플라틴은 특히 적합한 화학요법 제제이다. 다른 적합한 화학요법 제제는 항미소관 제제, 예를 들면, 파클리탁셀 ("탁솔") 및 독소루비신 하이드로클로라이드 ("독소루비신")를 포함한다.

[0208] 추가 적합한 화학요법 제제는 피리미딘 유사체, 예를 들면, 시타라빈 (시토신 아라비노시드), 5-플루오로우라실 (플루오로우라실; 5-FU) 및 플록수리딘 (플루오로데-옥시우리딘; FudR)을 포함한다. 5-FU는 대상자에게 약 7.5 내지 약 1000 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 것의 투여량으로 투여될 수 있다. 추가로, 5-FU 투약 스케줄은 다양한 시간 기간 동안, 예를 들면, 6 주 이하 동안, 또는 본원 개시내용이 관련된 기술분야의 숙련가게 의해 결정된 바와 같을 수 있다.

[0209] 환자에게 전달되는 화학요법 제제의 양은 가변적일 수 있다. 하나의 적합한 실시형태에서, 화학요법 제제는 숙주에서 암의 정지 또는 회귀를 야기하기 위해 효과적인 양으로 투여할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화학요법 제제는 화학요법 제제의 화학요법 유효 용량보다 2 내지 10,000 배 적은 어느 것인 양으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 화학요법 제제는 화학요법 제제의 화학요법 유효 용량보다 약 20 배 적은, 약 500 배 적은, 또는 심지어 약 5000 배 적은 양으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화학요법은 작제물과 병용하여 목적하는 치료학적 활성을 위해 뿐만 아니라 효과적인 투여량의 측정을 위해 생체내 시험될 수 있다. 예를 들면, 이러한 화합물은 사람에서 시험하기 전에, 이에 제한되는 것은 아니지만, 래트, 마우스, 닭, 소, 원숭이, 토끼 등을 포함하여 적합한 동물 모델 시스템에서 시험될 수 있고, 시험관내 시험을 또한 사용하여 실시예에 기재된 바와 같이 적합한 병용물 및 투여량을 결정할 수 있다.

[0210] **B. 수술**

[0211] 일부 실시형태에서, 개시된 방법은 수술을 포함한다. 암을 갖는 사람의 대략적으로 60%는 일부 유형의 수술을 경험할 것이고, 예방, 진단 또는 스테이징(staging), 치료, 및 및 완화 수술을 포함한다. 치료적 수술은 절제를 포함하고, 여기서, 암성 조직의 전부 또는 일부는 신체적으로 제거, 절개, 및/또는 파괴되고, 다른 요법, 예를 들면, 본원 실시형태의 치료, 화학요법, 방사선요법, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역요법, 및/또는 대안적인 요법과 함께 사용될 수 있다. 종양 절제는 적어도 일부의 종양의 물리적 제거를 언급한다. 종양 절제에 추가하여, 수술에 의한 치료는 레이저 수술, 동결수술, 전기수술, 및 현미경-제어 수술 (모스(Mohs) 수술)을 포함한다.

[0212] 일부 또는 전부의 암성 세포, 조직, 또는 종양 절개시, 공동이 체내 형성될 수 있다. 치료는 관류, 직접 주사, 또는 항-암 요법, 예를 들면, 화학요법을 사용하여 부위의 국소 적용으로 수행될 수 있다. 이러한 치료는, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7 일마다, 또는 1, 2, 3, 4, 및 5 주마다 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 개월마다 반복될 수 있다. 이들 치료는 또한 투여량을 변화시킬 수 있다.

[0213] **C. 면역요법**

- [0214] 일부 실시형태에서, 상기 개시된 방법은 암 면역요법의 투여를 포함한다. 암 면역요법 (때때로 면역-종양학으로 언급되고, IO로 축약됨)은 암을 치료하기 위한 면역체계의 이용이다. 면역요법은 능동, 수동 또는 하이브리드 (능동 및 수동)로서 범주화될 수 있다. 이들 접근법들은 암 세포가 종종 종양-회합된 항원(TAAs)으로 공지된 면역체계에 의해 검출될 수 있는 이들의 표면 상 분자를 갖는다는 사실을 이용하고; 이들은 다른 단백질 또는 다른 거대분자 (예를 들면 탄수화물)이다. 능동 면역요법은 TAAs를 표적화하여 종양 세포를 공격하는 면역체계를 지시한다. 수동 면역요법은 존재하는 항-종양 반응을 향상시키고, 단클론성 항체, 림프구 및 사이토킨의 용도를 포함한다. 면역요법은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 일부는 하기 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 암 면역요법은 SCLC-I 하위유형의 암을 갖는 것으로 결정된 대상자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 암 면역요법은 대상자에게 하나 이상의 추가 암 요법을 병용하여 투여된다.
- [0215] **1. 체크포인트 억제제 및 병용 치료**
- [0216] 본 개시내용의 실시형태는 면역 체크포인트 억제제의 투여를 포함할 수 있고, 이의 예는 하기에 추가로 기재되어 있다.
- [0217] **a. PD-1, PDL1, 및 PDL2 억제제**
- [0218] PD-1은 종양 미세환경에서 작용할 수 있고, 여기서, T 세포는 감염 또는 종양을 접한다. 활성화된 T 세포는 PD-1을 상향조절하고, 주변 조직에서 이를 발현하는 것을 지속한다. 사이토킨, 예를 들면, IFN-감마는 상피 세포 및 종양 세포 상에서 PDL1의 발현을 유발한다. PDL2는 마크로파지 및 수지상 세포 상에서 발현된다. PD-1의 주요한 역할은 주변부에서 이펙터 T 세포의 활성을 제한하고, 면역 반응 동안 조직에 대한 과도한 손상을 예방하는 것이다. 본 개시내용의 억제제는 PD-1 및/또는 PDL1 활성의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다.
- [0219] "PD-1"에 대한 대안적인 명칭은 CD279 및 SLEB2를 포함한다. "PDL1"에 대한 대안적인 명칭은 B7-H1, B7-4, CD274, 및 B7-H를 포함한다. "PDL2"에 대한 대안적인 명칭은 B7-DC, Btcd, 및 CD273을 포함한다. 일부 실시형태에서, PD-1, PDL1, 및 PDL2는 사람 PD-1, PDL1 및 PDL2이다.
- [0220] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 이의 리간드 결합 파트너에 대한 PD-1의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 측면에서, PD-1 리간드 결합 파트너는 PDL1 및/또는 PDL2이다. 또다른 실시형태에서, PDL1 억제제는 이의 결합 파트너에 대한 PDL1의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 측면에서, PDL1 결합 파트너는 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또다른 실시형태에서, PDL2 억제제는 이의 결합 파트너에 대한 PDL2의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 측면에서, PDL2 결합 파트너는 PD-1이다. 억제제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접착제, 융합 단백질, 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 예시적인 항체는 미국 특허 번호 8,735,553, 8,354,509, 및 8,008,449에 기재되어 있고, 이들 모두는 참조로서 본원에 포함된다. 본원에 제공된 방법 및 조성물에서 사용하기 위한 다른 PD-1 억제제는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 미국 특허 출원 번호 US2014/0294898, US2014/022021, 및 US2011/0008369에 기재되어 있고, 이들 모두는 참조로서 본원에 포함된다.
- [0221] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 (예를 들면, 사람 항체, 사람화 항체, 또는 키메라 항체)이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 및 피딜리주맙으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 면역접착제, 예를 들면, 불변 영역 (예를 들면, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PDL1 또는 PDL2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역접착제이다. 일부 실시형태에서, PDL1 억제제는 AMP- 224를 포함한다. 또한 MDX-1106-04, MDX-1106, ONO-4538, BMS-936558, 및 OPDIVO®로서 공지된 니볼루맙은, WO2006/121168에 기재된 항-PD-1 항체이다. 또한 MK-3475, Merck 3475, 람브롤리주맙, KEYTRUDA®, 및 SCH-900475로서 공지된 펌브롤리주맙은, WO2009/114335에 기재된 항-PD-1 항체이다. 또한 CT-011, hBAT, 또는 hBAT-1로서 공지된 피딜리주맙은, WO2009/101611에 기재된 항-PD-1 항체이다. 또한 B7-DCIg로서 공지된 AMP-224는, WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재된 PDL2-Fc 융합 가용성 수용체이다. 추가 PD-1 억제제는 또한 AMP-514, 및 REGN2810로서 공지된 MEDI0680를 포함한다.
- [0222] 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PDL1 억제제, 예를 들면, 또한 MEDI4736로서 공지된 두르발루맙, 또한 MPDL3280A로서 공지된 아테졸리주맙, 또한 MSB00010118C, MDX-1105, BMS-936559로서 공지된 아벨루맙, 또는 이의 조합이다. 특정 측면에서, 면역 체크포인트 억제제는 PDL2 억제제, 예를 들면, rHlgM12B7이다.
- [0223] 일부 실시형태에서, 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 또는 피딜리주맙의 중쇄 및 경쇄 CDRs 또는 VRs을 포함한다. 따라서, 하나의 실시형태에서, 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 또는 피딜리주맙의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 또는 피딜리주맙의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 PD-1, PDL1, 또는 PDL2 상 동일한 에피토프에 대한

결합을 위해 경쟁하고/하거나 이에 결합한다. 또다른 실시형태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99% (또는 그 내에 임의의 유도가능한 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0224] **b. CTLA-4, B7-1, 및 B7-2**

[0225] 본원에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또다른 면역 체크포인트는 세포독성 T-림프구-회합된 단백질 4 (CTLA-4)이고, 또한 CD152로 공지되어 있다. 사람 CTLA-4의 완전한 cDNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 L15006을 갖는다. CTLA-4는 T 세포의 표면 상에서 발견되고, 항원-제시 세포의 표면 상 B7-1 (CD80) 또는 B7-2 (CD86)에 결합되는 경우 "오프" 스위치로서 작용한다. CTLA4는, 헬퍼 T 세포의 표면 상에 발현되고, T 세포에 억제 신호를 전달하는 면역글로불린 상과의 구성원이다. CTLA4는 T-세포 공-자극성 단백질, CD28과 유사하고, 둘 다의 분자는 항원-제시 세포 상 B7-1 및 B7-2에 결합한다. CTLA-4는 억제 신호를 T 세포에 전달하지만, CD28은 자극성 신호를 전달한다. 세포내 CTLA-4는 또한 조절 T 세포에서 발견되고, 이들의 기능에서 중요할 수 있다. T 세포 수용체 및 CD28을 통한 T 세포 활성화는 CTLA-4, B7 분자에 대한 억제 수용체의 증가된 발현을 야기한다. 본 개시내용의 억제제는 CTLA-4, B7-1, 및/또는 B7-2 활성화의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다. 일부 실시형태에서, 억제제는 CTLA-4 및 B7-1 상호작용을 차단한다. 일부 실시형태에서, 억제제는 CTLA-4 및 B7-2 상호작용을 차단한다.

[0226] 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체 (예를 들면, 사람 항체, 사람화 항체, 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역접착제, 융합 단백질, 또는 올리고펩타이드이다.

[0227] 본 방법에서 사용하기 위해 적합한 항-사람-CTLA-4 항체 (또는 이로부터 유도된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당해 기술분야에 잘 공지된 방법을 사용하여 생성할 수 있다. 대안적으로, 당해 기술에서 인정된 항-CTLA-4 항체를 사용할 수 있다. 예를 들면, US 8,119,129, WO 01/14424, WO 98/42752; WO 00/37504 (CP675,206, 또한 트레멜리무맙; 이전 티실리무맙으로서 공지됨), 미국 특허 번호 6,207,156; Hurwitz et al., 1998에 기재된 항-CTLA-4 항체는; 본원에 개시된 방법에서 사용할 수 있다. 상기한 공보 각각의 교시는 본원에 참조로서 포함된다. CTLA-4에 결합하기 위해 이들 당해 기술 분야에서 인정되는 항체 중 어느 것과 경쟁하는 항체는 또한 사용할 수 있다. 예를 들면, 사람화 CTLA-4 항체는 국제 특허 출원 번호 WO2001/014424, WO2000/037504, 및 미국 특허 번호 8,017,114에 기재되어 있고; 이들 모두는 참조로서 본원에 포함된다.

[0228] 본 개시내용의 방법 및 조성물에서 체크포인트 억제제로서 유용한 추가의 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 (또한 10D1, MDX- 010, MDX- 101, 및 Yervoy®로서 공지됨) 또는 이의 항원 결합 단편 및 변종 (예를 들면, WO 01/14424 참조).

[0229] 일부 실시형태에서, 억제제는 트레멜리무맙 또는 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄 CDRs 또는 VRs을 포함한다. 따라서, 하나의 실시형태에서, 억제제는 트레멜리무맙 또는 이필리무맙의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 트레멜리무맙 또는 이필리무맙의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 PD-1, B7-1, 또는 B7-2 상 동일한 에피토프에 대한 결합을 위해 경쟁하고/하거나 이에 결합한다. 또다른 실시형태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99% (또는 그 내에 임의의 유도가능한 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0230] **c. LAG3**

[0231] 본원에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또다른 면역 체크포인트는 림프구-활성화 유전자 3 (LAG3)이고, 또한 CD223 및 림프구 활성화로서 공지되어 있다<sup>3</sup>. 사람 LAG3의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_002286을 갖는다. LAG3은 활성화된 T 세포, 천연 킬러 세포, B 세포, 및 형질세포양 수지상 세포의 표면 상 발견되는 면역글로불린 상과의 구성원이다. LAG3의 주요 리간드는 MHC 클래스 II이고, CTLA-4 및 PD-1과 유사한 방식으로 T 세포의 세포 증식, 활성화, 및 항상성을 음성적으로 조절하고, Treg 억압 기능에서 역할을 하는 것으로 보고되었다. LAG3은 또한 면역허용원 상태에서 CD8+ T 세포를 유지하는 것을 돕고, PD-1와 함께 작동하여, 만성 바이러스 감염 동안 CD8 고갈을 유지하는 것을 돕는다. LAG3은 또한 수지상 세포의 성숙 및 활성화에 연관된 것으로 공지되어 있다. 본 개시내용의 억제제는 LAG3 활성화의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다.

[0232] 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-LAG3 항체 (예를 들면, 사람 항체, 사람화 항체, 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역접착제, 융합 단백질, 또는 올리고펩타이드이다.

[0233] 본 방법에 유용하게 사용하기 위해 적합한 항-사람-LAG3 항체 (또는 이로부터 유도된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당해 기술분야에 잘 공지된 방법을 사용하여 생성할 수 있다. 대안적으로, 당해 기술에서 인정된 항-LAG3 항체

는 사용할 수 있다. 예를 들면, 항-LAG3 항체는 하기를 포함할 수 있다: GSK2837781, IMP321, FS-118, Sym022, TSR-033, MGD013, BI754111, AVA-017, 또는 GSK2831781. 하기에 개시된 항-LAG3 항체: US 9,505,839 (BMS-986016, 또한 텔라트리맵로서 공지됨); US 10,711,060 (IMP-701, 또한 LAG525로서 공지됨); US 9,244,059 (IMP731, 또한 H5L7BW로서 공지됨); US 10,344,089 (25F7, 또한 LAG3.1로서 공지됨); WO 2016/028672 (MK-4280, 또한 28G-10로서 공지됨); WO 2017/019894 (BAP050); Burova E., et al., J. ImmunoTherapy Cancer, 2016; 4(Supp. 1):P195 (REGN3767); Yu, X., et al., mAbs, 2019; 11:6 (LBL-007)는 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. 청구된 발명에서 유용한 이들 및 다른 항-LAG-3 항체는, 예를 들면 하기에서 발견될 수 있다: WO 2016/028672, WO 2017/106129, WO 2017062888, WO 2009/044273, WO 2018/069500, WO 2016/126858, WO 2014/179664, WO 2016/200782, WO 2015/200119, WO 2017/019846, WO 2017/198741, WO 2017/220555, WO 2017/220569, WO 2018/071500, WO 2017/015560; WO 2017/025498, WO 2017/087589, WO 2017/087901, WO 2018/083087, WO 2017/149143, WO 2017/219995, US 2017/0260271, WO 2017/086367, WO 2017/086419, WO 2018/034227, 및 WO 2014/140180. 상기 언급된 공보 각각의 교시는 참조로서 본원에 도입된다. LAG3에 대한 결합에 대해 이들 기술분야에-인식된 항체 중 어느 것과 경쟁하는 항체가 또한 사용될 수 있다.

[0234] 일부 실시형태에서, 억제제는 항-LAG3 항체의 중쇄 및 경쇄 CDRs 또는 VRs를 포함한다. 따라서, 하나의 실시형태에서, 억제제는 항-LAG3 항체의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함하고, 항-LAG3 항체의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99% (또는 그 내에 임의의 유도가능한 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

#### [0235] d. TIM-3

[0236] 본원에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또다른 면역 체크포인트는 T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM-3)이고, 또한 A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 (HAVCR2) 및 CD366로서 공지된다. 사람 TIM-3의 완전한 mRNA 서열은 진뱅크 수탁 번호 NM\_032782를 갖는다. TIM-3은 표면 IFN $\gamma$ -생성 CD4<sup>+</sup> Th1 및 CD8<sup>+</sup> Tc1 세포 상에서 발견된다. TIM-3의 세포의 영역은 막 원위 단일 가변 면역글로불린 도메인 (IgV) 및 막에 더 가까이 위치한 가변 길이의 글리코실화된 뮤신 도메인으로 이루어진다. TIM-3은 면역 체크포인트이고, PD-1 및 LAG3을 포함하는 다른 억제 수용체와 함께, T-세포 탈진을 매개한다. TIM-3은 또한 마크로파지 활성화를 조절하는 CD4<sup>+</sup> Th1-특이적 세포 표면 단백질로서 나타났다. 본 개시내용의 억제제는 TIM-3 활성의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다.

[0237] 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-TIM-3 항체 (예를 들면, 사람 항체, 사람화 항체, 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역접착제, 융합 단백질, 또는 올리고펩타이드이다.

[0238] 본 방법에서 사용하기 위해 적합한 항-사람-TIM-3 항체 (또는 이로부터 유도된 V<sub>H</sub> 및/또는 V<sub>L</sub> 도메인)는 당해 기술분야에 잘 공지된 방법을 사용하여 생성할 수 있다. 대안적으로, 당해 기술 분야에서 인정되는 항-TIM-3 항체를 사용할 수 있다. 예를 들면, 다음을 포함하는 항-TIM-3 항체: MBG453, TSR-022 (또한 코볼리맵으로서 공지됨), 및 LY3321367은 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있다. 청구된 발명에 유용한 이들 및 다른 항-TIM-3 항체는, 예를 들면: US 9,605,070, US 8,841,418, US2015/0218274, 및 US 2016/0200815에서 발견될 수 있다. 상기 공보의 각각의 교시는 본원에 참조로서 포함된다. 이들 당해 기술 분야에서 인정되는 LAG3에 대한 결합을 위해 항체 중 어느 것과 경쟁하는 항체가 또한 사용될 수 있다.

[0239] 일부 실시형태에서, 억제제는 항-TIM-3 항체의 중쇄 및 경쇄 CDRs 또는 VRs를 포함한다. 따라서, 하나의 실시형태에서, 억제제는 항-TIM-3 항체의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 항-TIM-3 항체의 VL 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또다른 실시형태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99% (또는 그 내의 임의의 유도가능한 범위 또는 값) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

#### [0240] 2. 공-자극 분자의 활성화

[0241] 일부 측면에서, 면역요법은 공-자극 분자의 활성화제 (또한 "작용제")를 포함한다. 일부 측면에서, 작용제는 B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), CD28, ICOS, OX40 (TNFRSF4), 4-1BB (CD137; TNFRSF9), CD40L (CD40LG), GITR (TNFRSF18), 및 이의 조합의 작용제를 포함한다. 작용제는 활성화 항체, 폴리펩티드, 화합물, 및 핵산을 포함한다.

[0242] **3. 수지상 세포 요법**

[0243] 수지상 세포 요법은 수지상 세포가 종양 항원을 림프구에 제시하도록 하고, 이를 활성화하고, 이를 프라이밍하여 항원을 제시하는 다른 세포를 사멸시키는 항-종양 반응을 일으킨다. 수지상 세포는 포유동물 면역체계에서 항원 제시 세포 (APCs)이다. 암 치료에 이들은 암 항원 표적화를 돕는다. 수지상 세포를 기초로 하는 세포 암 요법의 하나의 예는 시폴류셀-T이다.

[0244] 수지상 세포를 유발하여 종양 항원을 제시하는 방법은 자가 종양 용해물 또는 짧은 펩타이드 (암 세포 상 단백질 항원에 상응하는 단백질의 작은 부분)를 사용한 백신화에 의한 방법이다. 이들 펩타이드는 종종 보조제 (고면역원성 물질)와 병용하여 제공되어 면역 및 항-종양 반응을 증가시킨다. 다른 보조제는 단백질 또는 수지상 세포를 공격 및/또는 활성화하는 다른 화학물질, 예를 들면, 과립구 마크로파지 집락-자극 인자 (GM-CSF)를 포함한다.

[0245] 수지상 세포는 또한 종양 세포가 GM-CSF를 발현하도록 하여 생체내 활성화될 수 있다. 이는 종양 세포를 유전적으로 조작하여 GM-CSF를 생성하거나, 종양 세포를 GM-CSF를 발현하는 종양용해 바이러스로 감염시켜 성취할 수 있다.

[0246] 또다른 전략은 수지상 세포를 환자의 혈액으로부터 제거하고, 수지상 세포를 신체 밖에서 활성화시키는 것이다. 수지상 세포를 단일 종양-특이적 펩타이드/단백질 또는 종양 세포 용해물 (분해된 종양 세포의 용액)일 수 있는 종양 항원의 존재하에 활성화시킨다. 이들 세포 (선택적 보조제와 함께)는 면역 반응에 영향을 미치고 일으킨다.

[0247] 수지상 세포 요법은 수지상 세포의 표면 상 수용체에 결합하는 항체의 사용을 포함한다. 항원은 항체에 첨가할 수 있고, 수지상 세포를 유발하여 종양에 대한 면역을 발달시키고 제공할 수 있다. 수지상 세포 수용체, 예를 들면, TLR3, TLR7, TLR8 또는 CD40은 항체 표적으로서 사용되었다.

[0248] **4. CAR-T 세포 요법**

[0249] 키메라 항원 수용체 (CARs, 또한 키메라 면역수용체, 키메라 T 세포 수용체 또는 인공 T 세포 수용체로서 공지됨)는 신규한 특이성을 암 세포를 표적화하는 면역세포와 합하는 조작된 수용체이다. 전형적으로, 이들 수용체는 단클론성 항체의 특이성을 T 세포, 자연 킬러 (NK) 세포, 또는 다른 면역세포 상으로 이식된다. 수용체는 키메라로서 칭명되는데, 그 이유는 상이한 공급원으로부터의 부분의 수용체가 융합되기 때문이다. CAR-T 세포 요법은 암 요법을 위해 이러한 형질전환된 세포를 이용하는 치료를 언급하고, 여기서, 형질전환된 세포는 T 세포이다. 유사한 요법은, 예를 들면, 형질전환된 NK 세포를 이용하는 CAR-NK 세포 요법을 포함한다.

[0250] CAR-T 세포 설계의 기본 원리는 항원-결합 및 T-세포 활성화 기능을 조합하는 재조합 수용체를 수반한다. CAR-T 세포의 일반적인 전체는 암 세포 상에서 발견되는 마커에 대해 표적화된 T-세포를 인공적으로 생성하는 것이다. 과학자는 사람으로부터 T-세포를 제거하고, 유전적으로 상기 세포를 변경시키고, 상기 세포를 상기 세포가 암 세포를 공격하도록 위해 환자에게 다시 되돌릴 수 있다. T 세포를 조작하여 CAR-T 세포가 되면, "살아있는 약물"로서 작용한다. CAR-T 세포는 세포의 리간드 인식 도메인 사이에 세포내 신호전달 분자에 대한 결합을 생성하여 다시 T 세포를 활성화시킨다. 세포의 리간드 인식 도메인은 보통 단일-쇄 가변 단편 (scFv)이다. CAR-T 세포 요법의 안전성의 중요한 측면은 단지 암성 종양 세포만이 표적화되고, 정상 세포를 표적화하지 않는 것을 보장하는 방법이다. CAR-T 세포의 특이성을 표적화된 분자의 선택에 의해 측정된다.

[0251] 예시적인 CAR-T 요법은 티사겐렉류셀 (Kymriah) 및 악시카브라타겐 실로류셀 (Yescarta)을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR-T 요법은 CD19를 표적화한다.

[0252] **5. 사이토킨 요법**

[0253] 사이토킨은 종양 내에 존재하는 다수의 형태의 세포에 의해 제조되는 단백질이다. 이들은 면역 반응을 조절할 수 있다. 종양은 종종 사이토킨을 이용하여 면역 반응을 성장시키고 감소되게 한다. 이들 면역-조절 효과는 사이토킨을 면역 반응을 일으키는 약물로서 사용될 수 있게 한다. 2개의 통상 사용되는 사이토킨은 인터페론 및 인터류킨이다.

[0254] 인터페론은 면역체계에 의해 생성된다. 인터페론은 보통 항-바이러스 반응에 연루되지만, 또한 암을 위한 용도를 갖는다. 인터페론은 3개의 그룹에 속한다: I형 (IFN $\alpha$  및 IFN $\beta$ ), II형 (IFN $\gamma$ ) 및 III형 (IFN $\lambda$ ).

[0255] 인터류킨은 다수의 면역체계 효과를 갖는다. IL-2는 예시적인 인터류킨 사이토킨 요법이다.

[0256] **6. 입양 T-세포 요법**

[0257] 입양 T 세포 요법은 T-세포의 수혈 (입양 세포 전달)에 의한 수동 면역화의 한 형태이다. 이들은 혈액 및 조직에서 발견되고, 보통 이들이 외래 병원체를 발견하는 경우 활성화된다. 특히 이들은 T-세포의 표면 수용체가 이들의 표면 항원 상 외래 단백질의 부분을 나타내는 세포를 접하는 경우 활성화된다. 이들은 감염된 세포, 또는 항원 제시 세포 (APCs) 중 어느 하나일 수 있다. 이들은 정상 조직에서 및 종양 조직에서 발견되고, 여기서, 이들은 종양 침윤 림프구 (TILs)로서 공지되어 있다. 이들은 APCs, 예를 들면, 종양 항원을 제시하는 수지상 세포의 존재에 의해 활성화된다. 이들 세포는 종양을 공격할 수 있지만, 종양 내 환경은 매우 면역억제성이고, 면역-매개된 종양 사멸을 방지한다.

[0258] 종양 표적화된 T-세포를 제조하고 수득하는 여러가지 방식을 개발하였다. 종양 항원에 특이적인 T-세포는 종양 샘플 (TILs)로부터 제거되거나, 혈액으로부터 여과될 수 있다. 후속적인 활성화 및 배양은 생체의 수행될 수 있고, 결과는 재주입된다(reinfused). 활성화를 유전자 요법을 통해, 또는 T 세포를 종양 항원에 노출시켜 발생시킬 수 있다.

[0259] 암 치료는 본원에 기재된 암 치료 중 어느 것을 제외할 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 본 개시내용의 실시형태는, 본원에 기재된 요법으로 사전 치료되거나, 본원에 기재된 요법으로 현재 치료되고 있거나, 본원에 기재된 요법으로 치료된 적이 없는 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 본원에 기재된 요법에 내성이 있는 것으로 결정된 환자이다. 일부 실시형태에서, 환자는 본원에 기재된 요법에 민감성인 것으로 결정된 환자이다.

[0260] **VIII. 치료학적 조성물의 투여**

[0261] 본원에 제공된 요법은 치료학적 제제, 예를 들면, 첫번째 암 요법 및 두번째 암 요법의 병용물의 투여를 포함할 수 있다. 요법은 당해 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 첫번째 및 두번째 암 치료제는 순차적으로 (상이한 시간에) 또는 동시에 (동일한 시간에) 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 첫번째 및 두번째 암 치료제는 개별적인 조성물로 투여된다. 일부 실시형태에서, 첫번째 및 두번째 암 치료제는 동일한 조성물에 존재한다.

[0262] 본 개시내용의 실시형태는 치료학적 조성물을 포함하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상이한 요법은 하나의 조성물 또는 하나 초과 조성물, 예를 들면, 2개의 조성물, 3개의 조성물, 또는 4개의 조성물로 투여할 수 있다. 제제의 다양한 병용물을 이용할 수 있다.

[0263] 본 개시내용의 치료학적 제제는 동일한 투여 경로에 의해 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암 요법은 정맥내, 근육내, 피하, 국부, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식으로, 흡입으로, 경막내, 심실내, 또는 비내 투여된다. 일부 실시형태에서, 항생제는 정맥내, 근육내, 피하, 국부, 경구, 경피, 복강내, 안와내, 이식으로, 흡입으로, 경막내, 심실내, 또는 비내 투여된다. 적합한 투여량은 치료될 질환 유형, 질환의 중증도 및 과정, 개인의 임상적 상태, 개인의 임상적 병력 및 치료에 대한 반응, 및 담당 의사의 재량을 기초로 하여 측정될 수 있다.

[0264] 치료는 다양한 "단위 용량"을 포함할 수 있다. 단위 용량은 치료학적 조성물의 사전결정된-양을 포함하는 것으로 정의된다. 투여되는 양, 및 특정 경로 및 제형은, 임상 기술분야의 숙련가의 결정 기술 내에 있다. 단위 용량은 단일 주사로서 투여될 필요는 없지만, 정해진 기간 걸쳐서 연속 주입을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 단일 투여가능한 용량을 포함한다.

[0265] 치료 및 단위 용량의 횟수 둘 다에 따라서 투여되는 양은, 목적하는 치료 효과에 좌우된다. 효과적인 용량은 특정 효과를 성취하기 위해 필요한 양을 언급하는 것으로 이해된다. 특정 실시형태에서 실시에서, 10 mg/kg 내지 200 mg/kg의 범위의 용량이 이들 제제의 보호 능력에 영향을 줄 수 있다고 고려된다. 따라서, 용량이 약 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 및 200, 300, 400, 500, 1000  $\mu$ g/kg, mg/kg,  $\mu$ g/일, 또는 mg/일 또는 그 내에 유도될 수 있는 임의의 범위의 용량을 포함하는 것을 고려한다. 또한, 이러한 용량은 1일, 및/또는 수일, 수주, 또는 수개월 동안 다회로 투여될 수 있다.

[0266] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물의 효과적인 용량은 약 1  $\mu$ M 내지 150  $\mu$ M의 혈액 수준을 제공할 수 있는 용량이다. 또다른 실시형태에서, 효과적인 용량은 약 4  $\mu$ M 내지 100  $\mu$ M; 또는 약 1  $\mu$ M 내지 100  $\mu$ M; 또는 약 1  $\mu$ M 내지 50  $\mu$ M; 또는 약 1  $\mu$ M 내지 40  $\mu$ M; 또는 약 1  $\mu$ M 내지 30  $\mu$ M; 또는 약 1  $\mu$ M 내지 20  $\mu$ M; 또는 약 1  $\mu$ M 내지 10  $\mu$ M; 또는 약 10  $\mu$ M 내지 150  $\mu$ M; 또는 약 10  $\mu$ M 내지 100  $\mu$ M; 또는 약 10  $\mu$ M 내

지 50  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 25  $\mu\text{M}$  내지 150  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 25  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 25  $\mu\text{M}$  내지 50  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 50  $\mu\text{M}$  내지 150  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 50  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$  (또는 그 내에 유도될 수 있는 임의의 범위)의 혈액 수준을 제공한다. 다른 실시형태에서, 용량은 대상자에게 투여되는 치료학적 제제로부터 야기되는 제제의 하기 혈액 수준을 제공할 수 있다: 약, 적어도 약, 또는 최대 약 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, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100  $\mu\text{M}$  또는 그 내에 유도될 수 있는 임의의 범위. 특정 실시형태에서, 대상자에게 투여되는 치료학적 제제는 대사된 치료학적 제제로 체내에서 대사되고, 이러한 경우, 혈액 수준은 이러한 제제의 양을 언급할 수 있다. 대안적으로, 치료학적 제제가 대상자에 의해 대사되지 않는 범위까지, 본원에 논의되는 혈액 수준은 대사되지 않은 치료학적 제제를 언급할 수 있다.

[0267] 치료학적 조성물의 정확한 양은 또한 전문가의 판단에 좌우되고, 각각의 개인에게 특정된다. 용량에 영향을 주는 인자는 환자의 신체적 및 임상적 상태, 투여 경로, 의도된 치료 목적 (증상 완화 대한 치료) 및 대상자가 겪을 수 있는 특정 치료학적 물질 또는 다른 요법의 잠재성, 안정성 및 독성을 포함한다.

[0268]  $\mu\text{g/kg}$  또는  $\text{mg/kg}$  체중의 투여량 단위를 4  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$ 과 같은  $\mu\text{g/ml}$  또는  $\text{mM}$  (혈액 수준)의 비슷한 농도 단위로 전환하고 표현할 수 있음을 당해 기술분야의 숙련가가 이해할 것이고, 알고 있다. 또한 흡수는 종 및 기관/조직 의존적인 것으로 이해된다. 흡수 및 농도 측정에 관련하여 수행되는 이용가능한 전환 인자 및 생리학적 추정치는 잘 공지되어 있고, 당해 기술분야의 숙련가가 하나의 농도 측정을 또다른 것으로 변환시키고 합리적인 비교 및 용량에 대한 결론, 본원에 기재된 효능 및 결과를 수행하도록 할 수 있다.

## [0269] IX. 약제학적 조성물

[0270] 본원 개시내용의 조성물의 투여는 전형적으로 임의의 통상적인 경로를 통한 경로일 것이다. 이는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 비경구, 동소, 피내, 피하, 경구, 경피, 근육내, 복강내, 복강내, 안와내, 이식, 흡입, 심실내, 비내 또는 정맥내 주사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 (예를 들면, 표적화 제제를 포함하는 조성물)은 대상자에게 정맥내 투여된다.

[0271] 적용 방식은 광범위하게 변화될 수 있다. 약제학적 조성물의 투여를 위한 종래의 방법 중 어느 것이 적용가능하다. 약제학적 조성물의 투여량은 투여 경로에 좌우될 것이고, 대상자의 사이즈 및 건강상태에 따라 변화할 것이다.

[0272] 다수의 경우, 최대 또는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상의 다중 투여를 갖는 것이 바람직할 것이다. 투여는 2-일 내지 12-주 간격의 범위, 보다 일반적으로 1 내지 2 주 간격의 범위일 수 있다.

[0273] 구절 "약제학적으로 허용되는" 또는 "약리학적으로 허용되는"은 동물, 또는 사람에게 투여되는 경우, 유해한, 알레르기, 또는 다른 불리한 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 조성물을 언급한다. 본원에 사용된, "약제학적으로 허용되는 담체"는 임의의 및 모든 용매, 분산액 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제 제제, 등장성 제제 및 흡수 지연 제제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당해 기술분야에 잘 공지되어 있다. 임의의 종래의 매질 또는 제제이 활성 성분과 비혼화성인 것을 제외하고는, 면역성 및 치료학적 조성물 중 이의 사용이 고려된다. 본원 개시내용의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 조성물이다.

[0274] 본 개시내용의 조성물은 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있고, 예를 들면, 정맥내, 근육내, 피하, 또는 심지어 복강내 경로를 통해 주사를 위해 제형화될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사제로서 제조될 수 있고, 제제는 또한 유화될 수 있다.

[0275] 주사 용도를 위해 적합한 약제학적 형태는 멸균 수성 용액 또는 분산액; 참기름, 땅콩유, 또는 수성 프로필렌 글리콜을 포함하는 제형을 포함한다. 이는 제조 및 저장 조건하에 안정하여야 하고, 미생물, 예를 들면, 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대항하여 보존되어야 한다.

[0276] 멸균 주사가능한 용액은 활성 성분 (예를 들면, 본 개시내용의 폴리펩티드)을 요구되는 양으로 적합한 용매 중 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 도입하고, 필요한 경우, 여과 멸균을 후속하여 제조한다. 일반적으로, 분산액을 다양한 멸균된 활성 성분을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 요구되는 다른 성분을 포함하는 멸균 비히클 내로 도입하여 제조하였다.

[0277] 조성물의 효과적인 양은 의도하는 목적을 기초로 하여 결정된다. 용어 "단위 용량" 또는 "투여량"은 대상자에서

사용하기 위해 적합한 물리적으로 분리된 단위를 언급한다. 미리 결정된 양의 조성물을 포함하는 각각의 단위는 적합한 경로 및 용법과 같은 이의 투여와 관련하여 본원에 논의된 목적하는 반응을 생성하기 위해 계산된다. 투여되는 양은, 치료 횟수 및 단위 용량 둘 다에 따라서, 목적하는 결과 및/또는 보호에 좌우된다. 조성물의 정확한 양은 또한 전문가의 판단에 좌우되고, 각각의 개인에게 특정된다. 용량에 영향을 주는 인자는 대상자의 신체적 및 임상적 상태, 투여 경로, 의도된 치료 목적 (증상 완화 대한 치료) 및 특정한 조성물의 잠재성, 안정성 및 독성을 포함한다. 제형에서, 용액은 투여량 제형과 혼화성인 방식으로 및 치료학적으로 또는 예방적으로 효과적인 양으로 투여될 것이다. 제형은 다양한 투여량 형태, 예를 들면, 상기한 주사가 가능한 용액의 타입으로 용이하게 투여된다.

[0278] 본 개시내용의 조성물 및 관련된 방법, 특히 본 개시내용의 조성물의 투여는 또한 추가 요법, 예를 들면, 본원에 기재된 추가 치료제와 병용하여 또는 당해 기술분야에 공지된 다른 종래 치료제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0279] 본원에 개시된 치료학적 조성물 및 치료제는 수분 내지 수주 범위의 간격으로 또다른 치료 또는 제제에 앞서거나, 이와 동시이거나, 및/또는 후속한다. 제제가 세포, 조직 또는 유기체에 개별적으로 적용되는 실시형태에서, 일반적으로 각각의 전달 시점 사이에 상당한 기간이 만료되지 않았는지 보장할 것이고, 이에 따라, 치료학적 제제가 여전히 세포, 조직 또는 유기체에 미치는 유리하게 합해진 효과를 발휘할 수 있을 것이다. 예를 들면, 이러한 경우에, 세포, 조직 또는 유기체를 2, 3, 4개 이상의 제제 또는 치료제와 실질적으로 동시에 (즉, 약 1분 미만 이내) 접촉시킬 수 있음을 고려한다. 다른 측면에서, 하나 이상의 치료학적 제제 또는 치료제는 1 분, 5 분, 10 분, 20 분, 30 분, 45 분, 60 분, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 24 시간, 25 시간, 26 시간, 27 시간, 28 시간, 29 시간, 30 시간, 31 시간, 32 시간, 33 시간, 34 시간, 35 시간, 36 시간, 37 시간, 38 시간, 39 시간, 40 시간, 41 시간, 42 시간, 43 시간, 44 시간, 45 시간, 46 시간, 47 시간, 48 시간, 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일, 14 일, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 또는 8 주 이상, 및 그 내에 유효가능한 임의의 범위 내에, 또다른 치료학적 제제 또는 치료제를 투여하기 전 및/또는 후에 투여되거나 제공될 수 있다.

[0280] 치료제는 다양한 "단위 용량"을 포함할 수 있다. 단위 용량은 미리 결정된-양의 치료학적 조성물을 포함하는 것으로서 정의된다. 투여되는 양, 및 특정한 경로 및 제형은, 임상 기술에서 결정 기술 내에 있다. 단위 용량은 단일 주사로서 투여될 필요가 없지만, 소정 기간의 시간 동안 연속 주입을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 단일 투여가능한 용량을 포함한다.

[0281] 투여되는 양은, 치료의 횟수 및 단위 용량 둘 다에 따라서, 목적하는 치료 효과에 좌우된다. 효과적인 용량은 특정한 효과를 성취하기 위해 필요한 양을 언급하는 것으로 이해된다. 실행에서 특정 실시형태에서, 10 mg/kg 내지 200 mg/kg 범위의 용량이 이들 제제의 보호 능력에 영향을 줄 수 있다는 것이 고려된다. 따라서, 용량이 약 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 및 200, 300, 400, 500, 1000  $\mu\text{g/kg}$ , mg/kg,  $\mu\text{g/일}$ , 또는 mg/일 또는 그 내에 유효가능한 임의의 범위의 용량을 포함하는 것으로 고려된다. 추가로, 이러한 용량은 1 일 동안, 및/또는 다수의 일, 주, 또는 개월에 다회 투여될 수 있다.

[0282] 일부 실시형태에서, 사람에게 투여되는, 치료학적으로 효과적인 또는 충분한 양의 면역 체크포인트 억제제, 예를 들면, 항체 및/또는 미생물 조절제는, 하나 이상의 투여이든 아니든 간에 약 0.01 내지 약 50 mg/kg의 환자 체중의 범위 내일 것이다. 일부 실시형태에서, 사용되는 요법은 약 0.01 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 내지 약 20 mg/kg, 약 0.01 내지 약 15 mg/kg, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg으로 예를 들면, 매일 투여된다. 하나의 실시형태에서, 본원에 기재된 요법은 대상자에게 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg 또는 약 1400 mg의 용량으로 21-일 사이클의 1일째에 투여된다. 용량은 단일 용량으로서 또는 다수 용량 (예를 들면, 2 또는 3 용량), 예를 들면, 주입으로서 투여될 수 있다. 이러한 요법의 진행은 종래의 기술에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0283] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물의 효과적인 용량은 약 1  $\mu\text{M}$  내지 150  $\mu\text{M}$ 의 혈액 수준을 제공할 수 있는 용량이다. 또다른 실시형태에서, 효과적인 용량은 약 4  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 1  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 1  $\mu\text{M}$  내지 50  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 1  $\mu\text{M}$  내지 40  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 1  $\mu\text{M}$  내지 30  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 1  $\mu\text{M}$  내지 20  $\mu\text{M}$ ;

또는 약 1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 10  $\mu\text{M}$  내지 150  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 10  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 10  $\mu\text{M}$  내지 50  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 25  $\mu\text{M}$  내지 150  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 25  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 25  $\mu\text{M}$  내지 50  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 50  $\mu\text{M}$  내지 150  $\mu\text{M}$ ; 또는 약 50  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$  (또는 그 내에 유도가능한 임의의 범위)의 혈액 수준을 제공한다. 다른 실시형태에서, 용량은 대상자에게 투여되는 치료제 제제로부터 야기되는 제제의 하기 혈액 수준을 제공할 수 있다: 약, 적어도 약, 또는 최대 약 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, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100  $\mu\text{M}$  또는 그 내에 유도가능한 임의의 범위. 특정 실시형태에서, 대상자에게 투여되는 치료학적 제제는 체내에서 대사된 치료학적 제제로 대사되고, 이러한 경우, 혈액 수준은 상기 제제의 양을 언급할 수 있다. 대안적으로, 치료학적 제제가 대상자에 의해 대사되지 않는 범위까지, 본원에 논의된 혈액 수준은 대사되지 않은 치료학적 제제를 언급할 수 있다.

[0284] 치료학적 조성물의 정확한 양은 또한 전문가의 판단에 좌우되고, 각각의 개인에게 특정된다. 용량에 영향을 주는 인자는 환자의 신체적 및 임상적 상태, 투여 경로, 의도된 치료 목적 (증상 완화 대한 치료) 및 대상자가 겪을 수 있는 특정 치료학적 물질 또는 다른 요법의 잠재성, 안정성 및 독성을 포함한다.

[0285] 당해 기술분야의 숙련가는,  $\mu\text{g}/\text{kg}$  또는  $\text{mg}/\text{kg}$ 의 체중의 투여량 단위가  $\mu\text{g}/\text{ml}$  또는  $\text{mM}$  (혈액 수준), 예를 들면, 4  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$ 의 비교할 만한 농도 단위로 전환 및 표현될 수 있음을 이해하고 있고, 알고 있다. 또한 흡수가 중 및 기관/조직 의존적임을 이해하고 있다. 흡수 및 농도 측정에 관련하여 생성되는 적용가능한 전환 인자 및 생리학적 추정치는 잘 공지되어 있고, 당해 기술분야의 숙련가가 하나의 농도 측정을 또다른 것으로 전환하는 것을 허용할 것이고, 본원에 기재된 용량, 효능 및 결과에 관련한 합리적인 비교 및 결론을 내리게 할 것이다.

## [0286] X. 키트

[0287] 본 발명의 특정 측면은 또한 본 발명의 조성물을 포함하는 키트 또는 본 발명의 방법을 실행하기 위한 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 키트는 하나 이상의 바이오마커를 평가하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 키트는, 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, 100, 500, 1,000개 이상의 프로브, 프라이머 또는 프라이머 세트, 합성 분자 또는 억제제, 또는 그 내에 유도가능한 임의의 값 또는 범위 또는 조합을 포함하거나 적어도 포함하거나 또는 최대로 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포 내에 바이오마커 활성을 평가하기 위한 키트가 있다.

[0288] 키트는, 개별적으로 피캐징되거나 용기, 예를 들면, 튜브, 병, 바이알, 시린지, 또는 다른 적합한 용기 수단에 위치할 수 있는 성분을 포함할 수 있다.

[0289] 개별적인 성분은 또한 농축된 양으로 키트 내에 제공될 수 있고; 일부 실시형태에서, 다른 성분과 함께 용액으로 존재하기 때문에, 성분은 개별적으로 동일한 농도로 제공된다. 성분의 농도는 1x, 2x, 5x, 10x, 또는 20x 이상으로 제공될 수 있다.

[0290] 예후 또는 진단적 적용을 위해 본 개시내용의 프로브, 합성 핵산, 비합성 핵산, 및/또는 억제제를 사용하기 위한 키트는 본 개시내용의 부분으로서 포함된다. 본원에 확인된 임의의 바이오마커에 상응하는 임의의 이러한 분자가 특히 고려되고, 이는 바이오마커의 전부 또는 부분과 동일하거나 이에 상호보완적인 핵산 프라이머/프라이머 세트 및 프로브를 포함하거나, 바이오마커의 비코딩 서열, 뿐만 아니라 바이오마커의 코딩 서열을 포함할 수 있다.

[0291] 특정 측면에서, 음성 및/또는 양성 대조군 핵산, 프로브, 및 억제제는 일부 키트 실시형태에 포함된다.

[0292] 칭명되는 특이적 바이오마커에 연관된 본 개시내용의 임의의 실시형태는, 이의 서열이 특성화된 핵산의 성숙 서열에 대해 적어도 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 동일한 바이오마커에 관련된 실시형태를 포함하는 것으로 고려된다.

[0293] 본 개시내용의 실시형태는, 적합한 컨테이너 수단 중, 2개 이상의 바이오마커 프로브를 포함하는 샘플에 대한 바이오마커 프로파일을 검정하여 병리학적 샘플의 분석을 위한 키트를 포함하고, 여기서, 바이오마커 프로브는 본원에 확인된 하나 이상의 바이오마커를 검출한다. 키트는 추가로 샘플 중 핵산을 표지화하기 위한 시약을 포함할 수 있다. 키트는 또한 표지화 시약을 포함할 수 있고, 아민-변형된 뉴클레오타이드, 폴리(A) 폴리머라제, 및

폴리(A) 폴리머라제 완충액 중 적어도 하나를 포함한다. 표지화 시약은 아민-반응성 안료를 포함할 수 있다.

[0294] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 조성물이 본원에 기재된 임의의 다른 방법 또는 조성물에 대해 수행될 수 있고, 상이한 실시형태가 조합된 것으로 고려된다. 본래 제출된 청구항은 임의의 제출된 청구항 중 어느 것 또는 제출된 청구항의 조합을 다수 의존하는 청구항을 포함하는 것으로 고려된다.

[0295] **실시예**

[0296] 하기 실시예는 본 발명의 특정 실시형태를 예시하기 위해 포함된다. 당해 기술분야의 숙련자에게 하기한 실시예에 개시된 기술이 본 발명의 실시를 잘 기능하게 하도록 본 발명자들에 의해 발견된 기술을 나타내고, 이에 따라, 이의 실행을 위한 특정 방식을 구성하기 위해 고려될 수 있음을 인식되어야 한다. 그러나, 당해 기술분야의 숙련가는, 본 개시내용의 관점에서, 다수의 변화가 개시된 특이적 실시형태에서 수행될 수 있고, 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 여전히 유사하게 수득되거나 유사한 결과를 야기할 수 있음을 인식하여야 한다.

[0297] **실시예 1 - SCLC 하위유형의 서피스옴 분석**

[0298] **방법**

[0299] **데이터 세트:** 3개의 데이터세트를 서피스옴 표적을 확인하기 위해 조사하였다: 81 치료-나이프(naive) 환자 중 양 (조지 데이터 세트)으로부터 공개된 RNA-Seq 데이터<sup>18</sup>, 23 암성 및 42 정상 환자 샘플 (사토 데이터 세트)로부터 공개된 마이크로어레이 데이터<sup>17</sup>, 및 63 SCLC 세포주 (세포주 데이터 세트)의 인-하우스 수집으로부터 RNA-Seq 데이터<sup>16,23, 24</sup>.

[0300] **통계학적 분석:** 각각의 종양 또는 세포주 샘플을 1300-유전자 시그니처를 사용하여 이의 각각의 하위유형으로 분류하고<sup>19</sup>, 이어서, 3개의 데이터 세트 각각에서 하위유형 사이의 서피스옴<sup>25</sup> 전사의 발현을 비교하고, ANOVA p-값을 이용하고, 사토 및 세포주 세트에 대해 0.01의 FDR 및 조지 데이터 세트에 대해 0.0001의 FDR을 기초로 하여 히트를 0.05 미만의 p-값으로서 특성화하였다 (도 2). FDR을 조지 데이터 세트에 대해 조정하였는데, 그 이유는, 가장 큰 데이터 세트로서, 0.01의 확립된 FDR을 사용하여 다수의 보다 유의한 유전자를 제공하기 때문이다. 히트에서 엄격한 적용을 보장하기 위해, FDR을 이에 따라 낮췄다. 동시에, 본 발명자들은 각각의 데이터 세트 내에 각각의 하위유형 사이의 전사 발현의 백분율 차이를 조사하였다. 각각의 전사를 최고 발현을 나타내는 부분집합으로 저장하고(binned), 하위유형에 걸친 발현의 백분율 차이를 계산하였다. 이의 최고 하위유형에서 발현이 임의의 다른 하위유형보다 10% 이상 더 많은 임의의 유전자는 히트로서 고려되었다. 모든 3개의 데이터 세트에 걸쳐서 둘 다의 분석 방법으로부터 히트를 표 1-12에 나타낸 표적 후보자 목록으로 통합하였다. SCLC-A 하위유형과 연관된 표적을 표 1-3에 나타낸다. SCLC-N 하위유형과 연관된 표적을 표 4-6에 나타낸다. SCLC-P 하위유형과 연관된 표적을 표 7-9에 나타낸다. SCLC-I 하위유형과 연관된 표적을 표 10-12에 나타낸다. 히트 (즉 특정한 하위유형과 연관됨)로 고려되는, 후보자 전사는 a) 0.05 이하의 ANOVA p 값을 갖거나, b) 전사가 최고 발현을 나타내는 하위유형에서 적어도 10%까지 발현의 증가를 가졌다. 중요하게는, 본 발명자들은 인シリ코 사람 서피스옴을 상술하는 보고서를 기초로 하여 표면-발현된 단백질을 분류하였다<sup>25</sup>.

[0301] **결과**

[0302] 히트 분석은 SCLC의 4개의 상이한 하위유형에 걸쳐서 차등적으로 발현된 2373 표면-발현된 전사의 목록을 나타내었다 (표 A-I). 후보자의 부분집합은 하기에 열거되고, 도 2A-2D에 나타낸다.

[0303] **SCLC-A:** DLL3은 이전에 SCLC-A에서 주로 발현되는 것으로 나타났고, 이러한 분석은 이들 발견과 연관성이 있다. 본 발명자들은 추가로 CEA 세포 접착 분자 5 (CEACAM5) 및 나트륨 채널 상피 1 서브유닛 알파 (SCNN1A)가 SCLC-A에서 강하게 발현된다는 것을 발견하였다.

[0304] **SCLC-N:** 소마토스타틴 수용체 타입 2 (SSTR2), 세마포린 6D (SEMA6D) 및 사르코글리칸 델타 (SGCD)는 SCLC-N에서 강력하게 발현된다.

[0305] **SCLC-P:** MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A (MICA), 막횡단 단백질 87A (TMEM87A) 및 ADP-리보실트랜스퍼라제 3 (ART3)은 SCLC-P에서 강력하게 발현된다.

[0306] **SCLC-I:** SLAM 부류 구성원 8 (SLAMF8), 만노스 수용체 C 타입 2 (MRC2), 및 피에조 타입 기계적 민감성 이온 채널 성분 1 (PIEZO1)은 SCLC-I에서 고도로 발현된다.

[0307] 표 1 - 조지 등의 문헌 데이터셋으로부터 SCLC-A 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질 | ANOVA P<br>값 | A vs N   | A vs P | A vs I |
|--------|--------------|----------|--------|--------|
| ROBO1  | 2.84105E-15  | 0.513318 | 65.52% | 41.66% |
| SCN3A  | 3.94687E-13  | 0.477538 | 89.30% | 51.39% |
| PTPRN2 | 7.98399E-13  | 0.223642 | 72.06% | 37.88% |
| DLL3   | 9.9566E-13   | 0.22315  | 81.31% | 36.96% |
| SCN2A  | 1.3185E-12   | 0.72742  | 96.86% | 71.38% |

[0308]

|           |             |          |        |        |
|-----------|-------------|----------|--------|--------|
| SEZ6L2    | 3.03851E-09 | 0.167686 | 62.51% | 38.45% |
| EPOR      | 6.58233E-09 | 0.109658 | 44.58% | 30.25% |
| SGCE      | 1.4434E-08  | 0.107614 | 43.60% | 24.78% |
| ALCAM     | 2.27058E-08 | 0.474648 | 36.19% | 40.92% |
| JAM3      | 2.50974E-08 | 0.140215 | 45.45% | 22.18% |
| PTPRH     | 5.79499E-08 | 0.518246 | 69.24% | 76.74% |
| SLC6A17   | 9.06298E-08 | 0.217736 | 78.00% | 46.12% |
| BDKRB1    | 1.4514E-07  | 0.382055 | 77.14% | 47.77% |
| LRP11     | 1.54942E-07 | 0.120421 | 24.43% | 11.95% |
| KCNMB2    | 1.6141E-07  | 0.161155 | 81.80% | 50.54% |
| CEACAM5   | 1.92784E-07 | 0.602428 | 88.52% | 51.91% |
| DNER      | 1.94019E-07 | 0.108691 | 79.60% | 39.20% |
| GPR6      | 2.04931E-07 | 0.111667 | 88.53% | 54.81% |
| GJB1      | 4.11699E-07 | 0.622747 | 59.82% | 65.16% |
| MFSD12    | 7.75528E-07 | 0.226654 | 25.44% | 11.62% |
| SLC7A2    | 1.3774E-06  | 0.685447 | 38.09% | 54.71% |
| NPC1L1    | 1.78602E-06 | 0.591312 | 87.93% | 65.71% |
| GRIN2C    | 1.93207E-06 | 0.48594  | 78.53% | 36.29% |
| PTPRN     | 2.91319E-06 | 0.150986 | 85.16% | 50.66% |
| CALY      | 3.26088E-06 | 0.676083 | 92.31% | 79.19% |
| SLC36A4   | 4.15749E-06 | 0.121561 | 32.42% | 12.06% |
| SLC2A12   | 4.69219E-06 | 0.392637 | 51.60% | 31.32% |
| TMEM154   | 8.21862E-06 | 0.584381 | 44.31% | 26.01% |
| CLDN12    | 9.05944E-06 | 0.248436 | 19.94% | 26.53% |
| FAM174A   | 1.2936E-05  | 0.197447 | 25.50% | 18.90% |
| TMEM184A  | 1.40777E-05 | 0.293346 | 58.31% | 19.06% |
| NLGN1     | 1.84516E-05 | 0.30062  | 71.46% | 56.87% |
| TNFRSF11A | 1.97931E-05 | 0.353285 | 53.16% | 36.22% |
| CDH1      | 3.73036E-05 | 0.224274 | 11.44% | 20.78% |
| CPD       | 4.07671E-05 | 0.217368 | 26.62% | 25.05% |
| ILDR1     | 5.77417E-05 | 0.430687 | 39.11% | 43.25% |
| CCR10     | 6.25666E-05 | 0.428066 | 55.65% | 38.61% |
| CLDN7     | 8.61026E-05 | 0.289436 | 10.60% | 22.28% |
| SLC7A4    | 0.000102933 | 0.162167 | 65.25% | 40.36% |
| SPINT2    | 0.000113296 | 0.108017 | 16.78% | 15.31% |
| GPR111    | 0.000119261 | 0.802409 | 95.08% | 74.09% |
| SLC39A14  | 0.00013616  | 0.183869 | 31.59% | 20.17% |
| KIAA1644  | 0.000150509 | 0.334594 | 78.28% | 45.61% |
| BCAM      | 0.000151493 | 0.26964  | 24.32% | 25.53% |
| TAAR1     | 0.00016684  | 0.831891 | 96.97% | 89.12% |
| HTR3A     | 0.000175471 | 0.524177 | 81.02% | 69.83% |
| NMUR2     | 0.000195944 | 0.805154 | 83.86% | 71.98% |
| ABCA3     | 0.00020242  | 0.156733 | 35.63% | 17.30% |
| SCNN1A    | 0.000240791 | 0.243577 | 37.52% | 27.11% |

[0309]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| RXFP3    | 0.000262175 | 0.138332 | 94.50% | 82.36% |
| ENTPD3   | 0.000273885 | 0.226454 | 61.17% | 38.28% |
| CD320    | 0.000302997 | 0.186224 | 14.27% | 16.31% |
| SV2B     | 0.000420383 | 0.402711 | 56.07% | 55.39% |
| GPR152   | 0.000426642 | 0.531875 | 67.95% | 56.92% |
| SLCO3A1  | 0.0005138   | 0.239712 | 18.42% | 19.49% |
| DPP10    | 0.000542401 | 0.401299 | 75.13% | 45.96% |
| APP      | 0.00059644  | 0.102058 | 14.20% | 14.64% |
| SLC18A1  | 0.000598735 | 0.360389 | 87.06% | 83.53% |
| SDK2     | 0.000668337 | 0.216239 | 42.42% | 46.03% |
| PKD1L3   | 0.000677872 | 0.705778 | 87.82% | 52.10% |
| ANO9     | 0.0006877   | 0.29025  | 18.17% | 29.43% |
| NKAIN2   | 0.000691291 | 0.272325 | 58.62% | 52.84% |
| IL17RE   | 0.000720317 | 0.30643  | 38.50% | 40.86% |
| GRIN1    | 0.000721706 | 0.701276 | 92.56% | 70.58% |
| GLRA3    | 0.000810376 | 0.744026 | 90.13% | 79.86% |
| TSPAN1   | 0.00081067  | 0.308206 | 44.58% | 41.76% |
| SLC5A2   | 0.000882596 | 0.270054 | 70.63% | 63.71% |
| IL20RA   | 0.000979405 | 0.666634 | 20.55% | 42.30% |
| SPACA4   | 0.000989342 | 0.693894 | 54.32% | 64.00% |
| SHISA8   | 0.00100122  | 0.14828  | 74.43% | 43.82% |
| EPHA7    | 0.001092927 | 0.281773 | 49.57% | 34.01% |
| TMEM116  | 0.001113645 | 0.135198 | 27.06% | 15.94% |
| DLL1     | 0.00112921  | 0.283026 | 33.02% | 19.35% |
| ZP1      | 0.001561421 | 0.257511 | 86.96% | 69.24% |
| LRFN3    | 0.001566479 | 0.101462 | 25.75% | 14.84% |
| CDH8     | 0.001633859 | 0.671096 | 48.60% | 53.86% |
| LRIG1    | 0.001657351 | 0.114158 | 20.55% | 10.86% |
| EPHB1    | 0.002010498 | 0.2352   | 53.22% | 37.33% |
| TSPAN8   | 0.002121172 | 0.470899 | 31.34% | 42.28% |
| GFRA3    | 0.002175194 | 0.605733 | 56.86% | 54.19% |
| SLC26A6  | 0.002260401 | 0.225542 | 33.52% | 21.22% |
| CLDN18   | 0.002408984 | 0.735808 | 31.77% | 32.65% |
| FZD5     | 0.002557049 | 0.169006 | 29.95% | 29.23% |
| UGT8     | 0.00262277  | 0.270944 | 14.21% | 30.72% |
| NIPAL1   | 0.002640345 | 0.367205 | 14.44% | 59.31% |
| PTH2R    | 0.002718192 | 0.572014 | 85.11% | 22.22% |
| CCKBR    | 0.002950713 | 0.348152 | 80.04% | 44.82% |
| SLC4A10  | 0.003102873 | 0.836458 | 61.29% | 83.55% |
| HEPACAM2 | 0.003364408 | 0.288534 | 11.89% | 37.82% |
| OR51E1   | 0.003670912 | 0.529062 | 64.78% | 56.07% |
| BAMBI    | 0.003937506 | 0.124444 | 32.72% | 23.27% |
| TMEM25   | 0.005076015 | 0.113137 | 16.13% | 22.82% |
| GPR27    | 0.00595835  | 0.107616 | 48.84% | 25.40% |

[0310]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| CD47     | 0.005971164 | 0.155759 | 16.43%  | 16.99%  |
| LYPD6B   | 0.006667331 | 0.515922 | 16.45%  | 32.77%  |
| TPBG     | 0.006918377 | 0.317762 | 15.23%  | 22.57%  |
| SLC22A23 | 0.007282072 | 0.254882 | 14.87%  | 32.56%  |
| KIRREL2  | 0.007553205 | 0.197278 | 90.11%  | 62.60%  |
| SLC2A13  | 0.008133276 | 0.367651 | 17.22%  | 17.06%  |
| ACVR1C   | 0.008198981 | 0.549338 | 76.39%  | 62.72%  |
| DLL4     | 0.008400227 | 0.172189 | 22.50%  | 14.75%  |
| UNC93A   | 0.008486685 | 0.548395 | 87.31%  | 67.17%  |
| CDH7     | 0.008507328 | 0.525223 | 86.31%  | 28.86%  |
| SLITRK5  | 0.009181416 | 0.409606 | 81.31%  | 58.10%  |
| NEGR1    | 0.009654704 | 0.368091 | 59.26%  | 46.39%  |
| SLITRK6  | 0.010256541 | 0.249755 | 53.01%  | 52.15%  |
| SLC37A1  | 0.010299059 | 0.154556 | 20.04%  | 12.30%  |
| PCDHA1   | 0.010469816 | 0.200406 | 77.07%  | 73.88%  |
| LRFN2    | 0.011657549 | 0.313324 | 14.95%  | 67.99%  |
| GPR115   | 0.012887629 | 0.724504 | 64.64%  | 63.34%  |
| BCAN     | 0.013082657 | 0.705165 | 58.46%  | 71.33%  |
| GP2      | 0.014390617 | 0.870841 | 63.97%  | 87.05%  |
| KISS1R   | 0.014691855 | 0.631176 | 59.36%  | 46.96%  |
| NCAM2    | 0.01495719  | 0.574525 | 13.22%  | 13.53%  |
| JAG2     | 0.015320507 | 0.123251 | 28.91%  | 17.83%  |
| PRPH2    | 0.015938273 | 0.218703 | 59.46%  | 56.88%  |
| OR8G1    | 0.016332738 | 0.812903 | 100.00% | 100.00% |
| PTGER1   | 0.016428746 | 0.464843 | 48.69%  | 44.24%  |
| OR51G2   | 0.017016783 | 0.610332 | 90.24%  | 92.32%  |
| NRN1     | 0.017114781 | 0.296517 | 41.60%  | 17.56%  |
| LPHN3    | 0.017398384 | 0.105528 | 48.07%  | 36.49%  |
| NPHS1    | 0.018038642 | 0.391864 | 92.90%  | 66.15%  |
| KIAA1324 | 0.019204802 | 0.144505 | 42.06%  | 18.99%  |
| PCDHB14  | 0.01989985  | 0.23259  | 30.09%  | 24.50%  |
| SLC45A2  | 0.020204874 | 0.146653 | 56.00%  | 65.47%  |
| SCARB1   | 0.02091067  | 0.215994 | 18.81%  | 14.26%  |
| SLC5A1   | 0.023194202 | 0.352354 | 65.18%  | 41.98%  |
| AMIGO2   | 0.023669182 | 0.250072 | 15.46%  | 36.48%  |
| GLRB     | 0.023978169 | 0.250079 | 41.21%  | 36.23%  |
| ENPP1    | 0.025333073 | 0.202569 | 55.34%  | 31.01%  |
| GABRA2   | 0.02581235  | 0.898768 | 83.82%  | 95.94%  |
| CADM2    | 0.026724848 | 0.262917 | 88.15%  | 68.40%  |
| SLITRK3  | 0.02779597  | 0.419223 | 65.59%  | 54.37%  |
| OR51E2   | 0.027850862 | 0.601597 | 84.61%  | 76.27%  |
| MET      | 0.029443618 | 0.163592 | 28.79%  | 33.81%  |
| PKD2L1   | 0.033329961 | 0.597712 | 74.03%  | 52.20%  |
| OR51S1   | 0.03443262  | 0.695061 | 100.00% | 100.00% |

[0311]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| CEACAM3  | 0.034736354 | 0.627567 | 43.70%  | 13.53%  |
| SLC7A9   | 0.034866161 | 0.132988 | 61.12%  | 42.60%  |
| ABCA12   | 0.036267598 | 0.659658 | 18.44%  | 70.41%  |
| CDHR3    | 0.036445654 | 0.179738 | 65.97%  | 54.34%  |
| OR51F1   | 0.037238532 | 0.560063 | 100.00% | 100.00% |
| OR51L1   | 0.037274686 | 0.912869 | 100.00% | 67.13%  |
| SLC1A5   | 0.038122893 | 0.131175 | 13.31%  | 14.63%  |
| SLC4A5   | 0.039046047 | 0.171187 | 10.99%  | 19.33%  |
| DAG1     | 0.039359211 | 0.156186 | 11.94%  | 13.56%  |
| OR8D1    | 0.044146729 | 0.906771 | 100.00% | 100.00% |
| CD24     | 0.04478253  | 0.126977 | 15.70%  | 10.14%  |
| GJB4     | 0.045238901 | 0.368761 | 79.41%  | 48.66%  |
| SLITRK1  | 0.045845498 | 0.649526 | 61.33%  | 40.37%  |
| SCN9A    | 0.046290464 | 0.319877 | 24.27%  | 51.12%  |
| PTGDR2   | 0.046940022 | 0.556022 | 48.74%  | 59.95%  |
| SSTR5    | 0.049548712 | 0.428603 | 97.85%  | 80.92%  |
| LYPD5    | 0.050390723 | 0.168328 | 11.83%  | 39.82%  |
| FZD3     | 0.050840924 | 0.121895 | 16.82%  | 28.70%  |
| LINGO2   | 0.051488414 | 0.497153 | 61.92%  | 85.78%  |
| SLC39A4  | 0.05155746  | 0.230646 | 22.47%  | 21.11%  |
| SLC8A1   | 0.055683173 | 0.2683   | 19.48%  | 17.76%  |
| CEACAM20 | 0.05645749  | 0.94661  | 97.66%  | 98.38%  |
| MANSC1   | 0.060362259 | 0.126194 | 12.53%  | 16.79%  |
| IL5RA    | 0.061991206 | 0.292696 | 47.81%  | 35.85%  |
| OR8A1    | 0.064199917 | 0.947314 | 90.89%  | 79.37%  |
| OR56A5   | 0.066441287 | 0.757234 | 34.32%  | 95.44%  |
| SLC8A3   | 0.070473098 | 0.295359 | 87.15%  | 71.17%  |
| OR52B4   | 0.070833748 | 1        | 17.16%  | 100.00% |
| SLCO1A2  | 0.071664988 | 0.484353 | 48.62%  | 69.20%  |
| NCR2     | 0.081128593 | 0.599899 | 45.53%  | 78.69%  |
| GPC3     | 0.082397966 | 0.226161 | 33.74%  | 31.63%  |
| OR51A7   | 0.085724844 | 0.757758 | 85.91%  | 100.00% |
| GPR56    | 0.085744928 | 0.203505 | 20.94%  | 19.17%  |
| CHL1     | 0.085856017 | 0.499857 | 35.93%  | 22.98%  |
| OR1J2    | 0.086388495 | 0.813048 | 16.42%  | 49.95%  |
| SGCZ     | 0.086457707 | 0.721765 | 55.72%  | 73.90%  |
| PCDHA13  | 0.087239323 | 0.492689 | 88.37%  | 54.59%  |
| ZACN     | 0.088033335 | 0.305461 | 79.39%  | 41.84%  |
| MUC12    | 0.091755769 | 0.4751   | 84.60%  | 67.64%  |
| PCDHB8   | 0.091950401 | 0.336234 | 33.55%  | 48.22%  |
| UTS2R    | 0.09236842  | 0.236408 | 77.45%  | 20.44%  |
| HTR1E    | 0.098631893 | 0.510789 | 86.27%  | 96.13%  |
| SYNPR    | 0.099424732 | 0.424215 | 49.20%  | 70.90%  |
| ACPT     | 0.101996953 | 0.172541 | 81.16%  | 61.02%  |

[0312]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| MFSD2B   | 0.104647085 | 0.199805 | 51.22%  | 44.30%  |
| TMC7     | 0.109715468 | 0.191021 | 16.52%  | 26.12%  |
| MS4A15   | 0.110898446 | 0.746087 | 52.09%  | 24.32%  |
| OR51F2   | 0.114529932 | 0.698836 | 100.00% | 65.11%  |
| GRIA2    | 0.115696545 | 0.502523 | 37.59%  | 56.31%  |
| GALR1    | 0.120909898 | 0.420528 | 76.19%  | 56.16%  |
| SLC32A1  | 0.121131002 | 0.738544 | 97.93%  | 78.76%  |
| FFAR2    | 0.129810246 | 0.119595 | 55.02%  | 36.60%  |
| SLC13A3  | 0.131090881 | 0.436619 | 19.72%  | 49.03%  |
| RNF150   | 0.133545778 | 0.237511 | 37.88%  | 34.97%  |
| CHRM5    | 0.134954761 | 0.643328 | 19.81%  | 47.44%  |
| OR52R1   | 0.135308114 | 0.743844 | 91.81%  | 81.51%  |
| NETO1    | 0.136383182 | 0.435375 | 85.26%  | 33.43%  |
| SLC5A12  | 0.138407917 | 0.451971 | 48.11%  | 62.46%  |
| GRIK1    | 0.13890028  | 0.774247 | 40.96%  | 61.64%  |
| ADAM29   | 0.139801139 | 0.641763 | 24.58%  | 63.82%  |
| SLCO5A1  | 0.141583549 | 0.316595 | 27.90%  | 23.05%  |
| ADAM21   | 0.147660529 | 0.148199 | 51.40%  | 50.57%  |
| GPR37    | 0.148497131 | 0.335368 | 45.21%  | 34.83%  |
| PCDHB16  | 0.14964025  | 0.253341 | 17.74%  | 39.49%  |
| OR56B4   | 0.155286966 | 0.416374 | 36.04%  | 69.88%  |
| CNTNAP3B | 0.156215375 | 0.198115 | 68.70%  | 38.14%  |
| SLC38A11 | 0.165681894 | 0.598921 | 78.94%  | 45.42%  |
| HTR4     | 0.166055241 | 0.414149 | 68.27%  | 81.77%  |
| MST1R    | 0.171722942 | 0.134391 | 16.71%  | 31.26%  |
| PMEL     | 0.172241872 | 0.233045 | 31.54%  | 42.33%  |
| SLC15A5  | 0.177222694 | 0.435818 | 80.62%  | 100.00% |
| MEP1B    | 0.179479737 | 0.209065 | 57.17%  | 63.18%  |
| ART1     | 0.184855852 | 0.512029 | 77.07%  | 78.94%  |
| LGR5     | 0.190299628 | 0.214657 | 56.92%  | 32.17%  |
| GABRR1   | 0.191134594 | 0.935444 | 97.84%  | 100.00% |
| OR51T1   | 0.192575362 | 0.534236 | 73.02%  | 71.37%  |
| PIGR     | 0.195634422 | 0.381963 | 23.44%  | 14.43%  |
| PCDHA7   | 0.198105226 | 0.152205 | 59.22%  | 59.88%  |
| SLC2A7   | 0.200172164 | 0.389601 | 63.39%  | 55.87%  |
| OR2T2    | 0.202845671 | 0.540744 | 100.00% | 100.00% |
| PLXNA2   | 0.205565774 | 0.148909 | 17.56%  | 20.13%  |
| CHRNA4   | 0.21323047  | 0.422938 | 97.08%  | 53.37%  |
| MRGPRX2  | 0.215983064 | 0.855124 | 55.81%  | 62.84%  |
| CHRM3    | 0.217633548 | 0.23049  | 25.72%  | 53.53%  |
| GPR148   | 0.219300333 | 0.525458 | 74.64%  | 91.55%  |
| SLC44A5  | 0.236569238 | 0.293996 | 31.83%  | 32.39%  |
| PLD5     | 0.237947047 | 0.463887 | 62.94%  | 30.98%  |
| TGFBR3   | 0.238729359 | 0.223404 | 33.42%  | 12.27%  |

[0313]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| OR1J4    | 0.238749781 | 0.47034  | 63.96%  | 50.28%  |
| OR1Q1    | 0.241675133 | 0.404288 | 19.54%  | 64.39%  |
| BEST2    | 0.244576766 | 0.592918 | 78.39%  | 83.86%  |
| OR1F1    | 0.247679011 | 0.716483 | 93.01%  | 82.59%  |
| OR14I1   | 0.254154812 | 0.654576 | 87.93%  | 81.23%  |
| TACR3    | 0.256873797 | 0.138153 | 48.76%  | 74.79%  |
| SLC20A2  | 0.260899684 | 0.47988  | 36.02%  | 20.25%  |
| TBXA2R   | 0.261240502 | 0.22995  | 35.56%  | 16.61%  |
| GPR101   | 0.262437498 | 0.576105 | 83.17%  | 61.26%  |
| OR2G2    | 0.263274302 | 0.711543 | 100.00% | 64.36%  |
| OR10P1   | 0.264740003 | 0.285346 | 100.00% | 68.65%  |
| ZP3      | 0.265528678 | 0.115483 | 19.26%  | 21.51%  |
| HTR3C    | 0.271703182 | 0.868092 | 36.92%  | 32.33%  |
| SLC5A7   | 0.273328515 | 0.419321 | 95.31%  | 90.15%  |
| RXFP1    | 0.274291063 | 0.640113 | 31.88%  | 29.69%  |
| CDHR4    | 0.275830566 | 0.445499 | 52.06%  | 61.96%  |
| GABRA3   | 0.276147578 | 0.510692 | 37.78%  | 43.02%  |
| PCDHB10  | 0.279015447 | 0.202287 | 25.58%  | 20.18%  |
| BEST4    | 0.279529035 | 0.252307 | 29.91%  | 27.63%  |
| OR2F2    | 0.285177702 | 0.832881 | 100.00% | 81.99%  |
| OR51Q1   | 0.287759935 | 0.801022 | 54.15%  | 100.00% |
| LHFPL5   | 0.293518396 | 0.21691  | 30.72%  | 34.51%  |
| GPR37L1  | 0.298958368 | 0.38006  | 20.98%  | 30.12%  |
| PCDHB6   | 0.303185061 | 0.139004 | 23.24%  | 54.67%  |
| SLC12A1  | 0.304749154 | 0.821557 | 60.97%  | 89.86%  |
| CFC1     | 0.311391988 | 0.990789 | 100.00% | 89.23%  |
| GPR119   | 0.311805215 | 0.457402 | 100.00% | 77.97%  |
| IL1RAPL1 | 0.3136187   | 0.471525 | 62.18%  | 75.23%  |
| BRS3     | 0.317560714 | 0.275005 | 91.46%  | 64.32%  |
| OR2L3    | 0.325542542 | 0.791928 | 62.09%  | 100.00% |
| NMBR     | 0.32639682  | 0.138086 | 51.40%  | 36.03%  |
| SLC34A3  | 0.343822185 | 0.369108 | 87.55%  | 43.72%  |
| ZNRF4    | 0.351218852 | 0.505083 | 95.65%  | 74.00%  |
| CHRNA2   | 0.352021588 | 0.852557 | 89.06%  | 88.78%  |
| GALR3    | 0.353632174 | 0.586378 | 27.76%  | 57.48%  |
| GIPR     | 0.354815735 | 0.213851 | 50.07%  | 22.04%  |
| GABRA4   | 0.358534778 | 0.768526 | 86.57%  | 74.43%  |
| PTPRZ1   | 0.364759277 | 0.633729 | 21.92%  | 41.20%  |
| P2RX6    | 0.372284329 | 0.184313 | 29.40%  | 46.40%  |
| OR51G1   | 0.374237004 | 0.514699 | 100.00% | 84.28%  |
| CNTN5    | 0.383557411 | 0.676637 | 56.38%  | 64.09%  |
| OR1C1    | 0.388589636 | 1        | 56.15%  | 62.78%  |
| GABRB1   | 0.390463253 | 0.618987 | 58.03%  | 49.04%  |
| OR51B2   | 0.394225873 | 1        | 54.28%  | 17.48%  |

[0314]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| TACR2    | 0.394580056 | 0.21082  | 51.40%  | 10.06%  |
| SLC6A18  | 0.394713425 | 0.263789 | 100.00% | 61.92%  |
| OR8G2    | 0.396345118 | 0.545095 | 100.00% | 100.00% |
| OR1L1    | 0.397354663 | 0.83068  | 70.82%  | 73.51%  |
| OR10AG1  | 0.401198599 | 0.52291  | 84.67%  | 100.00% |
| OR2S2    | 0.41170195  | 0.587798 | 58.68%  | 73.04%  |
| CCR9     | 0.417804595 | 0.393008 | 57.09%  | 66.87%  |
| GJB5     | 0.421998357 | 0.180577 | 50.83%  | 20.16%  |
| CACNG3   | 0.425279062 | 0.230333 | 97.52%  | 86.12%  |
| OR2L13   | 0.426916519 | 0.7394   | 10.94%  | 78.54%  |
| NUP210L  | 0.430722039 | 0.157832 | 61.64%  | 67.34%  |
| SLC26A3  | 0.432045118 | 0.738256 | 75.74%  | 46.73%  |
| GPRC6A   | 0.446303254 | 0.982045 | 87.55%  | 95.09%  |
| OR7D4    | 0.455205742 | 0.603949 | 100.00% | 83.33%  |
| MUC17    | 0.46122426  | 0.32458  | 96.89%  | 53.84%  |
| OR1L3    | 0.468035802 | 0.58562  | 46.99%  | 68.65%  |
| LRRC4C   | 0.47309339  | 0.790211 | 53.14%  | 75.68%  |
| RXFP2    | 0.47356422  | 1        | 49.20%  | 100.00% |
| NPBWR1   | 0.478981981 | 0.384959 | 19.76%  | 55.23%  |
| OR7C2    | 0.482071482 | 0.928642 | 73.97%  | 100.00% |
| GCGR     | 0.484284551 | 0.392066 | 89.68%  | 83.91%  |
| OR8B12   | 0.495204567 | 0.199983 | 100.00% | 100.00% |
| PCDH10   | 0.49819273  | 0.238572 | 47.43%  | 66.75%  |
| OR2A25   | 0.50715683  | 0.360482 | 73.54%  | 100.00% |
| GLRA2    | 0.512056674 | 0.661314 | 66.68%  | 95.27%  |
| TAAR5    | 0.521170378 | 0.14502  | 100.00% | 51.66%  |
| OTOP2    | 0.527633573 | 0.756464 | 98.53%  | 57.66%  |
| TMPRSS15 | 0.529964199 | 0.613393 | 67.52%  | 54.53%  |
| OR13F1   | 0.530608489 | 0.742802 | 82.56%  | 68.24%  |
| OR5A1    | 0.534414833 | 0.458599 | 100.00% | 36.84%  |
| ASGR2    | 0.534688    | 0.3959   | 43.47%  | 14.70%  |
| GHSR     | 0.536780388 | 0.887473 | 91.92%  | 88.46%  |
| KCNK18   | 0.548471162 | 0.761076 | 100.00% | 38.39%  |
| OR8K1    | 0.567010311 | 0.291298 | 100.00% | 71.70%  |
| LRRTM4   | 0.571301144 | 0.331909 | 21.06%  | 70.71%  |
| CDH10    | 0.591179559 | 0.533814 | 32.21%  | 31.48%  |
| OR2T10   | 0.592870688 | 1        | 14.66%  | 85.27%  |
| NTNG1    | 0.592879926 | 0.240935 | 60.32%  | 22.78%  |
| LRTM1    | 0.597870931 | 0.157215 | 80.49%  | 81.47%  |
| TACR1    | 0.59816171  | 0.26735  | 36.79%  | 32.95%  |
| OR11A1   | 0.598998302 | 0.295719 | 89.97%  | 58.08%  |
| SLC17A1  | 0.599370324 | 0.502156 | 100.00% | 60.50%  |
| PCDHGB6  | 0.599663955 | 0.21695  | 30.34%  | 46.95%  |
| OR10G3   | 0.611490713 | 0.74702  | 100.00% | 20.64%  |

[0315]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| OR4D9    | 0.613727779 | 0.398394 | 48.70%  | 100.00% |
| SLC22A6  | 0.615993812 | 0.327099 | 90.60%  | 22.74%  |
| TYR      | 0.622900631 | 0.788116 | 65.92%  | 85.10%  |
| EGFR     | 0.627012522 | 0.173057 | 29.98%  | 21.94%  |
| PKD1L2   | 0.627138204 | 0.170139 | 54.02%  | 29.57%  |
| SLC22A14 | 0.627836328 | 0.837303 | 64.23%  | 72.07%  |
| DRD3     | 0.628693142 | 0.319338 | 59.32%  | 12.29%  |
| GPC5     | 0.636579657 | 0.400156 | 42.14%  | 34.80%  |
| OR6A2    | 0.639116497 | 0.808372 | 93.39%  | 100.00% |
| OR4D6    | 0.644465007 | 0.89489  | 45.90%  | 100.00% |
| CACNA1I  | 0.647825326 | 0.482865 | 61.76%  | 35.82%  |
| OR4X2    | 0.659557232 | 0.795779 | 100.00% | 100.00% |
| SLC44A4  | 0.669722054 | 0.181155 | 13.03%  | 15.58%  |
| PTCHD3   | 0.675579697 | 0.889982 | 57.94%  | 60.90%  |
| AQP10    | 0.680129188 | 0.439666 | 15.42%  | 38.32%  |
| OR7G3    | 0.683683855 | 0.2655   | 100.00% | 51.56%  |
| CRB1     | 0.691759031 | 0.171984 | 48.30%  | 47.33%  |
| ADAM30   | 0.69755855  | 0.540237 | 65.31%  | 77.62%  |
| OPN5     | 0.704011413 | 0.828511 | 96.92%  | 50.32%  |
| OR9Q1    | 0.709790119 | 0.620133 | 73.87%  | 71.28%  |
| LRRTM3   | 0.722653288 | 0.105728 | 79.85%  | 42.52%  |
| SLC2A2   | 0.750041962 | 0.557398 | 20.44%  | 72.05%  |
| TMEM114  | 0.761434161 | 0.206386 | 90.87%  | 50.03%  |
| KCNJ3    | 0.773441601 | 0.242145 | 47.19%  | 34.73%  |
| OR1K1    | 0.778808459 | 0.278018 | 46.73%  | 50.89%  |
| MUC21    | 0.784645007 | 0.347383 | 35.29%  | 54.94%  |
| GP5      | 0.787311346 | 0.230306 | 31.92%  | 30.11%  |
| GYPA     | 0.79142846  | 0.682098 | 34.95%  | 34.81%  |
| SLC16A12 | 0.800712751 | 0.102803 | 42.54%  | 33.24%  |
| PTPRR    | 0.819079688 | 0.192063 | 12.44%  | 22.47%  |
| NTSR2    | 0.821965712 | 0.483076 | 51.32%  | 62.11%  |
| OR5B12   | 0.834986035 | 0.758609 | 64.29%  | 50.95%  |
| GPR112   | 0.874242494 | 0.363501 | 29.65%  | 48.44%  |
| TAAR8    | 0.905692412 | 0.361322 | 27.52%  | 49.90%  |
| SLC9A7   | 0.931945612 | 0.410788 | 31.75%  | 14.70%  |
| ADRA1D   | 0.933185867 | 0.230098 | 23.28%  | 23.30%  |
| OR2A14   | 0.935214939 | 0.251381 | 45.19%  | 34.10%  |
| OR52K2   | 0.993735068 | 0.260296 | 29.90%  | 19.22%  |
| OR10J5   | 0.996448953 | 0.201452 | 16.77%  | 13.86%  |
| CNTNAP2  | 9.47371E-12 | 0.045283 | 70.31%  | 26.44%  |
| SYP      | 1.25311E-11 | 0.013618 | 48.43%  | 21.91%  |
| SEZ6     | 6.94855E-11 | 0.050499 | 66.22%  | 35.83%  |
| IL10RB   | 1.53692E-07 | 0.197341 | 11.50%  | 0.33%   |
| VLDLR    | 1.90564E-07 | 0.388037 | 1.81%   | 47.00%  |

[0316]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| CHRNA2   | 1.50541E-06 | 0.050225 | 52.96% | 21.24% |
| QSOX2    | 3.19787E-06 | 0.071822 | 27.20% | 7.78%  |
| NPTN     | 4.11171E-06 | 0.214732 | 8.05%  | 10.15% |
| SV2A     | 4.87056E-06 | 0.022505 | 27.04% | 18.72% |
| SIGIRR   | 1.66864E-05 | 0.267117 | 4.46%  | 20.89% |
| ITFG1    | 2.99819E-05 | 0.145539 | 2.23%  | 5.25%  |
| CADM1    | 3.06039E-05 | 0.064151 | 38.80% | 10.40% |
| SLC29A4  | 5.87081E-05 | 0.001259 | 55.04% | 20.99% |
| LRRC24   | 6.84993E-05 | 0.01443  | 47.89% | 25.21% |
| TSPAN31  | 7.94379E-05 | 0.176463 | 5.43%  | 5.55%  |
| PVR      | 0.000131708 | 0.296659 | 1.80%  | 33.59% |
| PODXL2   | 0.000171054 | 0.051888 | 19.39% | 13.20% |
| FAM171B  | 0.000348213 | 0.090878 | 48.37% | 27.73% |
| ENPP4    | 0.000556761 | 0.214433 | 7.41%  | 17.90% |
| PIGT     | 0.000621992 | 0.13698  | 1.94%  | 13.38% |
| SGCB     | 0.000624351 | 0.009972 | 23.21% | 9.15%  |
| RET      | 0.000700213 | 0.060464 | 65.72% | 53.26% |
| LGR4     | 0.000718549 | 0.057668 | 26.04% | 22.82% |
| ADCY5    | 0.000768431 | 0.031072 | 58.69% | 31.66% |
| CLDN3    | 0.000786408 | 0.043539 | 25.59% | 20.60% |
| SLC17A5  | 0.000819867 | 0.17861  | 16.12% | 6.95%  |
| LRP12    | 0.00085377  | 0.01955  | 22.90% | 16.08% |
| GGT7     | 0.000985048 | 0.034975 | 5.67%  | 16.80% |
| TMEM182  | 0.001067196 | 0.289553 | 2.98%  | 25.17% |
| LMBR1    | 0.001082348 | 0.066479 | 16.03% | 8.41%  |
| PAM      | 0.001181299 | 0.018784 | 29.92% | 26.30% |
| IFNAR1   | 0.001600572 | 0.10435  | 8.97%  | 1.88%  |
| SERINC3  | 0.00186261  | 0.101053 | 1.84%  | 5.67%  |
| SERINC1  | 0.001934137 | 0.061776 | 8.85%  | 5.34%  |
| MFSD6    | 0.002322247 | 0.012274 | 15.95% | 11.68% |
| SSR1     | 0.00248723  | 0.109119 | 2.80%  | 2.75%  |
| P2RX4    | 0.002513039 | 0.146105 | 14.51% | 0.66%  |
| TMEM8B   | 0.002606002 | 0.050811 | 19.10% | 28.71% |
| CRB3     | 0.002738949 | 0.290113 | 6.60%  | 29.70% |
| TMEM161A | 0.003043568 | 0.10575  | 5.63%  | 14.62% |
| LIFR     | 0.003323269 | 0.021622 | 47.05% | 9.40%  |
| SLC37A3  | 0.00334168  | 0.068352 | 13.79% | 12.12% |
| PVRL2    | 0.003954317 | 0.19781  | 0.97%  | 10.46% |
| ATP13A3  | 0.004788394 | 0.103693 | 7.02%  | 10.99% |
| CXADR    | 0.006731902 | 0.067652 | 19.39% | 25.99% |
| SLC26A5  | 0.00719155  | 0.020972 | 66.27% | 27.82% |
| OPRD1    | 0.008009037 | 0.025836 | 63.53% | 47.62% |
| GPR160   | 0.009903187 | 0.299374 | 18.19% | 6.12%  |
| HIAT1    | 0.010748544 | 0.074637 | 5.61%  | 3.31%  |

[0317]

|          |             |          |          |          |
|----------|-------------|----------|----------|----------|
| ADAM28   | 0.011485543 | 0.426139 | 24.99%   | 3.02%    |
| SPPL2B   | 0.011489005 | 0.028025 | 19.47%   | 12.83%   |
| PTTG1IP  | 0.012178726 | 0.050763 | 6.79%    | 3.73%    |
| NUP210   | 0.013228414 | 0.1221   | 11.14%   | 9.53%    |
| EPCAM    | 0.013861589 | 0.066145 | 7.79%    | 12.85%   |
| TMEM8A   | 0.014941666 | 0.140918 | 9.54%    | 7.66%    |
| LRRC37B  | 0.015292209 | 0.070554 | 11.60%   | 15.48%   |
| DIRC2    | 0.015750615 | 0.049001 | 21.44%   | 3.46%    |
| TMEM219  | 0.015837944 | 0.099902 | 3.06%    | 1.95%    |
| STT3B    | 0.01697836  | 0.076165 | 0.77%    | 0.49%    |
| IGSF8    | 0.017926295 | 0.156815 | 6.89%    | 10.06%   |
| TMEM123  | 0.018384773 | 0.10213  | 3.42%    | 7.79%    |
| DAGLA    | 0.018990173 | 0.062827 | 32.83%   | 23.95%   |
| FZD9     | 0.019025909 | 0.121833 | 64.78%   | 8.59%    |
| SLC7A5   | 0.019735889 | 0.20518  | 11.27%   | 9.68%    |
| SLC39A9  | 0.021042591 | 0.013011 | 13.62%   | 9.70%    |
| FREM2    | 0.021128353 | 0.40561  | 8.44%    | 53.92%   |
| ACVR1    | 0.02233146  | 0.164949 | 1.40%    | 4.97%    |
| SLC9A6   | 0.023756876 | 0.07958  | 17.01%   | 15.55%   |
| BSG      | 0.024425203 | 0.088992 | 7.17%    | 4.48%    |
| SEMA4F   | 0.026736167 | 0.08673  | 23.60%   | 15.68%   |
| TMEM108  | 0.028703465 | 0.110059 | 6.47%    | 29.28%   |
| SLC2A11  | 0.028949765 | 0.084674 | 34.19%   | 23.56%   |
| SLC41A3  | 0.031855762 | 0.046125 | 14.27%   | 16.88%   |
| PPAP2C   | 0.03277155  | 0.195446 | 7.35%    | 27.08%   |
| SLC2A8   | 0.036955992 | 0.122282 | 14.68%   | 5.91%    |
| TMEM179B | 0.03701416  | 0.084872 | 0.88%    | 0.36%    |
| CLDN4    | 0.037642954 | 0.001793 | 14.24%   | 10.28%   |
| TM9SF1   | 0.038196952 | 0.083833 | 10.12%   | 5.67%    |
| NETO2    | 0.039255946 | 0.160351 | 8.82%    | 18.80%   |
| RNF167   | 0.039610855 | 0.06436  | 1.73%    | 0.71%    |
| TSPAN15  | 0.040748581 | 0.064938 | 14.20%   | 11.65%   |
| GABRG3   | 0.043676947 | 0.094642 | 88.03%   | 5.54%    |
| SLC3A2   | 0.046660579 | 0.105099 | 0.078519 | 0.056853 |

[0318]

[0319] 표 2 - 세포주 데이터셋으로부터 SCLC-A 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질  | ANOVA P<br>값 | A vs N   | A vs P | A vs I |
|---------|--------------|----------|--------|--------|
| CLDN3   | 2.42551E-13  | 0.719746 | 59.47% | 81.14% |
| NKAIN2  | 3.38063E-13  | 0.462799 | 20.37% | 36.96% |
| SCNN1A  | 6.71207E-11  | 0.619875 | 36.18% | 66.62% |
| PTPRN2  | 3.57913E-09  | 0.260752 | 45.18% | 40.09% |
| DNER    | 5.17956E-09  | 0.563469 | 34.00% | 32.34% |
| FAM174B | 7.17107E-09  | 0.215947 | 29.42% | 61.31% |

[0320]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| GPR56    | 9.74635E-09 | 0.177952 | 27.01% | 42.15% |
| DLL4     | 1.44489E-08 | 0.342869 | 48.18% | 62.62% |
| KCNMB2   | 2.35185E-08 | 0.276975 | 14.63% | 29.58% |
| CLDN4    | 2.51125E-08 | 0.373644 | 52.95% | 65.47% |
| KIAA1324 | 8.52893E-08 | 0.202579 | 32.53% | 47.27% |
| OR51F1   | 2.5326E-07  | 0.741796 | 54.03% | 52.07% |
| OR51T1   | 3.15478E-07 | 0.95222  | 73.14% | 86.02% |
| F11R     | 8.6059E-07  | 0.393838 | 10.45% | 26.21% |
| GPR6     | 9.43586E-07 | 0.62593  | 69.64% | 89.85% |
| TMEM116  | 9.49245E-07 | 0.116633 | 10.12% | 11.75% |
| TMEM154  | 1.03977E-06 | 0.488411 | 56.73% | 42.52% |
| OR51G1   | 1.18153E-06 | 0.894596 | 74.63% | 79.00% |
| BAMBI    | 1.30824E-06 | 0.425267 | 16.33% | 29.25% |
| OR51F2   | 1.76533E-06 | 0.684157 | 60.86% | 65.69% |
| SDK2     | 2.79986E-06 | 0.215895 | 38.16% | 36.37% |
| MTNR1B   | 2.85489E-06 | 0.718696 | 70.73% | 61.65% |
| CXCR4    | 3.01882E-06 | 0.105171 | 31.48% | 43.83% |
| SLC36A4  | 3.59191E-06 | 0.148415 | 18.74% | 16.36% |
| OR52R1   | 5.08417E-06 | 0.62271  | 56.16% | 62.29% |
| OR51H1P  | 6.71689E-06 | 0.835138 | 72.51% | 70.11% |
| OR51S1   | 1.23112E-05 | 0.856013 | 54.78% | 83.03% |
| CLDN7    | 1.36784E-05 | 0.445548 | 14.30% | 75.36% |
| GRM8     | 1.56799E-05 | 0.255458 | 28.23% | 57.22% |
| CEACAM5  | 1.67657E-05 | 0.456221 | 65.01% | 41.14% |
| GPR39    | 2.0823E-05  | 0.708464 | 54.81% | 73.64% |
| OR51L1   | 2.76272E-05 | 0.944632 | 86.72% | 71.37% |
| OR51A4   | 2.78456E-05 | 0.850676 | 60.23% | 75.82% |
| OR51A2   | 3.46569E-05 | 0.883599 | 70.15% | 77.76% |
| FRAS1    | 3.57098E-05 | 0.152946 | 16.43% | 25.65% |
| OR51A7   | 5.13974E-05 | 0.926519 | 75.45% | 88.77% |
| CEACAM6  | 5.9763E-05  | 0.697588 | 75.50% | 61.56% |
| LYPD1    | 6.97097E-05 | 0.576418 | 70.68% | 71.19% |
| JAM3     | 7.10708E-05 | 0.100866 | 14.53% | 14.09% |
| ATP4B    | 0.000124845 | 0.566772 | 53.35% | 28.01% |
| KL       | 0.000150403 | 0.316534 | 44.43% | 62.89% |
| TMEM255B | 0.000210166 | 0.447391 | 48.21% | 37.19% |
| OR52J3   | 0.00028157  | 0.858534 | 99.46% | 79.47% |
| MUC1     | 0.000281706 | 0.418791 | 32.71% | 11.27% |
| PTH2R    | 0.000394211 | 0.528961 | 70.03% | 53.52% |
| CEACAM7  | 0.000401652 | 0.824287 | 99.43% | 81.31% |
| DSCAML1  | 0.000428411 | 0.13678  | 19.10% | 55.37% |
| NMUR2    | 0.000465995 | 0.531378 | 50.69% | 62.11% |
| PROM1    | 0.000514814 | 0.321741 | 11.00% | 25.20% |
| ABCB5    | 0.000650776 | 0.493423 | 65.55% | 39.92% |

[0321]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| TMEM132D | 0.000699523 | 0.634272 | 21.33% | 80.07% |
| TIGIT    | 0.000711936 | 0.318193 | 16.58% | 37.50% |
| OR52A4   | 0.000743244 | 0.80462  | 82.39% | 85.20% |
| NLGN1    | 0.000762407 | 0.12472  | 28.25% | 33.92% |
| OR51G2   | 0.000815476 | 0.931449 | 80.30% | 74.63% |
| PLXNA2   | 0.000883663 | 0.166267 | 27.84% | 22.94% |
| PLB1     | 0.000886089 | 0.173229 | 60.91% | 34.00% |
| TMEM211  | 0.000903827 | 0.451466 | 51.58% | 56.14% |
| ADCY2    | 0.000924544 | 0.267393 | 48.20% | 54.76% |
| FNDC9    | 0.001027742 | 0.163174 | 13.25% | 37.72% |
| SLC6A17  | 0.001171438 | 0.113421 | 70.34% | 20.86% |
| CSMD1    | 0.001541352 | 0.440894 | 18.89% | 42.04% |
| TSPAN8   | 0.001664174 | 0.483321 | 58.42% | 11.17% |
| MPZ      | 0.001960371 | 0.47327  | 32.86% | 57.35% |
| SLC45A2  | 0.002061415 | 0.374183 | 42.86% | 50.51% |
| CHL1     | 0.002097906 | 0.371243 | 24.96% | 33.93% |
| IL5RA    | 0.002227456 | 0.335831 | 70.63% | 52.82% |
| TMEM184A | 0.002336914 | 0.178724 | 16.50% | 18.00% |
| SLC2A12  | 0.002557362 | 0.208757 | 18.09% | 20.29% |
| PCDHB1   | 0.002591703 | 0.675631 | 44.57% | 50.61% |
| LIFR     | 0.003185162 | 0.13777  | 15.37% | 20.51% |
| SPPL2B   | 0.003313453 | 0.16231  | 13.59% | 15.28% |
| SLC5A9   | 0.003729648 | 0.328247 | 21.84% | 21.12% |
| STEAP4   | 0.004297974 | 0.285109 | 25.12% | 28.78% |
| TMEM178B | 0.004738132 | 0.118263 | 23.28% | 22.80% |
| SLC18A1  | 0.005078518 | 0.538404 | 59.10% | 82.23% |
| SCN2A    | 0.005183802 | 0.203847 | 43.44% | 18.98% |
| GPR158   | 0.00559701  | 0.182099 | 33.50% | 11.00% |
| TSPAN11  | 0.005935321 | 0.105031 | 10.63% | 32.52% |
| OR51E2   | 0.006425491 | 0.464681 | 60.55% | 42.55% |
| GRIN3A   | 0.006427088 | 0.166567 | 29.03% | 27.53% |
| KLRC3    | 0.006460354 | 0.827042 | 10.83% | 36.94% |
| HEPHL1   | 0.0066345   | 0.398492 | 17.78% | 38.57% |
| OR52A5   | 0.006876442 | 0.861014 | 40.41% | 72.27% |
| CADM2    | 0.006912669 | 0.156053 | 36.21% | 16.89% |
| BTLA     | 0.007819411 | 0.218228 | 64.45% | 35.83% |
| GALR1    | 0.007873528 | 0.545259 | 87.08% | 72.16% |
| THBD     | 0.008144678 | 0.836794 | 78.35% | 83.67% |
| SLC6A5   | 0.008733233 | 0.218806 | 66.07% | 50.55% |
| OR52E2   | 0.008875518 | 0.697298 | 65.95% | 88.60% |
| TM4SF1   | 0.009828902 | 0.582092 | 99.69% | 11.90% |
| PANX2    | 0.011500501 | 0.450012 | 22.26% | 34.62% |
| RET      | 0.013323451 | 0.473224 | 29.09% | 34.46% |
| SCN3A    | 0.015665583 | 0.133641 | 14.93% | 26.18% |

[0322]

|          |             |          |        |         |
|----------|-------------|----------|--------|---------|
| SLITRK4  | 0.017598956 | 0.266781 | 56.08% | 40.87%  |
| TNFSF15  | 0.017811031 | 0.565279 | 35.26% | 20.46%  |
| OR2AE1   | 0.019078549 | 0.565892 | 31.70% | 14.00%  |
| MS4A1    | 0.019332289 | 0.520081 | 79.02% | 45.30%  |
| OR52A1   | 0.019887299 | 0.842151 | 98.90% | 100.00% |
| CD200    | 0.02032333  | 0.382683 | 28.45% | 45.42%  |
| FFAR4    | 0.020384015 | 0.493797 | 83.70% | 50.67%  |
| TSPAN1   | 0.020737739 | 0.479562 | 52.59% | 21.83%  |
| EPHB1    | 0.025803765 | 0.16633  | 23.58% | 30.74%  |
| PCDH1    | 0.025925525 | 0.367423 | 26.26% | 15.43%  |
| CNTN4    | 0.030821929 | 0.222679 | 22.61% | 29.36%  |
| GPR143   | 0.031196622 | 0.170402 | 16.21% | 19.95%  |
| OR2AG2   | 0.031381897 | 0.559685 | 59.72% | 100.00% |
| AVPR1A   | 0.031769305 | 0.315882 | 67.64% | 72.54%  |
| GPR144   | 0.031815936 | 0.520263 | 79.86% | 75.54%  |
| GPR114   | 0.033564891 | 0.266623 | 99.60% | 43.90%  |
| TLR10    | 0.033774749 | 0.63845  | 57.09% | 50.25%  |
| GJB1     | 0.034227595 | 0.7153   | 99.37% | 66.03%  |
| TLR1     | 0.037289655 | 0.603098 | 57.60% | 13.88%  |
| MAMDC4   | 0.038907212 | 0.314596 | 61.24% | 14.98%  |
| SLC24A3  | 0.039275276 | 0.129541 | 77.30% | 27.28%  |
| ICAM2    | 0.046963398 | 0.82728  | 98.97% | 26.99%  |
| CDH17    | 0.049357256 | 0.149412 | 33.39% | 10.67%  |
| LRTM1    | 0.049881692 | 0.254531 | 56.65% | 26.87%  |
| OR51E1   | 0.057873303 | 0.39426  | 36.42% | 53.85%  |
| HTR5A    | 0.060966983 | 0.781424 | 98.81% | 73.90%  |
| NETO1    | 0.061280475 | 0.124161 | 63.66% | 37.61%  |
| HTR1D    | 0.062424675 | 0.276345 | 44.16% | 33.15%  |
| OR10AD1  | 0.063295452 | 0.547734 | 11.47% | 31.82%  |
| SCNN1G   | 0.064272807 | 0.428267 | 74.48% | 31.38%  |
| TLR6     | 0.065104936 | 0.373262 | 54.56% | 23.45%  |
| P2RY12   | 0.068122543 | 0.112945 | 16.74% | 18.63%  |
| SLC34A2  | 0.07384138  | 0.525343 | 52.77% | 32.40%  |
| GLRA3    | 0.076258206 | 0.362804 | 13.84% | 56.15%  |
| SLC7A9   | 0.076612149 | 0.233394 | 40.58% | 27.54%  |
| CCKAR    | 0.077838652 | 0.451114 | 45.93% | 45.25%  |
| CHRNA10  | 0.079366153 | 0.490539 | 50.10% | 11.94%  |
| KIAA1644 | 0.081777828 | 0.213633 | 28.13% | 57.82%  |
| OR1L6    | 0.082566594 | 0.61398  | 59.91% | 60.94%  |
| LCT      | 0.083929719 | 0.214314 | 11.57% | 26.17%  |
| LRRN4    | 0.084831855 | 0.335084 | 20.92% | 25.28%  |
| GRPR     | 0.093599699 | 0.329395 | 23.64% | 37.35%  |
| FCRL6    | 0.094053988 | 0.512733 | 78.37% | 18.41%  |
| PCDH17   | 0.094280193 | 0.138028 | 20.28% | 29.82%  |

[0323]

|          |             |          |        |         |
|----------|-------------|----------|--------|---------|
| OR2C1    | 0.105489764 | 0.691383 | 98.84% | 22.78%  |
| GPR139   | 0.109840931 | 0.563193 | 99.15% | 100.00% |
| AQP9     | 0.114420742 | 0.268749 | 77.44% | 60.90%  |
| CSMD2    | 0.117920936 | 0.127842 | 37.00% | 24.12%  |
| GABRP    | 0.119858515 | 0.285521 | 79.33% | 37.78%  |
| GP2      | 0.12109813  | 0.697751 | 63.22% | 60.18%  |
| SLC2A9   | 0.127552251 | 0.461735 | 12.09% | 34.53%  |
| CCR8     | 0.129503819 | 0.608588 | 50.07% | 63.52%  |
| GPR115   | 0.139420627 | 0.199964 | 63.64% | 74.58%  |
| PRSS8    | 0.143302283 | 0.20152  | 22.70% | 56.78%  |
| PCDHA7   | 0.149025155 | 0.21111  | 21.37% | 22.73%  |
| TEX101   | 0.151357321 | 0.740308 | 48.34% | 75.46%  |
| MUC4     | 0.151998995 | 0.17201  | 14.73% | 30.74%  |
| NTM      | 0.152298627 | 0.173338 | 35.80% | 52.44%  |
| CHRM4    | 0.154316689 | 0.310639 | 32.01% | 39.36%  |
| NAALADL1 | 0.155664822 | 0.273845 | 53.82% | 25.66%  |
| KIRREL3  | 0.160339999 | 0.102269 | 47.57% | 18.30%  |
| BTNL10   | 0.161012809 | 0.321967 | 23.15% | 44.76%  |
| GLRA4    | 0.161339509 | 0.104277 | 33.06% | 44.28%  |
| GJB3     | 0.163399011 | 0.383729 | 77.33% | 23.67%  |
| ADAM28   | 0.163421263 | 0.180578 | 21.58% | 30.85%  |
| OR51D1   | 0.167235034 | 0.977668 | 98.09% | 100.00% |
| TAAR1    | 0.169676454 | 0.830415 | 70.38% | 64.32%  |
| LRRC4C   | 0.172968676 | 0.303982 | 78.07% | 20.22%  |
| CASR     | 0.180071376 | 0.72817  | 10.51% | 78.51%  |
| TMPRSS13 | 0.180606284 | 0.106    | 18.38% | 73.91%  |
| MPL      | 0.181982745 | 0.132992 | 16.82% | 18.75%  |
| RXFP3    | 0.195262717 | 0.974637 | 97.83% | 100.00% |
| PLP1     | 0.196855329 | 0.202745 | 19.78% | 12.92%  |
| UMOD     | 0.203472941 | 0.984645 | 98.68% | 16.14%  |
| NPC1L1   | 0.208111162 | 0.177569 | 50.34% | 59.47%  |
| SLC16A12 | 0.211359962 | 0.384344 | 26.26% | 46.91%  |
| ADAM29   | 0.219564057 | 0.674931 | 11.48% | 15.95%  |
| TPO      | 0.230214212 | 0.410634 | 73.11% | 34.47%  |
| CLDN8    | 0.230826406 | 0.975655 | 97.91% | 100.00% |
| SLAMF9   | 0.239443665 | 0.803716 | 45.21% | 60.42%  |
| OR56A4   | 0.24526769  | 0.712488 | 16.24% | 53.43%  |
| GRIA1    | 0.247999743 | 0.118381 | 41.28% | 47.55%  |
| GPR61    | 0.269250031 | 0.147287 | 98.77% | 27.41%  |
| TACSTD2  | 0.270576747 | 0.843263 | 29.07% | 100.00% |
| GPR111   | 0.270949315 | 0.27181  | 45.49% | 53.23%  |
| RXFP4    | 0.275641874 | 0.756933 | 43.73% | 59.35%  |
| SSTR5    | 0.285760023 | 0.621207 | 47.10% | 100.00% |
| ZP1      | 0.286417239 | 0.275397 | 52.04% | 45.41%  |

[0324]

|          |             |          |        |         |
|----------|-------------|----------|--------|---------|
| LHFPL1   | 0.290557161 | 0.130155 | 64.05% | 67.56%  |
| TREM1    | 0.291276251 | 0.529909 | 60.56% | 29.12%  |
| P2RY6    | 0.293812431 | 0.761492 | 98.18% | 100.00% |
| SLITRK3  | 0.298052908 | 0.114055 | 24.70% | 40.92%  |
| OR2AG1   | 0.298981285 | 0.317617 | 19.95% | 57.95%  |
| CX3CR1   | 0.308359296 | 0.379878 | 99.10% | 35.66%  |
| MUC15    | 0.322581996 | 0.102786 | 38.91% | 32.52%  |
| CDH9     | 0.336510422 | 0.111464 | 82.27% | 23.50%  |
| DCSTAMP  | 0.346386452 | 0.428186 | 98.10% | 100.00% |
| PCDH11X  | 0.350927663 | 0.228486 | 35.53% | 15.12%  |
| TRAT1    | 0.356444465 | 0.292886 | 98.95% | 72.35%  |
| OR13C4   | 0.363448784 | 0.250674 | 98.37% | 100.00% |
| GPR97    | 0.364496471 | 0.241852 | 98.68% | 56.91%  |
| GPR50    | 0.366015279 | 0.253139 | 80.25% | 18.80%  |
| DRD1     | 0.373528691 | 0.198974 | 57.45% | 48.01%  |
| CHRM5    | 0.390903944 | 0.323917 | 26.60% | 22.80%  |
| PVRL4    | 0.395927064 | 0.471404 | 98.64% | 18.51%  |
| SCN1A    | 0.40052708  | 0.133629 | 25.29% | 15.61%  |
| SLC22A7  | 0.417435959 | 0.421769 | 29.45% | 26.09%  |
| TREML2   | 0.429760152 | 0.654546 | 97.80% | 51.60%  |
| CDH26    | 0.442764199 | 0.170486 | 13.77% | 18.62%  |
| CLDN9    | 0.448499624 | 0.121858 | 98.73% | 51.50%  |
| OR6A2    | 0.464019468 | 0.375298 | 10.04% | 30.22%  |
| OR52N4   | 0.46837279  | 0.543369 | 21.42% | 16.84%  |
| SORCS3   | 0.470945076 | 0.334882 | 29.37% | 37.19%  |
| SELL     | 0.482522576 | 0.270109 | 20.95% | 18.33%  |
| OR51B2   | 0.49050313  | 0.238092 | 39.15% | 75.52%  |
| VIPR1    | 0.493166622 | 0.174589 | 25.55% | 13.23%  |
| SLC44A4  | 0.493325335 | 0.124078 | 23.96% | 52.04%  |
| PKD1L2   | 0.499836618 | 0.260788 | 73.53% | 17.54%  |
| DRD5     | 0.501647631 | 0.443843 | 67.66% | 31.39%  |
| OR2G6    | 0.521852047 | 0.624042 | 98.44% | 29.89%  |
| OR52E4   | 0.528009097 | 0.414756 | 53.62% | 30.49%  |
| CCR7     | 0.528589134 | 0.284491 | 70.83% | 17.59%  |
| OR52E8   | 0.543144092 | 0.457579 | 99.12% | 11.80%  |
| OR52N2   | 0.54364032  | 0.469246 | 36.87% | 29.28%  |
| MS4A6A   | 0.56272475  | 0.468199 | 98.61% | 43.98%  |
| GPR37L1  | 0.569660997 | 0.454327 | 32.00% | 29.86%  |
| OR5AK2   | 0.571029371 | 0.52337  | 98.81% | 25.01%  |
| OR52L1   | 0.581079191 | 0.651071 | 18.47% | 66.06%  |
| OR6C70   | 0.589966926 | 0.385499 | 98.03% | 55.10%  |
| CEACAM21 | 0.591307598 | 0.512154 | 97.78% | 51.31%  |
| GRM1     | 0.603547953 | 0.199233 | 26.29% | 15.28%  |
| PTPRO    | 0.605148475 | 0.117836 | 10.83% | 12.97%  |

[0325]

|           |             |          |        |         |
|-----------|-------------|----------|--------|---------|
| OR56A3    | 0.605413463 | 0.233456 | 33.07% | 70.48%  |
| FCGR1B    | 0.611416363 | 0.157712 | 98.35% | 26.50%  |
| OR52N1    | 0.616368764 | 0.316361 | 27.49% | 37.74%  |
| OR51B4    | 0.625043893 | 0.212658 | 36.16% | 63.84%  |
| SIT1      | 0.670741496 | 0.454638 | 97.67% | 47.24%  |
| RNF128    | 0.698191117 | 0.168108 | 26.79% | 25.13%  |
| OR1E1     | 0.765370966 | 0.403748 | 96.91% | 100.00% |
| OR2Z1     | 0.772339568 | 0.551807 | 97.14% | 100.00% |
| MSLN      | 0.832716302 | 0.335762 | 31.86% | 55.59%  |
| TRGC2     | 0.877961037 | 0.308061 | 47.81% | 24.39%  |
| OR51Q1    | 0.89044125  | 0.216263 | 13.16% | 40.13%  |
| CD2       | 0.901949109 | 0.257533 | 96.63% | 10.98%  |
| OR3A3     | 0.918956986 | 0.355678 | 93.70% | 100.00% |
| OR51I1    | 0.928903846 | 0.118784 | 12.11% | 48.30%  |
| OR51I2    | 0.933934547 | 0.234344 | 29.46% | 23.59%  |
| NPY1R     | 0.954579812 | 0.203248 | 20.47% | 10.79%  |
| NRXN1     | 2.81822E-13 | 0.000138 | 41.20% | 32.71%  |
| SLC37A1   | 1.73598E-10 | 0.282594 | 3.80%  | 54.72%  |
| ILDR1     | 3.81693E-10 | 0.591516 | 9.63%  | 71.40%  |
| CADM1     | 2.05992E-08 | 0.097347 | 18.55% | 37.36%  |
| CNTNAP2   | 1.93462E-07 | 0.080886 | 27.79% | 36.81%  |
| KIAA0319  | 1.99897E-06 | 0.268488 | 40.00% | 9.84%   |
| PLXNB1    | 2.56777E-06 | 0.193511 | 2.88%  | 6.29%   |
| MANSC1    | 4.95483E-06 | 0.077139 | 11.71% | 17.51%  |
| CPM       | 5.92894E-06 | 0.35473  | 9.41%  | 34.60%  |
| VSIG10    | 6.98693E-06 | 0.156953 | 5.37%  | 2.76%   |
| PCNXL2    | 8.89734E-06 | 0.03691  | 6.30%  | 18.41%  |
| TNFSF13B  | 1.08318E-05 | 0.572241 | 6.52%  | 38.67%  |
| NCAM1     | 1.26863E-05 | 0.032152 | 0.36%  | 32.60%  |
| TNFRSF11A | 1.7428E-05  | 0.195698 | 6.01%  | 47.87%  |
| LAMP3     | 3.27086E-05 | 0.349462 | 7.97%  | 24.67%  |
| SLCO3A1   | 4.23488E-05 | 0.133386 | 1.16%  | 20.47%  |
| CD164     | 5.88986E-05 | 0.110949 | 4.87%  | 1.26%   |
| LRRC19    | 6.40915E-05 | 0.132696 | 7.69%  | 12.78%  |
| DLL3      | 6.99064E-05 | 0.021607 | 26.61% | 38.03%  |
| CELSR3    | 7.84076E-05 | 0.043083 | 21.81% | 3.79%   |
| SPINT2    | 8.432E-05   | 0.463714 | 0.12%  | 27.87%  |
| GPR98     | 0.000111511 | 0.080098 | 12.09% | 30.63%  |
| DSCAM     | 0.000142465 | 0.084568 | 37.30% | 66.39%  |
| MFS6      | 0.000155596 | 0.078808 | 3.37%  | 11.82%  |
| NRCAM     | 0.000241684 | 0.01606  | 4.02%  | 21.51%  |
| CDHR2     | 0.000417751 | 0.048345 | 19.16% | 19.90%  |
| CD274     | 0.000435901 | 0.361162 | 2.78%  | 31.17%  |
| SLC26A5   | 0.000457813 | 0.229818 | 6.87%  | 18.86%  |

[0326]

|         |             |          |        |        |
|---------|-------------|----------|--------|--------|
| SCN8A   | 0.00046048  | 0.030231 | 13.89% | 6.97%  |
| SLC19A2 | 0.000471901 | 0.017147 | 2.97%  | 14.87% |
| TMEM30A | 0.00047847  | 0.049206 | 2.10%  | 1.18%  |
| LTBR    | 0.000601952 | 0.558914 | 3.06%  | 45.93% |
| CNTNAP5 | 0.000944472 | 0.047497 | 55.74% | 72.69% |
| GPR137B | 0.001001296 | 0.160058 | 3.96%  | 15.19% |
| SLCO4C1 | 0.001355291 | 0.027975 | 25.08% | 27.10% |
| CD226   | 0.00148     | 0.327766 | 7.32%  | 7.98%  |
| SLC15A1 | 0.001495143 | 0.488211 | 0.18%  | 73.74% |
| IL17RE  | 0.001650383 | 0.549996 | 5.20%  | 9.29%  |
| FAM174A | 0.001831702 | 0.125693 | 11.96% | 3.65%  |
| OR13D1  | 0.002084051 | 0.482306 | 4.38%  | 37.76% |
| MEP1B   | 0.002138482 | 0.079696 | 25.53% | 30.89% |
| SELP    | 0.002486472 | 0.329723 | 4.22%  | 52.38% |
| GPR171  | 0.00257369  | 0.130563 | 8.54%  | 33.36% |
| SV2B    | 0.002605544 | 0.14781  | 1.58%  | 58.45% |
| CDH2    | 0.002945579 | 0.005672 | 8.15%  | 17.29% |
| NIPAL2  | 0.003184126 | 0.292185 | 20.99% | 5.70%  |
| PCDHAC1 | 0.004493167 | 0.096666 | 10.94% | 17.64% |
| SLC24A5 | 0.004530771 | 0.00781  | 2.82%  | 12.80% |
| EPHA7   | 0.00591625  | 0.105303 | 1.14%  | 23.73% |
| LRP11   | 0.006693531 | 0.057794 | 6.75%  | 3.65%  |
| CADM4   | 0.007260938 | 0.165916 | 0.04%  | 12.91% |
| HTR4    | 0.007408214 | 0.785335 | 9.56%  | 61.17% |
| GPR107  | 0.007843444 | 0.045573 | 6.16%  | 2.48%  |
| PAM     | 0.008245061 | 0.103585 | 8.72%  | 8.04%  |
| SLC4A8  | 0.008671296 | 0.014193 | 20.01% | 12.26% |
| NIPAL3  | 0.008955911 | 0.085266 | 1.17%  | 13.35% |
| GPR19   | 0.009621378 | 0.018444 | 25.07% | 18.52% |
| ATP13A3 | 0.010339182 | 0.033086 | 2.61%  | 6.69%  |
| CLCA4   | 0.011761077 | 0.365154 | 8.42%  | 36.31% |
| LMBRD2  | 0.013003468 | 0.052016 | 3.03%  | 4.46%  |
| P2RY14  | 0.015391254 | 0.08558  | 9.26%  | 21.00% |
| DPP10   | 0.016109634 | 0.066815 | 15.21% | 44.03% |
| SLC16A7 | 0.01830618  | 0.058351 | 7.28%  | 36.64% |
| SDK1    | 0.018394001 | 0.097402 | 5.86%  | 26.61% |
| KLRC2   | 0.0199057   | 0.665188 | 2.29%  | 6.94%  |
| CHRNA2  | 0.019970912 | 0.009941 | 11.02% | 15.33% |
| PGAP1   | 0.020448682 | 0.020757 | 6.72%  | 9.19%  |
| SIDT1   | 0.020510928 | 0.07108  | 5.70%  | 24.67% |
| LDLRAD4 | 0.020833278 | 0.239747 | 8.54%  | 16.19% |
| CD5     | 0.021375005 | 0.025398 | 37.68% | 56.44% |
| ABCA12  | 0.021687914 | 0.108906 | 12.30% | 8.86%  |
| KCNMB3  | 0.022103167 | 0.116531 | 6.05%  | 7.32%  |

[0327]

|         |             |          |        |        |
|---------|-------------|----------|--------|--------|
| HCAR1   | 0.023805255 | 0.02454  | 6.50%  | 5.35%  |
| GPR137C | 0.024235948 | 0.111747 | 8.34%  | 12.96% |
| OR13C3  | 0.024985001 | 0.331062 | 6.73%  | 79.87% |
| SLC39A6 | 0.029919702 | 0.020042 | 6.16%  | 3.60%  |
| GPR87   | 0.030600045 | 0.129285 | 9.52%  | 15.34% |
| P2RY13  | 0.032230889 | 0.126106 | 9.27%  | 17.95% |
| TMEM9B  | 0.039014426 | 0.058556 | 2.24%  | 1.22%  |
| NEGR1   | 0.0390838   | 0.021542 | 8.20%  | 30.64% |
| SLAMF8  | 0.039703797 | 0.570583 | 28.66% | 9.38%  |
| SEMA4D  | 0.041428257 | 0.023521 | 4.84%  | 13.37% |
| ZDHHC11 | 0.042993938 | 0.093724 | 17.59% | 28.47% |
| SLC44A1 | 0.047262548 | 0.045964 | 0.62%  | 4.88%  |
| ERMP1   | 0.048015557 | 0.058031 | 1.04%  | 4.27%  |
| TMCO3   | 0.049898976 | 0.060559 | 1.78%  | 6.22%  |

[0328]

[0329]

표 3 - 사토 데이터세트로부터 SCLC-A 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질   | ANOVA p<br>값 | A vs N   | A vs P  | A vs I  |
|----------|--------------|----------|---------|---------|
| SLC36A4  | 3.6209E-17   | 0.15502  | 22.308% | 22.861% |
| KCNMB2   | 2.12475E-11  | 0.147835 | 54.918% | 52.805% |
| DLL3     | 4.95184E-11  | 0.174969 | 54.054% | 43.414% |
| SCN3A    | 8.2927E-10   | 0.3364   | 63.826% | 73.498% |
| CNTNAP2  | 9.35797E-10  | 0.149454 | 60.412% | 45.824% |
| EPHA7    | 4.09629E-06  | 0.103841 | 60.054% | 27.894% |
| NCAM1    | 1.0331E-05   | 0.193353 | 38.981% | 43.300% |
| GPR6     | 3.04057E-05  | 0.206156 | 38.466% | 47.680% |
| TMEM178B | 6.39697E-05  | 0.102242 | 45.414% | 38.991% |
| USH2A    | 0.000202096  | 0.339776 | 45.994% | 47.909% |
| SLC10A4  | 0.000248882  | 0.274111 | 26.806% | 30.060% |
| FZD9     | 0.000341704  | 0.24411  | 42.544% | 32.753% |
| CSMD2    | 0.000359364  | 0.222779 | 26.009% | 40.148% |
| GABRQ    | 0.000475856  | 0.384127 | 50.287% | 51.070% |
| NKAIN2   | 0.000487651  | 0.370731 | 46.408% | 75.324% |
| BAI3     | 0.000507217  | 0.264845 | 63.729% | 50.032% |
| SLC13A3  | 0.000514257  | 0.497167 | 32.557% | 37.717% |
| SLITRK6  | 0.000760758  | 0.410857 | 19.282% | 29.530% |
| GABRB3   | 0.000836048  | 0.233776 | 55.244% | 32.639% |
| GRIN3A   | 0.000988034  | 0.102544 | 39.707% | 33.547% |
| TSPAN11  | 0.001296991  | 0.331247 | 40.427% | 39.169% |
| SLC6A20  | 0.001507455  | 0.287331 | 58.519% | 52.405% |
| IMPG2    | 0.002094285  | 0.656235 | 40.016% | 48.251% |
| SLC38A11 | 0.002154783  | 0.384341 | 51.780% | 39.107% |
| OR51B4   | 0.002313114  | 0.336505 | 44.933% | 38.853% |
| KIAA0319 | 0.002483783  | 0.11467  | 36.340% | 38.323% |

[0330]

|           |             |          |         |         |
|-----------|-------------|----------|---------|---------|
| SCNN1A    | 0.002953916 | 0.232782 | 22.755% | 16.122% |
| HTR3A     | 0.003313948 | 0.179301 | 32.946% | 25.480% |
| MEGF11    | 0.005261409 | 0.369124 | 31.185% | 57.438% |
| SLCO5A1   | 0.005309677 | 0.154419 | 19.329% | 22.456% |
| OR51E2    | 0.005385784 | 0.498221 | 43.895% | 50.589% |
| SCN2A     | 0.005615783 | 0.579349 | 56.037% | 69.463% |
| RXFP2     | 0.006741993 | 0.326676 | 48.979% | 47.403% |
| PCDHB14   | 0.007987304 | 0.147473 | 20.708% | 17.263% |
| MRGPRX2   | 0.008177888 | 0.570892 | 21.686% | 56.823% |
| ZACN      | 0.008212913 | 0.523969 | 35.080% | 36.087% |
| TMPRSS6   | 0.009348823 | 0.297175 | 33.980% | 24.019% |
| SDK2      | 0.009660435 | 0.235089 | 26.388% | 16.965% |
| EPHA8     | 0.011240564 | 0.370718 | 42.163% | 38.458% |
| KIRREL3   | 0.011666252 | 0.469852 | 72.765% | 67.381% |
| OPRD1     | 0.013540907 | 0.447248 | 42.558% | 11.970% |
| OR51I1    | 0.014025586 | 0.376518 | 38.102% | 35.813% |
| EPHB1     | 0.014465982 | 0.172161 | 33.125% | 46.403% |
| TAS2R19   | 0.014590558 | 0.153296 | 39.139% | 29.226% |
| TMEM132D  | 0.016265486 | 0.21735  | 28.160% | 32.928% |
| GML       | 0.016952953 | 0.24852  | 16.805% | 31.682% |
| CCR10     | 0.017943645 | 0.30845  | 14.425% | 42.166% |
| CLDN9     | 0.019362449 | 0.165337 | 27.569% | 20.463% |
| CHRM4     | 0.020057719 | 0.320558 | 41.741% | 22.390% |
| GHRHR     | 0.025395908 | 0.473286 | 36.531% | 36.426% |
| OR2C1     | 0.025539295 | 0.226252 | 15.137% | 23.532% |
| LRRC52    | 0.025718703 | 0.347979 | 23.744% | 29.467% |
| CLDN19    | 0.027568501 | 0.183315 | 34.096% | 29.990% |
| NPC1L1    | 0.027664883 | 0.650431 | 45.735% | 45.030% |
| LIFR      | 0.028042227 | 0.14005  | 34.930% | 20.756% |
| KCNG4     | 0.035325371 | 0.323904 | 38.633% | 30.792% |
| CADM2     | 0.03592761  | 0.170513 | 60.254% | 66.949% |
| OR6A2     | 0.048402304 | 0.241793 | 47.158% | 29.900% |
| PCDHB4    | 0.04915665  | 0.140332 | 12.870% | 30.033% |
| DSCAM     | 0.049749306 | 0.442161 | 42.429% | 38.937% |
| GPR3      | 0.053308509 | 0.370976 | 42.227% | 11.756% |
| ZNRF4     | 0.054720302 | 0.254887 | 42.294% | 17.092% |
| PCDHGC3   | 0.055137741 | 0.273287 | 36.717% | 34.037% |
| SLC18A1   | 0.056847155 | 0.117628 | 29.841% | 48.985% |
| PTH2R     | 0.057035473 | 0.200735 | 18.643% | 21.415% |
| TMEM255B  | 0.058967754 | 0.122116 | 26.501% | 21.509% |
| SSTR1     | 0.061635122 | 0.108684 | 39.195% | 39.539% |
| ANO9      | 0.063449988 | 0.115157 | 22.862% | 22.304% |
| OR51E1    | 0.064203033 | 0.184966 | 33.475% | 22.616% |
| TNFRSF11A | 0.071568554 | 0.158845 | 24.040% | 22.870% |

[0331]

|           |             |          |         |         |
|-----------|-------------|----------|---------|---------|
| SLITRK3   | 0.072970747 | 0.130772 | 42.610% | 55.146% |
| CACNG4    | 0.075295546 | 0.229757 | 26.340% | 31.059% |
| PCDH8     | 0.075536069 | 0.137834 | 28.815% | 38.716% |
| LRRRC37A2 | 0.077267382 | 0.383611 | 29.502% | 42.495% |
| MTNR1B    | 0.079530838 | 0.476711 | 21.629% | 41.123% |
| SLC7A9    | 0.085711186 | 0.12475  | 10.928% | 25.188% |
| RRH       | 0.088449346 | 0.172084 | 22.950% | 31.787% |
| MLNR      | 0.093877884 | 0.246308 | 11.933% | 67.321% |
| SSTR4     | 0.096475655 | 0.44798  | 33.174% | 60.206% |
| SHISA8    | 0.104907471 | 0.26363  | 27.706% | 25.560% |
| GNRHR2    | 0.105712198 | 0.302476 | 25.311% | 30.786% |
| CHRNA6    | 0.107053817 | 0.135801 | 23.847% | 20.954% |
| HTR1F     | 0.110049933 | 0.243619 | 25.437% | 22.688% |
| PCDHB16   | 0.114264115 | 0.154052 | 28.878% | 23.171% |
| OR5K1     | 0.11843297  | 0.534206 | 36.538% | 10.684% |
| OR2J2     | 0.124912351 | 0.303661 | 47.232% | 47.637% |
| CEACAM3   | 0.125467587 | 0.14594  | 33.235% | 25.602% |
| FASLG     | 0.141651826 | 0.432049 | 10.029% | 16.818% |
| FSHR      | 0.154384245 | 0.324573 | 31.452% | 35.872% |
| OR10J1    | 0.155816912 | 0.36456  | 20.329% | 22.753% |
| SLC2A9    | 0.157908097 | 0.233686 | 30.791% | 32.036% |
| MAMDC4    | 0.159285638 | 0.271523 | 32.617% | 40.752% |
| GRIA1     | 0.164707109 | 0.456342 | 50.002% | 33.319% |
| OR5P2     | 0.168607105 | 0.386843 | 24.427% | 35.804% |
| CCKBR     | 0.16991124  | 0.22797  | 39.953% | 30.549% |
| SLC17A8   | 0.176197732 | 0.393595 | 10.957% | 41.542% |
| OR12D3    | 0.193758767 | 0.477544 | 38.168% | 22.809% |
| OR1C1     | 0.197981615 | 0.226152 | 40.991% | 37.681% |
| EPHA10    | 0.217205955 | 0.137644 | 14.704% | 36.381% |
| TMEM26    | 0.231754999 | 0.33384  | 13.250% | 25.896% |
| RPRML     | 0.232422987 | 0.310727 | 31.976% | 48.797% |
| ERVK13-1  | 0.246852182 | 0.285272 | 34.595% | 37.679% |
| FCAMR     | 0.257489198 | 0.473894 | 10.823% | 50.472% |
| TAS2R9    | 0.258115839 | 0.128005 | 32.008% | 28.559% |
| OR51B5    | 0.272525891 | 0.358403 | 13.408% | 23.503% |
| SLC22A12  | 0.282201725 | 0.394495 | 21.378% | 39.099% |
| PLXNA4    | 0.287514564 | 0.272268 | 30.092% | 27.292% |
| CATSPERG  | 0.287622709 | 0.123575 | 29.005% | 41.241% |
| CNTNAP3   | 0.291475048 | 0.13097  | 16.321% | 40.176% |
| SLC28A1   | 0.306710197 | 0.536389 | 19.634% | 46.421% |
| GPR111    | 0.315373938 | 0.120573 | 34.760% | 44.541% |
| OR7E24    | 0.330202419 | 0.147504 | 10.179% | 17.082% |
| MRGPRX3   | 0.337045286 | 0.326367 | 14.929% | 44.917% |
| LYPD4     | 0.342132517 | 0.231182 | 29.842% | 34.120% |

[0332]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| UPK2     | 0.376496111 | 0.259384 | 31.322% | 13.881% |
| PMEL     | 0.378874334 | 0.162151 | 17.241% | 34.662% |
| OR8B2    | 0.383388425 | 0.407016 | 38.383% | 36.739% |
| NTSR1    | 0.400107773 | 0.243023 | 28.527% | 15.852% |
| P2RX6    | 0.403276605 | 0.216562 | 18.287% | 39.600% |
| GP2      | 0.421840526 | 0.331034 | 19.146% | 33.302% |
| KIR2DL2  | 0.484815762 | 0.246266 | 16.226% | 37.669% |
| SLC22A16 | 0.496766455 | 0.354668 | 31.261% | 31.710% |
| DCT      | 0.498290319 | 0.106322 | 37.415% | 35.608% |
| GPR150   | 0.502744828 | 0.258241 | 11.544% | 20.003% |
| GPR52    | 0.506798691 | 0.215444 | 17.122% | 26.294% |
| ADRA2B   | 0.508365779 | 0.115223 | 13.314% | 20.612% |
| GRIN2C   | 0.508812967 | 0.515733 | 26.706% | 46.268% |
| SYNPR    | 0.531601558 | 0.153175 | 45.827% | 20.640% |
| NPBWR2   | 0.531726436 | 0.174621 | 26.632% | 13.088% |
| LHFPL5   | 0.551998942 | 0.347731 | 26.548% | 31.810% |
| SLC17A1  | 0.552893145 | 0.245995 | 20.117% | 38.775% |
| OR10D3   | 0.579559865 | 0.306504 | 22.682% | 27.642% |
| KIR3DL3  | 0.633760997 | 0.363982 | 12.189% | 21.245% |
| SLC12A5  | 0.634871755 | 0.131703 | 34.205% | 27.162% |
| AQP8     | 0.66424754  | 0.318738 | 21.762% | 43.638% |
| GALR1    | 0.707401413 | 0.139824 | 22.635% | 30.150% |
| CACNG2   | 0.72884106  | 0.244945 | 30.076% | 24.906% |
| OR1J2    | 0.745542617 | 0.1659   | 21.786% | 20.816% |
| LRRC19   | 0.757790628 | 0.114687 | 20.488% | 35.039% |
| GALR2    | 0.786281062 | 0.20244  | 25.392% | 10.962% |
| KIR2DS3  | 0.839037134 | 0.212415 | 15.550% | 24.822% |
| TMEM194A | 1.99109E-17 | 0.008766 | 3.285%  | 12.698% |
| FLVCR1   | 9.54416E-15 | 0.010361 | 6.615%  | 6.187%  |
| GPR180   | 1.67834E-12 | 0.095857 | 5.913%  | 1.526%  |
| GPR137C  | 5.94514E-12 | 0.010676 | 22.977% | 33.222% |
| PGAP1    | 9.93308E-09 | 0.027223 | 19.227% | 22.341% |
| OPRK1    | 2.46524E-08 | 0.029869 | 42.001% | 35.326% |
| FRAS1    | 1.61818E-07 | 0.016696 | 22.242% | 30.497% |
| RET      | 4.51872E-07 | 0.045272 | 65.408% | 44.954% |
| CDH2     | 4.37339E-06 | 0.055668 | 33.107% | 47.125% |
| DPP10    | 9.64044E-06 | 0.028249 | 57.339% | 47.124% |
| IL17RB   | 4.05664E-05 | 0.029719 | 0.358%  | 22.944% |
| NCR3LG1  | 4.55152E-05 | 0.201455 | 20.909% | 66.651% |
| GPC2     | 5.95108E-05 | 0.044895 | 0.566%  | 9.423%  |
| CXADR    | 6.75458E-05 | 0.01686  | 7.438%  | 8.463%  |
| DNER     | 7.50498E-05 | 0.00785  | 67.506% | 50.615% |
| CEACAM5  | 0.000117654 | 0.435062 | 59.590% | 3.722%  |
| PTCHD2   | 0.000155344 | 0.040558 | 21.106% | 31.835% |

[0333]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| JAG2     | 0.000169434 | 0.060764 | 25.767% | 25.102% |
| GPR19    | 0.000186837 | 0.137129 | 8.450%  | 16.650% |
| OR10A5   | 0.000263957 | 0.373593 | 3.957%  | 16.729% |
| ABCA5    | 0.000303787 | 0.021574 | 13.007% | 16.271% |
| UNC5A    | 0.000444148 | 0.077637 | 74.208% | 73.358% |
| L1CAM    | 0.000470882 | 0.014761 | 44.031% | 44.644% |
| SLC35A5  | 0.000489255 | 0.041868 | 1.928%  | 7.461%  |
| ACVR2A   | 0.000518356 | 0.054361 | 17.915% | 18.037% |
| JAM3     | 0.000628884 | 0.140538 | 25.566% | 21.465% |
| NRCAM    | 0.000647028 | 0.003451 | 18.231% | 20.282% |
| KITLG    | 0.000827928 | 0.065612 | 20.623% | 12.737% |
| ZP4      | 0.000873488 | 0.083478 | 23.152% | 29.585% |
| C1orf159 | 0.000929423 | 0.067247 | 11.866% | 16.926% |
| CLDN3    | 0.001973181 | 0.013    | 1.869%  | 21.120% |
| FAT3     | 0.002040177 | 0.094829 | 43.475% | 52.371% |
| VSIG10   | 0.002186823 | 0.11297  | 7.153%  | 25.989% |
| PTPRN    | 0.002502007 | 0.021962 | 34.813% | 40.511% |
| ACPT     | 0.003274664 | 0.033291 | 13.466% | 16.473% |
| UGT8     | 0.003431098 | 0.001063 | 6.485%  | 23.446% |
| SCN8A    | 0.003916188 | 0.071417 | 39.470% | 35.926% |
| LRP6     | 0.005394716 | 0.047986 | 1.142%  | 6.706%  |
| PTPRN2   | 0.005602401 | 0.005449 | 52.180% | 31.704% |
| EPOR     | 0.005607685 | 0.08905  | 31.528% | 50.431% |
| SCN10A   | 0.005978571 | 0.163899 | 8.624%  | 9.264%  |
| LYNX1    | 0.006849684 | 0.118617 | 32.773% | 5.580%  |
| TMEM63C  | 0.006996996 | 0.017557 | 47.104% | 25.882% |
| CD24     | 0.00729205  | 0.075986 | 1.734%  | 0.299%  |
| LRP11    | 0.008244906 | 0.073493 | 8.653%  | 8.958%  |
| ILDR1    | 0.008245603 | 0.21415  | 6.931%  | 9.684%  |
| LPAR2    | 0.008734435 | 0.02919  | 12.803% | 10.538% |
| LRRN3    | 0.008850131 | 0.029899 | 32.449% | 27.768% |
| IGSF3    | 0.009066078 | 0.001982 | 11.764% | 1.074%  |
| FZD2     | 0.010682578 | 0.229173 | 27.342% | 2.980%  |
| LDLRAD3  | 0.011317141 | 0.141225 | 3.271%  | 16.778% |
| SLC38A1  | 0.011998963 | 0.004467 | 6.662%  | 10.621% |
| ABCC5    | 0.012124386 | 0.009045 | 12.557% | 5.227%  |
| PCDHB2   | 0.012378101 | 0.042525 | 2.905%  | 5.919%  |
| TENM3    | 0.013055662 | 0.063878 | 34.445% | 47.559% |
| AVPR1B   | 0.01539388  | 0.0787   | 25.662% | 21.399% |
| SCN9A    | 0.015639788 | 0.328849 | 46.227% | 0.169%  |
| HRH3     | 0.016266498 | 0.084254 | 63.985% | 48.046% |
| TGFBR1   | 0.017602758 | 0.026832 | 2.109%  | 0.454%  |
| TECTB    | 0.017653043 | 0.262742 | 7.922%  | 22.696% |
| PCDH17   | 0.017795987 | 0.221154 | 15.208% | 9.992%  |

[0334]

|         |             |          |         |         |
|---------|-------------|----------|---------|---------|
| SLC38A2 | 0.020800535 | 0.002456 | 1.595%  | 0.816%  |
| NKAIN1  | 0.024737509 | 0.078601 | 45.852% | 27.510% |
| OR2B6   | 0.025670547 | 0.055965 | 26.933% | 11.751% |
| ZDHHC11 | 0.026038949 | 0.079895 | 12.171% | 26.230% |
| TMEM104 | 0.029689108 | 0.092341 | 6.091%  | 7.052%  |
| ANKH    | 0.029725716 | 0.185744 | 25.519% | 27.744% |
| MC1R    | 0.02985773  | 0.094628 | 21.850% | 10.537% |
| SLC46A1 | 0.030028088 | 0.492967 | 35.040% | 38.739% |
| TPBGL   | 0.031590253 | 0.079668 | 26.967% | 19.166% |
| DISP2   | 0.036826576 | 0.088057 | 56.065% | 43.614% |
| BDKRB1  | 0.037433263 | 0.057829 | 33.314% | 6.038%  |
| TMEM158 | 0.037449315 | 0.01588  | 38.869% | 22.698% |
| EDAR    | 0.039067345 | 0.058796 | 17.509% | 17.615% |
| LRP8    | 0.039867424 | 0.000954 | 2.261%  | 2.149%  |
| PCDHA9  | 0.042449507 | 0.05559  | 20.069% | 28.474% |
| SLC4A8  | 0.043513887 | 0.083987 | 16.097% | 8.934%  |
| OR51I2  | 0.046049029 | 0.33085  | 8.386%  | 19.753% |
| CRB1    | 0.048117789 | 0.011209 | 54.617% | 75.610% |

[0335]

[0336]

표 4 - 조지 등 데이터세트로부터 SLC-N 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질   | ANOVA p 값   | N vs P   | N vs I | N vs A |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| CELSR3   | 6.1925E-12  | 0.573759 | 27.31% | 10.29% |
| ATP2B3   | 5.06576E-11 | 0.916577 | 70.82% | 73.79% |
| LRFN5    | 1.72877E-10 | 0.905313 | 51.65% | 57.69% |
| PRIMA1   | 8.69651E-10 | 0.698271 | 53.42% | 70.49% |
| UNC5A    | 2.83215E-09 | 0.732281 | 41.62% | 31.43% |
| SEMA6A   | 4.14523E-09 | 0.575409 | 44.51% | 61.17% |
| CHRNA3   | 5.28743E-09 | 0.836309 | 42.61% | 58.35% |
| SSTR2    | 6.71534E-09 | 0.683883 | 44.88% | 65.50% |
| EFNB1    | 1.51695E-08 | 0.138497 | 10.89% | 36.24% |
| ADAM22   | 2.59859E-08 | 0.595686 | 46.14% | 26.59% |
| CHRM4    | 2.64172E-08 | 0.774461 | 35.51% | 16.15% |
| GRM2     | 4.28391E-08 | 0.723294 | 54.88% | 40.05% |
| SORCS2   | 1.02917E-07 | 0.66894  | 54.02% | 59.16% |
| SLC7A14  | 1.32126E-07 | 0.811933 | 48.58% | 22.88% |
| PTCHD2   | 1.32495E-07 | 0.662233 | 29.70% | 36.92% |
| SLC17A6  | 1.60444E-07 | 0.831928 | 55.20% | 89.15% |
| INSR     | 1.65814E-07 | 0.387762 | 34.54% | 20.85% |
| SLC22A17 | 3.83495E-07 | 0.492411 | 28.13% | 27.84% |
| SCN8A    | 4.49606E-07 | 0.500287 | 40.53% | 24.47% |
| AJAP1    | 4.69171E-07 | 0.88978  | 57.28% | 63.75% |
| PCDH8    | 5.12598E-07 | 0.823214 | 51.39% | 53.43% |
| FNDC5    | 6.51458E-07 | 0.644115 | 17.52% | 62.74% |

[0337]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| MDGA1    | 2.12746E-06 | 0.620897 | 19.08% | 53.44% |
| NRXN1    | 2.45923E-06 | 0.713869 | 38.37% | 12.54% |
| LHFPL4   | 2.79358E-06 | 0.815741 | 54.64% | 18.12% |
| NRXN3    | 3.07513E-06 | 0.737151 | 54.88% | 35.34% |
| ALK      | 3.36763E-06 | 0.701165 | 43.01% | 93.07% |
| BAI3     | 3.66247E-06 | 0.624551 | 61.51% | 10.54% |
| GRIK3    | 3.82855E-06 | 0.777522 | 30.37% | 19.97% |
| GRM8     | 4.24999E-06 | 0.781647 | 41.08% | 27.83% |
| CNTNAP5  | 4.38812E-06 | 0.962856 | 53.24% | 27.84% |
| CLDN11   | 5.95214E-06 | 0.602525 | 47.81% | 38.43% |
| MEGF11   | 6.10315E-06 | 0.196511 | 66.73% | 54.63% |
| CHRN4    | 8.05596E-06 | 0.720094 | 44.93% | 72.54% |
| SLC4A8   | 8.58488E-06 | 0.556254 | 34.02% | 25.39% |
| SDK1     | 9.45195E-06 | 0.481539 | 16.48% | 19.30% |
| FLRT1    | 9.98115E-06 | 0.667204 | 54.99% | 53.55% |
| DISP2    | 1.05317E-05 | 0.608779 | 31.72% | 14.02% |
| PGAP1    | 1.08883E-05 | 0.340334 | 24.89% | 15.62% |
| GABRB3   | 1.09213E-05 | 0.795586 | 39.54% | 19.03% |
| GPR137C  | 1.24293E-05 | 0.329891 | 37.01% | 23.75% |
| NFASC    | 1.56363E-05 | 0.569673 | 39.02% | 11.93% |
| ITGA2B   | 2.35216E-05 | 0.540112 | 61.10% | 53.56% |
| TMEM132E | 3.28842E-05 | 0.866342 | 64.00% | 71.53% |
| PTPRS    | 3.31876E-05 | 0.480181 | 29.78% | 24.19% |
| SLC6A3   | 3.84958E-05 | 0.876632 | 41.33% | 38.10% |
| ADCY2    | 4.07443E-05 | 0.690115 | 39.83% | 20.23% |
| ATP2B2   | 4.20568E-05 | 0.600252 | 57.74% | 85.06% |
| CDH15    | 5.61025E-05 | 0.837607 | 56.88% | 78.12% |
| GPR144   | 7.18573E-05 | 0.977342 | 74.92% | 50.88% |
| ATP1A3   | 7.5315E-05  | 0.646923 | 25.04% | 15.72% |
| CDH23    | 8.0446E-05  | 0.586608 | 68.71% | 65.78% |
| INSRR    | 0.000153184 | 0.755215 | 71.90% | 54.16% |
| CACNA1G  | 0.000202034 | 0.972712 | 68.33% | 58.74% |
| BVES     | 0.0002091   | 0.162455 | 50.31% | 56.05% |
| CADM3    | 0.000241401 | 0.432176 | 23.09% | 70.31% |
| NTNG2    | 0.000249909 | 0.602432 | 28.97% | 60.52% |
| PKDREJ   | 0.000266154 | 0.596165 | 51.05% | 48.95% |
| EDA      | 0.000271187 | 0.579058 | 20.61% | 82.46% |
| SLC7A3   | 0.000306704 | 0.654907 | 81.88% | 74.69% |
| THSD7B   | 0.000312704 | 0.709072 | 37.16% | 71.42% |
| CLSTN2   | 0.00035872  | 0.607084 | 29.01% | 11.28% |
| GPR173   | 0.000394965 | 0.331256 | 22.46% | 15.11% |
| LINGO4   | 0.000418643 | 0.852769 | 46.75% | 60.74% |
| CACNG5   | 0.000424004 | 0.821964 | 57.53% | 51.77% |
| OXER1    | 0.000429125 | 0.177194 | 25.55% | 52.17% |

[0338]

|           |             |          |        |        |
|-----------|-------------|----------|--------|--------|
| EFNB3     | 0.000439341 | 0.650232 | 28.31% | 24.45% |
| CDH24     | 0.000469432 | 0.260252 | 19.13% | 19.41% |
| GPC1      | 0.000510653 | 0.286168 | 17.02% | 14.91% |
| SEMA6D    | 0.000646567 | 0.618302 | 29.84% | 28.25% |
| GRIN2A    | 0.000650613 | 0.61281  | 83.43% | 86.03% |
| DRD2      | 0.000696344 | 0.427341 | 38.67% | 14.41% |
| PROKR1    | 0.000699718 | 0.77653  | 58.40% | 64.44% |
| PCDH19    | 0.000719942 | 0.254658 | 32.07% | 72.44% |
| DSCAML1   | 0.000745893 | 0.452443 | 48.67% | 30.73% |
| TMEM132C  | 0.00077889  | 0.26231  | 73.32% | 83.45% |
| NLGN4X    | 0.000819876 | 0.458666 | 36.19% | 53.09% |
| FRAS1     | 0.00084398  | 0.579842 | 42.06% | 18.13% |
| PTPRU     | 0.000920643 | 0.567345 | 38.90% | 10.40% |
| TSPAN5    | 0.000938159 | 0.259173 | 23.48% | 34.34% |
| CDH4      | 0.000984619 | 0.587127 | 66.87% | 55.81% |
| HCRTR1    | 0.000989857 | 0.671068 | 45.68% | 75.85% |
| L1CAM     | 0.001036463 | 0.571241 | 29.52% | 13.94% |
| OPRK1     | 0.001049209 | 0.776458 | 33.10% | 51.70% |
| CDH20     | 0.001085102 | 0.830887 | 63.49% | 69.78% |
| ADCYAP1R1 | 0.001095909 | 0.696811 | 39.19% | 83.25% |
| LRRC37A   | 0.00112235  | 0.33307  | 23.59% | 23.82% |
| KCNJ12    | 0.001148316 | 0.668503 | 56.52% | 63.77% |
| GABRB2    | 0.001229154 | 0.59384  | 62.92% | 83.16% |
| LPPR4     | 0.001234492 | 0.476717 | 32.76% | 64.18% |
| CSPG5     | 0.001245776 | 0.595644 | 44.15% | 30.60% |
| SLITRK2   | 0.001354932 | 0.807261 | 85.42% | 95.56% |
| PCDHAC1   | 0.001439138 | 0.672744 | 41.03% | 30.24% |
| GABRD     | 0.001458697 | 0.643466 | 41.17% | 53.89% |
| PLXNA1    | 0.001533472 | 0.293294 | 16.17% | 13.83% |
| DCHS1     | 0.001573525 | 0.181226 | 21.19% | 24.88% |
| GPR179    | 0.001585972 | 0.729298 | 42.97% | 52.29% |
| LRRC37A2  | 0.001591585 | 0.236561 | 22.36% | 18.21% |
| CLDN24    | 0.001598158 | 0.890572 | 81.36% | 73.96% |
| GRIK5     | 0.001613968 | 0.509031 | 20.18% | 15.81% |
| BOC       | 0.001619979 | 0.28387  | 13.57% | 37.33% |
| TSHR      | 0.001767578 | 0.588054 | 18.57% | 82.58% |
| SGCD      | 0.001972312 | 0.505073 | 21.76% | 62.76% |
| GPR98     | 0.002112942 | 0.769006 | 43.65% | 21.31% |
| IGSF1     | 0.002133039 | 0.855788 | 58.27% | 76.85% |
| ADRA2A    | 0.0025547   | 0.492519 | 42.01% | 53.18% |
| PCDHGC4   | 0.002558076 | 0.760026 | 36.69% | 24.75% |
| SLC10A4   | 0.002734957 | 0.589003 | 23.01% | 12.44% |
| CNTFR     | 0.003007624 | 0.610219 | 56.94% | 49.56% |
| GPR12     | 0.003164611 | 0.511798 | 74.50% | 44.89% |

[0339]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| SV2C     | 0.003228604 | 0.685839 | 56.96% | 85.39% |
| PKD1     | 0.00377731  | 0.285687 | 24.31% | 11.31% |
| GFRA2    | 0.003789973 | 0.632558 | 48.50% | 62.45% |
| LRTM2    | 0.003804776 | 0.878045 | 47.05% | 33.95% |
| GRM7     | 0.003870244 | 0.863609 | 61.35% | 68.19% |
| PLXNA3   | 0.003954812 | 0.178186 | 21.09% | 13.59% |
| DRD5     | 0.003987268 | 0.921329 | 72.11% | 52.18% |
| FAT2     | 0.004082827 | 0.514623 | 39.27% | 78.58% |
| PTCH1    | 0.004296687 | 0.466503 | 31.54% | 17.59% |
| GPR162   | 0.004390574 | 0.394175 | 30.07% | 32.00% |
| ADAM11   | 0.004402101 | 0.560331 | 32.64% | 44.46% |
| DCC      | 0.004625318 | 0.717    | 49.85% | 49.46% |
| ANO1     | 0.004855082 | 0.242015 | 12.52% | 24.04% |
| CSMD2    | 0.004989606 | 0.720491 | 24.87% | 16.54% |
| LGR6     | 0.005071809 | 0.467987 | 28.87% | 62.90% |
| GABRQ    | 0.00536001  | 0.662686 | 56.27% | 46.48% |
| GRID1    | 0.005829422 | 0.671908 | 45.20% | 15.36% |
| SLC9A3   | 0.005943468 | 0.851469 | 39.41% | 40.49% |
| RHO      | 0.006311015 | 0.605136 | 61.85% | 54.93% |
| KREMEN1  | 0.006666046 | 0.335346 | 20.81% | 28.75% |
| LYPD1    | 0.007059685 | 0.563758 | 23.82% | 15.52% |
| ISLR2    | 0.007463654 | 0.785404 | 26.51% | 31.74% |
| GRIN2D   | 0.007544549 | 0.504649 | 16.73% | 46.36% |
| GFRA1    | 0.007650674 | 0.492506 | 44.83% | 77.03% |
| LYNX1    | 0.007677437 | 0.633419 | 42.72% | 30.35% |
| FZD10    | 0.008095895 | 0.525546 | 42.02% | 54.09% |
| SLC24A3  | 0.008104277 | 0.410185 | 20.07% | 29.26% |
| TMEM235  | 0.008171478 | 0.949558 | 40.09% | 90.08% |
| ANO5     | 0.008677809 | 0.463405 | 58.16% | 20.06% |
| OR2B2    | 0.008711431 | 0.78781  | 91.23% | 80.23% |
| TSPAN7   | 0.008954136 | 0.264206 | 16.67% | 15.43% |
| ASTN1    | 0.009088081 | 0.532796 | 40.82% | 52.19% |
| TECTA    | 0.010110951 | 0.473739 | 37.27% | 25.38% |
| CDHR1    | 0.010144136 | 0.733111 | 34.51% | 40.51% |
| TMEM132B | 0.010155423 | 0.495876 | 51.12% | 68.27% |
| GLRA4    | 0.010404238 | 0.831564 | 64.29% | 67.53% |
| ADRA2C   | 0.010641811 | 0.549583 | 52.72% | 28.47% |
| UMODL1   | 0.01074962  | 0.705974 | 40.71% | 68.13% |
| CEACAM7  | 0.011097401 | 0.947309 | 29.25% | 29.07% |
| LRRTM2   | 0.011193361 | 0.686155 | 47.72% | 50.61% |
| MRGPRE   | 0.011685277 | 0.693856 | 57.07% | 10.50% |
| GRM4     | 0.01182794  | 0.659113 | 44.03% | 15.64% |
| HTR1D    | 0.011978359 | 0.599101 | 61.72% | 49.53% |
| AMHR2    | 0.012854106 | 0.680105 | 79.32% | 77.95% |

[0340]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| GABRG1   | 0.012961128 | 0.994729 | 97.24% | 45.07% |
| IGSF9B   | 0.014781834 | 0.494546 | 42.48% | 34.31% |
| IGDCC3   | 0.015128595 | 0.315368 | 38.83% | 67.00% |
| SLC1A2   | 0.015955141 | 0.576281 | 59.31% | 55.98% |
| RTN4R    | 0.016010016 | 0.121643 | 18.00% | 28.74% |
| ASTN2    | 0.01669561  | 0.356192 | 41.62% | 19.69% |
| ATRNL1   | 0.017493974 | 0.476618 | 57.72% | 45.51% |
| SEMA6C   | 0.018030325 | 0.136158 | 21.77% | 23.65% |
| SLC12A5  | 0.018092542 | 0.850817 | 57.68% | 35.91% |
| GPR88    | 0.018097555 | 0.602736 | 37.97% | 76.42% |
| EPHB2    | 0.018229314 | 0.238481 | 15.33% | 28.82% |
| NRXN2    | 0.018463989 | 0.556142 | 32.16% | 57.47% |
| SLC22A15 | 0.01869566  | 0.124534 | 26.80% | 38.70% |
| NPR2     | 0.019561805 | 0.252443 | 21.21% | 25.70% |
| TNFRSF19 | 0.020259707 | 0.375924 | 32.02% | 31.68% |
| GLP1R    | 0.020563182 | 0.147739 | 70.03% | 43.53% |
| GSG1     | 0.021129435 | 0.564146 | 56.49% | 65.89% |
| SLC6A20  | 0.021140595 | 0.714618 | 47.68% | 45.44% |
| BAI1     | 0.021520112 | 0.637911 | 21.14% | 26.33% |
| HTR5A    | 0.022219521 | 0.920426 | 49.48% | 76.13% |
| GPR176   | 0.022340355 | 0.266634 | 11.42% | 29.24% |
| OPRL1    | 0.023260551 | 0.445688 | 22.02% | 32.89% |
| CLDN20   | 0.024180702 | 0.493392 | 40.92% | 58.17% |
| ACVR2B   | 0.025118042 | 0.154813 | 22.96% | 16.13% |
| PCDHA11  | 0.025467667 | 0.698385 | 49.37% | 37.21% |
| GPR142   | 0.025714425 | 0.669571 | 78.98% | 37.59% |
| NKAIN3   | 0.026098592 | 0.614376 | 66.92% | 86.32% |
| SCNN1G   | 0.026356187 | 0.543443 | 24.24% | 11.22% |
| GRIN3A   | 0.027575955 | 0.614257 | 36.93% | 26.26% |
| ATP4B    | 0.027634792 | 0.821483 | 31.44% | 14.83% |
| PTPRK    | 0.028783658 | 0.153733 | 27.07% | 16.89% |
| GPRC5B   | 0.029487306 | 0.106481 | 19.99% | 10.62% |
| SCN1B    | 0.030230421 | 0.362256 | 16.62% | 35.61% |
| TMEM132D | 0.031012987 | 0.430694 | 50.01% | 35.85% |
| PTCHD1   | 0.033026771 | 0.722026 | 49.78% | 65.37% |
| GJD2     | 0.033878057 | 0.921458 | 61.02% | 74.77% |
| PCDHA12  | 0.03449809  | 0.599527 | 20.26% | 33.03% |
| OR2B6    | 0.03470576  | 0.446892 | 22.92% | 55.09% |
| SLITRK4  | 0.03490951  | 0.377342 | 63.27% | 58.86% |
| CHRNA5   | 0.036073469 | 0.118688 | 26.36% | 17.26% |
| SLC5A5   | 0.037002817 | 0.669536 | 30.41% | 63.30% |
| RGMA     | 0.037156731 | 0.298614 | 19.15% | 41.66% |
| SLC18A2  | 0.037365146 | 0.239139 | 36.68% | 12.65% |
| ADRA1B   | 0.037604704 | 0.339989 | 49.70% | 59.94% |

[0341]

|           |             |          |        |         |
|-----------|-------------|----------|--------|---------|
| GABRA5    | 0.037612786 | 0.888907 | 48.42% | 37.32%  |
| PCDHB15   | 0.038247212 | 0.457324 | 46.02% | 26.07%  |
| GPR113    | 0.03910298  | 0.19598  | 33.87% | 39.20%  |
| S1PR5     | 0.040027269 | 0.503571 | 20.86% | 24.99%  |
| TNFRSF10D | 0.040563215 | 0.112778 | 16.78% | 40.69%  |
| NAALADL1  | 0.041633372 | 0.32281  | 21.01% | 16.92%  |
| SCN4B     | 0.042046543 | 0.235185 | 33.82% | 53.76%  |
| BAI2      | 0.044092778 | 0.186591 | 32.26% | 20.65%  |
| PCDHB1    | 0.045495897 | 0.569972 | 47.98% | 39.52%  |
| PTPR      | 0.046043953 | 0.220097 | 76.01% | 39.36%  |
| PCDHGC5   | 0.046051223 | 0.428101 | 58.50% | 45.43%  |
| LRRC37A3  | 0.047156678 | 0.308517 | 22.59% | 15.33%  |
| GSG1L     | 0.048008064 | 0.905281 | 41.76% | 84.18%  |
| SLC24A5   | 0.048509853 | 0.586259 | 47.38% | 39.49%  |
| HCRT2     | 0.048826764 | 0.479918 | 57.57% | 85.53%  |
| HTR6      | 0.04978644  | 0.780251 | 42.16% | 45.63%  |
| SLC22A5   | 0.050327647 | 0.114529 | 13.12% | 16.93%  |
| SLC26A1   | 0.050911603 | 0.248366 | 28.84% | 42.21%  |
| GRIA1     | 0.051346761 | 0.876596 | 33.33% | 10.16%  |
| GABBR2    | 0.051787928 | 0.694487 | 10.38% | 20.92%  |
| LRRC19    | 0.052751568 | 0.651326 | 39.71% | 19.77%  |
| SHISA7    | 0.055958554 | 0.809785 | 75.22% | 22.13%  |
| GRIK2     | 0.057980021 | 0.595821 | 62.69% | 21.62%  |
| IGSF3     | 0.058652192 | 0.246259 | 20.17% | 11.35%  |
| CDHR2     | 0.06105779  | 0.690136 | 55.75% | 28.98%  |
| CA14      | 0.062443476 | 0.231984 | 56.13% | 41.45%  |
| CHRM2     | 0.064707827 | 0.149607 | 71.64% | 72.70%  |
| SLC14A2   | 0.065856992 | 0.49556  | 17.85% | 48.46%  |
| PRLHR     | 0.066523779 | 0.824816 | 77.68% | 47.07%  |
| UPK3A     | 0.067023796 | 0.665629 | 17.69% | 23.50%  |
| SEMA5B    | 0.067534396 | 0.508539 | 25.36% | 44.52%  |
| GPR63     | 0.07140615  | 0.596877 | 18.54% | 23.90%  |
| OR5B21    | 0.071451987 | 0.717285 | 70.81% | 76.12%  |
| OR2AG1    | 0.071653636 | 0.503131 | 77.81% | 100.00% |
| GABRA1    | 0.074937804 | 0.342208 | 52.03% | 98.93%  |
| PCDHAC2   | 0.076426756 | 0.54551  | 33.89% | 17.38%  |
| QRFPR     | 0.078409284 | 0.842708 | 44.67% | 78.95%  |
| ADRA1A    | 0.079075418 | 0.530968 | 42.08% | 72.94%  |
| NTRK1     | 0.08095532  | 0.493323 | 32.02% | 55.82%  |
| OR2A4     | 0.086233397 | 1        | 61.00% | 87.76%  |
| PCDHA9    | 0.086649666 | 0.650196 | 75.97% | 69.87%  |
| PCDHA2    | 0.088809981 | 0.688657 | 39.93% | 33.01%  |
| ATP1B4    | 0.089019416 | 0.760612 | 47.09% | 76.43%  |
| PCDHA3    | 0.089955822 | 0.614149 | 42.37% | 22.09%  |

[0342]

|         |             |          |         |        |
|---------|-------------|----------|---------|--------|
| TMPRSS6 | 0.090784591 | 0.609584 | 25.66%  | 11.54% |
| SCNN1D  | 0.090955327 | 0.433076 | 30.79%  | 40.04% |
| PCDHGA6 | 0.095085055 | 0.237052 | 48.07%  | 49.45% |
| GPR26   | 0.098104123 | 0.214137 | 60.48%  | 64.67% |
| SLC8A2  | 0.099351624 | 0.530086 | 50.23%  | 47.26% |
| CRHR1   | 0.10113572  | 0.943891 | 73.68%  | 25.96% |
| ITGA7   | 0.102129657 | 0.158528 | 23.70%  | 25.43% |
| SLC4A1  | 0.10323747  | 0.728947 | 25.33%  | 39.46% |
| CD164L2 | 0.103479618 | 0.460086 | 52.48%  | 41.58% |
| NPBWR2  | 0.103565566 | 0.826678 | 100.00% | 49.33% |
| CACNG2  | 0.106254766 | 0.675472 | 46.75%  | 49.31% |
| PCDHA5  | 0.108397926 | 0.755615 | 54.92%  | 39.21% |
| GFRAL   | 0.108527048 | 0.825913 | 30.89%  | 78.44% |
| UPK1B   | 0.109771779 | 0.654696 | 59.96%  | 54.73% |
| GPR50   | 0.111874922 | 0.776348 | 92.25%  | 49.71% |
| LTB4R2  | 0.112299423 | 0.288312 | 13.15%  | 13.91% |
| NPFFR1  | 0.113729383 | 0.477906 | 38.50%  | 63.16% |
| DCBLD2  | 0.117216578 | 0.109382 | 12.93%  | 12.70% |
| OR2J3   | 0.12356801  | 1        | 55.96%  | 84.85% |
| EDA2R   | 0.12356868  | 0.324638 | 25.09%  | 55.05% |
| TMEFF1  | 0.124681705 | 0.201329 | 14.34%  | 19.06% |
| GJB6    | 0.128510814 | 0.276044 | 74.48%  | 92.02% |
| OR11H4  | 0.131825914 | 0.863813 | 90.29%  | 33.63% |
| IZUMO1  | 0.133641173 | 0.488788 | 51.99%  | 26.81% |
| OR2AG2  | 0.133735541 | 0.1305   | 78.49%  | 47.61% |
| ABCG4   | 0.133955414 | 0.646916 | 70.65%  | 77.52% |
| ROR2    | 0.137353073 | 0.402098 | 18.79%  | 10.64% |
| OR6B2   | 0.137356036 | 1        | 48.72%  | 56.32% |
| VN1R2   | 0.138478415 | 0.62155  | 39.71%  | 61.18% |
| FAT3    | 0.138738047 | 0.161872 | 23.59%  | 41.22% |
| CDH18   | 0.140554535 | 0.952295 | 73.14%  | 29.71% |
| OR4D2   | 0.140910482 | 1        | 100.00% | 73.35% |
| SLC28A2 | 0.145661401 | 0.456536 | 12.63%  | 39.76% |
| OR8D4   | 0.146050474 | 1        | 100.00% | 51.01% |
| GPRC5C  | 0.147380471 | 0.282132 | 18.71%  | 10.76% |
| SLC13A1 | 0.150531099 | 0.518005 | 25.06%  | 50.51% |
| SLC10A1 | 0.150710233 | 0.512691 | 35.13%  | 46.42% |
| GALR2   | 0.152318302 | 0.843032 | 54.90%  | 26.47% |
| CNR1    | 0.156618006 | 0.253929 | 25.88%  | 52.12% |
| GPR52   | 0.15668353  | 0.672409 | 47.46%  | 63.58% |
| ROBO2   | 0.159006583 | 0.479126 | 31.60%  | 32.30% |
| LRIT2   | 0.160418783 | 0.892687 | 66.37%  | 54.89% |
| NEO1    | 0.165814007 | 0.14697  | 13.21%  | 21.67% |
| HTR1A   | 0.168898456 | 0.856383 | 85.34%  | 50.51% |

[0343]

|           |             |          |         |        |
|-----------|-------------|----------|---------|--------|
| GPR139    | 0.170003836 | 0.677189 | 84.95%  | 17.37% |
| NTM       | 0.174732405 | 0.326119 | 23.63%  | 15.06% |
| OR2AT4    | 0.181563681 | 1        | 100.00% | 43.87% |
| GPR83     | 0.183530926 | 0.427539 | 41.47%  | 35.86% |
| CRB2      | 0.185182959 | 0.841715 | 48.48%  | 55.31% |
| PROKR2    | 0.188278637 | 0.876786 | 73.61%  | 82.42% |
| OR5B2     | 0.18899064  | 0.305426 | 44.94%  | 87.64% |
| KCNK5     | 0.190722136 | 0.208355 | 15.28%  | 22.81% |
| GRAMD1B   | 0.196913999 | 0.250318 | 22.64%  | 21.29% |
| DCT       | 0.201840313 | 0.946325 | 85.82%  | 67.11% |
| ABCA4     | 0.206010528 | 0.390735 | 62.65%  | 74.46% |
| SLCO4C1   | 0.206429019 | 0.356972 | 26.87%  | 13.61% |
| TAS2R3    | 0.207462669 | 0.568402 | 49.74%  | 61.60% |
| IGSF11    | 0.214244988 | 0.477973 | 57.29%  | 34.47% |
| GRM6      | 0.215284295 | 0.28505  | 45.09%  | 49.85% |
| DPP6      | 0.216902254 | 0.572704 | 47.49%  | 50.87% |
| TMPRSS11B | 0.23063236  | 0.858116 | 80.12%  | 78.23% |
| OR1M1     | 0.231785999 | 0.243261 | 100.00% | 66.73% |
| SLC6A5    | 0.242516959 | 0.887958 | 18.10%  | 22.11% |
| CLDN19    | 0.243148596 | 0.322167 | 68.34%  | 95.83% |
| CA4       | 0.247950175 | 0.323519 | 24.17%  | 33.03% |
| OR6M1     | 0.253167148 | 0.795195 | 100.00% | 62.25% |
| MTNR1B    | 0.255241956 | 0.736212 | 37.84%  | 14.13% |
| AMIGO1    | 0.257127443 | 0.120298 | 17.73%  | 16.18% |
| OR13C5    | 0.258888071 | 0.44996  | 59.55%  | 82.45% |
| PCDHGA10  | 0.26478046  | 0.514533 | 36.66%  | 42.78% |
| LHFPL1    | 0.264893521 | 0.532403 | 56.72%  | 22.21% |
| MYADML2   | 0.266453215 | 0.582998 | 36.92%  | 17.98% |
| GRIN2B    | 0.26961851  | 0.549027 | 52.34%  | 90.29% |
| CDHR5     | 0.270982511 | 0.401615 | 51.90%  | 34.09% |
| MOG       | 0.27177264  | 0.574946 | 35.47%  | 72.82% |
| HAVCR1    | 0.272617302 | 0.775078 | 69.71%  | 88.80% |
| SLC13A2   | 0.273916786 | 0.159327 | 77.07%  | 82.46% |
| SLC36A2   | 0.277083546 | 0.85674  | 38.55%  | 58.38% |
| OR1N2     | 0.278195396 | 0.826438 | 72.20%  | 36.75% |
| CNTN4     | 0.282985902 | 0.359715 | 25.08%  | 11.80% |
| SLC13A4   | 0.286149647 | 0.684887 | 39.63%  | 35.48% |
| ABCG2     | 0.287618112 | 0.114709 | 18.94%  | 36.29% |
| PCDHGB3   | 0.295723689 | 0.224143 | 49.39%  | 31.22% |
| ERBB4     | 0.308853178 | 0.382778 | 63.88%  | 22.20% |
| SCN4A     | 0.316000285 | 0.821599 | 74.29%  | 69.84% |
| GNRHR     | 0.316907837 | 0.370845 | 45.29%  | 36.49% |
| OR13C9    | 0.320154404 | 1        | 100.00% | 51.92% |
| NTSR1     | 0.323538841 | 0.59583  | 71.88%  | 21.42% |

[0344]

|         |             |          |         |        |
|---------|-------------|----------|---------|--------|
| RHCG    | 0.3241437   | 0.589922 | 55.93%  | 59.63% |
| TRHDE   | 0.32461021  | 0.209551 | 38.53%  | 51.77% |
| MC2R    | 0.32824809  | 0.547605 | 28.09%  | 57.17% |
| TAS2R39 | 0.329819205 | 1        | 100.00% | 21.20% |
| GABBR1  | 0.332121366 | 0.156281 | 16.06%  | 18.13% |
| OR2B3   | 0.332675481 | 0.638935 | 100.00% | 68.26% |
| PCDHGA7 | 0.339674098 | 0.296684 | 50.30%  | 40.61% |
| OR4D5   | 0.341888191 | 1        | 100.00% | 47.13% |
| OR2D3   | 0.342106411 | 1        | 100.00% | 46.89% |
| ABCB5   | 0.342783624 | 0.471764 | 35.66%  | 50.00% |
| CLRN1   | 0.347252491 | 0.952459 | 60.52%  | 98.20% |
| OR10A2  | 0.347589078 | 0.771626 | 100.00% | 53.29% |
| PCDHGB2 | 0.361183917 | 0.477259 | 40.15%  | 18.37% |
| PCDHB12 | 0.364157737 | 0.281814 | 29.46%  | 13.75% |
| GRIA3   | 0.369555756 | 0.698176 | 18.87%  | 54.57% |
| MCHR1   | 0.370920252 | 0.382421 | 21.56%  | 30.68% |
| LRP4    | 0.378169328 | 0.325013 | 22.85%  | 11.48% |
| P2RX3   | 0.386829077 | 0.577645 | 53.99%  | 60.97% |
| TSPAN9  | 0.387084489 | 0.135846 | 10.34%  | 11.74% |
| KL      | 0.39392264  | 0.275568 | 29.86%  | 14.63% |
| SLC22A7 | 0.394749732 | 0.27349  | 51.46%  | 29.12% |
| UNC5B   | 0.399400787 | 0.158693 | 13.43%  | 12.45% |
| OR13D1  | 0.404831148 | 0.897819 | 41.36%  | 41.69% |
| GPR75   | 0.413547524 | 0.237937 | 20.28%  | 21.19% |
| SLCO1C1 | 0.416225466 | 0.133394 | 42.35%  | 59.99% |
| MUC22   | 0.440017184 | 0.601891 | 66.90%  | 55.21% |
| OR6V1   | 0.442695436 | 0.555368 | 81.88%  | 74.35% |
| MRGPRX4 | 0.44826783  | 0.484448 | 92.44%  | 57.78% |
| SLC4A4  | 0.448708428 | 0.409485 | 16.13%  | 18.64% |
| PCDHGA3 | 0.449935602 | 0.213279 | 40.07%  | 32.75% |
| OR1J1   | 0.455981474 | 0.324754 | 58.42%  | 23.70% |
| KCNG4   | 0.459670925 | 0.994065 | 98.79%  | 98.87% |
| OR13C2  | 0.464840185 | 0.222588 | 100.00% | 45.32% |
| CASR    | 0.466024726 | 0.962777 | 46.88%  | 10.97% |
| PCDHGA8 | 0.469031739 | 0.387423 | 35.03%  | 41.07% |
| VN1R1   | 0.472551441 | 0.117911 | 29.86%  | 12.99% |
| OPN1SW  | 0.473487393 | 0.45325  | 83.91%  | 64.80% |
| OR9A2   | 0.476528085 | 0.359129 | 100.00% | 62.99% |
| CSPG4   | 0.477082831 | 0.120924 | 16.17%  | 16.63% |
| DSG3    | 0.481302846 | 0.559901 | 57.02%  | 39.80% |
| GP6     | 0.483885944 | 0.472588 | 92.84%  | 26.29% |
| PCDHGB5 | 0.48553214  | 0.147241 | 52.04%  | 36.16% |
| OR1D5   | 0.486429736 | 1        | 100.00% | 11.18% |
| AQP8    | 0.498490745 | 0.202887 | 46.22%  | 19.49% |

[0345]

|           |             |          |         |        |
|-----------|-------------|----------|---------|--------|
| CLCA4     | 0.499403367 | 0.883559 | 99.99%  | 89.75% |
| OR1L6     | 0.501994688 | 0.60964  | 100.00% | 49.06% |
| SLC22A8   | 0.502894037 | 0.994337 | 98.97%  | 97.81% |
| GLRA1     | 0.50704449  | 0.976348 | 78.86%  | 88.16% |
| SUSD4     | 0.508846555 | 0.102802 | 28.87%  | 10.67% |
| TMPRSS11D | 0.509886637 | 0.742177 | 82.71%  | 88.26% |
| SLC39A12  | 0.517221977 | 0.892125 | 79.08%  | 85.94% |
| CLCA2     | 0.522402852 | 0.273613 | 77.24%  | 66.05% |
| MFAP3L    | 0.52417151  | 0.105193 | 40.02%  | 16.15% |
| IMPG2     | 0.532722645 | 0.719932 | 83.25%  | 81.73% |
| OR52I2    | 0.539612371 | 0.69605  | 100.00% | 32.57% |
| LRIT1     | 0.541321911 | 0.929516 | 97.24%  | 97.89% |
| KCNV2     | 0.544091315 | 0.566779 | 55.27%  | 64.67% |
| OR1N1     | 0.547414613 | 0.798429 | 96.53%  | 88.63% |
| CLDN22    | 0.551313616 | 0.662127 | 98.20%  | 81.23% |
| SLC22A9   | 0.56629364  | 0.350639 | 71.92%  | 41.29% |
| OR14C36   | 0.570417938 | 0.356931 | 100.00% | 61.64% |
| MRGPRX3   | 0.573764198 | 0.284008 | 15.99%  | 27.21% |
| HCAR1     | 0.5826713   | 0.19976  | 25.11%  | 26.17% |
| EPHA6     | 0.595670482 | 0.554812 | 80.43%  | 26.33% |
| OR2Z1     | 0.612170105 | 1        | 29.55%  | 39.09% |
| LCT       | 0.61778556  | 0.373601 | 44.96%  | 14.48% |
| PCDHA6    | 0.618019459 | 0.175603 | 60.70%  | 17.24% |
| PCDHGA4   | 0.618662906 | 0.12113  | 32.29%  | 13.15% |
| OR52W1    | 0.619688955 | 0.528846 | 49.71%  | 17.53% |
| OR13H1    | 0.628874747 | 0.346694 | 100.00% | 22.41% |
| NMUR1     | 0.63483045  | 0.216403 | 33.89%  | 12.71% |
| OR52I1    | 0.657234086 | 0.642073 | 37.79%  | 15.85% |
| TARM1     | 0.685020329 | 0.784951 | 12.28%  | 46.26% |
| TM4SF5    | 0.694652044 | 0.340664 | 53.14%  | 14.05% |
| GPR149    | 0.69635078  | 0.749785 | 10.71%  | 26.22% |
| GFRA4     | 0.703845483 | 0.778663 | 62.37%  | 17.40% |
| OR1B1     | 0.708505177 | 0.378375 | 34.98%  | 55.46% |
| CHRNA9    | 0.710960838 | 0.846842 | 76.70%  | 81.34% |
| OR2F1     | 0.713967693 | 0.686266 | 69.59%  | 17.75% |
| LY6G6C    | 0.714657465 | 0.185904 | 16.76%  | 28.41% |
| OR1L4     | 0.721171266 | 0.803927 | 31.58%  | 15.86% |
| MMEL1     | 0.724478565 | 0.320165 | 40.57%  | 19.03% |
| SSTR1     | 0.732605159 | 0.253167 | 22.25%  | 11.70% |
| RPRML     | 0.738811204 | 0.197745 | 27.90%  | 16.19% |
| OR4D10    | 0.760540662 | 0.807299 | 38.40%  | 20.73% |
| OR2T4     | 0.762070001 | 0.429879 | 100.00% | 33.52% |
| CHRNA9    | 0.765428876 | 0.323677 | 25.70%  | 23.22% |
| SLC36A3   | 0.770560357 | 0.387518 | 37.75%  | 41.67% |

[0346]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| SLC16A7  | 0.774871818 | 0.643722 | 32.04% | 34.81% |
| GPR62    | 0.817990691 | 0.231936 | 26.97% | 15.37% |
| OR4F21   | 0.823925642 | 0.458609 | 76.75% | 19.24% |
| PCDHA10  | 0.825875628 | 0.185558 | 34.94% | 40.43% |
| ZPLD1    | 0.852730583 | 0.606046 | 72.78% | 37.88% |
| OR10A4   | 0.866305563 | 0.332936 | 13.24% | 49.47% |
| OR4D1    | 0.896989595 | 0.646802 | 55.15% | 30.11% |
| OR12D2   | 0.901044732 | 0.287823 | 39.59% | 57.47% |
| ABCB11   | 0.918969979 | 0.450684 | 19.43% | 13.04% |
| RAET1E   | 0.921247241 | 0.10264  | 26.48% | 14.95% |
| OR51I2   | 0.964945223 | 0.433546 | 37.37% | 22.50% |
| TMEM145  | 9.22598E-14 | 0.655183 | 34.42% | 8.48%  |
| TMEM63C  | 7.09855E-12 | 0.777888 | 41.17% | 5.64%  |
| APLP1    | 2.25526E-10 | 0.625369 | 26.50% | 1.87%  |
| NCAM1    | 8.41352E-07 | 0.356423 | 35.62% | 2.38%  |
| FAM171A2 | 1.78318E-06 | 0.382009 | 16.84% | 2.68%  |
| LPHN1    | 2.84774E-06 | 0.404436 | 29.66% | 3.91%  |
| CASD1    | 3.37792E-06 | 0.296332 | 19.59% | 3.45%  |
| NRCAM    | 1.33462E-05 | 0.40223  | 30.45% | 7.53%  |
| FAM174B  | 7.15263E-05 | 0.210908 | 19.06% | 1.62%  |
| TRIL     | 0.000107965 | 0.013682 | 16.90% | 50.29% |
| DLK1     | 0.000174424 | 0.704542 | 20.38% | 6.06%  |
| KIAA0319 | 0.000239135 | 0.739105 | 33.78% | 4.33%  |
| CATSPERG | 0.000885557 | 0.684191 | 49.75% | 4.40%  |
| GPR3     | 0.000960266 | 0.522747 | 24.50% | 8.95%  |
| DLK2     | 0.000978658 | 0.628065 | 28.52% | 0.45%  |
| KITLG    | 0.001094693 | 0.383245 | 21.14% | 7.43%  |
| RGMB     | 0.001584362 | 0.297021 | 12.49% | 2.24%  |
| SLC17A7  | 0.00189443  | 0.828683 | 6.62%  | 60.50% |
| CDH2     | 0.001994447 | 0.284006 | 10.71% | 5.15%  |
| KIRREL3  | 0.002490788 | 0.66314  | 25.72% | 9.07%  |
| BACE1    | 0.002659259 | 0.250099 | 17.96% | 4.95%  |
| KCNJ4    | 0.003522998 | 0.500352 | 0.61%  | 80.98% |
| GPR158   | 0.003849924 | 0.518036 | 48.45% | 2.89%  |
| LTB4R    | 0.003965967 | 0.350999 | 15.28% | 8.30%  |
| HRH3     | 0.004660425 | 0.711668 | 29.43% | 2.01%  |
| VSIG10   | 0.004738031 | 0.123191 | 17.79% | 9.45%  |
| ACVR2A   | 0.004792428 | 0.241655 | 13.98% | 9.04%  |
| ELFN1    | 0.005088737 | 0.346393 | 3.99%  | 49.61% |
| EPHA8    | 0.006531534 | 0.738639 | 63.04% | 6.78%  |
| PIEZO2   | 0.007216505 | 0.405748 | 8.04%  | 43.58% |
| GDPD5    | 0.00854805  | 0.042827 | 10.86% | 25.91% |
| TSPAN18  | 0.008579339 | 0.045618 | 13.06% | 37.82% |
| PANX2    | 0.009130224 | 0.502185 | 25.99% | 6.56%  |

[0347]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| PTPRD    | 0.01030759  | 0.606429 | 50.63% | 0.74%  |
| SCN5A    | 0.011288902 | 0.013622 | 58.46% | 46.05% |
| CLSTN1   | 0.01129717  | 0.160739 | 7.07%  | 8.18%  |
| SLC12A6  | 0.01499558  | 0.182437 | 9.47%  | 23.37% |
| ADAM23   | 0.015480096 | 0.495738 | 10.39% | 6.53%  |
| DSCAM    | 0.017423827 | 0.646519 | 40.36% | 3.58%  |
| PLXNB1   | 0.017711547 | 0.094547 | 20.23% | 5.73%  |
| ANKH     | 0.0200025   | 0.208604 | 12.92% | 2.19%  |
| LRRN1    | 0.02076384  | 0.219567 | 9.45%  | 37.36% |
| MEGF8    | 0.02101423  | 0.19617  | 17.84% | 9.03%  |
| SLC38A1  | 0.022598169 | 0.090327 | 16.01% | 1.49%  |
| MAMDC4   | 0.027720219 | 0.356046 | 18.26% | 3.76%  |
| PSEN1    | 0.031499183 | 0.106095 | 4.01%  | 0.61%  |
| TSPAN11  | 0.037174733 | 0.405398 | 29.57% | 3.30%  |
| SLC5A3   | 0.038078188 | 0.115521 | 16.48% | 4.36%  |
| ABCA5    | 0.04035996  | 0.313357 | 7.93%  | 1.59%  |
| FZD1     | 0.041069243 | 0.19179  | 5.44%  | 2.70%  |
| KIAA0247 | 0.046560714 | 0.146324 | 8.73%  | 6.21%  |

[0348]

[0349]

표 5 - 세포주 데이터셋으로부터 SCLC-N 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질    | ANOVA p 값   | N vs P   | N vs I | N vs A |
|-----------|-------------|----------|--------|--------|
| CMKLR1    | 2.10309E-10 | 0.994633 | 33.60% | 89.35% |
| LRFN1     | 3.89482E-10 | 0.295799 | 39.58% | 81.19% |
| SLC38A5   | 1.78419E-09 | 0.657236 | 63.58% | 73.57% |
| ADAM11    | 1.37199E-08 | 0.290907 | 23.10% | 69.87% |
| SYP       | 2.98276E-08 | 0.467823 | 30.20% | 12.74% |
| SGCD      | 9.04582E-08 | 0.742385 | 72.77% | 43.41% |
| SSTR2     | 1.4378E-07  | 0.350274 | 53.14% | 23.09% |
| SLC6A11   | 2.82888E-07 | 0.573283 | 42.82% | 81.88% |
| ADCYAP1R1 | 8.02109E-07 | 0.444487 | 43.26% | 66.45% |
| GSG1L     | 1.32378E-06 | 0.994036 | 45.92% | 87.83% |
| SLC8A2    | 1.36584E-06 | 0.890928 | 33.16% | 32.79% |
| ITGA4     | 1.48775E-06 | 0.454622 | 33.54% | 45.75% |
| ATP1A3    | 1.6528E-06  | 0.445611 | 36.38% | 27.31% |
| ASIC1     | 1.69302E-06 | 0.187793 | 11.43% | 38.78% |
| CA12      | 2.09371E-06 | 0.778806 | 33.32% | 71.92% |
| SLC17A7   | 2.5024E-06  | 0.498776 | 32.85% | 56.07% |
| TYRO3     | 2.63407E-06 | 0.204461 | 11.24% | 38.18% |
| LPAR3     | 4.24829E-06 | 0.361683 | 33.54% | 73.21% |
| IGDCC3    | 5.00197E-06 | 0.307074 | 44.73% | 55.91% |
| RTN4R     | 5.29657E-06 | 0.305786 | 57.86% | 70.96% |
| CHRNA1    | 5.88627E-06 | 0.689204 | 73.15% | 46.57% |
| ALPL      | 6.92758E-06 | 0.615717 | 24.45% | 59.55% |

[0350]

|         |             |          |         |        |
|---------|-------------|----------|---------|--------|
| SLC1A7  | 8.03356E-06 | 0.69823  | 45.19%  | 81.69% |
| TSPAN18 | 9.24494E-06 | 0.686971 | 36.83%  | 44.37% |
| SCN1B   | 1.08198E-05 | 0.820102 | 52.22%  | 61.39% |
| SLC6A1  | 2.74093E-05 | 0.78869  | 26.98%  | 69.88% |
| NRP2    | 2.76937E-05 | 0.237101 | 32.55%  | 35.10% |
| NTRK1   | 3.84528E-05 | 0.684687 | 75.66%  | 72.50% |
| TTYH2   | 4.06324E-05 | 0.592126 | 26.28%  | 32.44% |
| RTN4RL1 | 6.22085E-05 | 0.729972 | 10.86%  | 57.97% |
| SLC24A2 | 6.4919E-05  | 0.875798 | 71.72%  | 34.95% |
| SLC7A14 | 7.20474E-05 | 0.443543 | 61.36%  | 12.11% |
| SLC18A3 | 7.63537E-05 | 0.147922 | 13.09%  | 74.04% |
| DRD2    | 0.000112404 | 0.396977 | 59.58%  | 19.18% |
| SHISA6  | 0.000134903 | 0.642699 | 31.33%  | 93.18% |
| ADCY7   | 0.000180527 | 0.232925 | 12.65%  | 21.78% |
| GRID2   | 0.000196834 | 0.538033 | 46.30%  | 46.92% |
| CNTN2   | 0.000209409 | 0.66165  | 37.26%  | 35.85% |
| KIRREL2 | 0.000295177 | 0.71616  | 43.48%  | 54.88% |
| ATP2B2  | 0.00029904  | 0.329493 | 35.48%  | 37.03% |
| GPR162  | 0.000423418 | 0.524142 | 13.19%  | 22.53% |
| IGSF11  | 0.000487053 | 0.301721 | 43.64%  | 33.49% |
| L1CAM   | 0.000727162 | 0.510092 | 41.21%  | 24.64% |
| LAYN    | 0.000741021 | 0.459238 | 35.88%  | 42.64% |
| KREMEN1 | 0.000814766 | 0.121875 | 24.25%  | 16.72% |
| THSD7B  | 0.000838425 | 0.384433 | 46.74%  | 38.96% |
| ROBO3   | 0.000870343 | 0.367212 | 10.48%  | 64.52% |
| GPR26   | 0.00088841  | 0.880061 | 100.00% | 70.29% |
| GSG1    | 0.000900923 | 0.361862 | 15.67%  | 28.75% |
| GRIN2A  | 0.00090401  | 0.75203  | 53.87%  | 58.17% |
| EDA     | 0.000940211 | 0.390899 | 45.06%  | 50.17% |
| NGFR    | 0.000960785 | 0.803926 | 50.04%  | 78.38% |
| UNC5A   | 0.001036332 | 0.487779 | 45.32%  | 13.45% |
| GRIN2D  | 0.001044269 | 0.704023 | 56.99%  | 44.67% |
| LPPR5   | 0.001085015 | 0.354221 | 44.70%  | 50.23% |
| ATP1B2  | 0.00108724  | 0.344437 | 29.53%  | 49.63% |
| TMEM145 | 0.0011529   | 0.57685  | 15.99%  | 13.34% |
| GPR112  | 0.001296029 | 0.61633  | 43.01%  | 47.90% |
| IL2RG   | 0.001403184 | 0.99565  | 60.99%  | 55.93% |
| DPP4    | 0.001485449 | 0.505435 | 16.67%  | 38.05% |
| GABRB1  | 0.001515832 | 0.382421 | 71.83%  | 60.89% |
| LINGO1  | 0.001671438 | 0.175328 | 15.44%  | 34.85% |
| NTNG2   | 0.001704225 | 0.762589 | 53.84%  | 50.70% |
| SPNS2   | 0.001736529 | 0.255798 | 12.09%  | 29.05% |
| CA4     | 0.001737829 | 0.996609 | 46.64%  | 59.45% |
| DCC     | 0.001763163 | 0.611819 | 43.98%  | 29.89% |

[0351]

|         |             |          |         |        |
|---------|-------------|----------|---------|--------|
| TRHDE   | 0.001799068 | 0.383545 | 52.28%  | 34.28% |
| CELSR2  | 0.002040013 | 0.121845 | 16.11%  | 14.90% |
| TSPAN7  | 0.002083182 | 0.238869 | 49.83%  | 24.13% |
| MC4R    | 0.00208658  | 0.870939 | 55.25%  | 37.07% |
| SEMA6B  | 0.002106013 | 0.757251 | 14.52%  | 34.40% |
| GABBR2  | 0.002129002 | 0.532527 | 41.64%  | 31.47% |
| P2RX1   | 0.00237415  | 0.993415 | 85.54%  | 67.36% |
| PTPRU   | 0.002397912 | 0.466814 | 28.44%  | 24.41% |
| LRTM2   | 0.002527202 | 0.717192 | 66.22%  | 59.82% |
| GABRA1  | 0.002636514 | 0.474428 | 69.15%  | 56.25% |
| NRXN2   | 0.002983103 | 0.376875 | 41.40%  | 42.94% |
| RPRML   | 0.003139945 | 0.306696 | 89.14%  | 53.12% |
| SLC22A8 | 0.003165052 | 0.770627 | 37.60%  | 78.30% |
| OR2H2   | 0.003310359 | 0.179019 | 26.05%  | 71.59% |
| SLC13A2 | 0.003800078 | 0.992882 | 59.02%  | 70.66% |
| SLC4A1  | 0.004556806 | 0.993162 | 15.74%  | 67.70% |
| CADM3   | 0.004840547 | 0.213281 | 66.08%  | 54.39% |
| CDHR1   | 0.00484115  | 0.459116 | 54.28%  | 19.66% |
| KCNJ3   | 0.004842937 | 0.447606 | 42.17%  | 42.06% |
| GABRA5  | 0.005154631 | 0.691099 | 49.46%  | 45.06% |
| KCNA3   | 0.0051888   | 0.378066 | 69.22%  | 24.06% |
| ABCC9   | 0.005193669 | 0.235473 | 12.88%  | 23.40% |
| SLC5A10 | 0.005218323 | 0.764052 | 48.17%  | 47.21% |
| CDH23   | 0.005255963 | 0.179502 | 18.66%  | 32.68% |
| GRM4    | 0.005587357 | 0.359874 | 45.93%  | 35.12% |
| DCT     | 0.006553942 | 0.643339 | 40.79%  | 29.24% |
| CHRND   | 0.006605221 | 0.617916 | 40.04%  | 65.48% |
| CDH7    | 0.006638763 | 0.618596 | 49.10%  | 25.69% |
| SUSD4   | 0.007377705 | 0.179487 | 40.25%  | 20.74% |
| SLC2A5  | 0.008238736 | 0.746701 | 22.84%  | 64.33% |
| SCN3B   | 0.008502617 | 0.243491 | 49.90%  | 19.07% |
| RTN4RL2 | 0.008820049 | 0.143139 | 34.66%  | 26.27% |
| HCAR3   | 0.008901462 | 0.68062  | 100.00% | 60.12% |
| GRIN1   | 0.009078367 | 0.438567 | 75.12%  | 38.31% |
| NKAIN1  | 0.009642192 | 0.238997 | 28.49%  | 39.00% |
| SLC6A15 | 0.011264412 | 0.311918 | 21.00%  | 30.96% |
| CNTFR   | 0.011542929 | 0.51033  | 17.29%  | 38.92% |
| MDGA1   | 0.011585819 | 0.555585 | 14.59%  | 27.33% |
| EFNB1   | 0.011717381 | 0.237674 | 18.21%  | 31.38% |
| PCDH9   | 0.011810994 | 0.399979 | 24.32%  | 21.27% |
| ADORA3  | 0.012479083 | 0.23585  | 45.66%  | 75.94% |
| JAM2    | 0.014074375 | 0.182362 | 17.16%  | 25.17% |
| PTCHD2  | 0.016059586 | 0.578433 | 31.55%  | 17.98% |
| PTGFR   | 0.017080087 | 0.418004 | 27.46%  | 60.53% |

[0352]

|         |             |          |         |        |
|---------|-------------|----------|---------|--------|
| HRH2    | 0.018605611 | 0.994053 | 19.38%  | 55.05% |
| APCDD1  | 0.018901357 | 0.486097 | 36.09%  | 42.53% |
| SUSD2   | 0.019612785 | 0.519213 | 34.52%  | 49.03% |
| CDH5    | 0.019710644 | 0.995518 | 68.16%  | 50.61% |
| SLCO4A1 | 0.02063237  | 0.258444 | 37.55%  | 39.35% |
| CHRNA4  | 0.022963416 | 0.253687 | 21.69%  | 48.54% |
| ADAM23  | 0.023793566 | 0.201117 | 25.79%  | 12.26% |
| GLP1R   | 0.023976932 | 0.384716 | 70.15%  | 47.25% |
| MEGF10  | 0.024891723 | 0.55549  | 16.40%  | 43.50% |
| GJD2    | 0.025351565 | 0.7403   | 85.67%  | 59.13% |
| NFAM1   | 0.025487119 | 0.994087 | 58.15%  | 41.45% |
| SLC46A2 | 0.025594673 | 0.323981 | 87.03%  | 27.75% |
| SLAMF1  | 0.027767997 | 0.992634 | 62.66%  | 74.52% |
| CHODL   | 0.029090402 | 0.297406 | 60.12%  | 21.76% |
| CACNA1C | 0.030212047 | 0.203719 | 39.22%  | 14.86% |
| FNDC5   | 0.030917088 | 0.261243 | 27.07%  | 16.69% |
| SEMA5B  | 0.031412403 | 0.292277 | 23.64%  | 34.84% |
| TMEFF1  | 0.033544969 | 0.373938 | 86.67%  | 15.93% |
| ROR1    | 0.035371532 | 0.243011 | 22.08%  | 23.12% |
| NPHS1   | 0.036023319 | 0.995355 | 35.92%  | 27.66% |
| PRIMA1  | 0.036222923 | 0.326878 | 49.72%  | 33.84% |
| NPBWR2  | 0.037312881 | 0.172744 | 36.82%  | 47.18% |
| OR4F4   | 0.037514132 | 0.710837 | 44.21%  | 63.19% |
| ANTXR1  | 0.038021714 | 0.684813 | 19.46%  | 66.63% |
| THSD1   | 0.038144284 | 0.105326 | 26.56%  | 23.01% |
| GRM2    | 0.038277571 | 0.18788  | 49.84%  | 11.24% |
| ISLR2   | 0.039237948 | 0.790982 | 62.45%  | 10.29% |
| NTRK3   | 0.03961383  | 0.157584 | 38.91%  | 50.97% |
| SLITRK2 | 0.040807522 | 0.996703 | 58.42%  | 56.27% |
| ATP2B3  | 0.040933239 | 0.259398 | 37.97%  | 23.95% |
| SLC6A18 | 0.041500349 | 0.990155 | 100.00% | 59.64% |
| CDH24   | 0.043112033 | 0.135478 | 15.85%  | 16.32% |
| KCNJ4   | 0.043328163 | 0.488501 | 71.06%  | 69.25% |
| HEPACAM | 0.043981912 | 0.529568 | 31.42%  | 70.48% |
| OPRK1   | 0.044515264 | 0.482909 | 70.71%  | 32.76% |
| ADAM7   | 0.045375168 | 0.640254 | 38.89%  | 48.37% |
| P2RX3   | 0.046827172 | 0.710298 | 75.59%  | 58.24% |
| NTSR1   | 0.047718717 | 0.701568 | 39.60%  | 57.02% |
| EPHA8   | 0.04818322  | 0.425589 | 45.88%  | 35.55% |
| GPR128  | 0.050343275 | 0.857379 | 30.70%  | 57.17% |
| HTR3A   | 0.050668866 | 0.994507 | 77.79%  | 11.76% |
| GPR132  | 0.053112532 | 0.527031 | 100.00% | 63.50% |
| SCN10A  | 0.053666478 | 0.745732 | 28.40%  | 59.70% |
| KREMEN2 | 0.053743604 | 0.423298 | 57.48%  | 56.54% |

[0353]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| SLC17A6  | 0.054454318 | 0.500605 | 33.02%  | 38.37% |
| SLC22A17 | 0.05610198  | 0.343078 | 28.69%  | 34.59% |
| CLEC17A  | 0.060527134 | 0.261234 | 46.72%  | 62.53% |
| FOLR1    | 0.060997887 | 0.744579 | 100.00% | 39.12% |
| TMEM225  | 0.061326362 | 0.416335 | 84.90%  | 64.68% |
| TMEM158  | 0.061563453 | 0.185954 | 15.25%  | 25.74% |
| SLC6A3   | 0.063368804 | 0.761258 | 56.75%  | 13.58% |
| CD163L1  | 0.063766131 | 0.190876 | 36.57%  | 43.36% |
| P2RY2    | 0.064606611 | 0.358441 | 42.33%  | 56.35% |
| OR10G6   | 0.066681201 | 0.337719 | 42.08%  | 74.02% |
| HRH4     | 0.066896804 | 0.211265 | 26.40%  | 26.54% |
| ESAM     | 0.067925809 | 0.116218 | 50.16%  | 36.09% |
| CD34     | 0.069053757 | 0.708813 | 17.97%  | 34.88% |
| GABRB2   | 0.071058093 | 0.287005 | 46.49%  | 27.13% |
| EQTN     | 0.071170782 | 0.366985 | 61.97%  | 39.63% |
| CCR4     | 0.072963763 | 0.681381 | 44.61%  | 61.98% |
| FCGR3B   | 0.075475097 | 0.398595 | 21.13%  | 63.24% |
| TMEM132E | 0.078663019 | 0.890608 | 44.60%  | 42.21% |
| CACNA1G  | 0.079889527 | 0.656978 | 13.94%  | 25.13% |
| SLC5A5   | 0.080196733 | 0.990552 | 54.33%  | 59.06% |
| KCNJ12   | 0.082526325 | 0.601294 | 12.77%  | 48.72% |
| MIP      | 0.084603583 | 0.989031 | 100.00% | 29.44% |
| HTR7     | 0.085060074 | 0.597565 | 52.08%  | 40.32% |
| GPR4     | 0.086853398 | 0.493402 | 25.78%  | 45.76% |
| GFRA1    | 0.091389977 | 0.31121  | 30.99%  | 45.59% |
| CHRNA4   | 0.092519633 | 0.463322 | 26.48%  | 55.71% |
| ITGA9    | 0.098490005 | 0.358721 | 26.47%  | 11.87% |
| GPR179   | 0.098980368 | 0.303806 | 25.92%  | 24.65% |
| CD19     | 0.099054329 | 0.780064 | 64.49%  | 46.73% |
| OR1F1    | 0.100497141 | 0.645749 | 33.17%  | 42.09% |
| OR4D5    | 0.100897942 | 0.301125 | 77.60%  | 69.39% |
| ADRA1B   | 0.102760655 | 0.987997 | 13.63%  | 69.32% |
| TSHR     | 0.103255459 | 0.223669 | 21.66%  | 23.71% |
| P2RX2    | 0.106303874 | 0.200903 | 79.16%  | 55.06% |
| CD3G     | 0.108333756 | 0.691807 | 100.00% | 48.15% |
| CATSPERD | 0.11451802  | 0.416627 | 30.67%  | 14.70% |
| LILRB3   | 0.118444169 | 0.99204  | 20.15%  | 31.06% |
| GPR62    | 0.119117633 | 0.171653 | 30.99%  | 38.51% |
| RAET1L   | 0.122171319 | 0.988156 | 100.00% | 60.74% |
| SCN5A    | 0.125197844 | 0.12765  | 26.02%  | 27.05% |
| NALCN    | 0.126324161 | 0.288302 | 50.00%  | 17.14% |
| CACNG5   | 0.126702297 | 0.801518 | 23.59%  | 43.55% |
| TACR2    | 0.12872173  | 0.991203 | 79.94%  | 50.99% |
| P2RX6    | 0.132137039 | 0.42925  | 58.55%  | 41.37% |

[0354]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| DISP2    | 0.136632357 | 0.368852 | 12.80%  | 17.22% |
| ASIC4    | 0.137388371 | 0.603354 | 56.16%  | 31.18% |
| CDH18    | 0.137540096 | 0.540003 | 20.13%  | 32.63% |
| CD80     | 0.139564702 | 0.225716 | 31.93%  | 10.98% |
| KIR2DL3  | 0.140628153 | 0.990679 | 49.43%  | 62.79% |
| IL10RA   | 0.142512933 | 0.143167 | 59.22%  | 19.44% |
| GABRA4   | 0.142536482 | 0.188001 | 47.22%  | 53.33% |
| SV2C     | 0.144743159 | 0.636311 | 57.08%  | 41.65% |
| GPR182   | 0.150943639 | 0.138552 | 55.49%  | 41.75% |
| SLAMF6   | 0.154931463 | 0.99269  | 13.54%  | 52.07% |
| ITGB2    | 0.156420219 | 0.988004 | 46.31%  | 55.62% |
| MUC12    | 0.166002909 | 0.186138 | 16.87%  | 24.63% |
| MSLNL    | 0.167171263 | 0.197801 | 100.00% | 16.18% |
| CDH11    | 0.168646986 | 0.417411 | 27.47%  | 38.02% |
| PLXNA4   | 0.169702081 | 0.460245 | 20.46%  | 23.40% |
| IZUMO3   | 0.170663536 | 0.993242 | 35.87%  | 44.19% |
| CLDN11   | 0.175655291 | 0.433906 | 32.20%  | 13.43% |
| IL2RB    | 0.175689643 | 0.721105 | 42.21%  | 58.92% |
| RXFP2    | 0.178376998 | 0.217354 | 50.79%  | 45.03% |
| GRIA2    | 0.184534204 | 0.380533 | 16.88%  | 13.10% |
| ITGAM    | 0.186462375 | 0.992467 | 32.71%  | 34.46% |
| GABRA3   | 0.198028647 | 0.151829 | 34.41%  | 13.18% |
| TMEM106A | 0.199951886 | 0.115534 | 16.91%  | 18.10% |
| UNC5D    | 0.202116639 | 0.648594 | 16.02%  | 27.90% |
| GPBAR1   | 0.202194834 | 0.989678 | 30.39%  | 35.56% |
| OPN1LW   | 0.203298156 | 0.634641 | 74.45%  | 59.93% |
| KCNV2    | 0.204382861 | 0.44157  | 21.37%  | 30.13% |
| SLC29A4  | 0.204428529 | 0.195657 | 12.10%  | 19.28% |
| CD28     | 0.207056522 | 0.99023  | 40.77%  | 42.46% |
| LAMP5    | 0.212140025 | 0.629302 | 16.73%  | 26.94% |
| CDH22    | 0.213523399 | 0.316892 | 42.90%  | 29.01% |
| CD244    | 0.214199101 | 0.670223 | 43.02%  | 62.53% |
| NRN1     | 0.21922131  | 0.413486 | 31.63%  | 35.04% |
| SLC1A2   | 0.224572726 | 0.141188 | 23.08%  | 21.40% |
| OR6T1    | 0.22917947  | 0.693875 | 100.00% | 51.35% |
| ABCA8    | 0.230173119 | 0.448978 | 23.60%  | 22.18% |
| LRP3     | 0.232840961 | 0.635271 | 79.69%  | 37.56% |
| GABRA6   | 0.237650836 | 0.448059 | 100.00% | 47.31% |
| SLC5A11  | 0.258308171 | 0.489338 | 22.42%  | 25.77% |
| CACNA1I  | 0.259023484 | 0.423733 | 31.86%  | 39.64% |
| HTR3D    | 0.272879718 | 0.629849 | 41.34%  | 50.01% |
| GRIK5    | 0.276461966 | 0.132461 | 32.16%  | 21.24% |
| OR8D4    | 0.28003768  | 0.984577 | 100.00% | 61.68% |
| KCNK5    | 0.28098548  | 0.120781 | 46.90%  | 32.86% |

[0355]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| CEACAM20 | 0.284553421 | 0.146899 | 100.00% | 13.70% |
| PRLHR    | 0.29414723  | 0.509059 | 77.77%  | 55.19% |
| CACNG3   | 0.295588554 | 0.99419  | 73.19%  | 48.63% |
| EFNB3    | 0.315241589 | 0.165782 | 24.15%  | 14.50% |
| GGT3P    | 0.317782258 | 0.480757 | 51.23%  | 42.03% |
| IL9R     | 0.322374188 | 0.988545 | 48.86%  | 18.96% |
| SLC13A1  | 0.324645648 | 0.177374 | 56.62%  | 31.51% |
| IL21R    | 0.326899933 | 0.989428 | 29.42%  | 41.65% |
| IL12RB1  | 0.329517537 | 0.315774 | 39.97%  | 41.71% |
| FNDC4    | 0.330023313 | 0.326219 | 16.44%  | 50.37% |
| CD84     | 0.342037245 | 0.988013 | 15.16%  | 54.32% |
| FCGR2B   | 0.344726618 | 0.629271 | 33.76%  | 45.64% |
| UNC5B    | 0.3500249   | 0.283174 | 15.67%  | 13.14% |
| LHFPL4   | 0.359516303 | 0.581902 | 33.68%  | 27.93% |
| SLITRK1  | 0.360713323 | 0.459576 | 32.17%  | 15.41% |
| FAM171A2 | 0.364242476 | 0.707878 | 26.71%  | 13.84% |
| LRRC52   | 0.368908866 | 0.986423 | 64.18%  | 52.75% |
| SORCS2   | 0.381578535 | 0.266461 | 29.39%  | 11.33% |
| ATP1B4   | 0.406298514 | 0.987941 | 40.69%  | 23.38% |
| PLD5     | 0.427057522 | 0.357964 | 23.81%  | 12.14% |
| CD22     | 0.4272725   | 0.421516 | 28.85%  | 53.43% |
| LRFN2    | 0.428594101 | 0.44242  | 44.27%  | 23.40% |
| ENG      | 0.428716467 | 0.251264 | 49.68%  | 14.77% |
| BEST2    | 0.431081339 | 0.986523 | 56.01%  | 22.91% |
| CEACAM3  | 0.433555458 | 0.633021 | 73.49%  | 32.48% |
| SCARA5   | 0.434417137 | 0.250507 | 22.98%  | 49.38% |
| GPR84    | 0.456789252 | 0.621749 | 32.17%  | 11.01% |
| CACNG2   | 0.464836781 | 0.420652 | 38.08%  | 25.22% |
| CNTN1    | 0.465118408 | 0.19038  | 28.56%  | 15.45% |
| TMPRSS6  | 0.47137444  | 0.268083 | 39.11%  | 17.21% |
| LAG3     | 0.472254409 | 0.209448 | 22.43%  | 15.32% |
| SLC39A12 | 0.472461668 | 0.536181 | 32.26%  | 46.72% |
| SLCO2B1  | 0.482772795 | 0.593375 | 78.08%  | 31.80% |
| NKAIN3   | 0.488481981 | 0.388975 | 42.99%  | 39.64% |
| EDA2R    | 0.491285835 | 0.60597  | 17.88%  | 39.87% |
| CHRNA3   | 0.494834883 | 0.993082 | 30.98%  | 20.01% |
| LILRA2   | 0.497229088 | 0.979169 | 54.25%  | 56.50% |
| MC5R     | 0.502098427 | 0.990584 | 24.45%  | 35.99% |
| CD177    | 0.524615525 | 0.524602 | 100.00% | 57.50% |
| PRPH2    | 0.530742822 | 0.601163 | 16.14%  | 37.43% |
| GHRHR    | 0.532953844 | 0.666291 | 22.38%  | 37.02% |
| GRID1    | 0.540289247 | 0.416137 | 20.36%  | 12.40% |
| TIE1     | 0.546505104 | 0.636402 | 13.85%  | 24.83% |
| RGR      | 0.55619227  | 0.705131 | 23.42%  | 51.08% |

[0356]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| OR5AK3P  | 0.568639971 | 0.984924 | 100.00% | 30.48% |
| PIGR     | 0.594033022 | 0.989134 | 44.92%  | 19.66% |
| CNTN3    | 0.597952987 | 0.291838 | 26.77%  | 17.96% |
| OR9K2    | 0.599544888 | 0.989015 | 50.83%  | 24.90% |
| FLRT2    | 0.6014282   | 0.116162 | 13.27%  | 11.54% |
| CD33     | 0.604088847 | 0.990909 | 53.91%  | 43.89% |
| GPR12    | 0.604440163 | 0.288298 | 42.12%  | 32.24% |
| OTOP2    | 0.630371681 | 0.43103  | 28.75%  | 41.61% |
| CSF3R    | 0.63851776  | 0.225314 | 31.46%  | 36.91% |
| DRD4     | 0.64210982  | 0.17982  | 36.22%  | 35.40% |
| SLC32A1  | 0.668412006 | 0.989054 | 33.30%  | 18.78% |
| EMR1     | 0.688837005 | 0.609496 | 16.90%  | 36.00% |
| OR51B6   | 0.690240883 | 0.285373 | 72.24%  | 15.43% |
| SLC11A1  | 0.692583273 | 0.539562 | 32.32%  | 44.84% |
| VNN3     | 0.693805196 | 0.980375 | 55.26%  | 18.10% |
| OR5H1    | 0.697717759 | 0.975923 | 21.42%  | 50.26% |
| SLAMF7   | 0.714983665 | 0.982987 | 44.47%  | 25.40% |
| NCAM2    | 0.720550155 | 0.143248 | 28.13%  | 13.53% |
| OPN5     | 0.733138726 | 0.476409 | 43.29%  | 11.61% |
| SHISA7   | 0.735659952 | 0.359804 | 27.03%  | 19.78% |
| OR11H2   | 0.740117488 | 0.322261 | 35.71%  | 29.55% |
| LY9      | 0.766677765 | 0.985067 | 14.03%  | 22.24% |
| PIEZO2   | 0.781736941 | 0.210634 | 24.06%  | 13.69% |
| QRFPR    | 0.790602115 | 0.661764 | 11.89%  | 23.84% |
| KIR2DS4  | 0.810759799 | 0.454782 | 23.88%  | 42.53% |
| FLT3LG   | 0.816222367 | 0.437917 | 19.03%  | 18.76% |
| C3AR1    | 0.830058634 | 0.205067 | 25.06%  | 25.11% |
| CD200R1L | 0.844930358 | 0.108784 | 18.79%  | 17.73% |
| EMCN     | 0.873427457 | 0.158966 | 14.47%  | 19.92% |
| SIGLEC9  | 0.874007162 | 0.515003 | 29.71%  | 37.99% |
| AGTR2    | 0.884431885 | 0.599187 | 29.61%  | 12.42% |
| CD1E     | 0.88552805  | 0.977289 | 48.22%  | 18.34% |
| GPR133   | 0.89195899  | 0.303044 | 21.46%  | 13.99% |
| PEAR1    | 0.906066466 | 0.41424  | 23.50%  | 14.18% |
| ACVRL1   | 0.917990908 | 0.468943 | 21.40%  | 12.89% |
| OR7D2    | 0.935890303 | 0.393953 | 21.17%  | 17.74% |
| AOC3     | 0.936843859 | 0.116334 | 32.48%  | 12.88% |
| SEMA6D   | 4.46585E-12 | 0.317069 | 42.23%  | 4.32%  |
| SLC5A6   | 1.07987E-09 | 0.107876 | 4.56%   | 17.95% |
| IGDCC4   | 7.547E-07   | 0.101576 | 3.90%   | 47.41% |
| NFASC    | 1.19209E-06 | 0.357136 | 11.66%  | 0.57%  |
| SLC47A1  | 1.21018E-06 | 0.576145 | 9.13%   | 47.16% |
| PCDH8    | 1.93596E-06 | 0.57831  | 64.52%  | 9.05%  |
| SCARB1   | 2.06522E-06 | 0.170988 | 3.76%   | 24.15% |

[0357]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| TSPAN13  | 2.29062E-06 | 0.044154 | 28.50% | 2.55%  |
| SEZ6     | 4.4758E-06  | 0.397072 | 36.10% | 3.74%  |
| GABRR3   | 5.44958E-06 | 0.099033 | 91.64% | 75.94% |
| FGFR2    | 6.71968E-06 | 0.070438 | 11.05% | 41.79% |
| UNC5C    | 1.44512E-05 | 0.232361 | 1.69%  | 58.33% |
| PROCR    | 2.31358E-05 | 0.857643 | 5.20%  | 66.86% |
| PTPRN    | 2.42204E-05 | 0.640559 | 79.11% | 9.87%  |
| FZD7     | 3.49328E-05 | 0.230408 | 9.41%  | 38.30% |
| ITGA7    | 3.61828E-05 | 0.226449 | 3.72%  | 45.06% |
| SLC6A8   | 4.25538E-05 | 0.0428   | 9.56%  | 22.43% |
| IFNAR2   | 4.4031E-05  | 0.048092 | 13.05% | 8.93%  |
| ANKH     | 5.17024E-05 | 0.114017 | 22.51% | 4.72%  |
| CHRNA7   | 7.47711E-05 | 0.09178  | 23.63% | 38.77% |
| KIRREL   | 0.000102951 | 0.051516 | 3.48%  | 55.10% |
| SLC16A1  | 0.000109136 | 0.017519 | 2.32%  | 13.17% |
| LRP8     | 0.000122092 | 0.08106  | 7.32%  | 10.02% |
| GRIK3    | 0.00014315  | 0.473278 | 58.39% | 6.05%  |
| HAVCR1   | 0.000231816 | 0.437585 | 8.48%  | 48.67% |
| SLC24A4  | 0.00029119  | 0.588864 | 4.20%  | 61.94% |
| ABCC1    | 0.000367086 | 0.082036 | 2.51%  | 12.09% |
| ADAM22   | 0.000686889 | 0.043486 | 17.07% | 0.36%  |
| SLC26A4  | 0.000702325 | 0.07637  | 30.76% | 33.93% |
| QSOX2    | 0.000738608 | 0.180563 | 9.75%  | 1.17%  |
| CD4      | 0.000771855 | 0.021375 | 17.30% | 47.77% |
| ACVR2A   | 0.000817634 | 0.070081 | 13.08% | 1.09%  |
| SLC46A1  | 0.000843757 | 0.157026 | 14.50% | 7.70%  |
| GPM6B    | 0.000858494 | 0.040771 | 16.26% | 6.57%  |
| TSPAN9   | 0.001071511 | 0.39753  | 0.12%  | 36.21% |
| SEZ6L2   | 0.001073125 | 0.324529 | 12.66% | 3.52%  |
| SYNPR    | 0.001438554 | 0.278522 | 83.05% | 9.99%  |
| ABCC4    | 0.001463226 | 0.028498 | 12.30% | 23.91% |
| SLC29A2  | 0.001528701 | 0.359304 | 0.27%  | 22.31% |
| P2RY11   | 0.002550368 | 0.361858 | 2.61%  | 18.43% |
| GABRB3   | 0.002714039 | 0.421604 | 32.05% | 9.71%  |
| AMIGO1   | 0.002827694 | 0.123021 | 7.88%  | 21.64% |
| CXCR6    | 0.002924358 | 0.014913 | 14.00% | 15.51% |
| FZD3     | 0.003412621 | 0.008765 | 21.25% | 1.48%  |
| RNF149   | 0.003809296 | 0.014678 | 4.00%  | 6.88%  |
| ATP1B3   | 0.003954213 | 0.091451 | 3.59%  | 5.25%  |
| NEO1     | 0.003978507 | 0.07129  | 10.47% | 13.65% |
| MFSD2A   | 0.004074467 | 0.260661 | 33.29% | 2.25%  |
| SLC39A10 | 0.004413382 | 0.018327 | 4.18%  | 6.96%  |
| IGSF9B   | 0.005258068 | 0.423308 | 23.72% | 4.41%  |
| ROBO2    | 0.005392348 | 0.486235 | 8.14%  | 22.18% |

[0358]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| SLC2A2   | 0.005957685 | 0.088545 | 2.16%  | 30.39% |
| PODXL2   | 0.007807708 | 0.049172 | 21.38% | 9.04%  |
| CHRNA5   | 0.007954016 | 0.025146 | 19.48% | 5.25%  |
| TMEM132A | 0.009928634 | 0.15216  | 1.63%  | 17.23% |
| ATP13A2  | 0.010573131 | 0.08218  | 0.45%  | 14.87% |
| RAMP2    | 0.01343539  | 0.615989 | 4.39%  | 27.87% |
| SLC2A4   | 0.014307518 | 0.72817  | 6.00%  | 44.04% |
| HM13     | 0.015066921 | 0.091903 | 1.80%  | 6.67%  |
| CSPG5    | 0.01783607  | 0.056108 | 12.28% | 18.88% |
| GPR113   | 0.02295274  | 0.036293 | 13.97% | 16.62% |
| SLC12A5  | 0.024254771 | 0.337997 | 16.82% | 4.50%  |
| TMEM63C  | 0.024839859 | 0.316701 | 23.23% | 4.36%  |
| SLC44A3  | 0.025003433 | 0.001446 | 24.67% | 1.76%  |
| ADCY5    | 0.02720106  | 0.556833 | 10.50% | 4.57%  |
| EPHA5    | 0.027531537 | 0.348035 | 4.62%  | 29.40% |
| MPZL1    | 0.027615682 | 0.072514 | 1.03%  | 6.14%  |
| ABCA4    | 0.029199146 | 0.741878 | 5.96%  | 36.13% |
| GPC6     | 0.02990218  | 0.100929 | 22.95% | 6.15%  |
| TAS2R16  | 0.030836847 | 0.361952 | 3.85%  | 72.28% |
| PTGFRN   | 0.031848681 | 0.002821 | 4.08%  | 11.19% |
| TGFBR1   | 0.032281711 | 0.09396  | 7.26%  | 5.44%  |
| GRIA4    | 0.032638813 | 0.294853 | 31.84% | 7.00%  |
| ANO5     | 0.03292595  | 0.173622 | 24.39% | 2.17%  |
| GPR63    | 0.033174637 | 0.023425 | 30.21% | 10.90% |
| TMEFF2   | 0.033210008 | 0.019234 | 41.02% | 16.98% |
| TSPAN5   | 0.035010843 | 0.052429 | 26.50% | 21.62% |
| IMPG2    | 0.03890453  | 0.366464 | 6.37%  | 15.96% |
| GPR173   | 0.041864014 | 0.11082  | 26.11% | 7.01%  |
| IGF1R    | 0.042444353 | 0.037877 | 4.58%  | 9.60%  |
| CLSTN2   | 0.042626103 | 0.072209 | 37.69% | 9.79%  |
| GPR3     | 0.043933031 | 0.26419  | 2.25%  | 13.32% |
| LDLRAD3  | 0.045160096 | 0.018361 | 10.73% | 12.48% |
| SLC39A8  | 0.045735119 | 0.068626 | 21.31% | 13.59% |
| RNF150   | 0.045853947 | 0.077915 | 8.40%  | 17.20% |

[0359]

[0360]

표 6 - 사토 데이터셋으로부터 SCLC-N 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질  | ANOVA p 값   | N vs A   | N vs P  | N vs I  |
|---------|-------------|----------|---------|---------|
| CHRNA9  | 5.05448E-08 | 0.120157 | 45.912% | 72.111% |
| GRM8    | 3.96474E-07 | 0.355071 | 80.993% | 76.876% |
| SEZ6    | 1.03337E-06 | 0.139193 | 76.746% | 75.267% |
| LRFN5   | 1.81258E-06 | 0.158124 | 66.122% | 55.978% |
| UMODL1  | 1.82838E-06 | 0.38338  | 34.606% | 43.204% |
| SLC17A6 | 3.22336E-06 | 0.524894 | 73.828% | 67.211% |

[0361]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| ADRA2A   | 6.51148E-06 | 0.115274 | 60.917% | 56.850% |
| LYPD1    | 9.67515E-06 | 0.100733 | 54.238% | 45.481% |
| CHRNA3   | 9.68903E-06 | 0.21799  | 64.120% | 48.008% |
| SLCO4C1  | 2.61247E-05 | 0.185723 | 26.358% | 18.216% |
| FZD6     | 3.18865E-05 | 0.140046 | 13.137% | 16.090% |
| DLK1     | 0.000116332 | 0.193184 | 62.136% | 47.937% |
| PTCHD1   | 0.000228436 | 0.632619 | 63.818% | 66.797% |
| SEMA6A   | 0.001402726 | 0.289802 | 50.996% | 32.395% |
| LRP12    | 0.001655218 | 0.108132 | 17.170% | 29.620% |
| CLSTN2   | 0.00193009  | 0.144353 | 52.121% | 50.970% |
| NRG1     | 0.003235572 | 0.154046 | 60.232% | 25.135% |
| DCC      | 0.003547465 | 0.566922 | 46.824% | 63.911% |
| GPR161   | 0.003619516 | 0.21023  | 18.249% | 17.966% |
| ADAM23   | 0.005311949 | 0.204287 | 63.098% | 25.644% |
| SSTR2    | 0.006876376 | 0.190847 | 30.143% | 29.927% |
| DSCAML1  | 0.007401821 | 0.133409 | 38.334% | 54.470% |
| NRP1     | 0.007847671 | 0.525123 | 32.142% | 32.762% |
| TRHDE    | 0.007956922 | 0.492265 | 56.800% | 44.898% |
| GRAMD1B  | 0.008010425 | 0.159664 | 36.605% | 30.847% |
| TMEM106A | 0.008322271 | 0.414556 | 32.818% | 40.949% |
| RPRM     | 0.008765948 | 0.139974 | 27.699% | 34.039% |
| LY6H     | 0.008792535 | 0.253085 | 57.908% | 44.754% |
| TNFRSF19 | 0.009987767 | 0.192521 | 35.433% | 14.841% |
| CLRN1    | 0.010076298 | 0.285813 | 52.537% | 55.581% |
| GPR55    | 0.01070931  | 0.646909 | 47.699% | 34.856% |
| NTNG2    | 0.010800069 | 0.455904 | 55.852% | 39.647% |
| EPHB2    | 0.011331235 | 0.235891 | 28.950% | 24.949% |
| SGCD     | 0.011746661 | 0.350728 | 45.133% | 48.681% |
| MMP16    | 0.014956634 | 0.334138 | 50.321% | 61.710% |
| OR8G2    | 0.015622399 | 0.105404 | 50.108% | 59.996% |
| PLXNB1   | 0.018092138 | 0.145416 | 37.690% | 57.022% |
| CNR1     | 0.020145322 | 0.217248 | 50.401% | 45.292% |
| PCDHAC1  | 0.022162682 | 0.107299 | 20.347% | 55.591% |
| CD200R1  | 0.023823591 | 0.514934 | 29.122% | 72.538% |
| PRIMA1   | 0.025581156 | 0.254529 | 40.877% | 25.621% |
| MRGPRX1  | 0.025819972 | 0.421503 | 20.543% | 12.984% |
| THSD7B   | 0.026001554 | 0.193007 | 69.592% | 35.961% |
| DRD4     | 0.026572063 | 0.139979 | 36.941% | 40.366% |
| CDHR1    | 0.031047336 | 0.50565  | 71.178% | 38.867% |
| GRIA2    | 0.032074602 | 0.368383 | 83.751% | 86.154% |
| SLC19A2  | 0.032547901 | 0.106657 | 11.397% | 13.372% |
| SEMA5B   | 0.037498693 | 0.243647 | 42.878% | 31.330% |
| GPR12    | 0.038568437 | 0.117854 | 35.447% | 33.159% |
| EPHA6    | 0.041171946 | 0.348497 | 60.615% | 50.138% |

[0362]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| ASTN1    | 0.041246289 | 0.316287 | 55.840% | 52.046% |
| GPR88    | 0.04132599  | 0.462697 | 54.393% | 63.525% |
| ALK      | 0.042289593 | 0.31447  | 40.233% | 40.512% |
| EFNB3    | 0.050148985 | 0.130481 | 49.443% | 27.884% |
| BVES     | 0.053667518 | 0.27505  | 26.212% | 33.684% |
| PTK7     | 0.05449027  | 0.19632  | 14.300% | 23.241% |
| CLDN4    | 0.056211309 | 0.136289 | 20.372% | 13.782% |
| TRIL     | 0.062735791 | 0.356276 | 32.099% | 24.340% |
| GPR26    | 0.068259231 | 0.706576 | 46.731% | 60.279% |
| LRTM2    | 0.070396159 | 0.312631 | 45.241% | 50.649% |
| NLGN4X   | 0.071490795 | 0.211887 | 32.272% | 58.343% |
| PCNXL2   | 0.074558267 | 0.138128 | 19.956% | 23.921% |
| TACR1    | 0.078481263 | 0.430424 | 55.460% | 38.901% |
| GRM2     | 0.080083393 | 0.236109 | 58.405% | 44.184% |
| SCNN1B   | 0.080376427 | 0.290862 | 55.831% | 31.538% |
| SLC5A4   | 0.08070531  | 0.17415  | 38.647% | 37.976% |
| MEGF10   | 0.085450419 | 0.438442 | 36.192% | 49.937% |
| CHRNA1   | 0.087817204 | 0.181296 | 28.089% | 46.130% |
| APLP1    | 0.093640889 | 0.113433 | 63.459% | 52.045% |
| ROR2     | 0.096618214 | 0.397502 | 39.646% | 50.793% |
| SCNN1G   | 0.096629118 | 0.357045 | 53.447% | 38.709% |
| MCHR1    | 0.099118137 | 0.296733 | 43.637% | 56.272% |
| LRP4     | 0.100891439 | 0.117016 | 34.838% | 26.299% |
| FZD10    | 0.101992191 | 0.256895 | 44.522% | 18.144% |
| CNTNAP5  | 0.10602115  | 0.333789 | 40.073% | 45.894% |
| FZD7     | 0.106798967 | 0.315139 | 14.175% | 14.988% |
| NPFFR2   | 0.108494803 | 0.484079 | 51.538% | 46.733% |
| DLL1     | 0.110675906 | 0.105097 | 12.264% | 27.898% |
| DUOXA1   | 0.119642284 | 0.460531 | 28.932% | 48.096% |
| CNTN1    | 0.136886879 | 0.264896 | 43.750% | 29.543% |
| TAS2R7   | 0.138565531 | 0.270276 | 49.610% | 50.050% |
| KIAA1324 | 0.141632729 | 0.162504 | 16.513% | 42.199% |
| F3       | 0.147728305 | 0.285252 | 25.133% | 10.791% |
| GABRG3   | 0.152392437 | 0.279615 | 40.861% | 31.331% |
| GPR125   | 0.156687696 | 0.150356 | 11.711% | 20.317% |
| GPR143   | 0.174935715 | 0.374312 | 10.405% | 22.707% |
| SLC16A1  | 0.178516379 | 0.210151 | 24.273% | 25.377% |
| CSPG5    | 0.179218288 | 0.204093 | 36.023% | 37.678% |
| GPR158   | 0.192363478 | 0.208089 | 43.456% | 51.035% |
| GABRD    | 0.217250984 | 0.621264 | 73.978% | 55.365% |
| GABBR2   | 0.234181726 | 0.270761 | 51.035% | 49.768% |
| OR2C3    | 0.236689791 | 0.180238 | 20.191% | 45.481% |
| SLC4A4   | 0.251108889 | 0.114065 | 31.605% | 26.837% |
| TSPAN1   | 0.252406369 | 0.182981 | 50.202% | 18.189% |

[0363]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| GPR162   | 0.254149923 | 0.119056 | 47.981% | 22.067% |
| GPRC5D   | 0.265890768 | 0.127619 | 36.879% | 10.294% |
| SLC24A2  | 0.270254978 | 0.347414 | 48.070% | 50.961% |
| RXFP3    | 0.271016239 | 0.264443 | 28.202% | 26.946% |
| ROR1     | 0.275779075 | 0.304678 | 23.880% | 37.387% |
| ENPP1    | 0.283169434 | 0.192028 | 38.926% | 45.657% |
| OR1J4    | 0.290985808 | 0.300929 | 18.488% | 45.087% |
| CDH4     | 0.291596488 | 0.27611  | 18.370% | 59.757% |
| FAM174B  | 0.297106361 | 0.104782 | 18.327% | 12.588% |
| AGER     | 0.304827    | 0.295823 | 39.246% | 40.755% |
| TSPAN5   | 0.305897682 | 0.175816 | 30.716% | 13.622% |
| FNDC5    | 0.317906978 | 0.292368 | 52.050% | 45.160% |
| SLC12A2  | 0.318871853 | 0.18774  | 18.953% | 14.405% |
| TMEFF2   | 0.340686347 | 0.364396 | 47.881% | 48.679% |
| TAS1R2   | 0.357917894 | 0.425702 | 29.500% | 33.763% |
| SLC44A3  | 0.375565664 | 0.141601 | 13.061% | 10.402% |
| PCDHA2   | 0.377575079 | 0.154232 | 43.069% | 28.105% |
| FFAR1    | 0.380611634 | 0.303569 | 28.179% | 44.525% |
| MST1R    | 0.390798181 | 0.117365 | 14.891% | 19.384% |
| IL23R    | 0.394638216 | 0.333865 | 24.822% | 42.711% |
| PRLHR    | 0.406872394 | 0.372499 | 44.210% | 44.449% |
| OPRM1    | 0.446154303 | 0.121851 | 38.802% | 30.008% |
| CHRNA2   | 0.451283795 | 0.121364 | 23.267% | 32.050% |
| SV2C     | 0.473484792 | 0.221116 | 26.873% | 41.279% |
| TMEM255A | 0.477567647 | 0.181819 | 17.251% | 31.592% |
| BAI2     | 0.487715326 | 0.179821 | 23.929% | 28.985% |
| TSHR     | 0.50492401  | 0.170709 | 32.340% | 58.390% |
| GJB5     | 0.50950575  | 0.360938 | 51.067% | 21.608% |
| TMEM114  | 0.518438848 | 0.233104 | 23.751% | 27.489% |
| PCDHB3   | 0.537684013 | 0.333606 | 16.661% | 13.730% |
| DUOX2    | 0.557156536 | 0.403027 | 28.678% | 23.353% |
| ABCA12   | 0.604360884 | 0.135086 | 36.284% | 27.536% |
| SLC13A2  | 0.612876222 | 0.371814 | 35.208% | 19.777% |
| SLC22A15 | 0.615019122 | 0.181757 | 11.823% | 14.681% |
| SGCZ     | 0.635672356 | 0.382806 | 18.361% | 23.228% |
| TACR3    | 0.641433487 | 0.184102 | 36.043% | 17.226% |
| SCNN1D   | 0.684813576 | 0.297107 | 16.944% | 14.482% |
| HCRTR1   | 0.69535971  | 0.148244 | 21.805% | 37.521% |
| SIRPB2   | 0.705934206 | 0.352815 | 18.177% | 25.873% |
| DUOX1    | 0.716800806 | 0.321059 | 29.171% | 17.478% |
| C11orf87 | 0.736573623 | 0.105579 | 44.340% | 52.865% |
| PCDHA3   | 0.739183518 | 0.191675 | 30.937% | 20.869% |
| EDA      | 0.745140252 | 0.130576 | 22.578% | 13.102% |
| ELFN2    | 0.754601024 | 0.171733 | 13.515% | 12.772% |

[0364]

|           |             |          |         |         |
|-----------|-------------|----------|---------|---------|
| ADAM2     | 0.771326494 | 0.287737 | 28.638% | 40.110% |
| HRH4      | 0.772160105 | 0.179724 | 22.041% | 35.437% |
| NALCN     | 0.775858453 | 0.253893 | 15.739% | 23.483% |
| ASIC5     | 0.817348593 | 0.240306 | 17.544% | 21.065% |
| OR2W1     | 0.818607943 | 0.204991 | 13.862% | 25.608% |
| UPK3A     | 0.849783625 | 0.238744 | 26.503% | 20.476% |
| GLRA2     | 0.915505273 | 0.14121  | 17.162% | 23.684% |
| CHRNA5    | 1.27891E-11 | 0.107333 | 4.726%  | 17.538% |
| GFRA1     | 1.01361E-09 | 0.437949 | 62.453% | 59.433% |
| IGSF9     | 1.05941E-09 | 0.081147 | 5.303%  | 18.822% |
| SUCO      | 1.7538E-09  | 0.006319 | 2.667%  | 5.183%  |
| QSOX2     | 4.81129E-08 | 0.015085 | 23.385% | 21.711% |
| NETO2     | 6.18953E-07 | 0.101151 | 2.041%  | 8.087%  |
| CELSR3    | 8.74373E-07 | 0.030931 | 35.137% | 37.436% |
| NRXN1     | 9.86924E-07 | 0.057663 | 68.892% | 56.752% |
| NLGN1     | 2.29956E-06 | 0.083058 | 65.490% | 50.420% |
| SLC6A3    | 2.5439E-06  | 0.006027 | 53.750% | 35.221% |
| NFASC     | 2.14888E-05 | 0.021436 | 46.811% | 52.966% |
| GRIK3     | 2.77401E-05 | 0.089955 | 56.445% | 45.232% |
| DRD2      | 6.23064E-05 | 0.037653 | 26.987% | 33.380% |
| GRIK2     | 8.96329E-05 | 0.075612 | 73.445% | 60.604% |
| SLC26A6   | 0.000174847 | 0.228561 | 34.337% | 29.550% |
| LMBRD2    | 0.000258161 | 0.00234  | 7.877%  | 11.539% |
| SLC7A14   | 0.000344826 | 0.008064 | 68.080% | 67.113% |
| LHFPL4    | 0.000348227 | 0.048872 | 52.622% | 62.477% |
| FAM171B   | 0.000740595 | 0.034657 | 26.799% | 23.189% |
| NEGR1     | 0.000824165 | 0.210725 | 53.127% | 43.838% |
| LRIG2     | 0.001169129 | 0.082719 | 8.313%  | 20.367% |
| SEMA6D    | 0.0012735   | 0.040362 | 50.591% | 34.111% |
| TMEM67    | 0.001575966 | 0.099503 | 23.407% | 23.525% |
| CADM1     | 0.002123513 | 0.027474 | 24.056% | 14.192% |
| SLC22A17  | 0.003569576 | 0.059665 | 49.628% | 40.694% |
| OR1D2     | 0.004206712 | 7.29E-05 | 13.936% | 28.752% |
| EFNA5     | 0.004523034 | 0.077912 | 30.287% | 27.034% |
| KIAA1324L | 0.004582258 | 0.090634 | 14.271% | 6.425%  |
| SLC24A3   | 0.005248239 | 0.174392 | 34.976% | 25.743% |
| TMEM145   | 0.006607062 | 0.015526 | 30.501% | 33.812% |
| STS       | 0.006752526 | 0.077968 | 23.221% | 7.572%  |
| TTYH3     | 0.00758668  | 0.147819 | 19.115% | 4.698%  |
| PLXNA3    | 0.00877675  | 0.069302 | 16.423% | 22.207% |
| IGSF9B    | 0.009159819 | 0.066643 | 40.401% | 20.370% |
| FZD8      | 0.010714137 | 0.089724 | 22.144% | 20.530% |
| CLSTN1    | 0.011222174 | 0.085149 | 17.772% | 15.478% |
| PCDHB15   | 0.012801464 | 0.008644 | 34.701% | 24.854% |

[0365]

|           |             |          |         |         |
|-----------|-------------|----------|---------|---------|
| CRB2      | 0.013313783 | 0.013022 | 45.575% | 40.953% |
| OR12D2    | 0.0135988   | 0.195798 | 23.328% | 23.286% |
| ADCY3     | 0.016815836 | 0.124477 | 7.248%  | 7.985%  |
| SLC2A11   | 0.016939645 | 0.161686 | 17.921% | 34.713% |
| SDC2      | 0.017142998 | 0.196627 | 20.358% | 20.772% |
| GPR153    | 0.018102302 | 0.060658 | 22.565% | 29.072% |
| ELFN1     | 0.018211234 | 0.041309 | 22.816% | 8.376%  |
| EFNB1     | 0.018798692 | 0.166495 | 24.622% | 21.840% |
| CLSTN3    | 0.019026418 | 0.150045 | 22.445% | 26.636% |
| TRABD2B   | 0.019362447 | 0.235516 | 58.989% | 46.049% |
| FZD1      | 0.020353875 | 0.087526 | 15.726% | 2.555%  |
| TMEM62    | 0.024359108 | 0.178813 | 12.545% | 9.872%  |
| NGFR      | 0.024698937 | 0.201476 | 53.037% | 25.619% |
| MUC4      | 0.025668431 | 0.259347 | 10.987% | 1.052%  |
| PTPRU     | 0.029043504 | 0.025649 | 20.275% | 18.220% |
| GPR98     | 0.029427265 | 0.076611 | 25.721% | 2.844%  |
| CASD1     | 0.030340316 | 0.053706 | 13.113% | 16.993% |
| PTPRK     | 0.031622952 | 0.100806 | 5.618%  | 11.728% |
| LGR4      | 0.037668939 | 0.017517 | 16.978% | 5.782%  |
| EBP       | 0.043128127 | 0.103045 | 14.244% | 14.328% |
| SEMA5A    | 0.048368106 | 0.112467 | 26.387% | 17.440% |
| SHISA9    | 0.049409959 | 0.090641 | 3.616%  | 26.685% |
| C14orf132 | 0.04949203  | 0.01393  | 29.133% | 24.324% |

[0366]

[0367]

표 7 - 조지 등 데이터셋으로부터 SCLC-P 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질  | ANOVA P 값   | P vs N   | P vs I | P vs A |
|---------|-------------|----------|--------|--------|
| EFNA4   | 8.4107E-11  | 0.665145 | 42.38% | 76.47% |
| TNFSF8  | 2.83139E-09 | 0.822427 | 29.54% | 76.55% |
| CD46    | 5.37238E-09 | 0.330505 | 21.80% | 17.81% |
| SMO     | 6.58432E-09 | 0.138195 | 23.32% | 62.86% |
| ART3    | 2.90097E-08 | 0.98914  | 96.86% | 98.78% |
| ANO7    | 3.85277E-08 | 0.894624 | 73.08% | 88.78% |
| OLR1    | 5.43841E-08 | 0.759019 | 16.04% | 65.49% |
| ITGB4   | 6.66957E-08 | 0.720817 | 65.15% | 76.48% |
| AGTR1   | 7.26116E-08 | 0.922769 | 80.24% | 90.16% |
| GJC3    | 1.19386E-07 | 0.675332 | 79.11% | 42.66% |
| OR2T33  | 1.39955E-07 | 0.979554 | 88.94% | 96.48% |
| EFNA1   | 1.52055E-07 | 0.394795 | 29.10% | 22.96% |
| MICA    | 2.36218E-07 | 0.486327 | 14.22% | 66.29% |
| IL1RL2  | 2.77546E-07 | 0.844712 | 50.71% | 81.16% |
| OR2W3   | 3.9506E-07  | 0.94874  | 80.54% | 95.40% |
| OR2T8   | 4.6941E-07  | 0.986425 | 97.90% | 96.02% |
| TMEM63A | 4.99873E-07 | 0.459291 | 21.80% | 38.99% |

[0368]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| TLR5     | 2.23372E-06 | 0.505671 | 10.88% | 40.05% |
| TNFRSF21 | 4.34983E-06 | 0.388026 | 23.79% | 14.33% |
| SLC2A10  | 7.30936E-06 | 0.429897 | 25.45% | 50.62% |
| TMEM87A  | 8.43103E-06 | 0.23469  | 13.97% | 16.86% |
| OMG      | 9.95594E-06 | 0.838163 | 80.60% | 87.79% |
| NOTCH1   | 1.17007E-05 | 0.245943 | 18.54% | 48.25% |
| TLR9     | 1.19364E-05 | 0.666505 | 29.82% | 63.49% |
| TMPRSS5  | 2.16647E-05 | 0.682055 | 72.61% | 78.22% |
| ADRB1    | 2.52632E-05 | 0.79476  | 64.06% | 59.85% |
| SLC11A1  | 2.61715E-05 | 0.610752 | 12.36% | 37.17% |
| PVRL4    | 2.68139E-05 | 0.632457 | 32.75% | 56.31% |
| FAM171A1 | 2.97092E-05 | 0.294072 | 27.96% | 15.16% |
| ABCB9    | 3.13633E-05 | 0.509671 | 51.18% | 42.12% |
| DSG1     | 3.20907E-05 | 0.94698  | 91.97% | 88.74% |
| HTR3E    | 3.29423E-05 | 0.997206 | 89.60% | 99.09% |
| TAS1R3   | 3.47021E-05 | 0.760305 | 16.46% | 65.48% |
| GAS1     | 3.58406E-05 | 0.467904 | 10.81% | 58.01% |
| EPHA1    | 5.58326E-05 | 0.537752 | 24.02% | 53.60% |
| CLEC5A   | 5.65009E-05 | 0.589582 | 12.12% | 61.60% |
| ITGB6    | 8.66066E-05 | 0.692233 | 33.36% | 39.12% |
| IL13RA1  | 9.60468E-05 | 0.303483 | 11.93% | 13.26% |
| CD9      | 9.68695E-05 | 0.258285 | 16.13% | 15.78% |
| OR14A16  | 0.000103109 | 0.961317 | 98.01% | 99.51% |
| TEX101   | 0.000137167 | 0.86682  | 91.40% | 34.75% |
| PTPRJ    | 0.000140474 | 0.277882 | 25.66% | 37.68% |
| EPHB4    | 0.00015882  | 0.216584 | 17.54% | 43.25% |
| KIAA0922 | 0.000170286 | 0.34579  | 18.62% | 21.31% |
| FOLH1    | 0.000178323 | 0.542073 | 53.28% | 72.90% |
| EPHB3    | 0.000224589 | 0.340999 | 39.45% | 31.73% |
| ITGB5    | 0.000241464 | 0.326944 | 11.45% | 25.41% |
| CLEC17A  | 0.000284055 | 0.845813 | 14.15% | 81.27% |
| CHPT1    | 0.000361697 | 0.252501 | 15.30% | 27.59% |
| AQP5     | 0.000440324 | 0.568598 | 53.40% | 70.14% |
| LILRA2   | 0.000448315 | 0.817182 | 24.72% | 78.33% |
| IL1RAP   | 0.000452298 | 0.669933 | 51.78% | 71.24% |
| CHRM1    | 0.000454436 | 0.808455 | 82.09% | 89.84% |
| LRIT3    | 0.00057546  | 0.397658 | 59.39% | 77.72% |
| SLC6A9   | 0.000586836 | 0.486214 | 24.42% | 44.73% |
| LRP5     | 0.000608646 | 0.239165 | 27.54% | 20.39% |
| GPR110   | 0.000740268 | 0.795993 | 44.62% | 85.39% |
| RNF43    | 0.000793841 | 0.383204 | 37.91% | 57.82% |
| GPR143   | 0.000814447 | 0.213691 | 52.06% | 42.03% |
| SLC6A7   | 0.000838794 | 0.627173 | 20.99% | 72.61% |
| KCNMB3   | 0.001025188 | 0.511001 | 58.81% | 41.27% |

[0369]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| PRLR     | 0.001144253 | 0.888585 | 61.88% | 94.68% |
| DSC2     | 0.001261101 | 0.487046 | 45.61% | 63.42% |
| ATP2B4   | 0.001790531 | 0.10117  | 10.46% | 26.99% |
| BACE2    | 0.001864832 | 0.414236 | 14.77% | 12.43% |
| LRP6     | 0.001951906 | 0.115569 | 23.77% | 15.84% |
| CD1E     | 0.002157992 | 0.759057 | 17.91% | 77.03% |
| TNFSF11  | 0.002210775 | 0.679738 | 32.97% | 68.24% |
| NRG4     | 0.002285591 | 0.398112 | 51.25% | 52.91% |
| IL1RAPL2 | 0.002505288 | 0.457987 | 95.43% | 88.32% |
| IL1RL1   | 0.002745563 | 0.764687 | 31.62% | 73.26% |
| CNTN6    | 0.002751463 | 0.935146 | 77.71% | 73.55% |
| OR2A7    | 0.00289799  | 0.432388 | 58.76% | 65.25% |
| SLC29A2  | 0.002907563 | 0.296952 | 28.61% | 12.92% |
| VTCN1    | 0.003312723 | 0.77516  | 62.99% | 88.59% |
| SLC46A2  | 0.003323087 | 0.704155 | 13.31% | 43.70% |
| EPHA4    | 0.003346467 | 0.440623 | 27.09% | 14.41% |
| TRPV5    | 0.003567806 | 0.670506 | 70.53% | 77.68% |
| EGF      | 0.003757905 | 0.556532 | 54.25% | 89.67% |
| SLC12A8  | 0.00377477  | 0.639211 | 37.13% | 58.14% |
| AQP2     | 0.004139175 | 0.82412  | 90.21% | 87.42% |
| HFE2     | 0.004236521 | 0.786573 | 78.33% | 77.85% |
| JAG1     | 0.004751604 | 0.219891 | 20.70% | 17.58% |
| ANO6     | 0.004763639 | 0.23775  | 17.03% | 11.49% |
| CEACAM19 | 0.004826399 | 0.50418  | 57.14% | 29.05% |
| TREM1    | 0.005602779 | 0.644712 | 22.52% | 26.77% |
| EVC2     | 0.005611979 | 0.405536 | 34.36% | 40.37% |
| PCSK5    | 0.005693818 | 0.583504 | 42.85% | 46.11% |
| SLC43A3  | 0.006162496 | 0.211633 | 15.76% | 18.03% |
| TYRP1    | 0.006263061 | 0.760874 | 45.57% | 44.20% |
| AGER     | 0.0066642   | 0.722123 | 14.66% | 46.37% |
| BTC      | 0.007271929 | 0.645059 | 44.81% | 56.34% |
| ERBB3    | 0.007379771 | 0.262827 | 33.67% | 32.52% |
| MSLN     | 0.008068245 | 0.745137 | 29.16% | 47.69% |
| GPR133   | 0.008127868 | 0.565386 | 30.80% | 43.01% |
| SLC16A4  | 0.008452332 | 0.357789 | 15.24% | 44.01% |
| NGFR     | 0.008472324 | 0.204603 | 13.17% | 55.54% |
| PKHD1    | 0.008499116 | 0.866847 | 69.66% | 45.70% |
| ITGA8    | 0.008556682 | 0.497222 | 11.06% | 45.40% |
| LYVE1    | 0.008799947 | 0.587227 | 24.74% | 46.19% |
| AMN      | 0.009052556 | 0.60465  | 28.56% | 53.72% |
| KCNS1    | 0.009065972 | 0.722646 | 70.64% | 80.52% |
| F2RL1    | 0.009251378 | 0.302104 | 26.28% | 31.68% |
| TRPV6    | 0.01019293  | 0.145089 | 58.54% | 86.59% |
| CHRNA7   | 0.010193192 | 0.230165 | 41.52% | 72.70% |

[0370]

|         |             |          |        |        |
|---------|-------------|----------|--------|--------|
| ANO2    | 0.010456449 | 0.133929 | 57.11% | 65.11% |
| SLC16A5 | 0.010880559 | 0.348931 | 15.95% | 38.28% |
| CHODL   | 0.010930067 | 0.671464 | 81.38% | 74.88% |
| ROS1    | 0.011061816 | 0.742415 | 17.58% | 29.67% |
| SLC9A2  | 0.01119155  | 0.825633 | 77.12% | 54.51% |
| AQP4    | 0.011337328 | 0.6693   | 21.99% | 37.02% |
| ELFN2   | 0.011558687 | 0.13072  | 35.27% | 86.35% |
| SGCA    | 0.01188718  | 0.645452 | 40.43% | 29.40% |
| TTYH1   | 0.011952592 | 0.847065 | 89.14% | 89.74% |
| CORIN   | 0.012523347 | 0.562165 | 38.78% | 44.19% |
| LPAR3   | 0.012837212 | 0.559451 | 54.49% | 82.84% |
| SLC6A16 | 0.013156814 | 0.437973 | 62.00% | 66.96% |
| ADORA1  | 0.013572428 | 0.148568 | 35.58% | 61.66% |
| CD177   | 0.013943537 | 0.80316  | 80.76% | 36.40% |
| ADRA2B  | 0.014117225 | 0.193016 | 30.92% | 57.33% |
| TSPAN2  | 0.015405045 | 0.158347 | 24.13% | 39.67% |
| FGFRL1  | 0.015601802 | 0.452219 | 29.65% | 53.08% |
| GJA3    | 0.015961745 | 0.915415 | 81.06% | 86.61% |
| MME     | 0.016403426 | 0.676529 | 46.78% | 26.60% |
| RRH     | 0.01684885  | 0.350216 | 56.50% | 52.34% |
| ENPP6   | 0.01703951  | 0.742891 | 50.38% | 67.09% |
| MUC13   | 0.017125072 | 0.89308  | 79.58% | 18.22% |
| DSC3    | 0.017909978 | 0.429529 | 53.45% | 83.21% |
| DCHS2   | 0.018051482 | 0.545891 | 88.85% | 86.04% |
| EFNB2   | 0.018374811 | 0.208394 | 12.40% | 21.32% |
| OR1G1   | 0.019567153 | 0.800716 | 64.39% | 86.33% |
| GPRC5A  | 0.020114473 | 0.526023 | 22.32% | 31.99% |
| SCN7A   | 0.020505778 | 0.64189  | 29.04% | 34.32% |
| ESYT3   | 0.020876712 | 0.354858 | 40.51% | 12.29% |
| ADRB3   | 0.020966445 | 0.614002 | 24.08% | 68.18% |
| ERBB2   | 0.021055046 | 0.280321 | 22.63% | 22.99% |
| ADCY6   | 0.02117691  | 0.168773 | 31.19% | 20.17% |
| OR7A5   | 0.021286953 | 0.950561 | 80.72% | 95.35% |
| GPR156  | 0.022083402 | 0.231931 | 42.06% | 64.35% |
| SCTR    | 0.023375499 | 0.62339  | 29.68% | 24.92% |
| SLC7A10 | 0.026205032 | 0.721705 | 84.47% | 81.12% |
| GPRC5D  | 0.026497893 | 0.188734 | 42.94% | 37.86% |
| SLC1A1  | 0.026903816 | 0.349672 | 10.61% | 27.55% |
| SLC24A4 | 0.028137202 | 0.528737 | 67.10% | 89.70% |
| ACE2    | 0.028432856 | 0.479573 | 21.69% | 46.59% |
| GUCY2C  | 0.028712571 | 0.305401 | 18.38% | 57.20% |
| GPR17   | 0.030094261 | 0.876818 | 83.58% | 93.97% |
| PLP1    | 0.030391865 | 0.598853 | 67.18% | 81.10% |
| LRP8    | 0.030965801 | 0.1222   | 34.17% | 27.74% |

[0371]

|         |             |          |        |        |
|---------|-------------|----------|--------|--------|
| CCR3    | 0.033322703 | 0.774373 | 51.33% | 78.62% |
| NPY2R   | 0.034661438 | 0.959179 | 97.39% | 97.85% |
| ANO3    | 0.035055085 | 0.682266 | 53.81% | 58.82% |
| SLCO6A1 | 0.036341673 | 0.725141 | 71.48% | 44.17% |
| OR51I1  | 0.037933366 | 0.818566 | 82.86% | 71.72% |
| MMP17   | 0.038688354 | 0.446805 | 38.26% | 54.76% |
| TYRO3   | 0.040249495 | 0.125142 | 19.95% | 33.37% |
| NPY1R   | 0.041073669 | 0.676799 | 12.45% | 78.71% |
| MRGPRD  | 0.041485825 | 0.341437 | 71.93% | 76.06% |
| CLDN10  | 0.042522253 | 0.514514 | 76.49% | 48.08% |
| NOTCH3  | 0.043919721 | 0.203597 | 15.43% | 23.51% |
| KCNMB4  | 0.044449222 | 0.319162 | 32.24% | 26.41% |
| OXGR1   | 0.045050137 | 0.689548 | 43.03% | 62.11% |
| EPHB6   | 0.045424814 | 0.254378 | 12.66% | 55.93% |
| OR1E1   | 0.045916035 | 0.888355 | 67.73% | 84.42% |
| CX3CR1  | 0.048647041 | 0.776186 | 38.40% | 77.43% |
| OR7C1   | 0.049394983 | 0.740652 | 63.17% | 83.97% |
| SLC5A9  | 0.049668309 | 0.573112 | 31.52% | 44.80% |
| GPC4    | 0.051678748 | 0.313392 | 20.86% | 30.10% |
| GJB7    | 0.05273889  | 0.712129 | 61.87% | 43.01% |
| ATP1A2  | 0.057053662 | 0.65187  | 62.91% | 49.30% |
| SLC34A2 | 0.057359102 | 0.472189 | 11.80% | 10.23% |
| TACSTD2 | 0.058819435 | 0.366904 | 17.51% | 30.18% |
| MUC16   | 0.060526781 | 0.407618 | 65.55% | 86.69% |
| SLC19A3 | 0.060674687 | 0.685987 | 35.54% | 31.08% |
| PTH1R   | 0.06247867  | 0.49763  | 23.42% | 18.05% |
| VSIG2   | 0.062792439 | 0.357679 | 38.39% | 40.58% |
| ROR1    | 0.063145223 | 0.175749 | 41.48% | 42.48% |
| PTK7    | 0.064276357 | 0.19172  | 16.76% | 21.59% |
| TAS2R38 | 0.064796129 | 0.852551 | 93.97% | 79.30% |
| SLC6A4  | 0.065880531 | 0.844789 | 32.53% | 56.72% |
| PROM2   | 0.066147525 | 0.215337 | 42.47% | 39.03% |
| DSG2    | 0.066454771 | 0.194862 | 28.70% | 21.48% |
| HTR3B   | 0.066612063 | 0.477303 | 85.44% | 71.38% |
| AVPR2   | 0.067733761 | 0.275832 | 48.53% | 49.11% |
| TAS2R9  | 0.068395293 | 0.463287 | 76.01% | 74.39% |
| TM4SF4  | 0.070625087 | 0.922386 | 89.76% | 84.08% |
| SHISA6  | 0.070637439 | 0.452698 | 87.07% | 92.28% |
| TMEM171 | 0.072804998 | 0.575858 | 28.52% | 17.58% |
| MEGF10  | 0.073549936 | 0.257342 | 79.53% | 96.08% |
| IL13RA2 | 0.075093846 | 0.679916 | 39.52% | 64.57% |
| TMEM211 | 0.07532478  | 0.849341 | 89.72% | 71.53% |
| S1PR3   | 0.07964697  | 0.270132 | 15.51% | 18.27% |
| SLC39A2 | 0.081436028 | 0.758829 | 75.78% | 97.87% |

[0372]

|         |             |          |         |        |
|---------|-------------|----------|---------|--------|
| OR2M3   | 0.081772548 | 0.702289 | 86.93%  | 76.87% |
| ITGB8   | 0.083510372 | 0.183599 | 31.49%  | 32.20% |
| DPCR1   | 0.083941913 | 0.67573  | 36.31%  | 68.62% |
| ABCC9   | 0.085480661 | 0.176252 | 21.87%  | 16.19% |
| ATP13A5 | 0.085632442 | 0.382861 | 56.91%  | 80.27% |
| SLC10A2 | 0.085821319 | 0.884712 | 80.44%  | 87.16% |
| ABCB4   | 0.086819783 | 0.544165 | 35.97%  | 68.09% |
| PTGFRN  | 0.087535731 | 0.150178 | 19.58%  | 14.59% |
| SLC2A4  | 0.087649817 | 0.543777 | 38.05%  | 26.55% |
| SLCO2A1 | 0.088181013 | 0.116896 | 11.41%  | 29.48% |
| NLGN3   | 0.092107476 | 0.268587 | 53.37%  | 51.79% |
| CHRNE   | 0.092608577 | 0.345935 | 15.86%  | 45.25% |
| ABCA8   | 0.093124763 | 0.588744 | 48.62%  | 55.18% |
| PTPRQ   | 0.094850636 | 0.701677 | 18.98%  | 35.27% |
| HTR2A   | 0.095218297 | 0.572068 | 23.28%  | 58.67% |
| FGFR4   | 0.097040066 | 0.587395 | 36.66%  | 38.46% |
| FLRT3   | 0.097754914 | 0.388623 | 26.86%  | 43.47% |
| NRG2    | 0.09799727  | 0.536332 | 71.87%  | 75.05% |
| MAG     | 0.098341934 | 0.594878 | 72.86%  | 78.35% |
| P2RX2   | 0.099264374 | 0.571596 | 18.61%  | 71.53% |
| CEACAM1 | 0.099670836 | 0.487904 | 55.32%  | 33.66% |
| GABRP   | 0.099691256 | 0.322992 | 37.31%  | 62.97% |
| EMR3    | 0.099973368 | 0.719821 | 33.57%  | 50.23% |
| EFNA3   | 0.100561442 | 0.224619 | 32.69%  | 28.55% |
| TAS2R1  | 0.102303043 | 0.618894 | 53.75%  | 70.86% |
| SVOPL   | 0.10469247  | 0.691319 | 58.68%  | 29.67% |
| GPR126  | 0.105320886 | 0.824585 | 49.19%  | 32.83% |
| OR2C3   | 0.105426763 | 0.93233  | 87.34%  | 96.90% |
| LRRN4CL | 0.105470732 | 0.50418  | 39.22%  | 54.38% |
| LPAR4   | 0.105903885 | 0.725048 | 76.72%  | 88.79% |
| TAS2R4  | 0.107228562 | 0.160054 | 63.62%  | 50.39% |
| OR2L2   | 0.107945954 | 0.890086 | 100.00% | 63.35% |
| MPZ     | 0.115877849 | 0.350074 | 33.52%  | 25.02% |
| OR2AK2  | 0.120352195 | 0.85132  | 82.30%  | 54.54% |
| BTNL9   | 0.127231925 | 0.115219 | 11.28%  | 43.09% |
| OR2H2   | 0.127823089 | 0.577927 | 60.73%  | 54.18% |
| UPK1A   | 0.127948226 | 0.581606 | 68.03%  | 43.60% |
| NPY5R   | 0.130569764 | 0.786431 | 12.13%  | 88.92% |
| TAS2R10 | 0.131962692 | 0.434925 | 69.51%  | 64.23% |
| MTNR1A  | 0.136531947 | 0.77608  | 46.03%  | 50.89% |
| MMP16   | 0.137405514 | 0.343624 | 55.40%  | 27.58% |
| TAS1R2  | 0.137648238 | 0.968373 | 98.39%  | 96.85% |
| CDH17   | 0.137679582 | 0.792077 | 75.06%  | 76.23% |
| OR10H1  | 0.140328417 | 0.675839 | 78.70%  | 86.57% |

[0373]

|           |             |          |        |        |
|-----------|-------------|----------|--------|--------|
| TMPRSS11E | 0.141515309 | 0.869983 | 82.81% | 69.78% |
| OR52N2    | 0.145823719 | 0.822447 | 36.49% | 26.20% |
| ZP4       | 0.149279396 | 1        | 92.86% | 97.83% |
| GJB3      | 0.149663808 | 0.492994 | 46.99% | 55.77% |
| MFSD6L    | 0.151785406 | 0.473599 | 46.92% | 20.73% |
| LPPR5     | 0.155375697 | 0.331811 | 88.30% | 88.33% |
| MC5R      | 0.155724755 | 0.199239 | 50.79% | 71.24% |
| CDH16     | 0.156400295 | 0.997076 | 99.06% | 97.74% |
| OR3A1     | 0.159340672 | 0.766853 | 72.53% | 72.42% |
| ITGB3     | 0.160963176 | 0.23081  | 34.70% | 40.06% |
| SLC5A4    | 0.161854327 | 0.396068 | 50.95% | 61.50% |
| SLC26A8   | 0.163162981 | 0.483082 | 55.01% | 33.53% |
| CLDN16    | 0.164648344 | 0.426791 | 44.67% | 67.09% |
| NPR3      | 0.165148184 | 0.487012 | 10.71% | 27.82% |
| GABRA6    | 0.165706626 | 0.793245 | 86.08% | 71.01% |
| CD300LD   | 0.165804434 | 0.958912 | 64.88% | 93.86% |
| LHCGR     | 0.166864269 | 0.179474 | 64.50% | 86.48% |
| GHRHR     | 0.169093244 | 0.11812  | 71.63% | 87.84% |
| MUSK      | 0.175886446 | 0.656954 | 10.24% | 52.42% |
| AVPR1A    | 0.17732047  | 0.270305 | 35.14% | 50.57% |
| CDH19     | 0.177565353 | 0.896903 | 63.29% | 85.95% |
| CLDN2     | 0.178639236 | 0.656958 | 43.46% | 44.38% |
| TRPV4     | 0.181421521 | 0.177181 | 28.21% | 66.97% |
| SLC1A6    | 0.187838755 | 0.884619 | 94.00% | 87.71% |
| OPCML     | 0.188996811 | 0.114824 | 63.15% | 61.82% |
| PCDHGA11  | 0.191438613 | 0.5688   | 70.61% | 62.14% |
| PCDHGB7   | 0.191500813 | 0.420732 | 19.72% | 40.33% |
| OR56A1    | 0.193811563 | 0.899266 | 96.75% | 91.92% |
| OR2D2     | 0.194279947 | 0.710616 | 34.58% | 70.56% |
| OR5AK2    | 0.194720213 | 0.843427 | 83.52% | 68.30% |
| TAS2R30   | 0.197744614 | 0.702948 | 89.07% | 79.87% |
| SLC3A1    | 0.198821818 | 0.368173 | 44.28% | 29.66% |
| EDNRB     | 0.199593812 | 0.37187  | 26.10% | 41.12% |
| OR52E6    | 0.20203476  | 1        | 39.14% | 15.56% |
| TRHR      | 0.206396211 | 0.206114 | 18.56% | 79.22% |
| CEACAM8   | 0.207601332 | 0.445245 | 68.62% | 85.69% |
| SCN2B     | 0.208183103 | 0.443652 | 40.18% | 61.08% |
| GPR87     | 0.210507679 | 0.71056  | 79.26% | 72.67% |
| NIPAL4    | 0.210619893 | 0.477055 | 23.27% | 41.40% |
| PCDH1     | 0.215677745 | 0.179956 | 27.49% | 16.78% |
| ZP2       | 0.221450708 | 0.844645 | 66.81% | 38.44% |
| LPL       | 0.225272333 | 0.213236 | 21.72% | 13.14% |
| TAS2R14   | 0.231893619 | 0.159452 | 36.82% | 24.55% |
| RGR       | 0.235820069 | 0.572266 | 67.41% | 94.45% |

[0374]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| GRIA4    | 0.239230762 | 0.952162 | 75.07%  | 58.06% |
| SLC22A1  | 0.239271045 | 0.333878 | 43.18%  | 42.43% |
| OR13A1   | 0.243147239 | 0.385063 | 45.19%  | 12.82% |
| OR3A3    | 0.248306294 | 0.562802 | 92.37%  | 92.85% |
| TAS2R20  | 0.253720488 | 0.18062  | 30.82%  | 20.27% |
| TREH     | 0.257881966 | 0.884718 | 77.11%  | 54.76% |
| LYPD2    | 0.266284276 | 0.118249 | 52.31%  | 77.30% |
| OR10AD1  | 0.266518291 | 0.414722 | 60.90%  | 37.05% |
| SLC6A15  | 0.266704162 | 0.57333  | 41.10%  | 38.48% |
| SPACA1   | 0.269350373 | 0.945545 | 100.00% | 74.77% |
| IL22RA1  | 0.270446327 | 0.247689 | 33.30%  | 33.17% |
| TGFA     | 0.270467452 | 0.350554 | 31.84%  | 35.48% |
| XPNPEP2  | 0.271584399 | 0.544586 | 40.62%  | 55.07% |
| FFAR1    | 0.273068174 | 0.6556   | 65.33%  | 62.51% |
| OR51B4   | 0.281462593 | 0.927919 | 69.49%  | 21.91% |
| SELE     | 0.28581219  | 0.503158 | 18.06%  | 35.70% |
| HLA-DRB5 | 0.289245803 | 0.307817 | 10.35%  | 24.63% |
| ITGA6    | 0.290825792 | 0.133514 | 13.24%  | 15.19% |
| DUOXA1   | 0.290944834 | 0.275387 | 31.60%  | 31.21% |
| LEPR     | 0.295103641 | 0.368354 | 24.64%  | 23.25% |
| CDH3     | 0.301911808 | 0.253595 | 22.64%  | 20.82% |
| IGDCC4   | 0.303287665 | 0.17724  | 15.81%  | 46.68% |
| OR5M11   | 0.308950386 | 0.916373 | 39.38%  | 73.52% |
| TAS2R8   | 0.31169874  | 0.739599 | 55.64%  | 76.01% |
| OR56A3   | 0.324780124 | 0.941395 | 55.34%  | 25.53% |
| TPO      | 0.325197567 | 0.83885  | 83.14%  | 38.48% |
| OR6K3    | 0.326247755 | 0.897422 | 47.56%  | 52.44% |
| FSHR     | 0.332841152 | 0.553428 | 100.00% | 92.10% |
| HTR2C    | 0.335918418 | 0.999735 | 99.97%  | 72.20% |
| SLCO1B3  | 0.336276389 | 0.86063  | 92.82%  | 69.90% |
| HTR3D    | 0.337826954 | 0.459008 | 88.42%  | 39.63% |
| PCDHGA2  | 0.341933737 | 0.276588 | 51.88%  | 26.31% |
| PMEPA1   | 0.347625064 | 0.161026 | 20.53%  | 16.49% |
| RHAG     | 0.349959661 | 0.526784 | 83.06%  | 61.50% |
| MDGA2    | 0.35062656  | 0.970358 | 89.32%  | 63.82% |
| MRGPRG   | 0.350733511 | 0.284351 | 94.91%  | 75.73% |
| TAS1R1   | 0.364489067 | 0.347182 | 57.30%  | 66.01% |
| SLC5A8   | 0.371037101 | 0.609705 | 13.17%  | 21.11% |
| OR7G2    | 0.373781402 | 0.775875 | 100.00% | 29.43% |
| GPR128   | 0.374950878 | 0.998037 | 99.72%  | 55.47% |
| EREG     | 0.383464698 | 0.315331 | 10.39%  | 69.81% |
| SLC39A5  | 0.39030688  | 0.386952 | 53.11%  | 42.58% |
| OR56A4   | 0.390513457 | 0.860972 | 100.00% | 50.01% |
| SLC10A5  | 0.391236381 | 0.199345 | 30.43%  | 10.24% |

[0375]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| TM4SF20  | 0.394075952 | 0.209688 | 55.41%  | 25.14% |
| BTN1A1   | 0.398177117 | 0.496319 | 46.37%  | 14.84% |
| GPR22    | 0.398560689 | 0.826058 | 93.32%  | 39.56% |
| SCARA5   | 0.39886845  | 0.57999  | 56.65%  | 60.70% |
| TNFRSF25 | 0.400610662 | 0.153979 | 20.21%  | 16.25% |
| MUC4     | 0.407044062 | 0.272589 | 24.35%  | 44.32% |
| PCDHB7   | 0.409713081 | 0.319223 | 35.63%  | 15.31% |
| PCDH7    | 0.434676508 | 0.508357 | 27.30%  | 21.02% |
| TDGF1    | 0.444145245 | 0.560496 | 35.33%  | 28.94% |
| RTN4RL2  | 0.44922469  | 0.176964 | 15.00%  | 26.77% |
| SORCS1   | 0.449766671 | 0.789279 | 75.16%  | 62.12% |
| NTRK2    | 0.454201266 | 0.205316 | 29.43%  | 52.05% |
| OR52N1   | 0.454661384 | 0.849011 | 67.95%  | 64.44% |
| OR7E24   | 0.456797167 | 0.869033 | 51.89%  | 58.91% |
| TMEM27   | 0.466431493 | 0.193446 | 19.46%  | 22.74% |
| SLC26A4  | 0.47014402  | 0.283031 | 40.83%  | 52.24% |
| OR10Q1   | 0.477575038 | 0.479528 | 100.00% | 32.02% |
| GABRG2   | 0.478414967 | 0.699959 | 37.19%  | 30.08% |
| BTNL3    | 0.480748272 | 0.613497 | 21.03%  | 41.83% |
| TMEM213  | 0.483184799 | 0.402734 | 57.32%  | 49.02% |
| UMOD     | 0.49405328  | 0.737087 | 54.73%  | 56.20% |
| TMPRSS13 | 0.496987784 | 0.301886 | 33.55%  | 44.43% |
| SLC6A8   | 0.500550185 | 0.117882 | 10.01%  | 19.14% |
| ERVV-1   | 0.50134262  | 0.2678   | 61.26%  | 44.17% |
| CACHD1   | 0.508789618 | 0.16718  | 13.01%  | 18.37% |
| OR2C1    | 0.512670511 | 0.137443 | 32.18%  | 34.31% |
| OR3A2    | 0.531951762 | 0.271244 | 86.86%  | 88.31% |
| SLC1A7   | 0.552627356 | 0.126664 | 50.58%  | 65.17% |
| SLC5A11  | 0.573269145 | 0.211991 | 87.84%  | 30.69% |
| OR2M4    | 0.580555576 | 0.73969  | 100.00% | 34.32% |
| VIPR2    | 0.592772318 | 0.487689 | 51.39%  | 27.96% |
| GPR20    | 0.594023087 | 0.345519 | 16.94%  | 26.54% |
| SLC17A8  | 0.603554458 | 0.358808 | 61.62%  | 59.02% |
| TPSG1    | 0.604243563 | 0.506422 | 43.40%  | 14.99% |
| ABCA13   | 0.613374042 | 0.363266 | 30.31%  | 53.52% |
| OR2T3    | 0.622433332 | 0.571684 | 100.00% | 27.56% |
| SLC22A12 | 0.623032751 | 0.169417 | 100.00% | 24.19% |
| OR11L1   | 0.624516845 | 0.407419 | 59.54%  | 78.07% |
| OR2K2    | 0.633368729 | 0.366968 | 44.71%  | 51.31% |
| KIR3DL3  | 0.659474269 | 0.661364 | 39.74%  | 15.36% |
| SLC18A3  | 0.6599718   | 0.306886 | 37.11%  | 40.94% |
| OR10A3   | 0.67529466  | 0.788284 | 62.84%  | 18.54% |
| CNTN1    | 0.679674951 | 0.145236 | 36.97%  | 19.45% |
| OR11H12  | 0.703757044 | 0.230856 | 74.21%  | 47.76% |

[0376]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| THSD7A   | 0.708007845 | 0.333866 | 33.53% | 30.39% |
| PTGER3   | 0.710831509 | 0.394932 | 61.96% | 42.77% |
| SERINC5  | 0.721823022 | 0.112287 | 19.21% | 12.95% |
| MLNR     | 0.724905932 | 0.17268  | 39.04% | 16.80% |
| DUOX1    | 0.727206229 | 0.122774 | 18.37% | 21.26% |
| LRRC4    | 0.742301207 | 0.123438 | 10.33% | 19.47% |
| OR2A2    | 0.754863653 | 0.489595 | 34.11% | 58.86% |
| ERVFRD-1 | 0.783008795 | 0.355158 | 31.97% | 25.50% |
| GRM5     | 0.787467035 | 0.291893 | 55.92% | 23.65% |
| GPM6A    | 0.798661537 | 0.446923 | 41.10% | 26.42% |
| PCDH15   | 0.80956288  | 0.414102 | 49.67% | 41.97% |
| CDH6     | 0.819645372 | 0.173842 | 22.98% | 11.76% |
| GPR78    | 0.875975682 | 0.394652 | 58.66% | 61.84% |
| SLC22A13 | 0.906218245 | 0.109789 | 17.26% | 20.63% |
| LY6K     | 0.9128643   | 0.219513 | 23.59% | 27.02% |
| RXFP4    | 0.918452229 | 0.211565 | 11.51% | 30.11% |
| OR5K1    | 0.939867811 | 0.221892 | 56.54% | 46.71% |
| CLDN1    | 0.963511597 | 0.111213 | 13.19% | 11.12% |
| IL27RA   | 3.80835E-10 | 0.491909 | 1.57%  | 38.05% |
| TMEM37   | 2.07883E-08 | 0.401771 | 2.69%  | 38.32% |
| FZD7     | 1.05725E-07 | 0.291174 | 5.62%  | 56.74% |
| TNFRSF1A | 2.97304E-07 | 0.293602 | 5.05%  | 20.43% |
| SIRPB2   | 1.66205E-06 | 0.738437 | 7.51%  | 69.80% |
| TFPI     | 6.13469E-06 | 0.476096 | 8.02%  | 24.64% |
| PTGDR    | 6.70351E-06 | 0.656201 | 0.24%  | 61.19% |
| CD70     | 7.94973E-06 | 0.778936 | 0.47%  | 67.60% |
| UNC5C    | 3.31841E-05 | 0.679531 | 7.70%  | 57.95% |
| CD55     | 3.34123E-05 | 0.369519 | 8.42%  | 15.47% |
| PDGFRA   | 9.46902E-05 | 0.48919  | 1.73%  | 35.02% |
| ICAM4    | 0.000118391 | 0.685901 | 1.99%  | 56.94% |
| AOC3     | 0.000250065 | 0.417545 | 2.29%  | 10.73% |
| CX3CL1   | 0.000260353 | 0.311673 | 6.99%  | 32.06% |
| GPR125   | 0.000292712 | 0.019715 | 21.19% | 16.00% |
| LTBR     | 0.000322781 | 0.230382 | 5.91%  | 8.51%  |
| EMP1     | 0.000423485 | 0.276759 | 7.15%  | 24.47% |
| PROM1    | 0.000556949 | 0.358625 | 56.74% | 3.99%  |
| RNFT1    | 0.000595944 | 0.157005 | 1.32%  | 5.40%  |
| CRIM1    | 0.000752526 | 0.211906 | 0.79%  | 24.63% |
| QSOX1    | 0.000949294 | 0.225639 | 7.44%  | 12.53% |
| NOTCH2   | 0.001391497 | 0.432679 | 9.91%  | 35.44% |
| LDLR     | 0.002098538 | 0.30669  | 23.44% | 1.44%  |
| SLC29A1  | 0.002665488 | 0.197281 | 15.85% | 4.54%  |
| TMEM87B  | 0.002787639 | 0.150347 | 0.88%  | 1.18%  |
| NRP1     | 0.003486853 | 0.189763 | 5.00%  | 34.02% |

[0377]

|         |             |          |        |        |
|---------|-------------|----------|--------|--------|
| TM7SF3  | 0.004471624 | 0.150418 | 5.20%  | 3.64%  |
| DUOX2   | 0.004501498 | 0.063127 | 47.16% | 61.35% |
| LYPD3   | 0.004916422 | 0.36759  | 35.87% | 9.05%  |
| IGF1R   | 0.005824442 | 0.001382 | 18.15% | 23.42% |
| DAGLB   | 0.006306386 | 0.101116 | 2.85%  | 18.77% |
| ATP1A1  | 0.006719033 | 0.138506 | 8.71%  | 5.99%  |
| PPAP2B  | 0.006922599 | 0.215878 | 4.79%  | 15.20% |
| SLC12A2 | 0.007080979 | 0.050994 | 19.62% | 22.26% |
| ABCC4   | 0.007336235 | 0.419182 | 7.37%  | 40.77% |
| SLC11A2 | 0.007926953 | 0.216816 | 12.87% | 8.52%  |
| SHISA9  | 0.007978787 | 0.001578 | 40.78% | 9.21%  |
| TMEM9B  | 0.008107124 | 0.112142 | 1.90%  | 0.63%  |
| GRPR    | 0.008826539 | 0.09859  | 76.15% | 68.85% |
| OR52N4  | 0.008933724 | 0.790776 | 6.85%  | 67.48% |
| HEG1    | 0.009239977 | 0.17681  | 0.66%  | 27.88% |
| LRRN2   | 0.009827145 | 0.081034 | 24.82% | 42.49% |
| FURIN   | 0.009833891 | 0.165856 | 5.20%  | 6.86%  |
| CDCP1   | 0.009930141 | 0.323386 | 17.32% | 9.31%  |
| ROBO3   | 0.010179135 | 0.016396 | 14.70% | 61.69% |
| KCNMB1  | 0.010785151 | 0.339065 | 2.12%  | 30.07% |
| IGSF9   | 0.011837538 | 0.03483  | 1.96%  | 27.93% |
| ADAM15  | 0.011971108 | 0.296194 | 9.59%  | 15.63% |
| IL17RB  | 0.012038765 | 0.093433 | 30.02% | 12.59% |
| P2RY1   | 0.012285131 | 0.264869 | 6.51%  | 51.61% |
| FGFR1   | 0.013687141 | 0.464362 | 15.19% | 3.87%  |
| ENPP5   | 0.014027223 | 0.162987 | 27.72% | 7.02%  |
| GPR55   | 0.015085835 | 0.072386 | 5.22%  | 58.55% |
| GPR157  | 0.016995435 | 0.552128 | 3.58%  | 32.33% |
| PKD2    | 0.017914637 | 0.0393   | 6.18%  | 18.66% |
| MFI2    | 0.018053005 | 0.0917   | 34.51% | 13.46% |
| ADAM32  | 0.020247857 | 0.64185  | 9.50%  | 46.15% |
| GLDN    | 0.021536127 | 0.503465 | 53.98% | 3.46%  |
| MANSC4  | 0.021762601 | 0.499754 | 1.05%  | 55.22% |
| CD109   | 0.022506005 | 0.031266 | 27.38% | 50.34% |
| CALHM2  | 0.024631579 | 0.114388 | 3.25%  | 23.65% |
| TMEM62  | 0.026593448 | 0.193535 | 6.37%  | 9.31%  |
| S1PR2   | 0.027717445 | 0.210772 | 15.84% | 9.68%  |
| MUC1    | 0.034007566 | 0.370313 | 14.97% | 5.45%  |
| AQP1    | 0.03425542  | 0.240582 | 4.53%  | 22.90% |
| SEMA5A  | 0.035410634 | 0.073182 | 21.71% | 42.09% |
| LAYN    | 0.036306834 | 0.005031 | 2.33%  | 23.91% |
| TM9SF4  | 0.036561803 | 0.076365 | 2.75%  | 0.55%  |
| ICAM5   | 0.037135955 | 0.43688  | 1.74%  | 28.60% |
| FAT1    | 0.041493222 | 0.233061 | 14.15% | 5.17%  |

[0378]

|        |             |          |        |        |
|--------|-------------|----------|--------|--------|
| GPR116 | 0.042591638 | 0.227676 | 0.72%  | 20.74% |
| ADAM10 | 0.044380072 | 0.109811 | 9.08%  | 10.06% |
| CDON   | 0.045400463 | 0.088132 | 27.52% | 24.83% |
| CD58   | 0.049115226 | 0.244785 | 4.97%  | 16.26% |
| GABRE  | 0.049254216 | 0.087662 | 31.34% | 62.00% |
| NOX4   | 0.049597451 | 0.431235 | 2.21%  | 33.10% |

[0379]

[0380]

표 8 - 세포주 데이터세트로부터 SCLC-P 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질   | ANOVA P<br>값 | P vs N   | P vs I  | P vs A |
|----------|--------------|----------|---------|--------|
| OR2W3    | 1.84063E-09  | 0.973307 | 78.97%  | 90.63% |
| TNFRSF25 | 3.18647E-08  | 0.403317 | 35.77%  | 15.18% |
| P2RY8    | 1.69851E-06  | 0.886062 | 100.00% | 94.18% |
| ANO9     | 2.00245E-06  | 0.609042 | 92.17%  | 10.81% |
| CDCP1    | 3.27424E-06  | 0.561207 | 66.07%  | 14.00% |
| OR2T8    | 6.0221E-06   | 0.927161 | 85.65%  | 84.59% |
| IL17RB   | 2.00076E-05  | 0.184279 | 19.91%  | 13.25% |
| SIGIRR   | 2.27068E-05  | 0.699622 | 68.09%  | 15.97% |
| NIPAL1   | 3.47959E-05  | 0.583635 | 57.00%  | 22.38% |
| OR2A1    | 4.98952E-05  | 0.949456 | 67.14%  | 84.51% |
| ART3     | 8.81977E-05  | 0.55051  | 58.96%  | 45.47% |
| PCSK5    | 0.000193993  | 0.4293   | 71.49%  | 40.80% |
| GJC3     | 0.000224967  | 0.297753 | 25.50%  | 13.12% |
| NRG2     | 0.000241036  | 0.104315 | 32.85%  | 58.77% |
| MPZL2    | 0.000303634  | 0.420672 | 68.20%  | 15.96% |
| IL13RA1  | 0.000321744  | 0.385055 | 27.47%  | 21.82% |
| OR2AJ1   | 0.000451239  | 0.887388 | 72.04%  | 87.04% |
| ACE2     | 0.000500139  | 0.422543 | 63.73%  | 38.24% |
| OR2L8    | 0.000551402  | 0.80432  | 52.51%  | 83.54% |
| OR2AK2   | 0.000569755  | 0.758023 | 73.85%  | 79.80% |
| HTR1E    | 0.000596264  | 0.217146 | 87.73%  | 79.00% |
| CD8A     | 0.000633729  | 0.823627 | 85.03%  | 82.00% |
| OR2A7    | 0.000801993  | 0.920764 | 70.45%  | 68.49% |
| TAS2R38  | 0.000848049  | 0.839025 | 100.00% | 52.91% |
| CLEC5A   | 0.001010686  | 0.490292 | 62.28%  | 14.91% |
| NRP1     | 0.001075071  | 0.374064 | 12.26%  | 11.35% |
| CD8B     | 0.001192305  | 0.616522 | 87.57%  | 66.30% |
| TAS2R8   | 0.001258191  | 0.50259  | 26.49%  | 20.55% |
| ERBB3    | 0.001304319  | 0.419577 | 43.11%  | 22.79% |
| PPAP2C   | 0.001484947  | 0.697998 | 52.35%  | 25.32% |
| OR10W1   | 0.001670769  | 0.838678 | 56.47%  | 94.68% |
| EPHA1    | 0.001699042  | 0.371204 | 24.11%  | 59.20% |
| GPR141   | 0.001776037  | 0.850228 | 100.00% | 83.30% |
| CRB3     | 0.001848833  | 0.666753 | 67.25%  | 16.84% |

[0381]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| TAS2R9   | 0.001858952 | 0.53866  | 13.89%  | 12.22% |
| GJB7     | 0.001915966 | 0.360237 | 31.48%  | 18.53% |
| ITGA8    | 0.00249817  | 0.515019 | 39.38%  | 63.52% |
| OR2L3    | 0.00338085  | 0.808428 | 65.83%  | 82.10% |
| OR6V1    | 0.003486184 | 0.379756 | 16.40%  | 18.61% |
| DCHS2    | 0.003868332 | 0.551525 | 40.71%  | 53.84% |
| OR1N1    | 0.003946122 | 0.716867 | 86.87%  | 63.89% |
| BACE2    | 0.003948012 | 0.520011 | 29.78%  | 13.29% |
| PVR      | 0.003952176 | 0.140649 | 16.24%  | 22.99% |
| OR1S1    | 0.003978803 | 0.991257 | 71.42%  | 90.88% |
| OR1N2    | 0.004171406 | 0.682637 | 86.09%  | 56.31% |
| OR2A2    | 0.004429299 | 0.995638 | 68.50%  | 63.58% |
| OR2L2    | 0.005055368 | 0.824659 | 61.11%  | 77.99% |
| TAS2R3   | 0.005721531 | 0.242471 | 28.24%  | 13.37% |
| OR1B1    | 0.005829807 | 0.694422 | 89.24%  | 59.70% |
| OR2L5    | 0.00646865  | 0.890388 | 67.95%  | 75.11% |
| TMEM27   | 0.006509446 | 0.230813 | 37.03%  | 15.62% |
| FOLH1    | 0.006676013 | 0.625949 | 39.07%  | 67.97% |
| RELT     | 0.007030806 | 0.149871 | 67.44%  | 20.00% |
| OR9Q2    | 0.007379378 | 0.990776 | 100.00% | 85.83% |
| SCN4A    | 0.007459589 | 0.606443 | 66.83%  | 66.40% |
| CLDN1    | 0.007493518 | 0.720816 | 22.10%  | 23.10% |
| ABCG5    | 0.007626799 | 0.249168 | 19.37%  | 11.07% |
| OR1L1    | 0.007730612 | 0.628269 | 92.37%  | 61.76% |
| GJB2     | 0.008920645 | 0.921522 | 36.79%  | 51.62% |
| OR5B21   | 0.009408114 | 0.935063 | 50.68%  | 75.83% |
| TLR5     | 0.011131903 | 0.201083 | 49.00%  | 28.05% |
| OR1L3    | 0.011147399 | 0.681512 | 70.15%  | 45.38% |
| FGFRL1   | 0.011434613 | 0.37889  | 19.30%  | 56.73% |
| ANO7     | 0.011733181 | 0.627077 | 70.57%  | 60.74% |
| FAT1     | 0.012132693 | 0.339811 | 17.16%  | 14.90% |
| OR1Q1    | 0.013140994 | 0.565595 | 74.42%  | 44.35% |
| CEACAM19 | 0.013216645 | 0.304763 | 46.49%  | 32.64% |
| OR9A4    | 0.013839863 | 0.647544 | 100.00% | 34.65% |
| OR2A14   | 0.015508627 | 0.993415 | 81.58%  | 67.65% |
| TAS2R10  | 0.016026464 | 0.326119 | 15.83%  | 12.88% |
| GPR110   | 0.016469961 | 0.726944 | 59.84%  | 60.86% |
| CX3CL1   | 0.017536946 | 0.117163 | 100.00% | 71.11% |
| TAS2R4   | 0.0185871   | 0.201529 | 29.12%  | 14.53% |
| XKR3     | 0.018628148 | 0.545371 | 18.87%  | 70.91% |
| EPHB3    | 0.018940533 | 0.502897 | 29.63%  | 47.52% |
| TMPRSS5  | 0.018969675 | 0.589436 | 71.78%  | 30.85% |
| OR9Q1    | 0.018983602 | 0.917247 | 81.20%  | 81.27% |
| TLR2     | 0.019100789 | 0.470826 | 51.75%  | 53.64% |

[0382]

|            |             |          |         |        |
|------------|-------------|----------|---------|--------|
| OR9A2      | 0.019317845 | 0.516833 | 31.23%  | 28.47% |
| DSG1       | 0.019795728 | 0.567852 | 54.76%  | 55.28% |
| OR13A1     | 0.021116533 | 0.716623 | 84.64%  | 47.81% |
| FAT3       | 0.021138231 | 0.289766 | 23.34%  | 25.15% |
| OR1L8      | 0.022372362 | 0.643219 | 80.77%  | 51.71% |
| IL4R       | 0.023899289 | 0.335102 | 30.77%  | 58.12% |
| ENPP6      | 0.025088121 | 0.335612 | 21.96%  | 75.90% |
| EFNB2      | 0.025356024 | 0.169393 | 22.74%  | 26.45% |
| FGFR4      | 0.0262064   | 0.296085 | 37.36%  | 53.94% |
| SLC9A2     | 0.027190369 | 0.365608 | 41.31%  | 19.11% |
| CDH3       | 0.027397592 | 0.453031 | 51.62%  | 30.17% |
| CR2        | 0.028556562 | 0.642956 | 68.14%  | 62.41% |
| ADRA1A     | 0.028845367 | 0.426984 | 85.82%  | 73.90% |
| OR1S2      | 0.02916823  | 0.717935 | 100.00% | 83.34% |
| MME        | 0.030756491 | 0.591549 | 14.03%  | 36.32% |
| KLRB1      | 0.032475047 | 0.213607 | 15.92%  | 10.26% |
| SLC10A2    | 0.03275455  | 0.851805 | 70.74%  | 75.16% |
| DSC2       | 0.033233433 | 0.520117 | 46.48%  | 28.57% |
| TAS2R7     | 0.033841624 | 0.614803 | 26.32%  | 33.24% |
| OR13C9     | 0.034277568 | 0.740651 | 100.00% | 28.60% |
| PDGFRA     | 0.034416122 | 0.451549 | 10.86%  | 46.23% |
| OR2A25     | 0.03552652  | 0.938721 | 100.00% | 71.03% |
| OR2A12     | 0.035687425 | 0.994012 | 60.25%  | 62.80% |
| IL23R      | 0.036369788 | 0.613067 | 58.45%  | 64.06% |
| OR9A1P     | 0.038328013 | 0.69407  | 100.00% | 48.42% |
| OR1J4      | 0.038914619 | 0.549154 | 67.58%  | 46.38% |
| MMP17      | 0.04021141  | 0.281181 | 22.52%  | 51.55% |
| SLC46A3    | 0.041716091 | 0.389513 | 10.14%  | 29.11% |
| HLA-DPB1   | 0.043641859 | 0.395253 | 56.66%  | 67.43% |
| SUCNR1     | 0.047035846 | 0.660814 | 91.66%  | 65.69% |
| HLA-DMA    | 0.049805633 | 0.336833 | 11.35%  | 39.34% |
| OR1J2      | 0.050489198 | 0.664251 | 67.92%  | 53.01% |
| OR9G4      | 0.050824372 | 0.91413  | 100.00% | 85.55% |
| CEACAM1    | 0.052876583 | 0.346306 | 21.52%  | 11.56% |
| CRHR2      | 0.055144286 | 0.264782 | 63.08%  | 29.91% |
| ERVMER34-1 | 0.055572169 | 0.318853 | 33.42%  | 41.85% |
| MTNR1A     | 0.056140081 | 0.777653 | 76.36%  | 64.45% |
| OR1J1      | 0.056598819 | 0.712029 | 47.77%  | 53.37% |
| SLC17A8    | 0.05829662  | 0.679933 | 45.27%  | 41.92% |
| CNTNAP3    | 0.058407089 | 0.161318 | 39.24%  | 29.89% |
| OR4M2      | 0.059603738 | 0.528109 | 100.00% | 75.41% |
| RGMA       | 0.061505925 | 0.272183 | 21.14%  | 41.97% |
| TRPV6      | 0.06204423  | 0.413929 | 43.54%  | 64.49% |
| CACNG7     | 0.066494282 | 0.2808   | 10.98%  | 82.33% |

[0383]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| UPK1A    | 0.066974912 | 0.663818 | 40.32%  | 75.89% |
| SLCO2A1  | 0.06741531  | 0.576558 | 42.03%  | 13.55% |
| MFI2     | 0.072748757 | 0.215102 | 30.66%  | 22.15% |
| GABRR2   | 0.07317984  | 0.47354  | 34.99%  | 40.99% |
| TNFRSF1A | 0.073812744 | 0.364976 | 10.21%  | 13.39% |
| OR56A1   | 0.07399119  | 0.858549 | 53.00%  | 34.91% |
| MST1R    | 0.074404792 | 0.591335 | 58.89%  | 15.83% |
| OR2L13   | 0.07695085  | 0.757735 | 81.87%  | 73.75% |
| IL1RAPL2 | 0.0776838   | 0.523302 | 58.36%  | 46.99% |
| CYBB     | 0.078629877 | 0.342058 | 57.60%  | 30.36% |
| PCDHB4   | 0.084692394 | 0.302877 | 25.12%  | 16.26% |
| SPACA1   | 0.085012316 | 0.584819 | 34.07%  | 74.13% |
| SLC12A8  | 0.08538709  | 0.326941 | 38.88%  | 35.42% |
| GPRC5D   | 0.085529285 | 0.465035 | 38.48%  | 24.62% |
| LYPD3    | 0.085802705 | 0.759723 | 58.79%  | 54.25% |
| AQP4     | 0.089780677 | 0.549586 | 59.14%  | 38.39% |
| ESYT3    | 0.091559678 | 0.178229 | 21.46%  | 15.31% |
| VTCN1    | 0.095112743 | 0.185368 | 33.51%  | 46.82% |
| ERVV-2   | 0.096038814 | 0.666382 | 55.12%  | 70.28% |
| IL18R1   | 0.096127678 | 0.551192 | 73.42%  | 64.50% |
| PCDHB16  | 0.098000564 | 0.331829 | 16.51%  | 15.08% |
| LRRN2    | 0.098105712 | 0.127241 | 39.40%  | 35.39% |
| GRIK2    | 0.098857286 | 0.203627 | 32.25%  | 19.54% |
| NRG4     | 0.099399089 | 0.260411 | 18.13%  | 20.67% |
| CD86     | 0.100551892 | 0.663328 | 59.42%  | 11.47% |
| OR5G3    | 0.102371633 | 0.676355 | 100.00% | 67.27% |
| PCDHB11  | 0.103815249 | 0.26072  | 11.17%  | 16.28% |
| KCNMB4   | 0.105038502 | 0.222219 | 22.01%  | 22.40% |
| CNR1     | 0.10571149  | 0.213543 | 35.83%  | 31.06% |
| F2RL1    | 0.106186666 | 0.484344 | 54.69%  | 35.26% |
| GFRAL    | 0.107140783 | 0.170322 | 29.31%  | 48.29% |
| GPRC5B   | 0.108411012 | 0.10721  | 23.37%  | 10.41% |
| GJB6     | 0.109506084 | 0.862423 | 50.38%  | 61.87% |
| PCDHB6   | 0.112838679 | 0.364807 | 20.99%  | 15.03% |
| SLC22A15 | 0.113416061 | 0.378399 | 51.89%  | 35.40% |
| PCDHB5   | 0.114159032 | 0.334816 | 17.97%  | 19.27% |
| TRPV4    | 0.114643774 | 0.146926 | 26.99%  | 42.94% |
| TNFSF4   | 0.115249636 | 0.371655 | 17.33%  | 43.20% |
| DSG2     | 0.116000019 | 0.202068 | 39.80%  | 20.91% |
| KEL      | 0.120910405 | 0.365646 | 19.53%  | 38.30% |
| PTPRT    | 0.130093482 | 0.368033 | 72.16%  | 31.30% |
| SUSD3    | 0.133668009 | 0.783583 | 85.95%  | 47.18% |
| TENM4    | 0.134065874 | 0.226163 | 32.49%  | 20.84% |
| CHRM2    | 0.13554     | 0.371524 | 49.51%  | 20.81% |

[0384]

|           |             |          |         |        |
|-----------|-------------|----------|---------|--------|
| SLC26A1   | 0.138435991 | 0.390587 | 39.94%  | 52.26% |
| ITGB6     | 0.139238334 | 0.594235 | 52.04%  | 24.87% |
| FPR3      | 0.139804913 | 0.502996 | 44.66%  | 35.31% |
| ADRB1     | 0.141201256 | 0.607753 | 22.55%  | 42.52% |
| ERVV-1    | 0.145860715 | 0.507579 | 36.44%  | 65.81% |
| DSC3      | 0.146403903 | 0.648925 | 28.03%  | 34.75% |
| TNFSF8    | 0.14698994  | 0.618329 | 80.13%  | 31.95% |
| CD55      | 0.150135424 | 0.211569 | 16.98%  | 11.83% |
| SLCO1B7   | 0.150952106 | 0.915267 | 57.51%  | 69.94% |
| OR52I1    | 0.154537609 | 0.513911 | 50.16%  | 20.58% |
| GLRA2     | 0.156600032 | 0.14043  | 19.23%  | 21.63% |
| CD96      | 0.157863716 | 0.477956 | 52.90%  | 44.88% |
| OR2M7     | 0.15876197  | 0.916036 | 39.01%  | 52.33% |
| PRLR      | 0.159286417 | 0.420592 | 28.09%  | 53.15% |
| ANO2      | 0.16030019  | 0.252646 | 63.13%  | 40.91% |
| CD69      | 0.164815239 | 0.690481 | 55.14%  | 55.37% |
| ADAM20    | 0.166413187 | 0.243452 | 15.92%  | 14.82% |
| MET       | 0.169015296 | 0.235704 | 14.02%  | 14.11% |
| OR2T33    | 0.174236616 | 0.812728 | 57.23%  | 62.11% |
| OR5K2     | 0.174666738 | 0.422613 | 73.39%  | 17.10% |
| SLC7A4    | 0.17803141  | 0.2785   | 100.00% | 32.07% |
| LILRB1    | 0.181261011 | 0.723975 | 42.58%  | 70.18% |
| TNFRSF21  | 0.182948506 | 0.154049 | 23.81%  | 13.26% |
| IL1R2     | 0.185112377 | 0.627093 | 29.48%  | 68.51% |
| SLC26A8   | 0.19056878  | 0.337852 | 34.50%  | 18.91% |
| NCMAP     | 0.19327846  | 0.607444 | 100.00% | 43.91% |
| CDH8      | 0.194710737 | 0.354918 | 50.62%  | 16.22% |
| ATRNL1    | 0.195716156 | 0.245131 | 23.42%  | 12.15% |
| OR2K2     | 0.196488959 | 0.721186 | 77.89%  | 54.47% |
| TMEM132C  | 0.202964813 | 0.633432 | 91.89%  | 47.15% |
| OR5B2     | 0.203401678 | 0.810152 | 65.45%  | 74.87% |
| TLR9      | 0.20361623  | 0.3674   | 72.90%  | 19.20% |
| OR14A16   | 0.203932798 | 0.771262 | 50.32%  | 67.38% |
| TNFRSF10A | 0.204795169 | 0.65951  | 44.10%  | 46.49% |
| OR6C76    | 0.207984379 | 0.9901   | 80.75%  | 65.14% |
| SLC37A2   | 0.209902696 | 0.292212 | 21.10%  | 50.60% |
| TNFRSF14  | 0.213815918 | 0.645521 | 49.63%  | 47.81% |
| SLC22A9   | 0.217506966 | 0.220773 | 71.16%  | 47.72% |
| SPN       | 0.217712541 | 0.339599 | 49.88%  | 62.67% |
| SLC36A2   | 0.220665533 | 0.326637 | 77.16%  | 69.33% |
| OR5H6     | 0.224152204 | 0.795929 | 100.00% | 67.57% |
| TRPV5     | 0.224234664 | 0.510244 | 27.48%  | 56.10% |
| SLC5A1    | 0.224586241 | 0.432877 | 61.43%  | 10.40% |
| CLDN24    | 0.230121474 | 0.158046 | 12.00%  | 54.84% |

[0385]

|           |             |          |         |        |
|-----------|-------------|----------|---------|--------|
| LPAR5     | 0.230286127 | 0.158757 | 25.14%  | 59.51% |
| CORIN     | 0.235163153 | 0.339445 | 25.11%  | 26.74% |
| FLT3      | 0.236239688 | 0.507759 | 54.60%  | 48.73% |
| VSIG10L   | 0.239025236 | 0.287458 | 27.07%  | 50.65% |
| SLC26A9   | 0.244667472 | 0.20879  | 55.73%  | 20.72% |
| PCDH20    | 0.24473481  | 0.406825 | 69.21%  | 24.93% |
| IL22RA1   | 0.247480624 | 0.528809 | 48.70%  | 41.01% |
| HTR1F     | 0.25262321  | 0.426215 | 38.01%  | 39.52% |
| SCTR      | 0.269360584 | 0.585706 | 41.15%  | 53.18% |
| AREG      | 0.285365133 | 0.988205 | 40.33%  | 34.77% |
| TMPRSS11E | 0.287289737 | 0.757176 | 50.76%  | 35.24% |
| GPR27     | 0.287369334 | 0.129887 | 15.05%  | 41.52% |
| OR2M3     | 0.287883414 | 0.723642 | 49.61%  | 25.37% |
| CHRM3     | 0.292760552 | 0.429913 | 35.99%  | 28.84% |
| OR52I2    | 0.293589602 | 0.565417 | 100.00% | 25.71% |
| AMICA1    | 0.294366502 | 0.430957 | 54.26%  | 61.89% |
| CNTNAP3B  | 0.304664468 | 0.162365 | 37.98%  | 27.46% |
| MMP16     | 0.305192815 | 0.148228 | 32.67%  | 21.30% |
| DSC1      | 0.30666097  | 0.465046 | 29.64%  | 37.02% |
| EPHA6     | 0.307795383 | 0.117628 | 33.80%  | 21.89% |
| SLC40A1   | 0.308943972 | 0.314302 | 12.16%  | 25.02% |
| PTPRJ     | 0.314666079 | 0.141104 | 15.58%  | 14.29% |
| OR11H4    | 0.317603218 | 0.560032 | 29.95%  | 35.99% |
| CDH4      | 0.318696407 | 0.389524 | 46.11%  | 20.95% |
| OR2M2     | 0.322368988 | 0.708985 | 74.12%  | 62.75% |
| CLDN10    | 0.327363727 | 0.159067 | 16.77%  | 25.90% |
| P2RY10    | 0.333403021 | 0.665451 | 77.17%  | 77.98% |
| ULBP2     | 0.337577227 | 0.29396  | 35.12%  | 22.53% |
| OR2T12    | 0.342472629 | 0.714293 | 75.25%  | 61.56% |
| PVRL3     | 0.353586641 | 0.250931 | 10.89%  | 19.79% |
| OR2M5     | 0.354120997 | 0.779831 | 44.43%  | 50.29% |
| EPHA3     | 0.362160887 | 0.138787 | 23.92%  | 33.99% |
| NMBR      | 0.362182681 | 0.541793 | 29.88%  | 28.24% |
| OR56B4    | 0.369114629 | 0.558478 | 58.38%  | 30.35% |
| OPRM1     | 0.372173832 | 0.186038 | 64.22%  | 32.52% |
| SLC5A4    | 0.376301607 | 0.129465 | 20.37%  | 22.08% |
| OPCML     | 0.389676505 | 0.294599 | 69.53%  | 35.03% |
| PCDHA1    | 0.391064646 | 0.157543 | 35.28%  | 10.59% |
| GPR116    | 0.394508978 | 0.247755 | 27.35%  | 34.25% |
| KLRF1     | 0.399078459 | 0.674108 | 19.83%  | 47.89% |
| SLC6A14   | 0.4026801   | 0.566357 | 52.21%  | 40.86% |
| HTR2C     | 0.409046112 | 0.498029 | 59.44%  | 51.72% |
| NPSR1     | 0.414882712 | 0.461735 | 60.16%  | 37.20% |
| OR5H2     | 0.420245553 | 0.905735 | 71.84%  | 66.85% |

[0386]

|          |             |          |         |        |
|----------|-------------|----------|---------|--------|
| SLC6A19  | 0.421923475 | 0.536126 | 78.46%  | 16.05% |
| HBEGF    | 0.422130674 | 0.127216 | 10.82%  | 17.99% |
| RNF43    | 0.423679314 | 0.396023 | 26.70%  | 32.10% |
| SLC22A13 | 0.425250729 | 0.510741 | 16.86%  | 32.17% |
| ABCA9    | 0.4277513   | 0.275948 | 31.58%  | 27.72% |
| MFAP3L   | 0.428727582 | 0.199564 | 11.18%  | 24.09% |
| IFNLR1   | 0.433412386 | 0.294    | 20.30%  | 13.23% |
| FZD10    | 0.437181281 | 0.622028 | 47.63%  | 24.64% |
| UNC93A   | 0.438775001 | 0.649639 | 82.06%  | 19.41% |
| PROM2    | 0.441833696 | 0.393812 | 54.47%  | 37.29% |
| SLCO1B3  | 0.442776927 | 0.854388 | 42.64%  | 61.95% |
| SLC28A2  | 0.444899935 | 0.217122 | 25.65%  | 12.37% |
| TAS1R1   | 0.45291952  | 0.626463 | 43.90%  | 20.96% |
| OR4F21   | 0.454580119 | 0.210305 | 28.56%  | 24.89% |
| OR2A5    | 0.470985473 | 0.837936 | 100.00% | 63.44% |
| SLC22A20 | 0.471884901 | 0.31203  | 13.44%  | 13.14% |
| ABCG2    | 0.480513416 | 0.329798 | 23.97%  | 42.04% |
| SLC4A5   | 0.481157567 | 0.128431 | 13.80%  | 11.15% |
| PCDH19   | 0.489035885 | 0.189855 | 28.68%  | 25.74% |
| SEMA5A   | 0.500223818 | 0.364455 | 23.62%  | 38.59% |
| VIPR2    | 0.510572731 | 0.660258 | 51.81%  | 33.31% |
| LTK      | 0.519512543 | 0.311795 | 13.06%  | 38.57% |
| LY75     | 0.522290382 | 0.249467 | 31.45%  | 12.70% |
| EFNA3    | 0.529633845 | 0.27612  | 16.80%  | 26.97% |
| EPHB6    | 0.539794027 | 0.597071 | 40.31%  | 50.22% |
| ERBB4    | 0.56107755  | 0.172151 | 13.10%  | 17.25% |
| CA14     | 0.571308258 | 0.128152 | 26.81%  | 12.06% |
| CNTN5    | 0.581581196 | 0.300722 | 27.49%  | 29.98% |
| OR2M4    | 0.582020963 | 0.580173 | 66.24%  | 36.75% |
| FCER1A   | 0.591025159 | 0.493507 | 100.00% | 67.56% |
| OR5H15   | 0.593724479 | 0.689702 | 55.59%  | 66.75% |
| KLRG1    | 0.596205981 | 0.142958 | 27.45%  | 20.35% |
| OR13H1   | 0.598162745 | 0.51299  | 22.13%  | 31.26% |
| PCDHA4   | 0.60134538  | 0.218153 | 23.26%  | 15.97% |
| PCDHGA4  | 0.602655137 | 0.163238 | 10.30%  | 11.58% |
| LYVE1    | 0.61113917  | 0.268007 | 15.56%  | 14.62% |
| CDH13    | 0.613502521 | 0.342099 | 40.25%  | 18.34% |
| CD93     | 0.627459193 | 0.224708 | 100.00% | 12.24% |
| EMB      | 0.629582122 | 0.247293 | 10.10%  | 13.93% |
| TNFRSF17 | 0.630768688 | 0.245416 | 45.29%  | 13.44% |
| CTLA4    | 0.642812168 | 0.393482 | 26.78%  | 58.56% |
| SELE     | 0.6433245   | 0.390103 | 54.55%  | 35.02% |
| OR11H1   | 0.649357164 | 0.269127 | 32.41%  | 38.72% |
| PTGER3   | 0.665517257 | 0.197934 | 39.76%  | 15.31% |

[0387]

|          |             |          |        |        |
|----------|-------------|----------|--------|--------|
| IL1RAPL1 | 0.688183296 | 0.231912 | 41.10% | 35.67% |
| GPR157   | 0.69036096  | 0.537657 | 39.32% | 51.47% |
| OR2F2    | 0.696878987 | 0.401806 | 45.07% | 62.41% |
| DYNAP    | 0.706197838 | 0.567356 | 15.43% | 36.68% |
| OR4D2    | 0.720626162 | 0.14698  | 43.04% | 39.72% |
| FLT1     | 0.729697246 | 0.194547 | 15.15% | 23.07% |
| OXGR1    | 0.743841162 | 0.288636 | 25.39% | 33.57% |
| HTR3B    | 0.779009395 | 0.278209 | 29.90% | 45.18% |
| OTOA     | 0.785937295 | 0.267347 | 16.95% | 18.12% |
| PTGER2   | 0.793703486 | 0.121655 | 15.34% | 25.18% |
| SLCO1A2  | 0.802250978 | 0.196178 | 17.31% | 10.80% |
| OR6B1    | 0.802485941 | 0.46091  | 72.71% | 52.28% |
| NOX4     | 0.821136337 | 0.266074 | 45.25% | 20.04% |
| MSR1     | 0.828371516 | 0.151105 | 41.81% | 24.54% |
| C5AR1    | 0.832412178 | 0.310529 | 16.58% | 32.90% |
| MUC13    | 0.834813066 | 0.322597 | 19.84% | 16.00% |
| SLCO1B1  | 0.836752168 | 0.260668 | 20.64% | 11.76% |
| MDGA2    | 0.836864692 | 0.210291 | 24.66% | 16.08% |
| NPY5R    | 0.867710216 | 0.388816 | 58.16% | 41.80% |
| IGSF1    | 0.872718716 | 0.121582 | 16.61% | 19.65% |
| HLA-DMB  | 0.89272369  | 0.20179  | 29.71% | 17.38% |
| IL18RAP  | 0.907294485 | 0.425764 | 54.57% | 31.49% |
| OR56B1   | 0.926460274 | 0.397007 | 27.69% | 39.20% |
| OR2F1    | 0.943961981 | 0.443042 | 41.18% | 41.24% |
| DUOX2    | 0.959949085 | 0.184136 | 19.80% | 13.30% |
| SGCZ     | 0.969958844 | 0.14357  | 32.02% | 10.60% |
| RAET1G   | 0.973088186 | 0.139034 | 16.11% | 14.57% |
| EPCAM    | 2.02382E-18 | 0.345566 | 44.27% | 0.08%  |
| MPZL3    | 4.99593E-16 | 0.534769 | 76.83% | 9.06%  |
| DLL1     | 1.74009E-10 | 0.427292 | 44.74% | 1.01%  |
| CDH1     | 7.07699E-10 | 0.523184 | 58.95% | 6.24%  |
| KIT      | 6.69101E-09 | 0.378968 | 31.12% | 5.66%  |
| ENPP4    | 1.95292E-08 | 0.189435 | 11.85% | 2.46%  |
| SLC10A5  | 2.96282E-08 | 0.292874 | 28.00% | 7.67%  |
| P2RX4    | 2.27518E-07 | 0.193772 | 6.62%  | 1.20%  |
| TMEM87A  | 1.22819E-06 | 0.135133 | 6.80%  | 11.55% |
| ENPP5    | 1.15581E-05 | 0.319918 | 45.40% | 9.41%  |
| GRM7     | 5.91371E-05 | 0.468273 | 50.67% | 2.29%  |
| SMO      | 6.68432E-05 | 0.088063 | 26.67% | 63.85% |
| MEGF9    | 7.56124E-05 | 0.12105  | 18.55% | 7.64%  |
| TPBG     | 8.56861E-05 | 0.424973 | 4.17%  | 2.82%  |
| F2R      | 0.000113079 | 0.149416 | 2.29%  | 53.20% |
| LPPR1    | 0.000118726 | 0.045147 | 57.69% | 32.92% |
| CD37     | 0.000139435 | 0.143309 | 7.38%  | 59.39% |

[0388]

|           |             |          |        |        |
|-----------|-------------|----------|--------|--------|
| SLC15A2   | 0.000255311 | 0.239744 | 15.61% | 2.70%  |
| FREM2     | 0.000256065 | 0.338356 | 31.55% | 8.91%  |
| ITGB8     | 0.000279081 | 0.298247 | 26.47% | 4.82%  |
| SLC29A1   | 0.000295873 | 0.046854 | 0.65%  | 14.91% |
| GPR160    | 0.000380265 | 0.192355 | 23.31% | 6.96%  |
| KLRK1     | 0.000413482 | 0.995288 | 50.03% | 9.98%  |
| TMEM87B   | 0.000510537 | 0.112924 | 10.02% | 1.40%  |
| LPHN3     | 0.000698088 | 0.060092 | 46.51% | 4.75%  |
| BACE1     | 0.000810086 | 0.065745 | 9.24%  | 0.71%  |
| ALCAM     | 0.001043198 | 0.246204 | 20.28% | 7.57%  |
| NCR3LG1   | 0.001245492 | 0.08902  | 26.24% | 5.19%  |
| PKHD1L1   | 0.001307845 | 0.29306  | 45.18% | 8.13%  |
| TMEM123   | 0.001447703 | 0.102344 | 11.43% | 4.56%  |
| TMEM182   | 0.001478348 | 0.051119 | 17.60% | 3.19%  |
| PLET1     | 0.001595024 | 0.171932 | 14.69% | 5.60%  |
| SLC6A16   | 0.001833695 | 0.0162   | 26.65% | 48.39% |
| LINGO2    | 0.001895523 | 0.19192  | 55.82% | 1.39%  |
| KIAA0922  | 0.001914469 | 0.158753 | 9.78%  | 11.92% |
| HEPACAM2  | 0.002317196 | 0.164385 | 51.46% | 7.43%  |
| SLC12A2   | 0.00242017  | 0.045658 | 4.79%  | 10.35% |
| SLC1A1    | 0.003394852 | 0.191851 | 19.87% | 1.43%  |
| CCKBR     | 0.003725192 | 0.342195 | 90.32% | 3.31%  |
| CD160     | 0.00389868  | 0.170698 | 6.32%  | 2.52%  |
| NOTCH1    | 0.004020153 | 0.147541 | 4.23%  | 40.57% |
| SVOPL     | 0.004081823 | 0.341754 | 34.83% | 3.91%  |
| SLC23A1   | 0.004213537 | 0.25089  | 7.30%  | 7.41%  |
| SUCO      | 0.004675952 | 0.07198  | 1.44%  | 3.00%  |
| ITGB4     | 0.004906184 | 0.514201 | 8.75%  | 55.46% |
| ANO6      | 0.005524992 | 0.172207 | 3.00%  | 6.65%  |
| GP1BA     | 0.005945809 | 0.002759 | 41.14% | 17.46% |
| RNFT1     | 0.006873387 | 0.099814 | 2.44%  | 8.05%  |
| ENTPD3    | 0.007279018 | 0.165306 | 20.28% | 1.10%  |
| TMPRSS11D | 0.009674279 | 0.175342 | 28.07% | 2.94%  |
| UGT8      | 0.012270284 | 0.11394  | 32.92% | 6.71%  |
| GNRHR2    | 0.012379872 | 0.081632 | 5.38%  | 0.92%  |
| SLC22A23  | 0.013490751 | 0.160706 | 14.88% | 9.74%  |
| NUP210    | 0.013666093 | 0.092027 | 15.09% | 5.60%  |
| P2RY1     | 0.013698663 | 0.034256 | 10.70% | 47.88% |
| SLC7A2    | 0.014618404 | 0.053093 | 53.75% | 12.30% |
| VSIG2     | 0.01579597  | 0.092862 | 36.95% | 37.47% |
| ZP2       | 0.016556352 | 0.078104 | 58.40% | 52.67% |
| BRS3      | 0.01697724  | 0.042971 | 59.71% | 0.74%  |
| FGFR3     | 0.020297633 | 0.083726 | 7.22%  | 25.79% |
| MXRA8     | 0.020404014 | 0.462705 | 7.14%  | 67.07% |

[0389]

|         |             |          |         |        |
|---------|-------------|----------|---------|--------|
| SLC16A6 | 0.02390724  | 0.030914 | 3.61%   | 16.38% |
| CD46    | 0.026096598 | 0.07699  | 6.34%   | 6.70%  |
| IL20RA  | 0.026755353 | 0.560022 | 45.79%  | 2.92%  |
| TMX3    | 0.027176233 | 0.063082 | 5.61%   | 2.68%  |
| ASTN2   | 0.027524861 | 0.040549 | 20.44%  | 2.51%  |
| SLC22A4 | 0.029046522 | 0.119051 | 0.70%   | 2.14%  |
| SLCO5A1 | 0.030227009 | 0.050288 | 30.43%  | 6.75%  |
| TGOLN2  | 0.03273918  | 0.083115 | 2.38%   | 3.33%  |
| ITGA2   | 0.034090169 | 0.308722 | 5.49%   | 18.58% |
| CLDN2   | 0.035184898 | 0.416548 | 14.58%  | 7.96%  |
| SLC41A1 | 0.03927828  | 0.120731 | 2.92%   | 15.18% |
| TMEM25  | 0.039486944 | 0.125839 | 14.06%  | 5.13%  |
| CNNM4   | 0.042901454 | 0.02802  | 6.38%   | 9.24%  |
| TGFA    | 0.045427395 | 0.410837 | 39.09%  | 9.43%  |
| PCDHB13 | 0.047145464 | 0.20157  | 2.20%   | 3.73%  |
| CLEC2D  | 0.048823542 | 0.176045 | 6.71%   | 7.68%  |
| GPR55   | 0.04916716  | 0.439132 | 100.00% | 4.48%  |
| MFSD8   | 0.049379748 | 0.059857 | 3.94%   | 1.37%  |

[0390]

[0391]

표 9 - 사토 데이터세트로부터 SCLC-P 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질   | ANOVA p 값   | P vs N   | P vs I  | P vs A  |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| ART3     | 1.2998E-05  | 0.662148 | 70.204% | 62.747% |
| PROM1    | 2.76663E-05 | 0.25483  | 57.251% | 14.357% |
| NOTCH1   | 4.87508E-05 | 0.123338 | 17.436% | 19.492% |
| TNFSF4   | 0.000199207 | 0.244973 | 25.491% | 19.693% |
| PRLR     | 0.000840064 | 0.260746 | 46.405% | 52.358% |
| MME      | 0.001908314 | 0.473581 | 24.432% | 50.273% |
| OR2B3    | 0.004715832 | 0.586817 | 29.496% | 26.796% |
| LDLRAD4  | 0.005285089 | 0.258651 | 21.737% | 14.572% |
| CCR5     | 0.005464222 | 0.408635 | 10.927% | 21.751% |
| TIGIT    | 0.012805575 | 0.49146  | 13.370% | 19.357% |
| MFI2     | 0.012826303 | 0.156787 | 27.083% | 25.959% |
| TEX101   | 0.013201621 | 0.527416 | 21.996% | 13.154% |
| FAP      | 0.022727492 | 0.242762 | 18.279% | 16.091% |
| JAG1     | 0.023646265 | 0.192893 | 12.006% | 18.315% |
| CDH22    | 0.027697679 | 0.341067 | 52.483% | 29.156% |
| CD6      | 0.030125671 | 0.543197 | 14.206% | 27.522% |
| PRTG     | 0.035274209 | 0.189406 | 22.644% | 29.456% |
| BTN3A1   | 0.040328712 | 0.186453 | 12.742% | 14.610% |
| ERVFRD-1 | 0.04249732  | 0.437423 | 58.257% | 44.479% |
| SVOPL    | 0.043554717 | 0.547867 | 29.708% | 36.161% |
| HLA-DQB1 | 0.044608653 | 0.538001 | 41.789% | 53.641% |
| SLC28A3  | 0.058109964 | 0.166732 | 11.442% | 49.439% |

[0392]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| GPR32    | 0.059841001 | 0.326674 | 48.851% | 11.051% |
| PKHD1L1  | 0.060329735 | 0.73797  | 21.830% | 25.166% |
| LGR5     | 0.06858935  | 0.160077 | 62.650% | 15.182% |
| VCAM1    | 0.070368953 | 0.358085 | 17.366% | 25.644% |
| CXCR3    | 0.085582802 | 0.327426 | 10.335% | 22.699% |
| LRRC15   | 0.090682069 | 0.306011 | 13.012% | 23.493% |
| IL20RA   | 0.111415007 | 0.596385 | 37.625% | 41.667% |
| TNFRSF4  | 0.129959253 | 0.459243 | 18.426% | 39.519% |
| VTCN1    | 0.151308506 | 0.226516 | 20.306% | 37.608% |
| C3orf80  | 0.15220129  | 0.302032 | 17.846% | 27.087% |
| P2RY10   | 0.157726973 | 0.446814 | 18.430% | 42.652% |
| GABRP    | 0.171236688 | 0.234794 | 48.794% | 42.461% |
| SIRPG    | 0.172099411 | 0.669871 | 11.428% | 26.020% |
| TLR1     | 0.233778951 | 0.248104 | 13.499% | 23.407% |
| DRD3     | 0.265995847 | 0.54176  | 40.561% | 33.405% |
| LY75     | 0.268294766 | 0.281054 | 11.438% | 20.845% |
| GLRA1    | 0.290102441 | 0.174587 | 52.418% | 16.091% |
| EPHA4    | 0.304526498 | 0.249193 | 19.504% | 18.679% |
| VLDLR    | 0.308025733 | 0.259313 | 13.836% | 11.308% |
| SIGLEC10 | 0.359314534 | 0.32217  | 12.112% | 12.512% |
| TNFRSF9  | 0.368884213 | 0.246724 | 15.606% | 17.552% |
| CCRL2    | 0.380422323 | 0.41643  | 10.540% | 21.366% |
| EFNA3    | 0.394772627 | 0.225541 | 21.263% | 18.815% |
| FCRL4    | 0.457873258 | 0.405458 | 17.592% | 16.385% |
| CORIN    | 0.508566636 | 0.395145 | 30.486% | 28.618% |
| NOX4     | 0.514923909 | 0.139361 | 23.313% | 17.446% |
| CEACAM1  | 0.546893035 | 0.424365 | 10.824% | 17.432% |
| AMN      | 0.554657767 | 0.365207 | 28.224% | 33.180% |
| BTLA     | 0.576763569 | 0.303658 | 14.473% | 21.401% |
| CDH17    | 0.586890385 | 0.506942 | 35.203% | 19.240% |
| ZPLD1    | 0.628796415 | 0.135294 | 10.391% | 29.853% |
| SUCNR1   | 0.631460481 | 0.336939 | 15.209% | 18.889% |
| GSG1     | 0.633640739 | 0.269539 | 33.426% | 34.495% |
| CCR3     | 0.675585655 | 0.363197 | 13.957% | 23.492% |
| TRHR     | 0.68036082  | 0.133491 | 10.296% | 12.604% |
| TAS2R8   | 0.834484916 | 0.400714 | 23.592% | 12.855% |
| HEPACAM2 | 2.17258E-11 | 0.097628 | 53.731% | 0.744%  |
| KCNMB3   | 3.76264E-09 | 0.38387  | 2.573%  | 5.931%  |
| KIT      | 6.26736E-08 | 0.087065 | 42.303% | 9.946%  |
| EPCAM    | 8.43294E-08 | 0.035613 | 0.017%  | 0.734%  |
| SLC44A1  | 3.48196E-07 | 0.078006 | 5.172%  | 6.303%  |
| CHPT1    | 1.69432E-06 | 0.216974 | 5.321%  | 17.991% |
| TMEM87A  | 3.1838E-06  | 0.145235 | 1.119%  | 11.110% |
| TMX3     | 4.2271E-06  | 0.049912 | 5.689%  | 0.692%  |

[0393]

|          |             |          |         |         |
|----------|-------------|----------|---------|---------|
| FZD3     | 4.80862E-06 | 0.132925 | 11.171% | 1.990%  |
| EFNA4    | 3.69156E-05 | 0.154554 | 1.872%  | 44.668% |
| ACVR2B   | 5.85767E-05 | 0.090462 | 17.760% | 4.970%  |
| ICOS     | 0.000618045 | 0.411374 | 7.269%  | 51.703% |
| SLC5A3   | 0.000720572 | 0.091042 | 9.897%  | 2.103%  |
| TNFRSF25 | 0.000813338 | 0.130748 | 23.393% | 1.481%  |
| DSG2     | 0.000887054 | 0.17887  | 2.184%  | 16.799% |
| BTN3A3   | 0.001043248 | 0.278059 | 22.301% | 27.320% |
| SLAMF7   | 0.001190124 | 0.466535 | 6.076%  | 22.392% |
| BTN2A2   | 0.001547106 | 0.066278 | 7.428%  | 9.763%  |
| IL27RA   | 0.001800748 | 0.644602 | 9.623%  | 39.850% |
| TNFSF13B | 0.001949925 | 0.346322 | 8.821%  | 18.479% |
| HLA-E    | 0.001990978 | 0.149901 | 2.007%  | 14.554% |
| RNFT1    | 0.002140771 | 0.108749 | 3.437%  | 5.442%  |
| TMEM123  | 0.002288474 | 0.035826 | 2.558%  | 4.067%  |
| HIAT1    | 0.00290717  | 0.007914 | 2.513%  | 1.009%  |
| CD84     | 0.005249768 | 0.336669 | 6.300%  | 17.497% |
| PDGFRA   | 0.005478881 | 0.355302 | 12.580% | 25.318% |
| SLC12A8  | 0.005777932 | 0.305535 | 5.688%  | 39.048% |
| RNF43    | 0.005791168 | 0.10495  | 1.723%  | 28.760% |
| CD40LG   | 0.006348126 | 0.634674 | 8.149%  | 31.415% |
| MILR1    | 0.007520632 | 0.359341 | 16.872% | 39.426% |
| LILRA4   | 0.007791151 | 0.294002 | 13.465% | 35.727% |
| IL15RA   | 0.008020583 | 0.221492 | 2.696%  | 15.234% |
| TMEM108  | 0.008314283 | 0.115159 | 36.188% | 4.178%  |
| BTN2A1   | 0.010034365 | 0.056814 | 15.270% | 8.897%  |
| FPR3     | 0.011425995 | 0.276224 | 3.203%  | 14.234% |
| GPC4     | 0.01154952  | 0.24206  | 6.118%  | 26.140% |
| SIGLEC8  | 0.013371752 | 0.550992 | 19.753% | 22.763% |
| BTN3A2   | 0.014909281 | 0.193761 | 16.264% | 24.178% |
| C16orf52 | 0.015057781 | 0.067421 | 7.449%  | 1.318%  |
| CD80     | 0.016477818 | 0.25146  | 8.800%  | 5.681%  |
| CD96     | 0.017797972 | 0.381662 | 8.632%  | 26.825% |
| TLR7     | 0.018041997 | 0.517391 | 1.441%  | 22.758% |
| TNFRSF17 | 0.018050766 | 0.559379 | 5.926%  | 37.133% |
| CLEC5A   | 0.020084646 | 0.377996 | 0.631%  | 47.287% |
| SLC10A3  | 0.021207072 | 0.066508 | 1.616%  | 18.374% |
| CRTAM    | 0.021898481 | 0.584179 | 9.660%  | 20.736% |
| LRP1B    | 0.024412537 | 0.333244 | 78.679% | 45.629% |
| GPR171   | 0.02441676  | 0.473553 | 1.048%  | 29.203% |
| IL18R1   | 0.024602517 | 0.537454 | 9.455%  | 30.993% |
| ADORA3   | 0.02718111  | 0.334552 | 10.534% | 41.849% |
| ITGB7    | 0.031076277 | 0.459    | 28.290% | 38.349% |
| FCGR2B   | 0.033423689 | 0.373126 | 7.167%  | 12.491% |

[0394]

|         |             |          |         |         |
|---------|-------------|----------|---------|---------|
| SLC43A3 | 0.036494082 | 0.098964 | 17.614% | 15.471% |
| PTGER1  | 0.037929605 | 0.282717 | 7.504%  | 11.009% |
| MPZL3   | 0.040723592 | 0.188717 | 1.284%  | 4.597%  |
| HLA-C   | 0.045437467 | 0.07974  | 2.116%  | 10.147% |
| CXCR6   | 0.045599702 | 0.359267 | 22.747% | 29.545% |
| HAVCR2  | 0.049116133 | 0.298879 | 12.792% | 34.416% |

[0395]

[0396] 표 10 - 조지 등 데이터세트로부터 SCLC-I 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질   | ANOVA p 값   | I vs N | I vs P | I vs A |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| SLAMF6   | 2.0489E-14  | 83.15% | 52.34% | 70.83% |
| HLA-DOB  | 8.40165E-13 | 68.03% | 23.50% | 53.58% |
| VNN2     | 1.10838E-12 | 82.20% | 44.26% | 62.27% |
| IL15RA   | 1.68281E-11 | 66.66% | 27.77% | 50.91% |
| CD180    | 1.80221E-11 | 68.23% | 33.79% | 58.50% |
| CD38     | 2.43721E-11 | 72.74% | 40.18% | 56.98% |
| EVI2B    | 4.76043E-11 | 60.28% | 24.38% | 47.72% |
| HAVCR2   | 5.12432E-11 | 56.33% | 24.39% | 44.74% |
| CD84     | 5.79077E-11 | 75.16% | 42.13% | 69.38% |
| CCRL2    | 7.2792E-11  | 71.71% | 36.02% | 55.07% |
| CLEC12A  | 7.86442E-11 | 83.14% | 43.21% | 70.31% |
| GPR65    | 8.06116E-11 | 71.95% | 32.19% | 61.57% |
| P2RY10   | 8.30508E-11 | 78.01% | 47.92% | 68.33% |
| SIGLEC8  | 1.09725E-10 | 75.90% | 48.17% | 63.12% |
| SLAMF1   | 1.3785E-10  | 77.14% | 43.32% | 64.24% |
| CD6      | 1.51793E-10 | 73.31% | 43.59% | 61.77% |
| CD96     | 1.63341E-10 | 74.93% | 40.55% | 62.12% |
| TMEM150B | 1.72326E-10 | 74.06% | 35.42% | 59.69% |
| CD86     | 2.11085E-10 | 71.44% | 40.10% | 58.35% |
| PDCD1LG2 | 2.11378E-10 | 70.19% | 40.35% | 58.80% |
| S1PR4    | 2.41467E-10 | 72.20% | 31.30% | 60.31% |
| TNFSF13B | 2.72077E-10 | 69.87% | 34.27% | 51.78% |
| CD48     | 3.15615E-10 | 59.36% | 26.28% | 43.26% |
| CD97     | 3.35334E-10 | 60.69% | 28.88% | 49.28% |
| SEMA4A   | 3.98484E-10 | 65.90% | 21.09% | 58.06% |
| SIGLEC14 | 4.04895E-10 | 77.99% | 33.06% | 58.28% |
| CLEC7A   | 4.37288E-10 | 67.40% | 27.08% | 62.62% |
| FCRL5    | 4.61194E-10 | 82.65% | 43.09% | 72.34% |
| SLAMF7   | 4.83623E-10 | 61.39% | 33.32% | 47.06% |
| CD53     | 5.25442E-10 | 52.99% | 25.06% | 41.56% |
| TLR8     | 5.4449E-10  | 75.93% | 42.60% | 66.11% |
| ITGAX    | 5.50841E-10 | 57.54% | 23.53% | 50.63% |
| PILRA    | 5.65337E-10 | 56.54% | 30.80% | 49.61% |
| LY9      | 6.62498E-10 | 81.47% | 43.18% | 66.66% |
| CD300LF  | 6.82801E-10 | 63.97% | 35.65% | 50.65% |

[0397]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| GPR171   | 6.89105E-10 | 78.14% | 41.29% | 59.99% |
| CCR5     | 7.96872E-10 | 70.44% | 39.09% | 61.44% |
| HLA-DMA  | 8.65142E-10 | 39.67% | 15.03% | 29.81% |
| SIGLEC7  | 1.09414E-09 | 68.42% | 38.66% | 58.99% |
| CD33     | 1.11754E-09 | 71.71% | 31.20% | 61.52% |
| EVI2A    | 1.12892E-09 | 69.84% | 23.16% | 54.93% |
| ICOS     | 1.13456E-09 | 76.36% | 43.86% | 63.09% |
| HLA-DMB  | 1.3426E-09  | 43.05% | 19.42% | 34.63% |
| CD52     | 1.37278E-09 | 44.74% | 13.23% | 32.50% |
| CEACAM21 | 1.38519E-09 | 70.34% | 35.60% | 67.69% |
| ITGAL    | 1.42536E-09 | 68.25% | 37.67% | 58.94% |
| HLA-DOA  | 1.42768E-09 | 54.89% | 25.47% | 45.14% |
| CD2      | 1.52338E-09 | 62.65% | 29.09% | 48.37% |
| CXCR6    | 1.54737E-09 | 72.14% | 36.93% | 53.34% |
| CD80     | 1.57981E-09 | 69.61% | 47.19% | 57.54% |
| P2RY13   | 1.64544E-09 | 70.69% | 35.02% | 61.92% |
| CD5      | 1.66421E-09 | 73.72% | 48.40% | 62.63% |
| TNFRSF17 | 1.69606E-09 | 76.86% | 43.38% | 62.56% |
| AMICA1   | 1.76006E-09 | 64.84% | 27.46% | 56.14% |
| SIGLEC9  | 1.87646E-09 | 67.54% | 30.70% | 59.15% |
| IL18RAP  | 1.87988E-09 | 81.56% | 41.86% | 67.76% |
| CD37     | 1.88527E-09 | 60.25% | 23.07% | 49.57% |
| CCR1     | 1.96273E-09 | 58.07% | 26.96% | 46.26% |
| SLC1A3   | 1.98011E-09 | 63.13% | 36.42% | 69.71% |
| TNFRSF9  | 2.03278E-09 | 70.70% | 51.48% | 65.47% |
| GPR174   | 2.04938E-09 | 75.64% | 37.31% | 64.35% |
| LILRB1   | 2.0837E-09  | 73.98% | 41.14% | 64.29% |
| FCRL3    | 2.16991E-09 | 81.56% | 55.75% | 70.41% |
| TRAT1    | 2.28791E-09 | 77.68% | 41.67% | 57.98% |
| PTAFR    | 2.34959E-09 | 69.70% | 33.29% | 63.81% |
| PDCD1    | 2.50224E-09 | 73.30% | 39.80% | 61.43% |
| DPEP2    | 2.56288E-09 | 69.85% | 25.38% | 56.00% |
| CD19     | 2.57633E-09 | 84.60% | 58.66% | 72.71% |
| TIGIT    | 2.65466E-09 | 70.79% | 37.24% | 54.95% |
| PTPRC    | 2.70821E-09 | 61.71% | 31.26% | 49.42% |
| IL12RB1  | 2.80163E-09 | 69.06% | 49.59% | 58.58% |
| IFNAR2   | 3.15989E-09 | 32.28% | 12.09% | 16.47% |
| CD4      | 3.20309E-09 | 59.32% | 30.52% | 47.89% |
| FCGR1A   | 3.20713E-09 | 65.89% | 27.17% | 47.96% |
| CD3G     | 3.22345E-09 | 72.35% | 32.31% | 58.83% |
| SPN      | 3.41185E-09 | 69.27% | 20.65% | 66.77% |
| SELPLG   | 3.46916E-09 | 61.50% | 29.76% | 50.56% |
| CRTAM    | 3.54528E-09 | 73.66% | 43.76% | 59.94% |
| CSF2RB   | 3.66491E-09 | 62.28% | 34.16% | 54.27% |

[0398]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| KLRB1    | 4.01281E-09 | 68.44% | 19.72% | 49.09% |
| TREM2    | 4.10337E-09 | 57.59% | 13.36% | 47.72% |
| IL2RG    | 4.37455E-09 | 56.39% | 26.84% | 43.19% |
| FPR3     | 4.51633E-09 | 51.16% | 23.59% | 41.35% |
| IL7R     | 4.72697E-09 | 66.87% | 27.59% | 54.52% |
| IL6R     | 4.76571E-09 | 71.47% | 19.88% | 59.72% |
| CD244    | 4.86836E-09 | 76.78% | 44.67% | 65.83% |
| FCRL2    | 4.87908E-09 | 84.74% | 45.76% | 68.67% |
| HLA-DRA  | 5.19295E-09 | 28.51% | 10.30% | 21.97% |
| CD27     | 5.30164E-09 | 64.15% | 34.91% | 48.06% |
| SLAMF8   | 5.46295E-09 | 55.90% | 29.68% | 44.05% |
| TLR2     | 5.65819E-09 | 58.78% | 13.70% | 47.53% |
| KLRK1    | 5.67699E-09 | 68.45% | 27.81% | 54.95% |
| VNN1     | 5.91542E-09 | 77.04% | 47.28% | 74.73% |
| BTN3A3   | 6.75949E-09 | 45.96% | 10.20% | 40.78% |
| SIGLEC10 | 7.09795E-09 | 74.41% | 54.78% | 59.94% |
| LPAR5    | 7.15917E-09 | 66.34% | 30.43% | 60.49% |
| CD79A    | 7.28226E-09 | 68.55% | 41.55% | 54.44% |
| CYBB     | 7.43534E-09 | 50.62% | 23.26% | 45.78% |
| LILRB3   | 7.55178E-09 | 67.34% | 35.78% | 57.41% |
| SELL     | 7.602E-09   | 70.89% | 42.56% | 60.71% |
| ITGB2    | 7.98337E-09 | 53.23% | 27.03% | 44.31% |
| IL2RB    | 8.46731E-09 | 62.64% | 37.10% | 51.24% |
| GPMB     | 8.74489E-09 | 41.54% | 16.42% | 33.77% |
| LILRB5   | 8.82366E-09 | 70.26% | 33.34% | 64.94% |
| LAIR1    | 9.24736E-09 | 57.93% | 27.07% | 47.15% |
| TLR7     | 9.90723E-09 | 66.60% | 34.48% | 61.77% |
| IL10RA   | 1.04823E-08 | 52.92% | 28.25% | 45.80% |
| PTCRA    | 1.05765E-08 | 77.67% | 44.69% | 66.83% |
| CD69     | 1.09854E-08 | 69.62% | 26.38% | 54.66% |
| BTLA     | 1.12215E-08 | 80.35% | 57.52% | 70.30% |
| IGSF6    | 1.42487E-08 | 51.11% | 32.39% | 45.74% |
| CD28     | 1.56819E-08 | 66.31% | 50.44% | 64.11% |
| TLR6     | 1.64202E-08 | 68.10% | 32.24% | 58.62% |
| CD79B    | 1.65147E-08 | 70.32% | 39.13% | 60.77% |
| FLVCR2   | 1.74986E-08 | 61.62% | 24.72% | 61.91% |
| CXCR3    | 1.88085E-08 | 70.31% | 51.83% | 64.47% |
| IL2RA    | 1.90577E-08 | 65.31% | 41.64% | 49.39% |
| SIRPG    | 2.06264E-08 | 77.69% | 48.60% | 61.76% |
| GLIPR1   | 2.06265E-08 | 50.89% | 19.99% | 38.23% |
| CMKLR1   | 2.09689E-08 | 67.64% | 38.13% | 61.77% |
| SIRPA    | 2.33553E-08 | 42.57% | 10.02% | 49.47% |
| FASLG    | 2.98975E-08 | 74.10% | 42.34% | 62.51% |
| LILRA6   | 3.07924E-08 | 64.72% | 27.01% | 55.29% |

[0399]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| ICAM3    | 3.13145E-08 | 49.22% | 27.61% | 40.97% |
| CD68     | 3.15674E-08 | 41.96% | 19.38% | 32.34% |
| SLC15A3  | 3.21496E-08 | 47.63% | 17.63% | 33.84% |
| LILRB2   | 3.40809E-08 | 66.57% | 33.84% | 54.00% |
| IL21R    | 3.53519E-08 | 74.08% | 53.86% | 66.33% |
| MS4A6A   | 3.55458E-08 | 52.47% | 21.52% | 40.34% |
| HLA-DPB1 | 4.62258E-08 | 38.92% | 18.02% | 31.78% |
| CCR2     | 4.90605E-08 | 73.47% | 47.05% | 67.86% |
| ITGB7    | 5.18847E-08 | 56.49% | 36.44% | 47.69% |
| SLC17A9  | 5.22376E-08 | 59.55% | 24.59% | 42.20% |
| CD74     | 5.89811E-08 | 29.88% | 13.21% | 22.43% |
| GPR132   | 6.0616E-08  | 59.76% | 42.91% | 62.90% |
| CD300C   | 6.06254E-08 | 65.62% | 34.25% | 59.30% |
| CD3D     | 6.07523E-08 | 64.84% | 34.19% | 46.67% |
| GPR18    | 6.85491E-08 | 76.57% | 51.70% | 65.17% |
| FCGR1B   | 6.94693E-08 | 75.07% | 39.92% | 60.42% |
| LRRC25   | 7.27699E-08 | 59.15% | 34.35% | 45.84% |
| FCGR2A   | 7.7703E-08  | 45.19% | 14.35% | 34.99% |
| CXCL16   | 7.7909E-08  | 47.98% | 17.01% | 38.67% |
| SIRPB1   | 7.9852E-08  | 77.34% | 22.01% | 69.69% |
| CCR4     | 8.58863E-08 | 73.03% | 43.61% | 68.09% |
| SLC47A1  | 1.16018E-07 | 44.09% | 28.31% | 61.89% |
| CD200R1  | 1.18058E-07 | 71.15% | 31.27% | 56.01% |
| FCGR3A   | 1.22443E-07 | 51.83% | 23.22% | 38.61% |
| LAG3     | 1.30277E-07 | 49.93% | 40.94% | 43.91% |
| SIGLEC1  | 1.31718E-07 | 60.56% | 31.75% | 54.07% |
| C3AR1    | 1.40605E-07 | 51.68% | 23.33% | 41.57% |
| NCR3     | 1.48023E-07 | 76.23% | 48.12% | 67.49% |
| CYSLTR1  | 1.50401E-07 | 63.99% | 20.11% | 55.17% |
| CD226    | 1.52294E-07 | 67.39% | 43.16% | 56.67% |
| SLC37A2  | 1.53783E-07 | 54.44% | 27.67% | 53.23% |
| VCAM1    | 1.64606E-07 | 55.58% | 27.17% | 47.12% |
| HLA-DQA1 | 1.69908E-07 | 44.45% | 18.49% | 39.29% |
| FCRL6    | 1.83468E-07 | 66.99% | 45.54% | 63.45% |
| CD1B     | 1.86058E-07 | 82.55% | 51.56% | 81.07% |
| HLA-DPA1 | 2.02404E-07 | 38.54% | 15.02% | 29.25% |
| CD7      | 2.08808E-07 | 65.34% | 36.98% | 46.83% |
| GPR183   | 2.13468E-07 | 55.32% | 14.67% | 38.78% |
| SLC2A9   | 2.31902E-07 | 54.77% | 22.86% | 42.88% |
| P2RX1    | 2.38536E-07 | 69.10% | 37.58% | 65.96% |
| CD14     | 2.64212E-07 | 47.87% | 21.59% | 35.09% |
| MPEG1    | 2.85089E-07 | 47.79% | 26.15% | 37.94% |
| BTN3A1   | 2.86212E-07 | 41.14% | 10.50% | 33.62% |
| SLC6A12  | 3.14038E-07 | 65.20% | 49.93% | 70.78% |

[0400]

|           |             |        |        |        |
|-----------|-------------|--------|--------|--------|
| MS4A1     | 3.19834E-07 | 84.56% | 48.96% | 68.67% |
| HLA-DRB1  | 3.23095E-07 | 35.56% | 12.43% | 27.58% |
| CLEC12B   | 3.60286E-07 | 80.14% | 38.48% | 80.54% |
| P2RY8     | 3.66932E-07 | 61.14% | 26.35% | 58.14% |
| CD22      | 3.88315E-07 | 83.86% | 44.82% | 74.78% |
| CR1       | 4.07631E-07 | 74.29% | 47.59% | 70.77% |
| FCGR2B    | 4.12418E-07 | 72.23% | 33.70% | 57.18% |
| MRC1      | 5.15829E-07 | 76.75% | 24.80% | 61.36% |
| SLC46A3   | 5.17993E-07 | 47.42% | 11.22% | 40.55% |
| MSR1      | 5.37688E-07 | 54.65% | 21.26% | 47.91% |
| GPR141    | 5.93184E-07 | 72.74% | 38.06% | 68.40% |
| HLA-F     | 7.44915E-07 | 40.21% | 17.95% | 33.64% |
| CD40LG    | 7.59849E-07 | 75.62% | 39.77% | 63.81% |
| CD274     | 7.68211E-07 | 64.26% | 45.06% | 51.94% |
| SLCO2B1   | 7.72444E-07 | 52.65% | 27.47% | 47.05% |
| ITGAM     | 8.53209E-07 | 66.32% | 29.99% | 61.49% |
| HLA-DQB1  | 1.06577E-06 | 47.90% | 15.89% | 44.25% |
| TNFRSF1B  | 1.17968E-06 | 43.41% | 25.94% | 38.64% |
| TLR10     | 1.1797E-06  | 84.76% | 49.94% | 71.99% |
| TLR1      | 1.24504E-06 | 56.51% | 23.91% | 42.70% |
| GYPC      | 1.54539E-06 | 45.92% | 15.50% | 38.38% |
| MMP25     | 1.62565E-06 | 59.73% | 41.45% | 54.94% |
| TMEM106A  | 1.6803E-06  | 48.20% | 20.02% | 39.41% |
| TRPV2     | 1.70835E-06 | 41.99% | 27.93% | 35.63% |
| CXCR5     | 1.78382E-06 | 79.94% | 48.27% | 69.34% |
| TNFRSF4   | 1.86433E-06 | 46.04% | 19.92% | 36.95% |
| NFAM1     | 1.96793E-06 | 51.99% | 34.12% | 52.55% |
| CD300A    | 2.01384E-06 | 45.49% | 28.39% | 32.29% |
| RHBDF2    | 2.14921E-06 | 45.46% | 21.34% | 36.56% |
| P2RY6     | 2.37473E-06 | 66.51% | 39.46% | 52.37% |
| SLC2A5    | 2.5299E-06  | 59.27% | 21.91% | 54.89% |
| TMEM26    | 2.67638E-06 | 54.26% | 42.84% | 49.87% |
| MFSD7     | 2.77692E-06 | 49.38% | 14.60% | 40.74% |
| CCR8      | 3.01745E-06 | 70.08% | 49.68% | 60.91% |
| FCRL1     | 3.04241E-06 | 89.43% | 65.60% | 80.86% |
| EMB       | 3.21177E-06 | 42.78% | 18.43% | 43.72% |
| TNFRSF8   | 3.2862E-06  | 67.45% | 48.20% | 64.49% |
| CLEC2D    | 3.36044E-06 | 40.47% | 18.69% | 50.70% |
| CSF2RA    | 3.46349E-06 | 63.54% | 42.71% | 66.91% |
| CD163     | 3.57333E-06 | 56.37% | 25.46% | 48.79% |
| ADCY7     | 3.83263E-06 | 40.11% | 22.48% | 41.89% |
| ICAM1     | 4.07088E-06 | 43.01% | 12.45% | 27.30% |
| SUSD3     | 4.32085E-06 | 54.21% | 22.25% | 40.81% |
| TNFRSF13B | 4.52712E-06 | 77.23% | 48.44% | 69.06% |

[0401]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| BTN3A2   | 4.77524E-06 | 41.86% | 11.41% | 33.89% |
| IL1R1    | 4.81042E-06 | 48.07% | 12.41% | 35.98% |
| BTN2A2   | 5.21307E-06 | 40.02% | 20.07% | 43.54% |
| LY75     | 5.2498E-06  | 56.23% | 24.32% | 41.26% |
| CSF1     | 5.39237E-06 | 47.67% | 25.46% | 46.20% |
| LILRA5   | 6.25423E-06 | 68.43% | 25.32% | 48.48% |
| CCR7     | 6.57438E-06 | 61.96% | 40.88% | 53.70% |
| IL1R2    | 6.59636E-06 | 80.57% | 76.21% | 74.88% |
| FCRL4    | 6.65091E-06 | 91.45% | 69.44% | 85.13% |
| SECTM1   | 8.18885E-06 | 49.89% | 26.48% | 35.57% |
| ITGAE    | 8.40917E-06 | 32.33% | 10.40% | 16.67% |
| GPR114   | 8.49098E-06 | 69.54% | 51.83% | 57.62% |
| P2RY12   | 8.59531E-06 | 76.77% | 38.26% | 72.21% |
| TNFRSF14 | 8.85907E-06 | 27.17% | 14.42% | 16.31% |
| SIT1     | 9.05091E-06 | 57.64% | 35.78% | 43.08% |
| IGFLR1   | 9.13735E-06 | 32.55% | 23.56% | 26.08% |
| SIGLEC5  | 9.26414E-06 | 65.93% | 54.83% | 64.56% |
| MEP1A    | 1.14997E-05 | 68.03% | 29.53% | 72.27% |
| GPR15    | 1.24945E-05 | 77.03% | 38.22% | 71.99% |
| UNC93B1  | 1.33021E-05 | 30.30% | 10.53% | 20.11% |
| ADORA3   | 1.46671E-05 | 53.72% | 30.14% | 57.04% |
| ADAM8    | 1.48264E-05 | 54.48% | 26.24% | 37.66% |
| MR1      | 1.51261E-05 | 53.64% | 15.66% | 44.40% |
| PTGER4   | 1.53174E-05 | 56.08% | 25.44% | 42.22% |
| FAS      | 1.5901E-05  | 49.21% | 26.79% | 46.37% |
| AQP9     | 1.76825E-05 | 71.52% | 14.35% | 49.20% |
| SLC12A3  | 1.96002E-05 | 72.81% | 61.48% | 71.42% |
| VSIG10L  | 2.28557E-05 | 51.54% | 29.87% | 49.65% |
| SLC40A1  | 2.51598E-05 | 30.08% | 17.39% | 24.45% |
| TNFRSF18 | 2.58362E-05 | 58.20% | 29.59% | 53.59% |
| HLA-DQB2 | 2.58684E-05 | 48.71% | 28.82% | 47.26% |
| TLR3     | 2.90136E-05 | 58.10% | 14.88% | 43.45% |
| TGFBR2   | 3.26298E-05 | 38.64% | 11.16% | 34.37% |
| P2RX7    | 3.59739E-05 | 61.65% | 54.30% | 56.68% |
| ITGAD    | 3.72153E-05 | 85.15% | 40.41% | 67.95% |
| CSF1R    | 4.03411E-05 | 45.95% | 24.19% | 38.39% |
| CD1D     | 4.26485E-05 | 59.23% | 32.18% | 49.17% |
| XCR1     | 5.54676E-05 | 79.11% | 54.65% | 76.04% |
| LILRA1   | 5.69984E-05 | 66.82% | 41.35% | 59.53% |
| KIR3DL1  | 5.81227E-05 | 89.65% | 80.94% | 75.57% |
| EMR2     | 5.84273E-05 | 68.15% | 10.27% | 66.38% |
| CD8B     | 6.94531E-05 | 51.36% | 28.04% | 65.09% |
| TMEM140  | 7.26214E-05 | 24.11% | 14.36% | 20.25% |
| GPR84    | 7.29165E-05 | 63.61% | 42.80% | 55.83% |

[0402]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| HLA-DQA2 | 7.38048E-05 | 47.14% | 36.66% | 44.75% |
| ENTPD1   | 7.54083E-05 | 27.10% | 20.45% | 38.74% |
| LILRA4   | 8.71569E-05 | 62.17% | 46.58% | 55.78% |
| CTLA4    | 0.000108268 | 70.11% | 40.83% | 38.14% |
| GPR34    | 0.000133066 | 52.05% | 25.35% | 44.91% |
| CR2      | 0.000147094 | 88.33% | 47.00% | 74.57% |
| CEACAM4  | 0.000222012 | 60.09% | 40.71% | 55.50% |
| IL3RA    | 0.000222018 | 36.92% | 25.30% | 37.17% |
| GGT1     | 0.000228935 | 45.05% | 26.02% | 40.66% |
| FPR1     | 0.000251402 | 58.07% | 29.81% | 45.35% |
| ATP1A4   | 0.00025478  | 81.26% | 52.62% | 85.12% |
| GP1BA    | 0.000270596 | 55.79% | 41.63% | 62.82% |
| FOLR2    | 0.000275979 | 46.80% | 28.68% | 39.22% |
| CPM      | 0.000280529 | 53.62% | 31.81% | 44.24% |
| FCGRT    | 0.000306889 | 19.04% | 11.01% | 23.37% |
| KIR3DL2  | 0.000307374 | 79.16% | 57.65% | 74.23% |
| OSTM1    | 0.000310326 | 20.12% | 10.29% | 18.85% |
| CRLF2    | 0.000311888 | 78.15% | 23.11% | 81.39% |
| KIR2DL3  | 0.000314959 | 88.50% | 65.54% | 63.34% |
| NCR1     | 0.000316966 | 76.30% | 60.02% | 67.58% |
| MFSD2A   | 0.000320659 | 38.77% | 37.18% | 11.39% |
| ADRB2    | 0.000335867 | 58.23% | 18.87% | 48.44% |
| CDH11    | 0.000336463 | 34.61% | 12.12% | 28.96% |
| CLEC1A   | 0.000407114 | 39.57% | 13.63% | 45.47% |
| GPR161   | 0.000476523 | 15.95% | 14.47% | 51.73% |
| SLC29A3  | 0.000479328 | 34.04% | 25.87% | 34.32% |
| CNR2     | 0.000483208 | 70.16% | 60.56% | 70.03% |
| CCR6     | 0.000497955 | 63.03% | 35.28% | 52.50% |
| TNFSF4   | 0.000502367 | 43.05% | 21.95% | 44.87% |
| SCARF1   | 0.000509252 | 44.83% | 24.71% | 45.88% |
| PLXDC2   | 0.000510073 | 36.97% | 16.58% | 35.60% |
| KLRC1    | 0.000516275 | 86.58% | 57.26% | 53.41% |
| AXL      | 0.000517776 | 41.12% | 18.20% | 36.67% |
| CD1C     | 0.000539098 | 66.68% | 18.75% | 64.49% |
| SLC38A5  | 0.000552214 | 51.02% | 17.13% | 43.23% |
| IL9R     | 0.00057445  | 41.17% | 32.66% | 70.34% |
| KCNA3    | 0.000578449 | 26.41% | 47.26% | 54.24% |
| PTGER2   | 0.000585255 | 59.39% | 36.43% | 48.74% |
| SLC16A6  | 0.00061927  | 26.64% | 18.33% | 52.08% |
| SLC2A14  | 0.000630181 | 56.86% | 17.42% | 77.35% |
| DPP4     | 0.000668206 | 49.59% | 14.30% | 43.92% |
| SLC2A6   | 0.000702092 | 35.42% | 47.33% | 28.85% |
| IL4R     | 0.00071199  | 35.84% | 14.71% | 36.55% |
| SLC2A3   | 0.000761924 | 30.92% | 10.89% | 25.42% |

[0403]

|         |             |        |        |        |
|---------|-------------|--------|--------|--------|
| TMIGD2  | 0.000874526 | 53.95% | 58.88% | 61.89% |
| CHRNA6  | 0.001107356 | 76.82% | 35.67% | 68.42% |
| ACVRL1  | 0.001131442 | 33.96% | 12.05% | 33.08% |
| SELP    | 0.001357549 | 58.69% | 15.73% | 49.17% |
| HFE     | 0.001374258 | 52.60% | 12.01% | 44.34% |
| KIR2DL4 | 0.001433465 | 87.86% | 39.81% | 56.35% |
| FPR2    | 0.001710602 | 72.46% | 45.59% | 52.64% |
| PTGIR   | 0.001858841 | 42.31% | 11.48% | 25.24% |
| GPR25   | 0.002113398 | 55.44% | 40.36% | 57.82% |
| GPR31   | 0.002152634 | 72.19% | 51.40% | 79.69% |
| IL31RA  | 0.002201478 | 59.85% | 39.16% | 73.59% |
| FAP     | 0.00224563  | 38.08% | 10.25% | 26.50% |
| EMR1    | 0.00232614  | 77.04% | 50.07% | 67.34% |
| HCAR3   | 0.002438521 | 63.30% | 35.35% | 41.75% |
| FLT3    | 0.002458482 | 70.14% | 46.12% | 54.61% |
| ITGA4   | 0.002477499 | 32.80% | 14.23% | 31.39% |
| HLA-G   | 0.002606559 | 50.00% | 26.50% | 55.48% |
| KIR2DS4 | 0.002665903 | 77.92% | 55.01% | 75.58% |
| SUCNR1  | 0.002967653 | 74.23% | 12.13% | 23.35% |
| DPEP1   | 0.003052523 | 58.76% | 37.01% | 66.21% |
| ABCA6   | 0.003078104 | 52.19% | 10.72% | 44.27% |
| CD300E  | 0.003196233 | 56.76% | 17.16% | 51.67% |
| TSPAN33 | 0.003331691 | 21.37% | 19.20% | 35.25% |
| HEPACAM | 0.003396402 | 35.45% | 39.38% | 86.07% |
| VSTM1   | 0.003398374 | 82.60% | 42.51% | 57.88% |
| TLR4    | 0.003544398 | 54.48% | 29.70% | 33.53% |
| PIK3IP1 | 0.004121404 | 24.75% | 18.38% | 14.20% |
| SIDT1   | 0.004231394 | 50.33% | 34.16% | 32.55% |
| ALPP    | 0.005265665 | 76.73% | 29.75% | 70.52% |
| ENG     | 0.005443173 | 24.33% | 12.68% | 24.92% |
| ICAM2   | 0.005643045 | 37.41% | 21.80% | 14.41% |
| LRP10   | 0.005665413 | 22.05% | 10.72% | 11.98% |
| KLRC3   | 0.005849581 | 73.21% | 40.32% | 28.55% |
| MYOF    | 0.006175117 | 33.29% | 12.36% | 30.62% |
| GPR68   | 0.006417327 | 32.13% | 30.75% | 39.46% |
| S1PR1   | 0.006676834 | 29.22% | 13.12% | 26.73% |
| CLMP    | 0.00668654  | 40.35% | 10.68% | 47.81% |
| HCAR2   | 0.006754245 | 50.86% | 20.17% | 49.09% |
| SLC28A3 | 0.007405939 | 32.97% | 33.32% | 83.21% |
| FCGR3B  | 0.007501269 | 49.97% | 21.56% | 50.60% |
| ADAM19  | 0.00784852  | 13.08% | 16.14% | 29.94% |
| SIGLEC6 | 0.008217117 | 73.67% | 13.29% | 69.79% |
| CLEC9A  | 0.008600165 | 73.55% | 18.08% | 53.08% |
| CD40    | 0.010588927 | 33.25% | 19.23% | 20.22% |

[0404]

|         |             |        |         |        |
|---------|-------------|--------|---------|--------|
| RAMP3   | 0.010713307 | 31.56% | 15.49%  | 27.07% |
| LRRC3B  | 0.010915448 | 64.58% | 68.48%  | 77.56% |
| CYSLTR2 | 0.011086624 | 40.48% | 34.20%  | 38.41% |
| KLRC2   | 0.011660162 | 79.89% | 31.98%  | 23.46% |
| PLXNC1  | 0.011819309 | 17.19% | 37.67%  | 37.53% |
| TSPAN4  | 0.012634994 | 25.08% | 26.26%  | 18.13% |
| HTR2B   | 0.012971039 | 43.95% | 15.14%  | 43.83% |
| ALPPL2  | 0.013258468 | 87.82% | 26.61%  | 86.32% |
| TNFSF18 | 0.014089112 | 51.13% | 43.48%  | 52.69% |
| GPR1    | 0.014149687 | 77.95% | 53.47%  | 91.14% |
| HEPH    | 0.014584616 | 45.69% | 14.43%  | 31.02% |
| ART4    | 0.016075366 | 64.98% | 12.39%  | 54.73% |
| TMEM158 | 0.016971813 | 17.84% | 43.98%  | 20.77% |
| GPR155  | 0.018031969 | 40.02% | 37.62%  | 37.00% |
| OR4C6   | 0.01906316  | 89.60% | 81.29%  | 54.61% |
| EFNA2   | 0.022332929 | 10.03% | 59.65%  | 75.45% |
| CD163L1 | 0.024429535 | 35.12% | 14.29%  | 38.33% |
| SLC22A2 | 0.026703114 | 58.18% | 61.27%  | 94.41% |
| EDAR    | 0.028623147 | 48.77% | 32.68%  | 79.09% |
| SPNS3   | 0.030240964 | 47.63% | 34.39%  | 56.12% |
| CD82    | 0.031670685 | 20.63% | 18.57%  | 27.18% |
| GPBAR1  | 0.031808223 | 53.16% | 43.66%  | 22.55% |
| KIR2DL1 | 0.033881652 | 72.08% | 77.67%  | 64.43% |
| FGFR3   | 0.03601052  | 10.85% | 23.25%  | 56.31% |
| DPEP3   | 0.036810148 | 55.54% | 51.38%  | 69.85% |
| ABCB1   | 0.037449053 | 42.34% | 33.34%  | 47.50% |
| APCDD1  | 0.038885148 | 20.45% | 33.79%  | 14.00% |
| SIDT2   | 0.039726648 | 19.41% | 15.55%  | 12.19% |
| ITGA11  | 0.041348494 | 36.32% | 16.69%  | 30.65% |
| LRRC15  | 0.044608166 | 62.33% | 29.44%  | 43.40% |
| SSTR3   | 0.045237944 | 24.52% | 71.22%  | 61.35% |
| SLC43A2 | 0.04579749  | 20.01% | 12.15%  | 15.42% |
| CD8A    | 0.048186112 | 50.12% | 53.07%  | 48.81% |
| FCAMR   | 0.048672388 | 89.94% | 70.70%  | 80.27% |
| SEMA4D  | 0.049671578 | 13.78% | 15.77%  | 11.34% |
| PCDH11Y | 0.05249787  | 55.00% | 61.40%  | 72.57% |
| CD83    | 0.053170623 | 21.81% | 14.61%  | 12.71% |
| HRH2    | 0.05425675  | 30.56% | 15.85%  | 50.20% |
| OR9K2   | 0.055346648 | 50.14% | 100.00% | 72.80% |
| ACE     | 0.057091438 | 23.59% | 16.05%  | 19.58% |
| KLRF1   | 0.0624496   | 49.67% | 14.42%  | 21.97% |
| HBEGF   | 0.063083869 | 26.82% | 12.85%  | 22.82% |
| AREG    | 0.063379385 | 59.46% | 11.05%  | 48.78% |
| IL17RA  | 0.069735707 | 16.60% | 15.60%  | 18.15% |

[0405]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| FAM26E   | 0.076139775 | 34.14% | 14.07% | 24.37% |
| CLEC4M   | 0.076825144 | 84.98% | 67.86% | 53.74% |
| SLC14A1  | 0.078179092 | 26.35% | 35.35% | 66.22% |
| STAB2    | 0.080166637 | 61.02% | 58.90% | 49.80% |
| KEL      | 0.081362044 | 25.76% | 22.89% | 41.76% |
| GPR150   | 0.085508538 | 53.96% | 33.70% | 22.25% |
| GHR      | 0.086428647 | 50.68% | 39.88% | 75.13% |
| THBD     | 0.0889064   | 31.42% | 10.05% | 12.78% |
| MAS1L    | 0.089717898 | 90.73% | 41.49% | 72.12% |
| CA12     | 0.092735208 | 42.57% | 15.66% | 44.36% |
| CTNS     | 0.095491713 | 20.76% | 11.87% | 12.29% |
| ANPEP    | 0.095821779 | 33.92% | 16.74% | 31.87% |
| FLT3LG   | 0.099824876 | 26.64% | 23.49% | 18.55% |
| GPR82    | 0.106862956 | 30.15% | 45.56% | 42.85% |
| IL23R    | 0.10892897  | 51.72% | 30.38% | 57.90% |
| GPR151   | 0.114981165 | 75.93% | 87.60% | 51.46% |
| PCDH11X  | 0.11793424  | 18.31% | 91.98% | 48.10% |
| FCER1A   | 0.129568313 | 52.45% | 14.65% | 67.52% |
| FCAR     | 0.137064204 | 37.35% | 53.89% | 62.14% |
| ANTXR2   | 0.138531686 | 24.23% | 24.79% | 25.13% |
| SDC1     | 0.142896081 | 17.67% | 18.48% | 11.30% |
| RAET1G   | 0.143670101 | 21.34% | 28.99% | 46.24% |
| LIM2     | 0.145921766 | 68.41% | 72.52% | 60.71% |
| LRRN4    | 0.152287624 | 51.00% | 17.34% | 26.10% |
| TMEM204  | 0.160249453 | 21.96% | 10.99% | 15.89% |
| OR10G2   | 0.162520657 | 84.20% | 89.46% | 35.19% |
| F2RL3    | 0.163598915 | 28.96% | 25.29% | 25.86% |
| OR6S1    | 0.165047248 | 67.09% | 94.81% | 73.91% |
| PCDHGA12 | 0.168434817 | 23.20% | 15.87% | 46.95% |
| PARM1    | 0.173585911 | 24.09% | 26.04% | 12.02% |
| CD1A     | 0.187558898 | 34.09% | 13.56% | 60.83% |
| SIGLEC12 | 0.188071133 | 51.48% | 41.93% | 44.17% |
| TMEFF2   | 0.191127136 | 31.05% | 62.28% | 10.41% |
| SIGLEC15 | 0.191489067 | 32.80% | 65.06% | 24.43% |
| SIGLEC11 | 0.198069651 | 45.66% | 17.01% | 49.12% |
| OR52D1   | 0.203182103 | 85.29% | 20.00% | 73.48% |
| ADAM7    | 0.218058488 | 65.43% | 75.61% | 88.53% |
| PRND     | 0.21958522  | 19.64% | 45.17% | 69.95% |
| DDR2     | 0.220941876 | 29.15% | 17.37% | 34.66% |
| LRRC52   | 0.223360079 | 70.15% | 35.54% | 35.83% |
| CD248    | 0.225295624 | 19.59% | 15.38% | 16.88% |
| NRP2     | 0.226983312 | 17.46% | 26.93% | 25.77% |
| OR5AU1   | 0.230862414 | 52.98% | 81.82% | 56.11% |
| HTR7     | 0.231150739 | 50.54% | 13.38% | 67.83% |

[0406]

|           |             |        |         |         |
|-----------|-------------|--------|---------|---------|
| TREML2    | 0.236355659 | 60.54% | 16.68%  | 35.74%  |
| SLCO1B1   | 0.23811508  | 80.02% | 97.52%  | 49.43%  |
| OR51B5    | 0.247380328 | 94.86% | 72.58%  | 69.40%  |
| ALPI      | 0.248773362 | 62.79% | 100.00% | 91.77%  |
| OR11H6    | 0.252091671 | 62.39% | 100.00% | 70.28%  |
| OR4N2     | 0.269899128 | 83.72% | 63.78%  | 89.22%  |
| OR4M2     | 0.277627911 | 84.31% | 62.19%  | 100.00% |
| ITGA1     | 0.297561615 | 11.24% | 10.41%  | 15.12%  |
| SSTR4     | 0.301516412 | 62.14% | 91.83%  | 84.42%  |
| SORCS3    | 0.30598007  | 15.56% | 92.47%  | 12.11%  |
| ICOSLG    | 0.308851901 | 15.47% | 25.06%  | 16.39%  |
| ITLN1     | 0.32944986  | 59.45% | 25.32%  | 77.42%  |
| OR9A4     | 0.342397173 | 59.73% | 33.38%  | 73.64%  |
| EPHA5     | 0.375869842 | 52.30% | 64.02%  | 54.66%  |
| TNFRSF10C | 0.37873391  | 32.63% | 28.83%  | 10.65%  |
| PCDHA4    | 0.400014956 | 30.91% | 73.41%  | 14.42%  |
| PTGFR     | 0.411624358 | 19.46% | 40.61%  | 50.59%  |
| CNTNAP4   | 0.411697707 | 52.50% | 72.17%  | 54.19%  |
| OR10C1    | 0.420933008 | 53.34% | 100.00% | 57.06%  |
| SLAMF9    | 0.429164603 | 41.21% | 22.82%  | 12.79%  |
| OR1E2     | 0.438456241 | 87.23% | 34.19%  | 66.34%  |
| LY6D      | 0.444188916 | 12.69% | 19.90%  | 66.86%  |
| HRH1      | 0.445940141 | 29.53% | 22.48%  | 21.70%  |
| LRP2      | 0.453436945 | 51.77% | 41.99%  | 28.99%  |
| CD101     | 0.453721123 | 29.37% | 20.81%  | 25.74%  |
| PLB1      | 0.459993867 | 24.60% | 32.48%  | 16.06%  |
| SLC6A19   | 0.473661425 | 42.74% | 94.78%  | 62.75%  |
| P2RY14    | 0.474983931 | 27.51% | 11.39%  | 26.45%  |
| ASGR1     | 0.476297454 | 22.57% | 22.52%  | 11.36%  |
| PRSS41    | 0.525049211 | 85.27% | 87.12%  | 59.26%  |
| ERVV-2    | 0.533637306 | 44.35% | 73.25%  | 40.47%  |
| CLEC1B    | 0.536328757 | 51.51% | 47.43%  | 48.59%  |
| ACHE      | 0.543275241 | 22.41% | 37.72%  | 26.09%  |
| SUSD2     | 0.554481684 | 22.06% | 10.61%  | 10.54%  |
| TM4SF18   | 0.565251826 | 15.14% | 14.23%  | 27.96%  |
| LPPR1     | 0.587730816 | 40.02% | 21.26%  | 18.01%  |
| OR10J3    | 0.588745272 | 62.98% | 100.00% | 18.60%  |
| MUC15     | 0.607910314 | 46.90% | 46.41%  | 13.02%  |
| OR11G2    | 0.627970732 | 31.28% | 100.00% | 60.46%  |
| CEACAM6   | 0.644987142 | 15.24% | 28.56%  | 12.57%  |
| MAS1      | 0.657858756 | 11.04% | 78.07%  | 18.14%  |
| OR52E4    | 0.658683792 | 80.82% | 27.43%  | 49.82%  |
| OR1L8     | 0.670604998 | 19.29% | 46.31%  | 13.57%  |
| LRRC38    | 0.671819613 | 46.01% | 55.67%  | 35.07%  |

[0407]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| SCN10A   | 0.673755981 | 40.92% | 26.29% | 40.05% |
| RAET1L   | 0.699603878 | 20.71% | 58.98% | 40.36% |
| USH2A    | 0.704907869 | 35.06% | 87.97% | 27.88% |
| PHEX     | 0.708815533 | 14.96% | 17.62% | 25.27% |
| LY6G6D   | 0.730040354 | 11.19% | 50.33% | 39.54% |
| CLEC4G   | 0.737227214 | 37.27% | 53.92% | 22.23% |
| GRID2    | 0.739784265 | 57.21% | 22.35% | 47.45% |
| GRIN3B   | 0.749536105 | 21.78% | 34.50% | 12.92% |
| SLC34A1  | 0.757860005 | 17.97% | 30.88% | 51.28% |
| GLP2R    | 0.790996461 | 11.82% | 34.33% | 46.60% |
| TMIGD1   | 0.827554573 | 53.42% | 51.05% | 46.69% |
| CNTNAP3  | 0.931090379 | 13.25% | 15.57% | 16.86% |
| OR5V1    | 0.969185091 | 48.09% | 24.79% | 30.25% |
| HLA-E    | 2.88005E-09 | 27.48% | 7.86%  | 20.92% |
| IL18R1   | 4.43558E-09 | 69.21% | 9.27%  | 64.20% |
| GPR137B  | 4.23233E-08 | 25.19% | 0.04%  | 22.24% |
| RNF149   | 5.54774E-08 | 21.62% | 5.38%  | 17.17% |
| BST2     | 5.80782E-08 | 39.21% | 8.78%  | 23.70% |
| CSF3R    | 6.05325E-07 | 65.07% | 7.53%  | 45.69% |
| EMP3     | 9.52059E-07 | 28.36% | 8.98%  | 26.96% |
| HLA-B    | 2.06027E-06 | 20.48% | 5.68%  | 15.10% |
| KLRG1    | 2.11931E-06 | 44.42% | 1.32%  | 45.70% |
| C5AR1    | 5.32274E-06 | 46.82% | 7.56%  | 38.22% |
| SEMA7A   | 9.19462E-06 | 55.11% | 9.25%  | 44.94% |
| SSPN     | 1.34226E-05 | 55.84% | 0.73%  | 43.29% |
| CD44     | 1.41112E-05 | 36.61% | 4.37%  | 48.78% |
| FCGR2C   | 1.52087E-05 | 66.73% | 7.85%  | 61.92% |
| BST1     | 1.72928E-05 | 41.62% | 5.00%  | 34.79% |
| VASN     | 3.53555E-05 | 36.74% | 6.15%  | 20.72% |
| CNTN2    | 7.12044E-05 | 2.23%  | 80.14% | 68.63% |
| IFNGR1   | 0.000134821 | 17.09% | 6.22%  | 10.21% |
| OTOA     | 0.000136446 | 63.84% | 3.69%  | 57.64% |
| NAGPA    | 0.000140162 | 27.25% | 8.52%  | 19.70% |
| SLC39A8  | 0.000171504 | 44.02% | 3.70%  | 28.51% |
| ABCC3    | 0.000257432 | 47.97% | 8.33%  | 46.07% |
| OSMR     | 0.000282849 | 43.26% | 2.31%  | 35.46% |
| PIEZO1   | 0.000286913 | 33.28% | 4.50%  | 32.78% |
| MPZL1    | 0.000372352 | 16.14% | 0.71%  | 14.32% |
| HLA-C    | 0.00039901  | 18.48% | 3.34%  | 12.32% |
| TMEM150A | 0.000447531 | 33.23% | 7.75%  | 17.85% |
| SLC41A2  | 0.000472854 | 9.54%  | 40.29% | 6.68%  |
| IFNGR2   | 0.000478988 | 12.59% | 4.66%  | 1.74%  |
| HLA-A    | 0.000493636 | 18.13% | 6.57%  | 10.88% |
| ACP2     | 0.000547946 | 20.59% | 8.52%  | 12.85% |

[0408]

|           |             |        |        |        |
|-----------|-------------|--------|--------|--------|
| LPAR6     | 0.000648364 | 37.34% | 0.60%  | 37.86% |
| MFSD5     | 0.001016103 | 20.69% | 10.02% | 6.42%  |
| RNF130    | 0.001069597 | 9.34%  | 3.07%  | 14.16% |
| PLAUR     | 0.001308991 | 31.56% | 8.17%  | 21.49% |
| SLC6A11   | 0.00136016  | 1.69%  | 54.06% | 89.45% |
| HM13      | 0.001389185 | 12.67% | 3.33%  | 3.36%  |
| LAMP3     | 0.001608543 | 34.39% | 9.59%  | 7.20%  |
| SPPL2A    | 0.002034623 | 15.46% | 6.93%  | 12.87% |
| PSEN2     | 0.002203809 | 24.28% | 11.57% | 6.05%  |
| M6PR      | 0.002212382 | 12.05% | 1.34%  | 6.23%  |
| MMP14     | 0.00227536  | 13.27% | 4.88%  | 21.98% |
| MPZL2     | 0.002618202 | 25.80% | 0.15%  | 28.43% |
| TNFRSF10A | 0.002652269 | 39.18% | 4.47%  | 39.36% |
| CD59      | 0.004884834 | 19.06% | 0.68%  | 3.24%  |
| MRC2      | 0.005121681 | 29.09% | 6.18%  | 22.18% |
| PROCR     | 0.005162919 | 22.38% | 1.75%  | 29.40% |
| CD63      | 0.005308545 | 11.81% | 4.59%  | 6.44%  |
| ADAM9     | 0.005410379 | 18.21% | 4.09%  | 7.40%  |
| RPRM      | 0.006224452 | 4.85%  | 45.62% | 3.38%  |
| MRGPRF    | 0.006327273 | 50.89% | 9.61%  | 46.35% |
| OR56B1    | 0.006634671 | 79.41% | 5.25%  | 82.89% |
| CD302     | 0.006691516 | 30.25% | 8.64%  | 4.49%  |
| ABCA1     | 0.006722944 | 14.83% | 4.77%  | 31.22% |
| ITM2B     | 0.007028054 | 10.38% | 2.15%  | 6.28%  |
| ITGA5     | 0.007467691 | 23.83% | 4.99%  | 20.93% |
| GPA33     | 0.008626779 | 84.23% | 7.89%  | 83.48% |
| TCIRG1    | 0.010323314 | 22.33% | 6.69%  | 15.04% |
| F2R       | 0.01097726  | 15.75% | 3.70%  | 19.37% |
| SLC31A1   | 0.012409667 | 13.91% | 7.82%  | 8.51%  |
| ABCA9     | 0.013132101 | 44.70% | 2.49%  | 41.00% |
| CALCRL    | 0.014087908 | 33.78% | 1.70%  | 21.77% |
| MYADM     | 0.015217168 | 26.50% | 0.97%  | 1.61%  |
| RECK      | 0.015625369 | 8.76%  | 16.91% | 31.17% |
| LINGO3    | 0.018052603 | 8.62%  | 70.63% | 18.43% |
| MXRA8     | 0.0181563   | 24.65% | 7.89%  | 17.18% |
| NCSTN     | 0.018785421 | 6.80%  | 0.43%  | 0.92%  |
| FRRS1     | 0.01931061  | 36.23% | 2.11%  | 38.38% |
| PLA2R1    | 0.019413426 | 41.93% | 4.22%  | 38.90% |
| LY6E      | 0.021661514 | 20.04% | 9.83%  | 16.19% |
| PRNP      | 0.022136049 | 25.41% | 7.09%  | 19.59% |
| NPC1      | 0.022850945 | 12.00% | 5.32%  | 12.99% |
| PKD1L1    | 0.025432154 | 20.04% | 2.45%  | 44.08% |
| CD93      | 0.031807592 | 19.54% | 1.39%  | 23.40% |
| RNF13     | 0.03288098  | 13.52% | 4.90%  | 3.07%  |

[0409]

|         |             |        |        |        |
|---------|-------------|--------|--------|--------|
| FFAR3   | 0.035469445 | 59.77% | 7.83%  | 44.34% |
| PPAP2A  | 0.035890417 | 16.16% | 3.05%  | 15.66% |
| STAB1   | 0.036106728 | 25.31% | 7.64%  | 23.96% |
| RTN4RL1 | 0.036943614 | 3.64%  | 8.55%  | 57.38% |
| TTYH3   | 0.037151495 | 1.22%  | 11.13% | 9.71%  |
| FGFR2   | 0.042451549 | 3.97%  | 23.92% | 51.89% |
| CLEC14A | 0.045282141 | 20.89% | 7.13%  | 19.54% |
| TEK     | 0.049971964 | 29.29% | 4.41%  | 37.31% |

[0410]

[0411] 표 11 - 세포주 데이터셋으로부터 SCLC-I 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질  | ANOVA P 값   | I vs N | I vs P | I vs A |
|---------|-------------|--------|--------|--------|
| PDGFRB  | 9.70855E-13 | 41.82% | 87.73% | 89.46% |
| SCARF2  | 1.14401E-06 | 28.00% | 55.46% | 87.84% |
| AXL     | 1.41233E-06 | 42.54% | 60.57% | 47.87% |
| S1PR3   | 1.00165E-05 | 34.43% | 50.87% | 76.36% |
| MRC2    | 1.16913E-05 | 40.41% | 66.21% | 64.45% |
| GPR124  | 1.53035E-05 | 24.18% | 16.47% | 33.93% |
| SSPN    | 3.15744E-05 | 47.13% | 20.08% | 73.38% |
| GPR176  | 4.11096E-05 | 18.82% | 28.91% | 39.70% |
| ITGA11  | 5.90876E-05 | 51.71% | 99.77% | 64.24% |
| EMP3    | 6.40989E-05 | 29.27% | 73.47% | 61.72% |
| ELFN1   | 7.084E-05   | 20.66% | 99.69% | 59.94% |
| OR2W1   | 7.51498E-05 | 47.62% | 53.74% | 90.16% |
| ABCC10  | 8.64139E-05 | 16.88% | 24.08% | 15.80% |
| SIRPG   | 0.000125124 | 54.50% | 20.54% | 87.91% |
| CD248   | 0.000140839 | 51.80% | 88.49% | 80.94% |
| ERBB2   | 0.000158538 | 31.30% | 17.83% | 28.08% |
| IL15RA  | 0.000180892 | 86.00% | 24.09% | 65.39% |
| EPHB4   | 0.000183815 | 36.27% | 35.64% | 58.50% |
| NOTCH3  | 0.000184805 | 51.42% | 28.11% | 54.94% |
| VCAM1   | 0.000185193 | 75.66% | 12.66% | 73.35% |
| TMEM63B | 0.000202062 | 11.31% | 11.86% | 13.46% |
| GAS1    | 0.000229798 | 63.61% | 28.89% | 84.65% |
| EMP1    | 0.000251881 | 56.89% | 39.27% | 67.12% |
| DAG1    | 0.000268459 | 14.58% | 10.17% | 10.80% |
| SIRPB1  | 0.000285131 | 41.23% | 34.75% | 73.19% |
| ITGA5   | 0.000291127 | 14.15% | 39.97% | 38.83% |
| GJA3    | 0.000343217 | 70.40% | 71.58% | 89.41% |
| HLA-E   | 0.000345515 | 53.04% | 44.15% | 73.70% |
| CCR10   | 0.000404984 | 21.44% | 58.04% | 54.58% |
| TP53I13 | 0.000464936 | 11.36% | 33.85% | 53.00% |
| EMR2    | 0.000465156 | 35.27% | 35.02% | 66.99% |
| SLC2A3  | 0.000480693 | 14.22% | 50.21% | 59.18% |
| LY6E    | 0.000548484 | 23.98% | 77.93% | 59.03% |

[0412]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| BTNL9    | 0.000576928 | 48.11% | 57.89% | 80.48% |
| BTN2A3P  | 0.00062003  | 23.96% | 16.19% | 49.19% |
| EPHA2    | 0.000630155 | 25.40% | 20.37% | 53.25% |
| SLC1A6   | 0.000699746 | 63.96% | 45.32% | 83.48% |
| TMEM26   | 0.00074033  | 62.21% | 99.65% | 84.53% |
| CHRNA2   | 0.000779166 | 26.61% | 69.85% | 71.18% |
| HLA-C    | 0.000829317 | 67.10% | 20.53% | 39.03% |
| SECTM1   | 0.001033177 | 99.40% | 59.17% | 71.79% |
| GYPC     | 0.001048073 | 20.53% | 99.05% | 93.07% |
| PTPRQ    | 0.001228831 | 46.76% | 71.68% | 37.91% |
| SIRPA    | 0.0012998   | 23.00% | 19.42% | 53.09% |
| CSPG4    | 0.001382179 | 16.05% | 64.93% | 56.40% |
| VASN     | 0.001678081 | 49.90% | 62.89% | 45.92% |
| CD36     | 0.001802107 | 44.34% | 57.34% | 43.04% |
| ELFN2    | 0.001814298 | 13.24% | 26.98% | 68.75% |
| SLC16A5  | 0.001827075 | 88.43% | 55.60% | 76.18% |
| MALRD1   | 0.001941222 | 50.13% | 37.60% | 58.76% |
| LRRC15   | 0.002610256 | 53.05% | 76.41% | 81.17% |
| CD97     | 0.002967346 | 35.16% | 38.68% | 53.52% |
| EDNRA    | 0.002984467 | 61.85% | 31.26% | 56.19% |
| IL1R1    | 0.003251884 | 79.09% | 22.85% | 63.05% |
| SLC38A4  | 0.003300738 | 31.52% | 31.04% | 21.41% |
| OLR1     | 0.003597158 | 69.69% | 22.47% | 78.10% |
| OR2J3    | 0.003661151 | 53.38% | 45.61% | 73.72% |
| LY6K     | 0.003696562 | 76.50% | 81.73% | 68.27% |
| CSF2RA   | 0.003860425 | 40.84% | 50.18% | 68.11% |
| MICA     | 0.004093527 | 82.55% | 50.87% | 76.35% |
| GJA1     | 0.004139472 | 34.81% | 44.90% | 39.66% |
| HFE      | 0.004759886 | 58.52% | 44.98% | 39.99% |
| FSHR     | 0.004852942 | 27.62% | 99.42% | 72.48% |
| OR2J2    | 0.005516914 | 49.92% | 46.85% | 78.53% |
| ZPLD1    | 0.00554278  | 26.30% | 87.74% | 62.18% |
| SIGLEC10 | 0.005610828 | 59.09% | 10.73% | 57.72% |
| LPHN2    | 0.005757306 | 23.37% | 28.32% | 22.89% |
| CRLF2    | 0.006602335 | 74.81% | 88.17% | 75.13% |
| NLGN2    | 0.007183664 | 11.51% | 15.52% | 22.20% |
| NT5E     | 0.007910095 | 46.08% | 23.07% | 32.38% |
| FAM26E   | 0.008056667 | 81.74% | 85.99% | 69.92% |
| CALCR    | 0.008328862 | 69.39% | 34.94% | 40.61% |
| SCNN1D   | 0.008695163 | 31.70% | 35.19% | 45.85% |
| GPNMB    | 0.009107969 | 42.84% | 43.29% | 35.71% |
| TMEM150A | 0.009184623 | 21.96% | 28.47% | 41.19% |
| SLC6A7   | 0.009465125 | 19.01% | 99.21% | 71.82% |
| NIPAL4   | 0.010403691 | 11.82% | 53.50% | 39.59% |

[0413]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| AGTR1    | 0.011008851 | 65.46% | 21.84% | 64.33% |
| ADAM19   | 0.011294672 | 12.43% | 16.75% | 18.07% |
| CACNG8   | 0.011445992 | 69.51% | 43.60% | 82.00% |
| CDH10    | 0.011463268 | 22.18% | 77.86% | 36.14% |
| HLA-DRA  | 0.011810381 | 90.27% | 64.96% | 74.19% |
| FZD2     | 0.011825025 | 40.01% | 75.15% | 46.91% |
| MMP14    | 0.011895604 | 43.04% | 41.58% | 61.49% |
| ITGB5    | 0.011906104 | 25.09% | 15.21% | 45.53% |
| LRRC4B   | 0.012282734 | 50.44% | 86.50% | 68.81% |
| ATP1A2   | 0.01356725  | 40.87% | 75.14% | 70.15% |
| HLA-B    | 0.015591244 | 68.55% | 28.55% | 54.29% |
| SEMA7A   | 0.016400864 | 13.93% | 14.32% | 49.75% |
| F2RL2    | 0.016703706 | 44.63% | 36.55% | 66.00% |
| NAGPA    | 0.016942233 | 10.82% | 28.27% | 26.65% |
| SLC2A10  | 0.017091586 | 51.60% | 54.82% | 65.32% |
| MICB     | 0.017256735 | 62.98% | 57.16% | 57.14% |
| ZP3      | 0.017350621 | 25.93% | 39.64% | 37.85% |
| LRFN3    | 0.017451257 | 11.83% | 43.72% | 28.58% |
| HYAL2    | 0.017616091 | 35.96% | 49.22% | 28.55% |
| IL31RA   | 0.018781884 | 46.13% | 68.78% | 60.05% |
| OR7A5    | 0.019891214 | 32.52% | 99.35% | 76.26% |
| SUSD5    | 0.019979736 | 28.91% | 45.10% | 41.66% |
| EGFR     | 0.020072443 | 43.36% | 44.48% | 24.78% |
| GHR      | 0.021406512 | 59.67% | 32.33% | 50.02% |
| TEK      | 0.021476624 | 33.06% | 60.81% | 45.15% |
| HCRTR2   | 0.022721512 | 44.85% | 56.05% | 70.83% |
| CD180    | 0.024188886 | 86.84% | 99.44% | 46.09% |
| LPAR4    | 0.025833382 | 61.07% | 12.43% | 68.02% |
| SLC43A2  | 0.028164393 | 15.56% | 49.17% | 17.98% |
| PTGDR    | 0.028701973 | 67.64% | 27.36% | 27.10% |
| CEACAM8  | 0.032014126 | 52.16% | 99.48% | 64.33% |
| CD163    | 0.03389116  | 11.84% | 15.55% | 60.96% |
| HLA-F    | 0.034348946 | 51.77% | 52.74% | 59.52% |
| SLC12A9  | 0.035177737 | 22.62% | 25.00% | 38.24% |
| HTR1B    | 0.035875203 | 77.67% | 99.42% | 75.68% |
| PCDH7    | 0.038481146 | 41.72% | 43.17% | 32.77% |
| HLA-H    | 0.04201114  | 78.24% | 50.87% | 61.85% |
| LMAN2    | 0.042283864 | 11.64% | 22.53% | 15.98% |
| CD109    | 0.043629781 | 39.60% | 49.60% | 42.38% |
| HLA-DRB1 | 0.043948828 | 99.34% | 72.03% | 73.64% |
| RHBDF2   | 0.046645232 | 12.81% | 28.73% | 49.67% |
| GPER1    | 0.04742007  | 13.13% | 39.53% | 41.14% |
| XPNPEP2  | 0.049087924 | 59.32% | 99.34% | 74.80% |
| IL6R     | 0.049745524 | 54.93% | 15.57% | 57.60% |

[0414]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| TMEM161A | 0.050201605 | 19.59% | 35.40% | 37.79% |
| CACNG4   | 0.05073865  | 17.62% | 71.93% | 18.62% |
| CELSR1   | 0.051217298 | 28.36% | 14.10% | 10.73% |
| CSF1     | 0.051958401 | 38.68% | 26.49% | 53.37% |
| ZAN      | 0.052351116 | 11.67% | 72.23% | 43.70% |
| MFSD5    | 0.053591241 | 18.80% | 24.83% | 17.04% |
| S1PR5    | 0.053635072 | 30.73% | 22.83% | 47.94% |
| ELTD1    | 0.058172278 | 40.56% | 57.07% | 68.80% |
| TTYH3    | 0.064064238 | 16.47% | 17.10% | 14.58% |
| LRP10    | 0.064141968 | 20.58% | 17.03% | 22.91% |
| CHRNE    | 0.069609585 | 22.06% | 20.42% | 26.67% |
| SLC26A6  | 0.071529916 | 11.20% | 31.98% | 15.40% |
| NPY6R    | 0.072231424 | 25.59% | 76.42% | 46.99% |
| ULBP3    | 0.072772617 | 34.55% | 17.67% | 47.19% |
| CXCR5    | 0.073347916 | 27.46% | 18.95% | 32.42% |
| GPIHBP1  | 0.07686716  | 82.68% | 51.07% | 68.18% |
| GABRE    | 0.07851393  | 14.17% | 39.09% | 52.18% |
| BTN3A3   | 0.079711513 | 23.74% | 13.99% | 25.87% |
| OR11A1   | 0.080154435 | 14.49% | 56.48% | 67.08% |
| GRIN2B   | 0.082424733 | 16.96% | 32.50% | 44.93% |
| TGFBR3   | 0.083141392 | 25.41% | 12.89% | 22.76% |
| S1PR2    | 0.084817954 | 26.85% | 99.06% | 61.04% |
| SPRN     | 0.086293416 | 70.70% | 99.18% | 66.86% |
| DPEP3    | 0.086424214 | 33.32% | 69.13% | 72.82% |
| TMEM179B | 0.086534095 | 14.21% | 12.08% | 10.21% |
| CD70     | 0.087034742 | 88.22% | 17.81% | 73.03% |
| S1PR1    | 0.08969823  | 19.82% | 99.70% | 33.44% |
| EVC2     | 0.089894424 | 53.35% | 36.67% | 39.32% |
| PCDH11Y  | 0.090602169 | 55.66% | 99.69% | 32.42% |
| SLC2A6   | 0.091936867 | 17.91% | 48.87% | 19.90% |
| PTAFR    | 0.098445711 | 33.11% | 44.85% | 39.69% |
| P2RX7    | 0.102272577 | 23.50% | 53.02% | 28.38% |
| ADAM18   | 0.104336724 | 84.11% | 24.64% | 49.22% |
| BST2     | 0.104466458 | 90.31% | 61.70% | 71.82% |
| BTNL3    | 0.105508382 | 57.74% | 63.97% | 77.52% |
| UPK3B    | 0.107067928 | 48.51% | 35.35% | 24.50% |
| MR1      | 0.108011944 | 56.39% | 32.77% | 39.47% |
| CALY     | 0.110304713 | 65.48% | 99.28% | 48.57% |
| KCNMB1   | 0.110447558 | 64.76% | 53.40% | 69.55% |
| NPR3     | 0.111672739 | 60.72% | 32.32% | 35.24% |
| PTCHD3   | 0.111985187 | 31.80% | 58.61% | 55.01% |
| GPR108   | 0.119031557 | 27.66% | 52.58% | 30.36% |
| MRVI1    | 0.121894675 | 19.91% | 13.06% | 34.23% |
| TMEM95   | 0.126037075 | 42.49% | 67.41% | 69.99% |

[0415]

|         |             |        |        |        |
|---------|-------------|--------|--------|--------|
| FAP     | 0.127343392 | 28.33% | 66.10% | 38.01% |
| BCAN    | 0.127394461 | 34.65% | 80.21% | 26.67% |
| SLC52A2 | 0.127746183 | 15.00% | 27.59% | 28.44% |
| SIDT2   | 0.128965846 | 13.44% | 11.07% | 10.23% |
| IL3RA   | 0.131274959 | 29.56% | 57.02% | 32.51% |
| LRFN4   | 0.131499594 | 27.62% | 16.19% | 37.23% |
| DPCR1   | 0.138274816 | 29.90% | 48.99% | 38.89% |
| FCRL5   | 0.138531663 | 36.22% | 99.20% | 63.34% |
| MYADM   | 0.142338163 | 40.96% | 32.08% | 43.94% |
| SDC1    | 0.143847536 | 21.00% | 18.25% | 20.56% |
| CDH6    | 0.146632816 | 42.00% | 76.80% | 26.39% |
| TSPAN4  | 0.147567311 | 18.66% | 28.91% | 30.74% |
| OR8B4   | 0.149381345 | 87.90% | 62.52% | 67.17% |
| OR8B12  | 0.150200686 | 48.66% | 77.61% | 76.50% |
| OR8B8   | 0.150658993 | 87.02% | 99.35% | 68.61% |
| SLC14A2 | 0.156210262 | 19.95% | 58.56% | 14.06% |
| GHSR    | 0.156234158 | 71.26% | 19.08% | 54.68% |
| SLC6A13 | 0.164696133 | 60.61% | 74.74% | 40.26% |
| KLRC1   | 0.165423349 | 70.79% | 11.45% | 40.18% |
| OR1F2P  | 0.167047968 | 34.59% | 80.15% | 52.00% |
| IL7R    | 0.168491361 | 67.99% | 99.41% | 70.50% |
| PTPRC   | 0.169864738 | 42.59% | 25.65% | 28.29% |
| UNC93B1 | 0.170029747 | 50.14% | 13.72% | 37.99% |
| PLXNB2  | 0.17020525  | 10.05% | 10.74% | 10.67% |
| SLC26A2 | 0.171178969 | 11.76% | 10.61% | 11.28% |
| SIGLEC7 | 0.174623553 | 55.62% | 98.98% | 78.48% |
| RXFP1   | 0.175323639 | 58.44% | 52.19% | 40.28% |
| HTR6    | 0.181627387 | 15.43% | 99.11% | 39.39% |
| MMP25   | 0.185402559 | 22.21% | 16.96% | 30.63% |
| SLCO1C1 | 0.193949469 | 45.99% | 54.07% | 44.47% |
| KIR3DL1 | 0.194145863 | 44.82% | 77.27% | 67.27% |
| NPY2R   | 0.209153189 | 46.30% | 45.28% | 67.38% |
| THY1    | 0.210844572 | 18.36% | 19.04% | 44.53% |
| IGSF8   | 0.212197037 | 29.16% | 24.02% | 17.22% |
| TMEM219 | 0.212203145 | 21.10% | 22.50% | 18.22% |
| MCOLN1  | 0.219563384 | 10.47% | 23.21% | 17.28% |
| PTPRR   | 0.225118894 | 41.96% | 31.59% | 33.56% |
| LRRC3B  | 0.226893135 | 13.85% | 78.36% | 54.04% |
| SLC7A10 | 0.228337953 | 15.75% | 37.57% | 29.84% |
| IL1RL2  | 0.231235711 | 33.38% | 77.33% | 63.99% |
| IL27RA  | 0.238484435 | 18.83% | 43.82% | 38.56% |
| OR13G1  | 0.243162251 | 77.09% | 78.16% | 66.47% |
| TLR7    | 0.249528057 | 46.12% | 56.71% | 46.49% |
| ENPEP   | 0.251772489 | 47.95% | 10.97% | 37.35% |

[0416]

|           |             |        |        |        |
|-----------|-------------|--------|--------|--------|
| FGFR1     | 0.265314907 | 11.64% | 21.89% | 17.16% |
| OR14K1    | 0.265862673 | 91.17% | 99.19% | 54.88% |
| PCDHGA3   | 0.267301318 | 26.59% | 21.80% | 21.68% |
| DSG3      | 0.267594902 | 50.64% | 42.01% | 41.91% |
| GPR1      | 0.273842346 | 22.84% | 70.37% | 24.36% |
| SLC10A3   | 0.277025033 | 14.69% | 15.82% | 18.76% |
| TGFBR2    | 0.278270861 | 27.44% | 40.77% | 29.32% |
| OR7C1     | 0.279025692 | 61.63% | 99.14% | 67.90% |
| ABCB11    | 0.281867014 | 12.42% | 39.31% | 38.80% |
| OR6J1     | 0.284944765 | 18.47% | 50.76% | 60.28% |
| TFPI      | 0.291695477 | 12.54% | 16.98% | 31.45% |
| CLCA2     | 0.292814974 | 51.42% | 45.41% | 25.99% |
| TM4SF5    | 0.299823016 | 24.97% | 98.70% | 61.73% |
| OR8A1     | 0.302696206 | 73.58% | 80.33% | 67.47% |
| OR3A2     | 0.306415526 | 89.65% | 99.05% | 67.27% |
| CD40      | 0.308489803 | 68.74% | 11.91% | 40.40% |
| GPC1      | 0.312044176 | 12.15% | 24.86% | 13.06% |
| SLC51B    | 0.320090119 | 65.92% | 98.93% | 53.99% |
| PCDHGA8   | 0.321583365 | 22.02% | 10.43% | 20.96% |
| OR8B2     | 0.322781396 | 66.66% | 63.56% | 63.86% |
| HLA-DOB   | 0.325697853 | 58.00% | 47.99% | 53.49% |
| FCRL2     | 0.329327269 | 28.22% | 59.81% | 65.65% |
| GDPD2     | 0.330216847 | 30.99% | 36.13% | 20.08% |
| MC1R      | 0.333798247 | 11.38% | 23.30% | 19.40% |
| BDKRB2    | 0.335990089 | 32.48% | 82.83% | 46.24% |
| TYRP1     | 0.340270627 | 28.06% | 24.09% | 19.40% |
| SLC6A2    | 0.340516161 | 54.47% | 98.88% | 66.54% |
| GRIA3     | 0.349815304 | 23.36% | 19.76% | 33.49% |
| GABRR1    | 0.351236381 | 48.31% | 22.01% | 38.96% |
| FCRL4     | 0.352669005 | 41.45% | 66.92% | 62.88% |
| HLA-A     | 0.354772295 | 17.19% | 10.20% | 17.68% |
| ROS1      | 0.365755385 | 30.56% | 12.12% | 42.04% |
| SLC5A7    | 0.367674471 | 16.57% | 83.78% | 37.48% |
| GPA33     | 0.371405824 | 30.27% | 98.81% | 55.27% |
| MYOF      | 0.385629323 | 21.19% | 41.11% | 21.06% |
| ADAM2     | 0.395455857 | 55.32% | 72.58% | 36.43% |
| CD151     | 0.39706503  | 31.10% | 16.38% | 25.88% |
| OR52E6    | 0.404255084 | 67.86% | 79.46% | 14.39% |
| FCGR2C    | 0.404723052 | 27.46% | 32.10% | 47.30% |
| SHISA4    | 0.404857855 | 36.58% | 35.62% | 36.20% |
| ERVFRD-1  | 0.411868828 | 10.96% | 11.62% | 11.12% |
| NLGN4Y    | 0.414016011 | 55.61% | 54.26% | 30.85% |
| CALCRL    | 0.416735924 | 28.36% | 10.24% | 23.47% |
| TMPRSS11B | 0.419430434 | 44.65% | 66.33% | 38.57% |

[0417]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| ACKR2    | 0.420171485 | 39.10% | 10.84% | 15.55% |
| ITLN1    | 0.431710976 | 42.83% | 99.00% | 39.89% |
| LPAR1    | 0.437577179 | 40.17% | 23.56% | 24.92% |
| GPRC5A   | 0.443911646 | 25.96% | 36.66% | 42.75% |
| RHO      | 0.449401165 | 35.23% | 70.26% | 50.31% |
| CD82     | 0.451520502 | 33.50% | 54.70% | 17.28% |
| ASGR2    | 0.453889237 | 38.09% | 17.99% | 60.73% |
| BTN1A1   | 0.457469508 | 17.26% | 75.38% | 36.90% |
| VSTM4    | 0.470409176 | 46.10% | 29.19% | 37.90% |
| SIGLEC5  | 0.471798433 | 33.14% | 98.80% | 50.91% |
| CR1      | 0.472408291 | 21.88% | 34.07% | 31.65% |
| TNFSF18  | 0.47248415  | 39.04% | 99.11% | 50.55% |
| ITGAD    | 0.477965365 | 35.44% | 76.09% | 41.32% |
| CSF1R    | 0.482231444 | 25.84% | 61.18% | 29.47% |
| PCDHGA12 | 0.487188389 | 18.84% | 10.66% | 12.80% |
| ITGAX    | 0.492293391 | 33.77% | 62.72% | 44.85% |
| HRH1     | 0.496070302 | 13.78% | 77.21% | 14.54% |
| LTB4R2   | 0.499245999 | 33.67% | 32.50% | 29.70% |
| ABCA1    | 0.501257794 | 15.16% | 15.98% | 10.10% |
| PCDH18   | 0.50445456  | 12.44% | 43.11% | 12.32% |
| OR1C1    | 0.504532204 | 74.30% | 99.04% | 58.03% |
| TPSG1    | 0.513791919 | 15.34% | 57.52% | 36.54% |
| TECTB    | 0.524070714 | 35.21% | 56.48% | 61.23% |
| MS4A15   | 0.55496264  | 98.39% | 33.58% | 22.56% |
| HLA-DQB1 | 0.560863505 | 66.88% | 33.66% | 58.50% |
| CLEC7A   | 0.566991408 | 61.95% | 23.70% | 25.62% |
| CCR3     | 0.578683946 | 31.30% | 60.27% | 55.63% |
| SLC10A6  | 0.580091405 | 19.54% | 39.67% | 34.23% |
| OR8D1    | 0.596270694 | 24.63% | 79.33% | 43.53% |
| SLC10A4  | 0.602488524 | 12.23% | 15.04% | 15.86% |
| CCRL2    | 0.604393418 | 43.96% | 98.88% | 21.95% |
| ASIC5    | 0.608054386 | 54.30% | 81.59% | 40.83% |
| ADRA2C   | 0.616104389 | 15.05% | 33.74% | 29.29% |
| CLEC9A   | 0.617473862 | 38.03% | 35.89% | 48.96% |
| DUOXA1   | 0.619770714 | 13.09% | 36.92% | 36.36% |
| OR10D3   | 0.620509038 | 34.29% | 71.33% | 45.38% |
| OR8D2    | 0.632808285 | 64.17% | 58.19% | 59.91% |
| CLEC12A  | 0.633663241 | 40.08% | 98.80% | 46.02% |
| MEP1A    | 0.647686397 | 20.07% | 98.50% | 22.15% |
| GJB4     | 0.648355542 | 21.58% | 98.41% | 42.69% |
| FZD9     | 0.64889927  | 50.45% | 48.65% | 47.69% |
| SLC44A2  | 0.649439099 | 12.58% | 12.55% | 12.01% |
| OR14A2   | 0.660245293 | 60.97% | 99.10% | 41.17% |
| OR8B3    | 0.663064669 | 35.02% | 58.48% | 47.13% |

[0418]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| IL13RA2  | 0.667080328 | 31.79% | 30.27% | 34.08% |
| MILR1    | 0.674176317 | 41.25% | 34.83% | 18.69% |
| SORCS1   | 0.695659133 | 27.17% | 63.09% | 20.35% |
| GPR149   | 0.697360216 | 44.76% | 27.14% | 23.83% |
| CLEC1A   | 0.69855076  | 16.16% | 98.34% | 39.08% |
| OR8G1    | 0.700029247 | 48.42% | 59.96% | 45.23% |
| ITGAL    | 0.700284334 | 15.57% | 57.11% | 11.69% |
| KIR2DL4  | 0.711538473 | 73.52% | 55.15% | 55.76% |
| OR8G5    | 0.726783101 | 55.19% | 39.67% | 46.27% |
| OR2AT4   | 0.730479448 | 57.56% | 29.53% | 35.85% |
| CCR2     | 0.738631773 | 23.19% | 98.17% | 25.66% |
| CNTNAP4  | 0.752168179 | 18.26% | 35.49% | 25.87% |
| SLC22A3  | 0.754846789 | 26.52% | 58.93% | 31.07% |
| OR4D1    | 0.755277997 | 33.10% | 64.97% | 37.15% |
| OR6F1    | 0.755553415 | 75.53% | 97.76% | 26.49% |
| GPM6A    | 0.755936769 | 16.72% | 14.76% | 22.54% |
| UPK3A    | 0.758561782 | 27.49% | 98.19% | 25.25% |
| MUC21    | 0.784791847 | 60.17% | 32.54% | 45.31% |
| ASGR1    | 0.789223379 | 15.16% | 50.12% | 22.04% |
| MUSK     | 0.794634299 | 28.41% | 23.46% | 17.41% |
| PCDH15   | 0.802189331 | 12.88% | 38.54% | 17.19% |
| NPFFR2   | 0.803972336 | 18.04% | 64.73% | 15.18% |
| GRIN3B   | 0.805884492 | 34.69% | 14.30% | 28.02% |
| VNN1     | 0.807570724 | 47.83% | 59.74% | 36.35% |
| CD74     | 0.814203565 | 34.46% | 29.95% | 26.52% |
| GRM6     | 0.818292499 | 25.79% | 61.95% | 41.09% |
| BOC      | 0.820910863 | 12.71% | 12.06% | 13.40% |
| KIR2DL1  | 0.823617205 | 71.14% | 53.01% | 31.27% |
| EREG     | 0.824067105 | 43.12% | 61.54% | 30.64% |
| SLC22A2  | 0.829422311 | 38.37% | 65.89% | 32.44% |
| CNTN6    | 0.833575047 | 26.98% | 13.27% | 16.50% |
| ADORA2A  | 0.834148243 | 12.33% | 50.83% | 30.69% |
| LRRC32   | 0.849594703 | 18.03% | 11.26% | 37.22% |
| OR1E2    | 0.851206648 | 71.67% | 98.19% | 49.96% |
| HLA-DRB5 | 0.857348426 | 50.84% | 97.96% | 45.82% |
| FCRL1    | 0.863158359 | 44.76% | 98.03% | 31.54% |
| ABCC3    | 0.89599808  | 11.50% | 28.19% | 12.20% |
| CDH19    | 0.897963086 | 31.79% | 38.89% | 26.58% |
| OR52B6   | 0.908122928 | 39.77% | 21.13% | 17.03% |
| SLC17A1  | 0.915852827 | 24.27% | 16.53% | 32.31% |
| AQP8     | 0.91910142  | 14.67% | 37.05% | 29.28% |
| TM4SF4   | 0.919889102 | 39.50% | 36.56% | 40.08% |
| OR8K3    | 0.927735573 | 50.61% | 55.79% | 31.66% |
| FCGR2A   | 0.96423416  | 11.89% | 17.21% | 15.01% |

[0419]

|          |             |        |        |        |
|----------|-------------|--------|--------|--------|
| SLC22A25 | 0.971153274 | 11.53% | 35.59% | 16.21% |
| SLC19A3  | 0.973316054 | 10.44% | 30.64% | 12.49% |
| KITLG    | 1.22912E-09 | 33.22% | 8.72%  | 1.73%  |
| EPOR     | 3.64388E-07 | 37.77% | 52.03% | 1.36%  |
| LRP1     | 1.43654E-05 | 22.89% | 9.74%  | 22.90% |
| SLC1A3   | 1.70439E-05 | 0.47%  | 52.15% | 58.29% |
| CRIM1    | 2.3671E-05  | 10.46% | 3.26%  | 19.75% |
| PIEZO1   | 3.72517E-05 | 6.01%  | 11.45% | 17.13% |
| SCAP     | 4.45561E-05 | 2.45%  | 8.05%  | 13.10% |
| DDR2     | 6.74876E-05 | 2.63%  | 28.27% | 31.13% |
| SLC38A2  | 7.23319E-05 | 10.61% | 7.33%  | 4.92%  |
| CNTNAP1  | 7.33744E-05 | 8.44%  | 11.28% | 16.73% |
| GPR126   | 0.000115686 | 56.76% | 7.36%  | 40.95% |
| TMEM67   | 0.000207487 | 13.84% | 6.96%  | 1.98%  |
| TCTN2    | 0.000294838 | 12.12% | 7.00%  | 1.70%  |
| HEG1     | 0.000324881 | 1.32%  | 13.80% | 26.29% |
| CD276    | 0.000332245 | 5.66%  | 9.27%  | 15.55% |
| SLC41A2  | 0.000375485 | 5.29%  | 28.71% | 3.36%  |
| OSMR     | 0.000429575 | 17.80% | 2.08%  | 15.09% |
| ATP13A1  | 0.000649164 | 2.17%  | 11.47% | 11.98% |
| FAT4     | 0.001200168 | 8.87%  | 29.26% | 30.85% |
| TMEM63A  | 0.001200493 | 33.38% | 5.87%  | 22.36% |
| ADAM9    | 0.001366603 | 12.74% | 5.63%  | 9.12%  |
| BTN2A1   | 0.001550834 | 11.85% | 8.34%  | 13.02% |
| SERINC1  | 0.001952639 | 5.37%  | 4.67%  | 0.33%  |
| DLK2     | 0.00209582  | 6.12%  | 22.46% | 21.41% |
| OPRL1    | 0.002200766 | 0.01%  | 6.60%  | 53.82% |
| FAM189B  | 0.002623661 | 1.29%  | 13.06% | 13.27% |
| ANPEP    | 0.002631649 | 7.72%  | 57.25% | 56.01% |
| TCTN3    | 0.003283122 | 8.06%  | 8.80%  | 9.73%  |
| BTN2A2   | 0.003593958 | 5.87%  | 5.53%  | 23.92% |
| PLA2R1   | 0.003601681 | 31.45% | 1.46%  | 45.84% |
| EFNA4    | 0.004659915 | 52.46% | 3.85%  | 54.17% |
| ITGB1    | 0.005116504 | 10.13% | 4.32%  | 6.51%  |
| SPPL2A   | 0.0079037   | 6.19%  | 6.57%  | 4.24%  |
| ATG9A    | 0.00823111  | 3.26%  | 5.11%  | 11.31% |
| BMPRI1A  | 0.008696054 | 6.96%  | 6.18%  | 7.15%  |
| SLC39A14 | 0.010300373 | 5.92%  | 13.63% | 11.43% |
| PPAP2A   | 0.010349324 | 2.84%  | 7.97%  | 6.97%  |
| TIMD4    | 0.010952103 | 9.98%  | 72.04% | 56.92% |
| BTN3A1   | 0.011807557 | 21.66% | 4.62%  | 21.92% |
| ABCB9    | 0.012872125 | 3.69%  | 16.39% | 20.94% |
| PSEN2    | 0.013607372 | 1.57%  | 44.97% | 16.40% |
| NOTCH2   | 0.015085852 | 23.85% | 9.53%  | 28.46% |

[0420]

|           |             |        |        |        |
|-----------|-------------|--------|--------|--------|
| FAS       | 0.015303925 | 41.01% | 7.09%  | 37.76% |
| TM9SF4    | 0.015507074 | 2.08%  | 4.85%  | 6.30%  |
| TSPAN3    | 0.015549376 | 0.03%  | 4.22%  | 4.12%  |
| PRND      | 0.016101818 | 4.40%  | 66.53% | 65.83% |
| IGF2R     | 0.016362752 | 9.92%  | 5.44%  | 3.71%  |
| TMEM104   | 0.017780302 | 1.39%  | 22.68% | 4.67%  |
| FAIM2     | 0.0194138   | 5.67%  | 79.10% | 16.13% |
| NPR2      | 0.020748914 | 5.84%  | 26.26% | 6.55%  |
| TREH      | 0.021038328 | 35.00% | 8.77%  | 6.40%  |
| ADCY3     | 0.023753612 | 0.57%  | 3.65%  | 5.53%  |
| SLC19A1   | 0.024259375 | 5.18%  | 18.97% | 25.28% |
| TNFRSF10D | 0.024866438 | 41.92% | 9.94%  | 52.01% |
| UPK2      | 0.027646553 | 0.52%  | 40.88% | 72.80% |
| ECE1      | 0.027824102 | 4.17%  | 14.54% | 0.41%  |
| TENM3     | 0.029749637 | 19.17% | 5.48%  | 2.74%  |
| STT3B     | 0.030311224 | 6.09%  | 5.49%  | 5.80%  |
| LRIG2     | 0.030916383 | 0.57%  | 0.97%  | 3.72%  |
| NCSTN     | 0.035326878 | 8.01%  | 11.55% | 10.17% |
| CACHD1    | 0.036374936 | 1.32%  | 2.27%  | 12.48% |
| SLC15A3   | 0.037803739 | 9.28%  | 28.53% | 25.09% |
| AMN       | 0.038022559 | 3.05%  | 12.27% | 9.08%  |
| AMIGO2    | 0.040462608 | 42.52% | 33.54% | 1.11%  |
| LRP5      | 0.04064938  | 11.33% | 0.99%  | 15.79% |
| NPC1      | 0.040734377 | 4.41%  | 10.32% | 4.47%  |
| PLXDC2    | 0.041556302 | 48.29% | 9.83%  | 34.02% |
| HLA-DPA1  | 0.041968046 | 32.97% | 4.78%  | 61.81% |
| APLP2     | 0.042589097 | 10.07% | 4.84%  | 4.06%  |
| NLGN3     | 0.042745598 | 1.92%  | 1.58%  | 18.82% |
| SLC17A5   | 0.044873172 | 8.75%  | 5.89%  | 5.21%  |
| LAMP1     | 0.046646461 | 10.03% | 8.94%  | 3.99%  |
| OR52W1    | 0.048413228 | 75.90% | 21.33% | 5.51%  |

[0421]

[0422] 표 12 - 사토 데이터세트로부터 SCLC-I 하위유형과 연관된 표면 단백질

| 표면 단백질  | ANOVA p 값   | I vs N  | I vs P  | I vs A  |
|---------|-------------|---------|---------|---------|
| ULBP2   | 0.000401771 | 33.616% | 21.160% | 30.038% |
| LAMP3   | 0.000500427 | 27.061% | 18.820% | 23.810% |
| IL1R2   | 0.001123023 | 48.534% | 16.083% | 59.376% |
| FREM2   | 0.001290176 | 27.403% | 29.302% | 21.104% |
| ABCC4   | 0.001291636 | 10.574% | 21.181% | 30.267% |
| CEACAM6 | 0.001572035 | 28.896% | 48.775% | 24.840% |
| CTLA4   | 0.00235198  | 59.992% | 12.364% | 34.041% |
| LPAR6   | 0.004382294 | 29.854% | 13.805% | 26.729% |
| TMEM116 | 0.008232977 | 15.832% | 18.672% | 11.796% |
| SLC6A14 | 0.010025829 | 38.415% | 23.327% | 44.788% |

[0423]

|          |             |         |         |         |
|----------|-------------|---------|---------|---------|
| QRFPR    | 0.010389646 | 22.644% | 58.781% | 28.888% |
| ITGB6    | 0.010994872 | 13.902% | 11.241% | 39.858% |
| SLC26A9  | 0.011576247 | 19.328% | 51.036% | 13.183% |
| SLC44A5  | 0.012341309 | 26.223% | 23.536% | 22.349% |
| CDH26    | 0.012561895 | 31.647% | 14.247% | 14.401% |
| ROS1     | 0.014075255 | 50.362% | 23.774% | 22.464% |
| TMPRSS13 | 0.016875706 | 29.883% | 25.000% | 46.376% |
| MPZL2    | 0.016942684 | 20.914% | 27.805% | 32.087% |
| IL1RAP   | 0.019303137 | 37.041% | 16.450% | 54.210% |
| NIPAL4   | 0.019309994 | 36.139% | 48.262% | 44.384% |
| SLC2A1   | 0.028160352 | 15.621% | 10.434% | 13.744% |
| GPR110   | 0.030651959 | 23.740% | 37.659% | 39.189% |
| MUC1     | 0.032222447 | 18.344% | 14.318% | 11.590% |
| CD109    | 0.038542669 | 11.875% | 17.350% | 22.645% |
| CDH3     | 0.043188459 | 25.570% | 45.250% | 47.256% |
| CLCA2    | 0.043321363 | 42.009% | 73.048% | 58.739% |
| GJB6     | 0.047670625 | 51.153% | 52.840% | 80.502% |
| SLC51A   | 0.054500968 | 51.515% | 36.209% | 49.467% |
| ZAN      | 0.063702876 | 19.138% | 39.480% | 10.196% |
| PVRL3    | 0.065439262 | 14.855% | 33.512% | 30.180% |
| SLC7A5   | 0.072533224 | 29.273% | 18.383% | 18.077% |
| CLDN1    | 0.073714631 | 32.382% | 27.791% | 36.580% |
| AVPR2    | 0.075099561 | 50.256% | 30.796% | 50.875% |
| ENTPD3   | 0.076708202 | 18.680% | 36.303% | 23.105% |
| GJB2     | 0.078372255 | 58.528% | 26.796% | 53.764% |
| LPAR3    | 0.081401485 | 11.129% | 30.020% | 39.629% |
| ADAM20   | 0.091064095 | 46.719% | 28.273% | 24.993% |
| CEACAM7  | 0.094983069 | 37.838% | 47.755% | 10.661% |
| OR51M1   | 0.10617364  | 28.967% | 38.831% | 27.455% |
| SDC1     | 0.108283365 | 23.959% | 27.889% | 28.630% |
| TMC7     | 0.127266725 | 28.041% | 10.121% | 15.949% |
| DSG3     | 0.138965552 | 59.627% | 55.316% | 74.495% |
| CLDN6    | 0.140494484 | 53.224% | 33.893% | 30.715% |
| PANX2    | 0.146302225 | 18.780% | 30.390% | 28.326% |
| EGF      | 0.147163821 | 50.558% | 10.109% | 42.195% |
| ATP13A5  | 0.16067304  | 22.588% | 26.785% | 39.892% |
| PCDHB5   | 0.184159617 | 27.607% | 38.288% | 41.172% |
| ABCA13   | 0.189178704 | 21.495% | 48.736% | 40.243% |
| UPK1B    | 0.199342196 | 31.540% | 30.963% | 27.315% |
| LYPD3    | 0.202574616 | 34.065% | 26.625% | 42.489% |
| OXGR1    | 0.206375308 | 58.893% | 26.740% | 26.748% |
| TACSTD2  | 0.208454138 | 18.494% | 22.452% | 35.639% |
| PCDH20   | 0.211076831 | 15.426% | 44.983% | 16.357% |
| GPRC5A   | 0.213072322 | 13.133% | 30.278% | 44.221% |

[0424]

|            |             |         |         |         |
|------------|-------------|---------|---------|---------|
| SLC46A2    | 0.217209365 | 46.731% | 43.778% | 35.347% |
| EFNB2      | 0.22377892  | 10.721% | 16.446% | 19.745% |
| TREM1      | 0.223947474 | 33.399% | 21.515% | 32.476% |
| ERVMER34-1 | 0.229064798 | 19.235% | 14.167% | 16.286% |
| GFRA3      | 0.232751993 | 35.323% | 28.622% | 27.143% |
| CALCR      | 0.233111903 | 45.738% | 40.242% | 37.457% |
| CLDN20     | 0.238970005 | 14.562% | 20.459% | 26.028% |
| TMPRSS11D  | 0.239442354 | 23.926% | 31.485% | 30.009% |
| ACE2       | 0.240101964 | 47.376% | 36.245% | 36.245% |
| PTPRO      | 0.250845719 | 21.768% | 22.274% | 18.421% |
| SLC52A3    | 0.269986489 | 36.261% | 13.813% | 46.402% |
| LYPD6B     | 0.272299557 | 37.875% | 40.037% | 33.835% |
| PTPRZ1     | 0.291648271 | 23.355% | 45.840% | 24.104% |
| SLCO1B3    | 0.298279793 | 68.423% | 12.303% | 40.314% |
| TYRP1      | 0.302111078 | 24.148% | 32.252% | 36.444% |
| GPR87      | 0.310279746 | 26.904% | 53.279% | 54.040% |
| F2RL2      | 0.332184561 | 37.288% | 41.031% | 26.633% |
| MSLN       | 0.343970634 | 46.256% | 18.829% | 33.190% |
| HLA-DQB2   | 0.350158887 | 20.153% | 15.104% | 18.533% |
| SLAMF9     | 0.353137509 | 14.036% | 23.481% | 11.639% |
| GPR68      | 0.353981958 | 47.305% | 19.060% | 20.809% |
| VN1R3      | 0.362208892 | 44.630% | 39.140% | 31.468% |
| UNC93B1    | 0.369803275 | 16.255% | 14.871% | 28.872% |
| EPHA1      | 0.377588291 | 21.526% | 16.347% | 21.495% |
| HTR2B      | 0.383339042 | 51.236% | 22.463% | 24.653% |
| SLITRK1    | 0.414452608 | 53.002% | 56.783% | 21.849% |
| EMR1       | 0.414508571 | 44.855% | 14.646% | 17.070% |
| OR7A5      | 0.429503421 | 44.713% | 15.734% | 36.237% |
| SLC34A2    | 0.43388428  | 10.692% | 35.292% | 13.931% |
| HTR2C      | 0.448988824 | 38.674% | 33.834% | 48.501% |
| MUC15      | 0.464271203 | 28.149% | 38.156% | 53.016% |
| GPR45      | 0.472734149 | 42.147% | 26.431% | 21.258% |
| CNTN5      | 0.479426869 | 58.117% | 25.530% | 24.467% |
| ADORA2B    | 0.490531691 | 16.395% | 25.203% | 21.145% |
| NRG4       | 0.505959614 | 33.911% | 31.350% | 32.512% |
| OR2F2      | 0.521732819 | 39.682% | 12.472% | 15.795% |
| TMEM171    | 0.52708684  | 31.488% | 12.212% | 18.162% |
| RXFP1      | 0.54822571  | 32.665% | 27.142% | 30.082% |
| MDGA2      | 0.554126454 | 42.113% | 36.030% | 41.024% |
| OR6B1      | 0.565764307 | 15.997% | 37.251% | 10.699% |
| MUC16      | 0.574609577 | 51.836% | 32.324% | 43.961% |
| FFAR4      | 0.586185845 | 30.353% | 22.593% | 35.908% |
| VNN3       | 0.609937374 | 48.825% | 40.015% | 42.229% |
| CR1        | 0.610551241 | 44.176% | 11.561% | 22.088% |

[0425]

|           |             |         |         |         |
|-----------|-------------|---------|---------|---------|
| LRRN4     | 0.620032487 | 43.633% | 26.532% | 28.864% |
| GNRHR     | 0.734837204 | 14.775% | 32.424% | 26.310% |
| ACKR4     | 0.740067283 | 18.813% | 22.240% | 12.871% |
| TMPRSS11B | 0.756391224 | 23.647% | 27.261% | 36.061% |
| OR5V1     | 0.764212185 | 37.067% | 14.598% | 20.162% |
| PRSS8     | 0.803107736 | 15.101% | 10.536% | 13.219% |
| MEP1B     | 0.804628935 | 36.581% | 22.287% | 11.916% |
| SLC22A11  | 0.885014214 | 35.337% | 26.901% | 13.936% |
| ABCC10    | 1.00807E-07 | 14.767% | 1.216%  | 2.741%  |
| DCBLD1    | 1.1404E-06  | 31.620% | 4.903%  | 14.499% |
| F11R      | 1.36563E-06 | 9.197%  | 2.673%  | 6.087%  |
| ADAM17    | 1.60763E-05 | 12.457% | 4.381%  | 7.925%  |
| ITGAE     | 1.73594E-05 | 7.132%  | 0.502%  | 3.595%  |
| MICA      | 1.92641E-05 | 28.382% | 5.300%  | 25.966% |
| SEMA4C    | 5.72638E-05 | 14.299% | 6.514%  | 5.206%  |
| EPHA2     | 0.000198743 | 41.813% | 26.823% | 46.253% |
| GPR107    | 0.00023609  | 9.022%  | 4.047%  | 6.809%  |
| SLC11A2   | 0.000340249 | 12.708% | 7.690%  | 7.153%  |
| TSPAN31   | 0.000343171 | 23.140% | 3.247%  | 4.969%  |
| LAMP1     | 0.000384984 | 9.557%  | 2.627%  | 6.110%  |
| ABCA1     | 0.000407256 | 14.279% | 2.386%  | 13.243% |
| SLC12A7   | 0.000429879 | 6.601%  | 3.175%  | 1.590%  |
| CD46      | 0.000586389 | 6.835%  | 2.602%  | 6.828%  |
| DSC2      | 0.000621513 | 16.234% | 3.214%  | 38.646% |
| SLC31A1   | 0.000940061 | 26.990% | 6.241%  | 21.250% |
| CD274     | 0.000951345 | 40.294% | 3.023%  | 21.822% |
| PCDH1     | 0.001082683 | 15.109% | 27.859% | 28.287% |
| TMEM9     | 0.001377575 | 1.684%  | 5.723%  | 6.547%  |
| EMP2      | 0.001477302 | 4.856%  | 12.404% | 2.868%  |
| ATRAID    | 0.001636825 | 12.721% | 6.131%  | 10.313% |
| CXCL16    | 0.003528987 | 35.088% | 3.172%  | 16.673% |
| ITGB5     | 0.004208038 | 11.972% | 4.089%  | 17.520% |
| ZDHHC5    | 0.004653623 | 7.929%  | 6.247%  | 7.814%  |
| SLC37A3   | 0.005332971 | 3.113%  | 5.188%  | 2.832%  |
| RNF149    | 0.005531618 | 14.775% | 4.299%  | 14.857% |
| SLAMF8    | 0.005551306 | 49.786% | 0.477%  | 21.436% |
| SLC33A1   | 0.005647423 | 7.888%  | 2.271%  | 2.174%  |
| TSPAN13   | 0.006210859 | 1.847%  | 7.745%  | 0.906%  |
| THBD      | 0.006315115 | 26.931% | 21.150% | 21.213% |
| P2RY6     | 0.006366337 | 50.048% | 6.705%  | 27.836% |
| CDH1      | 0.006482738 | 9.663%  | 7.428%  | 7.370%  |
| C3AR1     | 0.007003309 | 34.122% | 1.010%  | 17.107% |
| GPR157    | 0.007599707 | 19.989% | 2.341%  | 22.021% |
| SLC39A4   | 0.007876928 | 14.161% | 4.295%  | 4.092%  |

[0426]

|          |             |         |         |         |
|----------|-------------|---------|---------|---------|
| EFNA1    | 0.007891944 | 20.804% | 0.404%  | 24.316% |
| CDCP1    | 0.007958915 | 1.822%  | 1.423%  | 6.232%  |
| TNFSF15  | 0.009410143 | 14.459% | 1.449%  | 11.172% |
| LPAR5    | 0.010109622 | 33.939% | 7.455%  | 35.447% |
| TSPAN33  | 0.01063962  | 17.422% | 7.100%  | 19.477% |
| CD9      | 0.013244926 | 9.064%  | 2.699%  | 17.328% |
| IL13RA1  | 0.013356457 | 14.127% | 2.085%  | 13.021% |
| IL17RA   | 0.013615554 | 17.979% | 4.282%  | 15.084% |
| LYSMD3   | 0.013667996 | 6.733%  | 0.769%  | 3.200%  |
| MR1      | 0.014310513 | 22.268% | 7.679%  | 35.081% |
| TMEM37   | 0.01458688  | 54.056% | 15.680% | 34.939% |
| MET      | 0.016631502 | 29.117% | 11.653% | 3.321%  |
| SEMA4B   | 0.01729249  | 7.237%  | 4.817%  | 21.461% |
| LRIG3    | 0.019103303 | 1.499%  | 21.173% | 14.097% |
| ADAM9    | 0.019713191 | 12.943% | 6.388%  | 12.784% |
| LTBR     | 0.021083671 | 9.975%  | 9.724%  | 16.849% |
| LMAN2L   | 0.021967872 | 9.752%  | 3.135%  | 3.320%  |
| SLC47A1  | 0.022622797 | 40.991% | 7.648%  | 25.502% |
| DGCR2    | 0.023431268 | 12.239% | 7.817%  | 5.004%  |
| TLR3     | 0.024401176 | 26.580% | 4.189%  | 30.641% |
| SLC12A6  | 0.02474767  | 22.363% | 9.449%  | 26.572% |
| TM4SF1   | 0.026267868 | 7.239%  | 1.953%  | 17.463% |
| ESYT3    | 0.026675173 | 8.354%  | 15.233% | 5.129%  |
| BCAN     | 0.027012643 | 33.601% | 8.132%  | 2.357%  |
| LRRC4    | 0.028490024 | 34.757% | 46.633% | 38.560% |
| PLB1     | 0.029078035 | 32.743% | 11.511% | 19.376% |
| IFNGR1   | 0.034174512 | 10.475% | 5.439%  | 11.688% |
| TM9SF2   | 0.034950372 | 5.576%  | 3.487%  | 6.981%  |
| GLIPR1   | 0.035521861 | 32.326% | 7.468%  | 18.401% |
| C14orf37 | 0.035801097 | 63.457% | 13.510% | 28.378% |
| FLVCR2   | 0.037917827 | 22.459% | 8.245%  | 7.603%  |
| STEAP4   | 0.038626049 | 17.663% | 28.655% | 22.804% |
| CLDN12   | 0.040350372 | 5.558%  | 5.867%  | 3.123%  |
| TMEM9B   | 0.043371434 | 9.870%  | 7.121%  | 5.370%  |
| ALCAM    | 0.045036666 | 3.578%  | 10.628% | 2.237%  |
| SCN11A   | 0.045107412 | 14.980% | 9.254%  | 15.953% |
| ADCY7    | 0.045393791 | 22.209% | 1.888%  | 16.249% |
| SLC5A6   | 0.04680909  | 22.261% | 4.969%  | 15.821% |
| ABCC3    | 0.049733245 | 41.071% | 15.109% | 38.927% |

[0427]

[0428]

## 실시예 2 - 치료학적 표면 표적의 분석

[0429]

세포 표면 표적을 광범위하게 조사하기 위해, 본 발명자들은 SCLC 종양 및 세포주 데이터 세트에서 각각의 하위 유형에 걸쳐서 치료학적 단클론성 항체, CARs, 또는 ADCs의 공지된 표적을 암호화하는 유전자의 발현을 조사하였다.

[0430]

본 발명자들은 본 발명의 3개의 데이터 세트 중에서 일관된 상대적 발현 패턴을 갖고 이미 개발 중인 치료제인 수개의 표면 단백질-암호화 유전자를 확인하였다. 예를 들면, 소마토스타틴 수용체 2 (SSTR2)는 저- 및 중간-등급 신경내분비 종양 (NETs)에서 발현되는 잘-확인된 표적이고, 여기서, SSTR2에 결합하는, 소마토스타틴 유사체, 예를 들면, 옥트레오티드 및 란레오티드는, 일상적으로 치료학적으로 사용된다. SSTR2는 또한 덜 공격적인 NETs에 대해 이미 개발 중인 ADC, PEN-221의 표적이다<sup>26, 27</sup>. SSTR2가 모든 SCLCs에서 광범위하게 발현되는 것을 아니지만, SCLC-N 종양 및 세포주 둘 다에서 고도로 발현되는 것으로 관찰되었다 (도 3A-3C). 추가로, 유동 세포 측정 분석은 SCLC-N 세포주에서 SSTR2의 강건한 발현을 확인하고, SCLC-N에서 더 큰 상대적 발현으로 향하는 경향을 뒷받침하였다 (도 3D). 추가로, 세포주의 웨스턴 블롯 분석은 SSTR2가 우선적으로 SCLC-N에서 발현된다는 것을 나타낸다 (도 6A).

[0431]

SCLC-P 및 SCLC-I의 경우, MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련된 서열 A를 암호화하는 유전자로서 MICA는, 이들 하위

유형 둘 다에서 고도로 발현되는 것으로 확인되었다 (도 4A-4C). 추가로, 세포주의 웨스턴 블롯 분석은 전반적 스케일에서, SCLC-I 및 -P에서 발현되는 MICA의 하위유형에 걸쳐서 차등적 단백질 발현이 존재하는 것을 나타낸다 (도 6B). MICA는 보통 천연 킬러 그룹 2 (NKG2D) 수용체 활성화에 대한 리간드로서 작용하고, 그러나 연장된 NKG2D 활성화는 궁극적으로 천연 킬러 (NK) 세포 및 CD8+ T-세포 활성을 억압할 수 있고, 면역 회피를 가능하게 한다. MICA는 전임상적 개발에서 현재 분자 (IPH43)의 표적이고, NKG2D와의 MICA의 상호작용을 차단하는 이중 메커니즘을 제안하고, 동시에 또한 MICA-발현 세포를 표적화하는 ADC로서 설계된다<sup>28</sup>. 나머지 하위유형, SCLC-A, 암배아 항원-관련 세포 접착 분자 5 (CEACAM5)에 대해, 위장 및 유방 암에서 뿐만 아니라 NSCLC에서 과발현되는 세포 접착 분자는, 불응 전이성 결장직장 암을 갖는 환자에 대한 임상 조사에서 라베투주맙 고비테칸, ADC, 뿐만 아니라 CAR T-세포의 표적이다<sup>29-32</sup>. 이러한 분자는 이전에 SCLC-특이적 요법의 표적으로서 기술되지 않았지만, 본 발명자들은 데이터세트에서 SCLC-A에서 유의하게 더 높은 CEACAM5 발현으로서 차등적 발현을 관찰하였다 (도 5A-5C). 추가로, 세포주의 웨스턴 블롯 분석은, 전반적 스케일에서, SCLC-A에서 발현되는 CEACAM5의 하위유형에 걸쳐서 차등적 단백질 발현이 있다는 것을 나타낸다 (도 6B).

\* \* \*

본원에 모든 개시되고 청구된 방법은 본 개시내용의 관점에서 과도한 실험 없이 시행 및 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 특정 실시형태의 측면에서 기재되지만, 변화가 본원에 기재된 방법에 및 방법의 단계에 또는 단계 순서에 본 발명의 개념, 취지 및 범위를 벗어나지 않고 적용될 수 있다는 것이 당해 기술분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 보다 특히, 화학적으로 및 생리학적으로 둘 다 관련된 특정 제제가 본원에 기재된 제제를 대체할 수 있지만, 동일한 또는 유사한 결과를 성취할 것이라는 것이 명백할 것이다. 당해 기술분야의 숙련자에게 명백한 모든 이러한 유사한 치환 및 변형은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 본 발명의 취지, 범위 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

#### 참조문헌

하기 참조문헌은, 이들이 예시적인 절차 또는 다른 상세한 보충을 제공하는 범위까지, 구체적으로 참조로서 본원에 포함된다.

1. Govindan, R. et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J. Clin. Oncol.* 24, 4539–4544 (2006).
2. Karachaliou, N. et al. Cellular and molecular biology of small cell lung cancer: An overview. *Translational Lung Cancer Research* 5, 2–15 (2016).
3. Byers, L. A. & Rudin, C. M. Small cell lung cancer: Where do we go from here? *Cancer* 121, 664–672 (2015).
4. Eshoo, A. G. H.R.733 - 112th Congress (2011-2012): Recalcitrant Cancer Research Act of 2012. (2012).
5. Peifer, M. et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat. Genet.* 44, 1104–1110 (2012).
6. Demedts, I. K., Vermaelen, K. Y. & Van Meerbeeck, J. P. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: Current status and future prospects. *European Respiratory Journal* 35, 202–215 (2010).
7. Alvarado-Luna, G. & Morales-Espinosa, D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?-A review. *Translational Lung Cancer Research* 5, 26–38 (2016).
8. Paz-Ares, L. et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 394, 1929–1939 (2019).
9. Horn, L. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 379, 2220–2229 (2018).
10. Trigo, J. et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a singlearm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* 21, 645–654 (2020).
11. FDA grants accelerated approval to lurbinectedin for metastatic small cell lung cancer | FDA. Available on the World Wide Web at [fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-lurbinectedin-metastatic-small-cell-lung-cancer](https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-lurbinectedin-metastatic-small-cell-lung-cancer). (Accessed: 20th July 2020)

[0436]

12. Waqar, S. N. & Morgensztern, D. Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC). *Pharmacology and Therapeutics* 180, 16–23 (2017).
13. Herbst, R. S., Morgensztern, D. & Boshoff, C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 553, 446–454 (2018).
14. Duma, N., Santana-Davila, R. & Molina, J. R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 94, 1623–1640 (2019).
15. Cardnell, R. J. et al. Protein expression of TTF1 and cMYC define distinct molecular subgroups of small cell lung cancer with unique vulnerabilities to aurora kinase inhibition, DLL3 targeting, and other targeted therapies. *Oncotarget* 8, 73419–73432 (2017).
16. Stewart, C. A. et al. Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer. *Nat. Cancer* 1, 423–436 (2020).
17. George, J. et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 524, 47–53 (2015).
18. McColl, K. et al. Reciprocal expression of INSM1 and YAP1 defines subgroups in small cell lung cancer. *Oncotarget* 8, 73745–73756 (2017).
19. Yarchoan, M., Hopkins, A. & Jaffee, E. M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *New England Journal of Medicine* 377, 2500–2501 (2017).
20. Carretero-González, A. et al. Comparative safety analysis of immunotherapy combined with chemotherapy versus monotherapy in solid tumors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget* 10, 3294–3301 (2019).
21. Rizvi, N. A. et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* (80-. ). 348, 124–128 (2015).
22. Byers, L. A. et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1. *Cancer Discov.* 2, 798–811 (2012).
23. Byers, L. A., Chiappori, A. & Smit, M.-A. D. Phase 1 study of AMG 119, a chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy targeting DLL3, in patients with relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC). *J. Clin. Oncol.* 37, TPS8576–TPS8576 (2019).
24. Owen, D. H. et al. DLL3: An emerging target in small cell lung cancer. *Journal of Hematology and Oncology* 12, 61 (2019).
25. Owonikoko, T. K. et al. Phase I study of AMG 757, a half-life extended bispecific T-cell engager (HLE BiTE immune therapy) targeting DLL3, in patients with small cell lung cancer (SCLC). *J. Clin. Oncol.* 38, TPS9080–TPS9080 (2020).

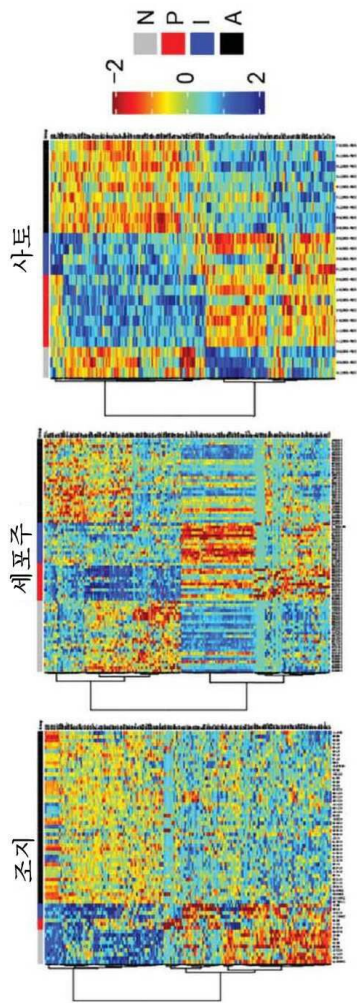
[0437]

26. Whalen, K. A., White, B. H., Quinn, J. M., Kriksciukaite, K., Alargova, R., Au Yeung, T. P., Bazinet, P., Brockman, A., DuPont, M. M., Oller, H., *et al.* (2019). Targeting the Somatostatin Receptor 2 with the Miniaturized Drug Conjugate, PEN-221: A Potent and Novel Therapeutic for the Treatment of Small Cell Lung Cancer. *Mol Cancer Ther* 18, 1926-1936.
27. White, B. H., Whalen, K., Kriksciukaite, K., Alargova, R., Au Yeung, T., Bazinet, P., Brockman, A., DuPont, M., Oller, H., Lemelin, C. A., *et al.* (2019). Discovery of an SSTR2-Targeting Maytansinoid Conjugate (PEN-221) with Potent Activity in Vitro and in Vivo. *J Med Chem* 62, 2708-2719.
28. Bonnafeous, C. P., Valentine; Trichard, Sylvia; Perrot, Ivan; Cornen, Stéphanie ; Morel, Ariane; Bresó, Violette; Morel, Yannis; Rossi, Benjamin; Paturel, Carine; Gauthier, Laurent; Bléry, Mathieu (2013). Abstract 5037: Targeting MICA with therapeutic antibodies for the treatment of cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 1, P41.
29. Das, M. (2017). Labetuzumab govitecan in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 18, e563.
30. Dotan, E., Cohen, S. J., Starodub, A. N., Lieu, C. H., Messersmith, W. A., Simpson, P. S., Guarino, M. J., Marshall, J. L., Goldberg, R. M., Hecht, J. R., *et al.* (2017). Phase I/II Trial of Labetuzumab Govitecan (Anti-CEACAM5/SN-38 Antibody-Drug Conjugate) in Patients With Refractory or Relapsing Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 35, 3338-3346.
31. Sharkey, R. M., Govindan, S. V., Cardillo, T. M., Donnell, J., Xia, J., Rossi, E. A., Chang, C. H., and Goldenberg, D. M. (2018). Selective and Concentrated Accretion of SN-38 with a CEACAM5-Targeting Antibody-Drug Conjugate (ADC), Labetuzumab Govitecan (IMMU-130). *Mol Cancer Ther* 17, 196-203.
32. Thistlethwaite, F. C., Gilham, D. E., Guest, R. D., Rothwell, D. G., Pillai, M., Burt, D. J., Byatte, A. J., Kirillova, N., Valle, J. W., Sharma, S. K., *et al.* (2017). The clinical efficacy of first-generation carcinoembryonic antigen (CEACAM5)-specific CAR T cells is limited by poor persistence and transient pre-conditioning-dependent respiratory toxicity. *Cancer Immunol Immunother* 66, 1425-1436.

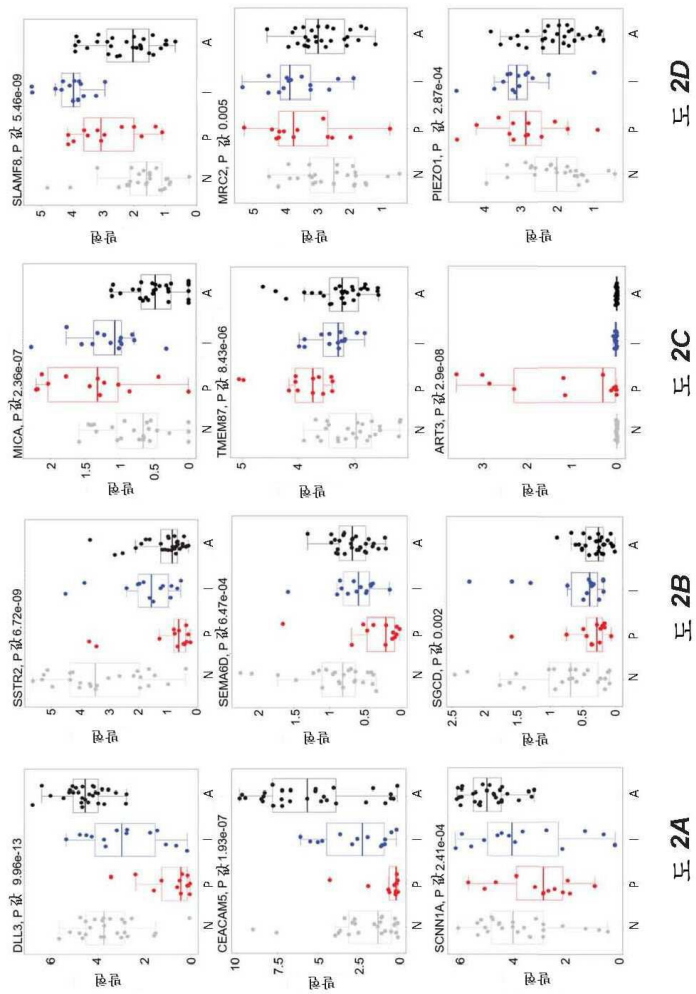
[0438]

도면

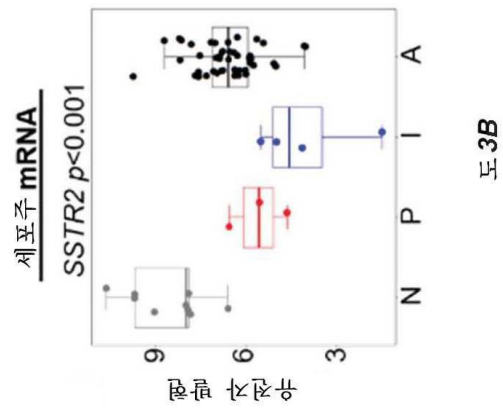
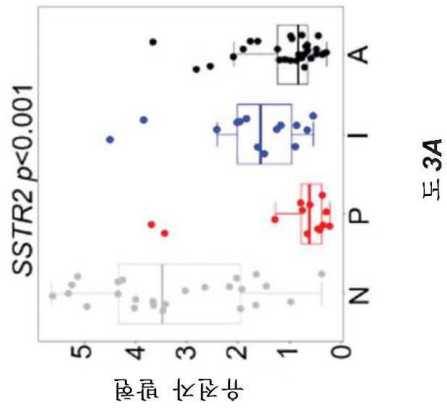
도면1



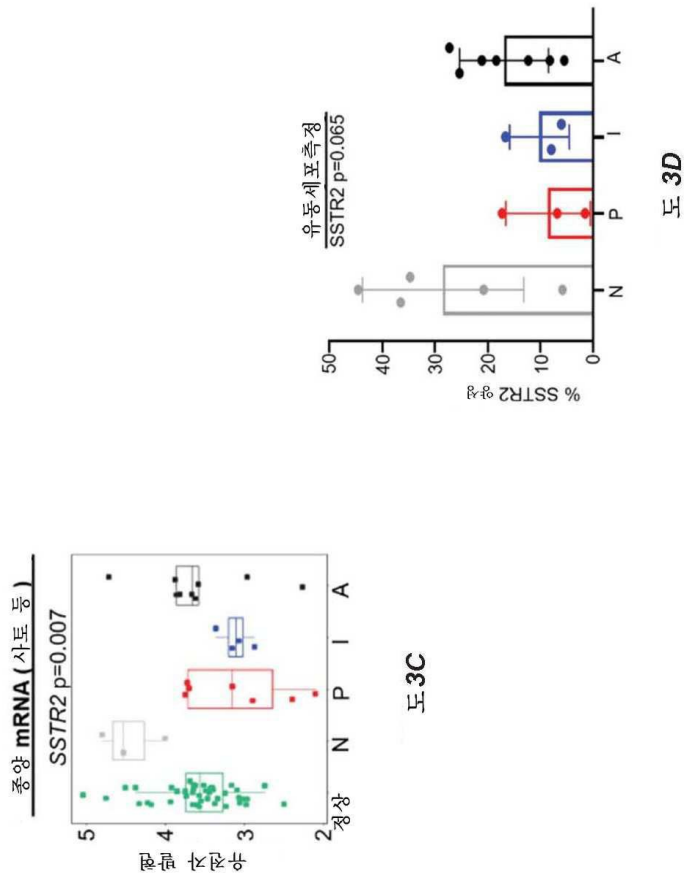
도면2



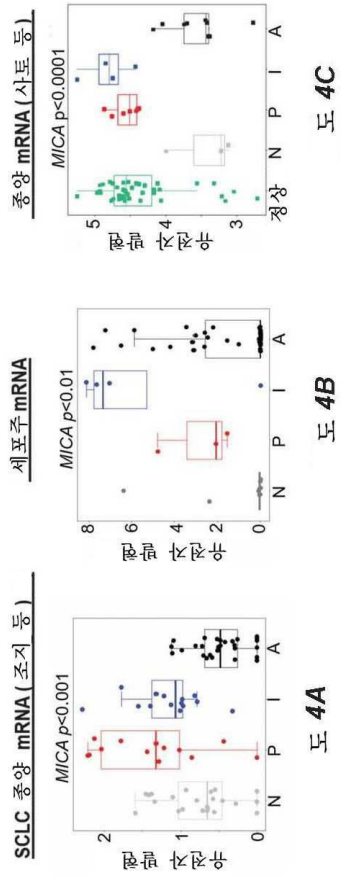
도면3a



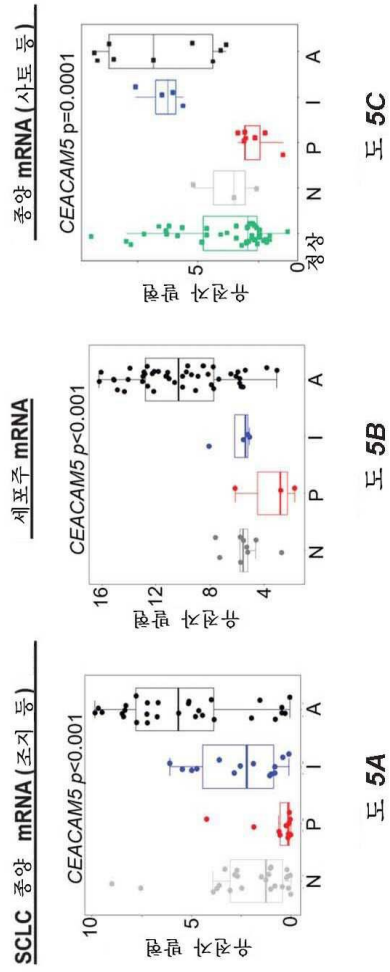
도면3b



도면4



도면5



도면6

