



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0058410
(43) 공개일자 2023년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/50 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/5091 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7007606
(22) 출원일자(국제) 2021년08월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/044240
(87) 국제공개번호 WO 2022/031630
국제공개일자 2022년02월10일
(30) 우선권주장
63/060,321 2020년08월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
온코사이트 코퍼레이션
미국 캘리포니아주 92618 엘바인 쿠싱 15
(72) 발명자
세이즈 로버트 스캇
미국 알라바마주 35763 햄튼 코브 트레이번 레인 2604
하우트 데이비드
미국 테네시주 37069 프랭클린 크로프톤 파크 레인 529
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

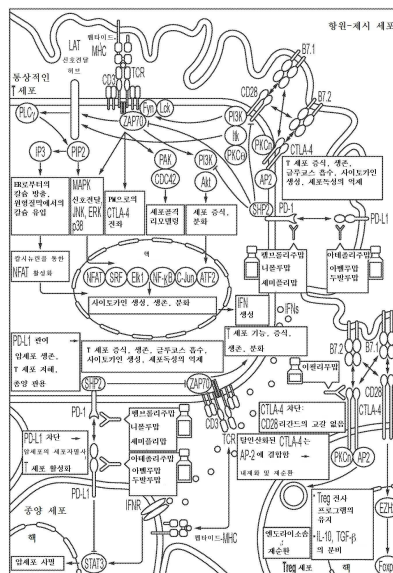
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 종양의 분류 및 반응성 예측

(57) 요약

암 요법에 대한 대상체 반응의 예측, 특히 자동화된 예측을 위한 시스템 및 방법이 본 명세서에 제시된다. 또한 예측된 대상체 반응 및/또는 적절한 대상체에 암 요법을 투여하기 위한 기술에 기반하여 암 요법의 선택을 위한 방법이 본 명세서에 제시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 14/7051 (2013.01)

C12N 5/0636 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자

닐슨 타일러 존

미국 테네시주 37027 브렌트우드 휘트비 크레스트
코트 9533

슈바이처 브록 로이드

미국 테네시주 37211 내쉬빌 프론티어 레인 6052

링 브라이언 제트.

미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 플라잉 클라
우드 아일 126

로스 더글라스 티.

미국 캘리포니아주 94010 벌링게임 코르테즈 애브
뉴 1609

(30) 우선권주장

63/121,837 2020년12월04일 미국(US)

63/173,180 2021년04월09일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

암 치료 방법으로서,

- (i) 중간엽(M), 중간엽 줄기-유사(MSL), 및 이들의 조합으로부터 선택된 서브타입의 서브타입 마커; 및
- (ii) 면역조절(IM) 상태의 상태 마커

둘 다의 평가에 의해 종양이 면역조절요법에 반응성인 것으로 결정된 적이 있는 대상체에게 면역조절요법을 투여하는 단계를 포함하되,

상기 서브타입 마커는 면역조절요법에 대해 비반응성일 가능성을 나타내는 것으로 간주되고, 상기 상태 마커는 면역조절요법에 대해 반응성일 가능성을 나타내는 것으로 간주된, 암 치료 방법.

청구항 2

면역조절요법에 대한 종양의 반응성일 가능성을 평가하는 방법으로서,

- (a) (i) 중간엽(M), 중간엽 줄기-유사(MSL) 및 이들의 조합으로부터 선택된 서브타입의 서브타입 마커; 및
- (ii) 면역조절(IM) 상태의 상태 마커

둘 다를 평가하는 단계; 및

- (b) 상기 서브타입 마커에는 면역조절요법에 대한 비반응성을 나타낼 가능성이 있는 것으로 가중치를 부여하고 상기 상태 마커에는 면역조절요법에 대한 반응성을 나타낼 가능성이 있는 것으로 가중치를 부여함으로써 컴퓨터에 의해 IO 점수를 계산하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 3

제0항에 있어서, 종양이 상기 면역조절요법에 대한 반응성과 상관관계가 있는 것으로 확립된 역치 초과 IO 점수를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 상기 면역조절요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 4

제0항에 있어서, 종양이 특정 역치 미만의 IO 점수를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 대안의 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 5

제0항에 있어서, 상기 면역조절요법은 종양이 특정 역치 초과 IO 점수를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 선택적으로 투여되는, 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 면역조절요법은 ICI 요법, CAR-T 세포 요법, 신항원(neoantigen) 백신 요법 또는 이들의 조합으로부터 선택된, 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 대안의 요법은 키나제 저해제 또는 다른 종양 미세환경 조절 요법인, 방법.

청구항 8

암 환자에게 투여되는 요법을 모니터링하는 방법으로서,

(a) 각각의 복수의 시점에,

(i) 중간엽(M), 중간엽 줄기-유사(MSL) 및 이들의 조합으로부터 선택된 서브타입의 서브타입 마커; 및

(ii) 면역조절(IM) 상태의 상태 마커

둘 다를 결정하는 단계로서,

상기 서브타입 마커는 면역조절요법에 대해 비반응성일 가능성을 나타내는 것으로 간주되고, 상기 상태 마커는 면역조절요법에 대해 반응성일 가능성을 나타내는 것으로 간주되고, 따라서 상기 면역조절요법에 반응하는 상기 환자의 가능성을 나타내는 IO 점수가 결정되는, 상기 결정하는 단계; 및

(b) 상기 IO 점수의 변화에 비추어 요법을 조절하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 9

종양의 치료 방법으로서,

(a) 첫 번째 시점에,

(i) 중간엽(M), 중간엽 줄기-유사(MSL), 및 이들의 조합으로부터 선택된 서브타입의 서브타입 마커; 및

(ii) 면역조절(IM) 상태의 상태 마커

둘 다를 결정함으로써 상기 종양을 평가하는 단계로서,

상기 서브타입 마커는 면역조절요법에 대해 비반응성일 가능성을 나타내는 것으로 간주되고, 상기 상태 마커는 면역조절요법에 대해 반응성일 가능성을 나타내는 것으로 간주되고, 따라서 상기 면역조절요법에 반응하는 상기 종양의 가능성을 나타내는 IO 점수가 결정되는, 상기 평가하는 단계;

(b) 상기 IO 점수에 따라 요법을 선택하는 단계로서,

(i) 상기 IO 점수가 상기 면역조절요법에 대한 반응성과 상관관계가 있는 것으로 결정된 역치를 충족시킬 때 면역조절요법을 개시 또는 지속하는 것; 및/또는

(ii) 상기 IO 점수가 상기 면역조절요법에 대한 비반응성과 상관관계가 있는 것으로 결정된 역치를 충족시킬 때 상기 면역조절요법을 감소 또는 중단시키고/시키거나 대안의 요법을 개시 또는 지속하는 것

을 포함하는, 상기 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제0항에 있어서, IO 점수의 증가 또는 사전에 정해진 역치 초과와 IO 점수가 상기 면역조절요법에 반응하는 증가된 가능성을 나타내는, 방법.

청구항 11

제0항에 있어서, IO 점수의 감소 또는 사전에 정해진 역치 미만의 IO 점수가 상기 면역조절요법에 반응하는 감소된 가능성을 나타내는, 방법.

청구항 12

제0항에 있어서, 상기 면역조절요법은 ICI 요법, CAR-T 세포 요법, 신항원 백신 요법 또는 이들의 조합으로부터 선택된, 방법.

청구항 13

제0항에 있어서, 상기 대안의 요법은 키나제 저해제 요법인, 방법.

청구항 14

a. 하기 i 및 ii 각각에 대한 복수의 마커 수준에 대응하는 데이터를 컴퓨터 장치의 프로세서에 의해 수신하는

단계:

i. M, MSL 및 이들의 조합으로부터 선택된 서브타입; 및

ii. IM 상태;

b. 수치 점수를 생성하기 위해 단계(a)에서 수신한 데이터를 이용하여 대상체의 분류를 제1 요법(예를 들어, 면역조절요법)에 대해 비반응성으로 프로세서에 의해 자동으로 결정하는 단계; 및 선택적으로,

c. 상기 질환의 치료를 위해 상기 대상체에 제2 요법(예를 들어, 제1 요법에 대한 대안, 예를 들어, 면역조절요법에 대한 대안)을 처방하고/하거나 투여함으로써, 상기 대상체에 대한 제1 요법의 처방 및/또는 투여를 피하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 15

a. 하기 i 및 ii 각각에 대한 복수의 마커 수준에 대응하는 데이터를 컴퓨터 장치의 프로세서에 의해 수신하는 단계:

i. M, MSL 및 이들의 조합으로부터 선택된 서브타입; 및

ii. IM 상태;

b. 수치 점수를 생성하기 위해 단계(a)에서 수신한 데이터를 이용하여 대상체의 분류를 제1 요법(예를 들어, 면역조절요법)에 대해 반응성으로 프로세서에 의해 자동으로 결정하는 단계; 및 선택적으로,

c. 상기 질환의 치료를 위해 상기 대상체에게 상기 제1 요법을 처방하고/하거나 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 16

면역조절요법을 투여하는 방법으로서,

a. 반응성의 음성 예측자로서의 중간엽(M) 서브타입 및/또는 중간엽 줄기-유사(MSL) 서브타입; 및

b. 반응성의 양성 예측자로서의 IM 상태

각각의 평가를 통해 계산된 수치적 IO 점수를 부여한 대상체에게 상기 요법을 선택적으로 투여하는 단계를 포함하는 개선인, 방법.

청구항 17

제0항에 있어서, 상기 부여된 IO 점수는 상기 면역조절요법을 받은 반응성과 비반응성 계층적 대상체 간을 구별하기 위해 확립된 역치 초과인, 방법.

청구항 18

면역조절요법에 반응성과 면역조절요법에 비반응성 간을 구별하는 데 효과적인 종양 분류기를 결정하는 방법으로서,

a. 서브타입 세트에 대해 개개 하위분류 모델을 생성하기 위해 엘라스틱넷 정규화 선형 모델(elastic net regularized linear model)을 사용하는 단계;

b. 관심의 샘플로부터의 유전자 발현 데이터세트에 대해 상기 분류기를 훈련시키는 단계; 및

c. 면역조절요법에 대한 상기 분류기와 반응성 사이의 상관관계를 평가하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 19

제0항에 있어서, 상기 분류기는 75 내지 100개의 유전자 세트를 포함하는, 방법.

청구항 20

제0항에 있어서, 상기 분류기는 50 내지 75개의 유전자 세트를 포함하는, 방법.

청구항 21

제0항에 있어서, 상기 분류기는 25 내지 50개의 유전자 세트를 포함하는, 방법.

청구항 22

제0항에 있어서, 상기 분류기는 25개 미만의 유전자 세트를 포함하는, 방법.

청구항 23

제0항에 있어서, 상기 서브타입은 이전에 확립된 모델에 기반하여 정의된, 방법.

청구항 24

제0항에 있어서, 상기 분류기는 이전에 확립된 모델에 비해 감소된 유전자 세트를 포함하는, 방법.

청구항 25

암 치료 방법으로서,

(i) CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1., CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1, SAMS1, CD80, CLEC7A, PDCD1LG2, CD274, S100A8, KYNU, LINC02195, IL9R, DUSP5, TNFAIP8, TNFSF10, RARRES3, APOL3, LINC02446, ZNF683, IFNG, FASLG, CD48, CD52, C16orf54, TESPA1, JAML, GMFG, ARHGAP15, TMEM273, CD3G, TIGIT, SIRPG, TRAC, CD3E, CD2, TRBV28, CD3D, TRBC2, CCR5, CD8A, CCL5, IL2RB, CXCR6, KMO, SNX10, PIK3AP1, SLC7A7, VCAM1, RASSF4, TFEC, HAVCR2, APOL6, IDO1, CXCL9, GBP5, GBP1, GBP4, CXCL11, CXCL10, LAP3, STAT1, WARS1, SAMHD1, ZBP1, OASL, EPSTI1, IL15RA, USP30-AS1, BATF2, ETV7, PSMB10, RTP4, CARD16, GZMB, GZMH, GNLY, CD8B, CTSW, CST7, NKG7, GZMA, PRF1, CD247, SLA2, PDCD1, CD7, LAG3, HNRNPA1P21, FOXP3, CCR8, CXCL13, AIM2, IL2RA, ICOS, CTLA4, TNFRSF9, IL21R, BTN3A3, BTN3A1, TAP2, NLRC5, HLA-F, PSMB8, PSMB9, TAP1, HCP5, UBE2L6, PSME2, IRF1, C19orf38, IGFLR1, LINC01943, RAB33A, SLC2A6, IFI30, LILRB3, IL23A, PSME2P2, ITGAE, STAC3, FOXC1, ADAMTS9-AS2, RGN, KL, ADAMTS9-AS1, WDFY3-AS2, PTH1R, PLEKHH2, WSCD1, CABP1, CEP112, TMEM47, RCAN2, LIN7A, LEPR, PDGFA, SERTAD4-AS1, ADH1B, C7, CCL14, SELP, ACKR1, MMRN1, ITM2A, AQP1, ABI3BP, P2RY12, MPRIP, KIF13B, FYCO1, SPTLC2, ADGRA3, RBFOX2, ITGB4, KRT17, KRT16, KRT14, KRT5, DSG3, COL17A1, TMEM119, PODN, SVEP1, LAMA2, COL14A1, FGF7, OGN, PRELP, ELN, MFAP4, SSC5D, PTGDS, CHRDL1, ITGBL1, ASPN, PDGFRB, HTRA1, HEG1, ZCCHC24, SGCD, SRPX, APOD, SHC4, MIA, IL17D, LRRN4CL, BOC, PDZRN3, SFRP1, TCF7L1, CACNA1G, SPEG, COL2A1, CRISPLD1, PIANP, NACAD, EFNB3, PCYT1B, RGMA, GLI2, PCDH19, ABCA8, ADRA2A, AKAP12, ALDH3B2, APOD, ART3, ASPN, AZGP1, BLVRB, C7, CCL5, CD36, CD52, CDC20, CHI3L1, COL2A1, COL5A1, COL5A2, CRAT, CROT, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CYP4F8, DBI, DEFB1, DHCR24, DUSP5, FABP7, FASN, FGFR4, FGL2, FOXA1, FOXC1, GABRP, GALNT7, GBP1, GCHFR, GPR87, GZMB, HGD, HTRA1, IDO1, IGFBP4, IGHM, IGJ, IL23A, IL33, INPP4B, ITM2A, JAM2, KCNK5, KIAA1324, KMO, KRT14, KRT16, KRT17, KRT6A, KRT6B, KYNU, LBP, LHFP, IGKC, MFAP4, MIA, MID1, MYBL1, NEK2, NTN3, OGN, PI3, PLEKHB1, PMAIP1, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A1, S100A7, S100A8, SCRG1, SEMA3C, SERHL2, SFRP1, SIDT1, SOX10, SPDEF, SPRR1B, SPTLC2, SRPX, TCF7L1, TFAP2B, THBS4, TNFAIP8, TNFSF10, TRIM68, TSC22D3, UBD, UGT2B28, XBP1 및 ZCCHC24로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 발현 수준을 평가하는 단계;

(ii) 상기 평가한 발현을 상기 하나 이상의 유전자에 대한 기준 역치 세트와 비교하는 단계; 및

(iii) 상기 비교하는 단계가 상기 평가한 발현 수준이 이들의 기준 역치에 대해 유의미한 패턴을 갖는지를 결정한다면, 상기 대상체에게 ICI 요법을 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 26

면역조절요법에 대한 종양의 반응성의 가능성을 평가하는 방법으로서,

- (a) (i) 중간염(M), 중간염 줄기-유사(MSL), 및 이들의 조합으로부터 선택된 서브타입의 서브타입 마커; 및
- (ii) 면역조절(IM) 상태의 상태 마커

둘 다를 평가하는 단계; 및

- (b) 상기 서브타입 마커에는 면역조절요법에 대한 비반응성을 나타낼 가능성이 있는 것으로 가중치를 부여하고 상기 상태 마커에는 면역조절요법에 대한 반응성을 나타낼 가능성이 있는 것으로 가중치를 부여함으로써 컴퓨터에 의해 IO 점수를 계산하는 단계를 포함하되,

상기 서브타입 마커 및 상태 마커는:

CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1., CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1, SAMSN1, CD80, CLEC7A, PDCD1LG2, CD274, S100A8, KYNU, LINC02195, IL9R, DUSP5, TNFAIP8, TNFSF10, RARRES3, APOL3, LINC02446, ZNF683, IFNG, FASLG, CD48, CD52, C16orf54, TESPA1, JAML, GMFG, ARHGAP15, TMEM273, CD3G, TIGIT, SIRPG, TRAC, CD3E, CD2, TRBV28, CD3D, TRBC2, CCR5, CD8A, CCL5, IL2RB, CXCR6, KMO, SNX10, PIK3AP1, SLC7A7, VCAM1, RASSF4, TFEC, HAVCR2, APOL6, IDO1, CXCL9, GBP5, GBP1, GBP4, CXCL11, CXCL10, LAP3, STAT1, WARS1, SAMHD1, ZBP1, OASL, EPSTI1, IL15RA, USP30-AS1, BATF2, ETV7, PSMB10, RTP4, CARD16, GZMB, GZMH, GNLY, CD8B, CTSW, CST7, NKG7, GZMA, PRF1, CD247, SLA2, PDCD1, CD7, LAG3, HNRNP1P21, FOXP3, CCR8, CXCL13, AIM2, IL2RA, ICOS, CTLA4, TNFRSF9, IL21R, BTN3A3, BTN3A1, TAP2, NLRC5, HLA-F, PSMB8, PSMB9, TAP1, HCP5, UBE2L6, PSME2, IRF1, C19orf38, IGFLR1, LINC01943, RAB33A, SLC2A6, IFI30, LILRB3, IL23A, PSME2P2, ITGAE, STAC3, FOXC1, ADAMTS9-AS2, RGN, KL, ADAMTS9-AS1, WDFY3-AS2, PTH1R, PLEKHH2, WSCD1, CABP1, CEP112, TMEM47, RCAN2, LIN7A, LEPR, PDGFA, SERTAD4-AS1, ADH1B, C7, CCL14, SELP, ACKR1, MMRN1, ITM2A, AQP1, ABI3BP, P2RY12, MPRIP, KIF13B, FYCO1, SPTLC2, ADGRA3, RBFOX2, ITGB4, KRT17, KRT16, KRT14, KRT5, DSG3, COL17A1, TMEM119, PODN, SVEP1, LAMA2, COL14A1, FGF7, OGN, PRELP, ELN, MFAP4, SSC5D, PTGDS, CHRDL1, ITGBL1, ASPN, PDGFRB, HTRA1, HEG1, ZCCHC24, SGCD, SRPX, APOD, SHC4, MIA, IL17D, LRRN4CL, BOC, PDZRN3, SFRP1, TCF7L1, CACNA1G, SPEG, COL2A1, CRISPLD1, PIANP, NACAD, EFN3, PCYT1B, RGMA, GLI2, PCDH19, ABCA8, ADRA2A, AKAP12, ALDH3B2, APOD, ART3, ASPN, AZGP1, BLVRB, C7, CCL5, CD36, CD52, CDC20, CHI3L1, COL2A1, COL5A1, COL5A2, CRAT, CROT, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CYP4F8, DBI, DEFB1, DHCR24, DUSP5, FABP7, FASN, FGFR4, FGL2, FOXA1, FOXC1, GABRP, GALNT7, GBP1, GCHFR, GPR87, GZMB, HGD, HTRA1, IDO1, IGFBP4, IGHM, IGJ, IL23A, IL33, INPP4B, ITM2A, JAM2, KCNK5, KIAA1324, KMO, KRT14, KRT16, KRT17, KRT6A, KRT6B, KYNU, LBP, LHFP, IGKC, MFAP4, MIA, MID1, MYBL1, NEK2, NTN3, OGN, PI3, PLEKHB1, PMAIP1, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A1, S100A7, S100A8, SCRG1, SEMA3C, SERHL2, SFRP1, SIDT1, SOX10, SPDEF, SPRR1B, SPTLC2, SRPX, TCF7L1, TFAP2B, THBS4, TNFAIP8, TNFSF10, TRIM68, TSC22D3, UBD, UGT2B28, XBP1, ZCCHC24 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자 세트에 대한 발현 수준인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 서브타입 마커 및 상태 마커는 아래의 하나 이상의 유전자 그룹으로부터의 적어도 하나의 유전자를 포함하는, 방법:

그룹 A: CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1;

그룹 B1: CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10;

그룹 B2: COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1;

그룹 B3: APOD, ASPN, HTRA1;

그룹 C1: SAMS1N1, CD80, CLEC7A, PDCD1LG2, CD274, S100A8, KYNU, LINC02195, IL9R, DUSP5;

그룹 C2: TNFAIP8, TNFSF10;

그룹 C3: RARRES3, APOL3, LINC02446, ZNF683, IFNG, FASLG;

그룹 C4: CD48, CD52, C16orf54, TESPA1, JAML, GMFG, ARHGAP15, TMEM273;

그룹 C5: CD3G, TIGIT, SIRPG, TRAC, CD3E, CD2, TRBV28, CD3D, TRBC2, CCR5, CD8A, CCL5, IL2RB, CXCR6;

그룹 C6: KMO, SNX10, PIK3AP1, SLC7A7, VCAM1, RASSF4, TFEC, HAVCR2;

그룹 C7: APOL6, IDO1, CXCL9, GBP5, GBP1, GBP4, CXCL11, CXCL10, LAP3, STAT1, WARS1, SAMHD1;

그룹 C8: ZBP1, OASL, EPSTI1, IL15RA, USP30-AS1, BATF2, ETV7, PSMB10, RTP4, CARD16;

그룹 C9: GZMB, GZMH, GNLY, CD8B, CTSW, CST7, NKG7, GZMA, PRF1, CD247, SLA2, PDCD1, CD7, LAG3;

그룹 C10: HNRNPA1P21, FOXP3, CCR8, CXCL13, AIM2, IL2RA, ICOS, CTLA4, TNFRSF9, IL21R;

그룹 C11: BTN3A3, BTN3A1, TAP2, NLRC5, HLA-F, PSMB8, PSMB9, TAP1, HCP5, UBE2L6, PSME2, IRF1;

그룹 C12: C19orf38, IGFLR1, LINC01943, RAB33A, SLC2A6, IFI30, LILRB3, IL23A, PSME2P2, ITGAE, STAC3;

그룹 C13: FOXC1, ADAMTS9-AS2, RGN, KL, ADAMTS9-AS1, WDFY3-AS2, PTH1R, PLEKHH2, WSCD1, CABP1, CEP112, TMEM47, RCAN2, LIN7A, LEPR, PDGFA, SERTAD4-AS1;

그룹 C14: ADH1B, C7, CCL14, SELP, ACKR1, MMRN1, ITM2A, AQP1, ABI3BP, P2RY12;

그룹 C15: MPRIP, KIF13B, FYCO1, SPTLC2, ADGRA3, RBFOX2;

그룹 C16: ITGB4, KRT17, KRT16, KRT14, KRT5, DSG3, COL17A1;

그룹 C17: TMEM119, PODN, SVEP1, LAMA2, COL14A1, FGF7, OGN, PRELP, ELN, MFAP4, SSC5D, PTGDS, CHRDL1;

그룹 C18: ITGBL1, ASPN, PDGFRB, HTRA1, HEG1;

그룹 C19: ZCCHC24, SGCD, SRPX, APOD, SHC4, MIA, IL17D, LRRN4CL, BOC, PDZRN3, SFRP1;

그룹 C20: TCF7L1, CACNA1G, SPEG, COL2A1, CRISPLD1, PIANP, NACAD, EFNB3, PCYT1B, RGMA, GLI2, PCDH19; 및

그룹 D1: ABCA8, ADRA2A, AKAP12, ALDH3B2, APOD, ART3, ASPN, AZGP1, BLVRB, C7, CCL5, CD36, CD52, CDC20, CHI3L1, COL2A1, COL5A1, COL5A2, CRAT, CROT, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CYP4F8, DBI, DEFB1, DHCR24, DUSP5, FABP7, FASN, FGFR4, FGL2, FOXA1, FOXC1, GABRP, GALNT7, GBP1, GCHFR, GPR87, GZMB, HGD, HTRA1, IDO1, IGFBP4, IGHM, IGJ, IL23A, IL33, INPP4B, ITM2A, JAM2, KCNK5, KIAA1324, KMO, KRT14, KRT16, KRT17, KRT6A, KRT6B, KYNU, LBP, LHFP, IGKC, MFAP4, MIA, MID1, MYBL1, NEK2, NTN3, OGN, PI3, PLEKHB1, PMAIP1, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A1, S100A7, S100A8, SCRG1, SEMA3C, SERHL2, SFRP1, SIDT1, SOX10, SPDEF, SPRR1B, SPTLC2, SRPX, TCF7L1, TFAP2B, THBS4, TNFAIP8, TNFSF10, TRIM68, TSC22D3, UBD, UGT2B28, XBP1, ZCCHC24.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 서브타입 마커 및 상태 마커는 상기 유전자 그룹 중 5개 이상으로부터의 적어도 하나의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 서브타입 마커 및 상태 마커는 상기 유전자 그룹 중 10개 이상으로부터의 적어도 하나의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 서브타입 마커 및 상태 마커는 상기 유전자 그룹의 각각의 적어도 하나의 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, 상기 서브타입 마커 및 상태 마커는:

- (i) 그룹 A로부터 선택된 적어도 하나의 유전자;
 - (ii) 그룹 B1, 그룹 B2 또는 그룹 B3 중 어느 하나로부터 선택된 적어도 하나의 유전자;
 - (iii) 그룹 C1, 그룹 C2, 그룹 C3, 그룹 C4, 그룹 C5, 그룹 C6, 그룹 C7, 그룹 C8, 그룹 C9, 그룹 C10, 그룹 C11, 그룹 C12, 그룹 C13, 그룹 C14, 그룹 C15, 그룹 C16, 그룹 C17, 그룹 C18, 그룹 C19, 그룹 C20 중 어느 하나로부터 선택된 적어도 하나의 유전자; 및
 - (iv) 그룹 D1로부터 선택된 적어도 하나의 유전자
- 를 포함하는, 방법.

청구항 32

제2항에 있어서, 종양이 특정 역치 미만의 IO 점수를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 추가적인 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 추가적인 요법은 음의 IO 점수와 연관된 유전자 경로를 표적화하도록 선택된, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 면역조절요법은 ICI 요법이고 상기 추가적인 요법은 ICI 요법이 아닌, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 면역조절요법과 추가적인 요법은 공동 투여되는, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 면역조절요법과 추가적인 요법은 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 37

제4항에 있어서, 상기 대안의 요법은 음의 IO 점수와 연관된 유전자 경로를 표적화하도록 선택된, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 면역조절요법은 ICI 요법이고 상기 대안의 요법은 ICI 요법이 아닌, 방법.

청구항 39

제37항에 있어서,

- (i) 상기 대안의 요법이 투여되고; 그리고
 - (ii) 대안의 요법 투여 후에 상기 IO 점수가 결정되고;
- 상기 IO 점수가 특정 역치 초과가 되도록 변화하였다면, 상기 대안의 요법은:
- 면역조절요법에 유리하게 중단됨; 또는
- 면역조절요법의 공동 투여와 함께 지속됨
- 중 하나인, 방법.

청구항 40

면역 미세환경 상태를 나타내는 바이오마커를 확립하는 방법으로서,

후보 바이오마커와 IM 상태 마커 및 M 및 MSL 서브타입 마커 중 하나 이상 사이의 상관관계를 결정하는 단계;

반응성 가능성의 지표와 면역조절요법에 대한 비반응성 가능성의 지표를 둘 다 포함하는 완전한 바이오마커에
상기 후보 바이오마커를 일체화시키는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 IM 상태 마커 및 상기 M 및 MSL 서브타입 마커는 아래의 하나 이상의 유전자 그룹으로부터 적어도 하나의 유전자를 포함하는, 방법:

그룹 A: CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1;

그룹 B1: CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10;

그룹 B2: COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1;

그룹 B3: APOD, ASPN, HTRA1;

그룹 C1: SAMS1, CD80, CLEC7A, PDCD1LG2, CD274, S100A8, KYNU, LINC02195, IL9R, DUSP5;

그룹 C2: TNFAIP8, TNFSF10;

그룹 C3: RARRES3, APOL3, LINC02446, ZNF683, IFNG, FASLG;

그룹 C4: CD48, CD52, C16orf54, TESPA1, JAML, GMFG, ARHGAP15, TMEM273;

그룹 C5: CD3G, TIGIT, SIRPG, TRAC, CD3E, CD2, TRBV28, CD3D, TRBC2, CCR5, CD8A, CCL5, IL2RB, CXCR6;

그룹 C6: KMO, SNX10, PIK3AP1, SLC7A7, VCAM1, RASSF4, TFEC, HAVCR2;

그룹 C7: APOL6, IDO1, CXCL9, GBP5, GBP1, GBP4, CXCL11, CXCL10, LAP3, STAT1, WARS1, SAMHD1;

그룹 C8: ZBP1, OASL, EPSTI1, IL15RA, USP30-AS1, BATF2, ETV7, PSMB10, RTP4, CARD16;

그룹 C9: GZMB, GZMH, GNLY, CD8B, CTSW, CST7, NKG7, GZMA, PRF1, CD247, SLA2, PDCD1, CD7, LAG3;

그룹 C10: HNRNPA1P21, FOXP3, CCR8, CXCL13, AIM2, IL2RA, ICOS, CTLA4, TNFRSF9, IL21R;

그룹 C11: BTN3A3, BTN3A1, TAP2, NLRC5, HLA-F, PSMB8, PSMB9, TAP1, HCP5, UBE2L6, PSME2, IRF1;

그룹 C12: C19orf38, IGFLR1, LINC01943, RAB33A, SLC2A6, IFI30, LILRB3, IL23A, PSME2P2, ITGAE, STAC3;

그룹 C13: FOXC1, ADAMTS9-AS2, RGN, KL, ADAMTS9-AS1, WDFY3-AS2, PTH1R, PLEKHH2, WSCD1, CABP1, CEP112, TMEM47, RCAN2, LIN7A, LEPR, PDGFA, SERTAD4-AS1;

그룹 C14: ADH1B, C7, CCL14, SELP, ACKR1, MMRN1, ITM2A, AQP1, ABI3BP, P2RY12;

그룹 C15: MPRIP, KIF13B, FYCO1, SPTLC2, ADGRA3, RBFOX2;

그룹 C16: ITGB4, KRT17, KRT16, KRT14, KRT5, DSG3, COL17A1;

그룹 C17: TMEM119, PODN, SVEP1, LAMA2, COL14A1, FGF7, OGN, PRELP, ELN, MFAP4, SSC5D, PTGDS, CHRDL1;

그룹 C18: ITGBL1, ASPN, PDGFRB, HTRA1, HEG1;

그룹 C19: ZCCHC24, SGCD, SRPX, APOD, SHC4, MIA, IL17D, LRRN4CL, BOC, PDZRN3, SFRP1;

그룹 C20: TCF7L1, CACNA1G, SPEG, COL2A1, CRISPLD1, PIANP, NACAD, EFNB3, PCYT1B, RGMA, GLI2, PCDH19; 및

그룹 D1: ABCA8, ADRA2A, AKAP12, ALDH3B2, APOD, ART3, ASPN, AZGP1, BLVRB, C7, CCL5, CD36, CD52, CDC20, CHI3L1, COL2A1, COL5A1, COL5A2, CRAT, CROT, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CYP4F8, DBI, DEFB1, DHCR24, DUSP5, FABP7, FASN, FGFR4, FGL2, FOXA1, FOXC1, GABRP, GALNT7, GBP1, GCHFR, GPR87, GZMB, HGD, HTRA1, IDO1, IGFBP4, IGHM, IGJ, IL23A, IL33, INPP4B, ITM2A, JAM2, KCNK5, KIAA1324, KMO, KRT14, KRT16, KRT17, KRT6A,

KRT6B, KYNU, LBP, LHFP, IGKC, MFAP4, MIA, MID1, MYBL1, NEK2, NTN3, OGN, PI3, PLEKHB1, PMAIP1, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A1, S100A7, S100A8, SCRG1, SEMA3C, SERHL2, SFRP1, SIDT1, SOX10, SPDEF, SPRR1B, SPTLC2, SRPX, TCF7L1, TFAP2B, THBS4, TNFAIP8, TNFSF10, TRIM68, TSC22D3, UBD, UGT2B28, XBP1, ZCCHC24.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 IM 상태 마커 및 상기 M 및 MSL 서브타입 마커는 유전자 발현 알고리즘에 의해 식별된, 방법.

청구항 43

제40항에 있어서, 상기 바이오마커는 하나 이상의 유전자 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 하나 이상의 유전자 변이체는 유전자 발현에서의 차이를 제시할 수 있는, 방법.

청구항 45

암 치료 방법으로서,

(i) CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1., CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1, SAMS1, CD80, CLEC7A, PDCD1LG2, CD274, S100A8, KYNU, LINC02195, IL9R, DUSP5, TNFAIP8, TNFSF10, RARRES3, APOL3, LINC02446, ZNF683, IFNG, FASLG, CD48, CD52, C16orf54, TESPA1, JAML, GMFG, ARHGAP15, TMEM273, CD3G, TIGIT, SIRPG, TRAC, CD3E, CD2, TRBV28, CD3D, TRBC2, CCR5, CD8A, CCL5, IL2RB, CXCR6, KMO, SNX10, PIK3AP1, SLC7A7, VCAM1, RASSF4, TFEC, HAVCR2, APOL6, IDO1, CXCL9, GBP5, GBP1, GBP4, CXCL11, CXCL10, LAP3, STAT1, WARS1, SAMHD1, ZBP1, OASL, EPSTI1, IL15RA, USP30-AS1, BATF2, ETV7, PSMB10, RTP4, CARD16, GZMB, GZMH, GNLY, CD8B, CTSW, CST7, NKG7, GZMA, PRF1, CD247, SLA2, PDCD1, CD7, LAG3, HNRNPA1P21, FOXP3, CCR8, CXCL13, AIM2, IL2RA, ICOS, CTLA4, TNFRSF9, IL21R, BTN3A3, BTN3A1, TAP2, NLRC5, HLA-F, PSMB8, PSMB9, TAP1, HCP5, UBE2L6, PSME2, IRF1, C19orf38, IGFLR1, LINC01943, RAB33A, SLC2A6, IFI30, LILRB3, IL23A, PSME2P2, ITGAE, STAC3, FOXC1, ADAMTS9-AS2, RGN, KL, ADAMTS9-AS1, WDFY3-AS2, PTH1R, PLEKHH2, WSCD1, CABP1, CEP112, TMEM47, RCAN2, LIN7A, LEPR, PDGFA, SERTAD4-AS1, ADH1B, C7, CCL14, SELP, ACKR1, MMRN1, ITM2A, AQP1, ABI3BP, P2RY12, MPRIP, KIF13B, FYCO1, SPTLC2, ADGRA3, RBFOX2, ITGB4, KRT17, KRT16, KRT14, KRT5, DSG3, COL17A1, TMEM119, PODN, SVEP1, LAMA2, COL14A1, FGF7, OGN, PRELP, ELN, MFAP4, SSC5D, PTGDS, CHRDL1, ITGBL1, ASPN, PDGFRB, HTRA1, HEG1, ZCCHC24, SGCD, SRPX, APOD, SHC4, MIA, IL17D, LRRN4CL, BOC, PDZRN3, SFRP1, TCF7L1, CACNA1G, SPEG, COL2A1, CRISPLD1, PIANP, NACAD, EFNB3, PCYT1B, RGMA, GLI2, PCDH19, ABCA8, ADRA2A, AKAP12, ALDH3B2, APOD, ART3, ASPN, AZGP1, BLVRB, C7, CCL5, CD36, CD52, CDC20, CHI3L1, COL2A1, COL5A1, COL5A2, CRAT, CROT, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CYP4F8, DBI, DEFB1, DHCR24, DUSP5, FABP7, FASN, FGFR4, FGL2, FOXA1, FOXC1, GABRP, GALNT7, GBP1, GCHFR, GPR87, GZMB, HGD, HTRA1, IDO1, IGFBP4, IGHM, IGJ, IL23A, IL33, INPP4B, ITM2A, JAM2, KCNK5, KIAA1324, KMO, KRT14, KRT16, KRT17, KRT6A, KRT6B, KYNU, LBP, LHFP, IGKC, MFAP4, MIA, MID1, MYBL1, NEK2, NTN3, OGN, PI3, PLEKHB1, PMAIP1, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A1, S100A7, S100A8, SCRG1, SEMA3C, SERHL2, SFRP1, SIDT1, SOX10, SPDEF, SPRR1B, SPTLC2, SRPX, TCF7L1, TFAP2B, THBS4, TNFAIP8, TNFSF10, TRIM68, TSC22D3, UBD, UGT2B28, XBP1, ZCCHC24, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자 세트에 대해 암을 앓고 있는 대상체로부터의 샘플에서 발현 수준을 평가하는 단계로서,

M, IM 및 MSL 특성을 특성규명하기 위해 함께 고려될 때 상기 세트에 대한 기준 수준이 확립된, 상기 평가하는 단계; 및

(ii) 상기 평가된 발현 수준을 상기 확립된 기준 수준의 세트와 비교하는 단계; 및

(iii) 상기 대상체의 암의 상기 M, IM 및 MSL 특성이 상기 ICI 요법에 반응성일 가능성이 있다는 것을 나타낸다는 것을 상기 평가된 발현 수준이 나타내는지를 상기 비교하는 단계가 결정한다면, 상기 대상체에게 ICI 요법을

투여하는 단계
를 포함하는, 방법.

청구항 46

면역 미세환경 상태를 나타내는 바이오마커를 확립하는 방법으로서,

(i) 중간엽(M), 중간엽 줄기-유사(MSL), 및 이들의 조합으로부터 선택된 서브타입의 서브타입 마커; 및

(ii) 면역조절(IM) 상태의 상태 마커

둘 다를 포함하는 분류 시스템을 제공하는 단계를 포함하되,

비반응성일 가능성을 나타내는 마커와 상기 면역조절요법에 반응성일 가능성을 나타내는 마커를 둘 다 고려함으로써 면역조절요법에 대한 반응성을 예측하도록 확립된, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 마커는;

CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1., CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1, SAMS1, CD80, CLEC7A, PDCD1LG2, CD274, S100A8, KYNU, LINC02195, IL9R, DUSP5, TNFAIP8, TNFSF10, RARRES3, APOL3, LINC02446, ZNF683, IFNG, FASLG, CD48, CD52, C16orf54, TESPA1, JAML, GMFG, ARHGAP15, TMEM273, CD3G, TIGIT, SIRPG, TRAC, CD3E, CD2, TRBV28, CD3D, TRBC2, CCR5, CD8A, CCL5, IL2RB, CXCR6, KMO, SNX10, PIK3AP1, SLC7A7, VCAM1, RASSF4, TFEC, HAVCR2, APOL6, IDO1, CXCL9, GBP5, GBP1, GBP4, CXCL11, CXCL10, LAP3, STAT1, WARS1, SAMHD1, ZBP1, OASL, EPSTI1, IL15RA, USP30-AS1, BATF2, ETV7, PSMB10, RTP4, CARD16, GZMB, GZMH, GNLY, CD8B, CTSW, CST7, NKG7, GZMA, PRF1, CD247, SLA2, PDCD1, CD7, LAG3, HNRNPA1P21, FOXP3, CCR8, CXCL13, AIM2, IL2RA, ICOS, CTLA4, TNFRSF9, IL21R, BTN3A3, BTN3A1, TAP2, NLRC5, HLA-F, PSMB8, PSMB9, TAP1, HCP5, UBE2L6, PSME2, IRF1, C19orf38, IGFLR1, LINC01943, RAB33A, SLC2A6, IFI30, LILRB3, IL23A, PSME2P2, ITGAE, STAC3, FOXC1, ADAMTS9-AS2, RGN, KL, ADAMTS9-AS1, WDFY3-AS2, PTH1R, PLEKHH2, WSCD1, CABP1, CEP112, TMEM47, RCAN2, LIN7A, LEPR, PDGFA, SERTAD4-AS1, ADH1B, C7, CCL14, SELP, ACKR1, MMRN1, ITM2A, AQP1, ABI3BP, P2RY12, MPRIP, KIF13B, FYCO1, SPTLC2, ADGRA3, RBFOX2, ITGB4, KRT17, KRT16, KRT14, KRT5, DSG3, COL17A1, TMEM119, PODN, SVEP1, LAMA2, COL14A1, FGF7, OGN, PRELP, ELN, MFAP4, SSC5D, PTGDS, CHRDL1, ITGBL1, ASPN, PDGFRB, HTRA1, HEG1, ZCCHC24, SGCD, SRPX, APOD, SHC4, MIA, IL17D, LRRN4CL, BOC, PDZRN3, SFRP1, TCF7L1, CACNA1G, SPEG, COL2A1, CRISPLD1, PIANP, NACAD, EFNB3, PCYT1B, RGMA, GLI2, PCDH19, ABCA8, ADRA2A, AKAP12, ALDH3B2, APOD, ART3, ASPN, AZGP1, BLVRB, C7, CCL5, CD36, CD52, CDC20, CHI3L1, COL2A1, COL5A1, COL5A2, CRAT, CROT, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CYP4F8, DBI, DEFB1, DHCR24, DUSP5, FABP7, FASN, FGFR4, FGL2, FOXA1, FOXC1, GABRP, GALNT7, GBP1, GCHFR, GPR87, GZMB, HGD, HTRA1, IDO1, IGFBP4, IGHM, IGJ, IL23A, IL33, INPP4B, ITM2A, JAM2, KCNK5, KIAA1324, KMO, KRT14, KRT16, KRT17, KRT6A, KRT6B, KYNU, LBP, LHFP, IGKC, MFAP4, MIA, MID1, MYBL1, NEK2, NTN3, OGN, PI3, PLEKHB1, PMAIP1, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A1, S100A7, S100A8, SCRG1, SEMA3C, SERHL2, SFRP1, SIDT1, SOX10, SPDEF, SPRR1B, SPTLC2, SRPX, TCF7L1, TFAP2B, THBS4, TNFAIP8, TNFSF10, TRIM68, TSC22D3, UBD, UGT2B28, XBP1, ZCCHC24 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자 세트에 대한 발현 수준이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 마커는 하나 이상의 유전자 또는 유전자 산물의 특정 형태의 존재 또는 수준이거나 이를 나타내는, 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 상기 후보 바이오마커는 유전자 또는 유전자 산물의 특정 형태의 존재 및 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 후보 바이오마커는 하나 이상의 miRNA 종의 존재 또는 수준이거나, 이를 포함하는, 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 상기 후보 바이오마커는 하나 이상의 후성적 변형의 존재 또는 수준이거나, 이를 포함하는, 방법.

청구항 52

제49항에 있어서, 상기 후보 바이오마커는 하나 이상의 유전자 돌연변이의 존재 또는 수준이거나, 이를 포함하는, 방법.

청구항 53

제49항에 있어서, 상기 후보 바이오마커는 하나 이상의 유전자 전사체 형태의 존재 또는 수준이거나, 이를 포함하는, 방법.

청구항 54

제49항에 있어서, 상기 후보 바이오마커는 하나 이상의 단백질 또는 이들의 형태의 존재 또는 수준이거나, 이를 포함하는, 방법.

청구항 55

면역조절(IM) 상태와 또는 중간엽(M), 중간엽 줄기-유사(MSL)로부터 선택된 서브타입과 직접적 또는 간접적으로 상관관계가 있는지를 결정함으로써 잠재적 암 요법을 특성규명하는 방법.

청구항 56

특정 요법을 받기 위한 후보인 대상체에서 상기 요법에 대한 반응성 또는 비반응성과 상호연관짓기 위해 확립된 바이오마커를 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 57

바이오마커를 검출한 대상체의 치료 방법으로서,

요법이 IM 상태와 상관관계가 있었다면 면역조절요법 또는 면역조절요법에 민감하게 되는 요법을 투여하는 단계; 및

상기 바이오마커가 M 또는 MSL 서브타입과 상관관계가 있었다면 대안의 요법을 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 58

바이오마커를 검출한 대상체의 치료 방법으로서,

상기 바이오마커가 IM 상태와 상관관계가 있었다면 이와 같이 상관관계가 있었던 요법을 투여하는 단계; 및

요법이 M 또는 MSL 서브타입과 상관관계가 있었다면 이와 같이 상관관계가 있었던 요법을 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 암은 미국에서 두 번째로 주된 사망 원인이다. 점점 더, 면역 조절 요법, 예컨대, 면역관문 저해제(immune checkpoint inhibitor: ICI)에 의한 요법은 다수의 암에 대한 유망한 잠재적 요법으로서 연구 중에 있다.

발명의 내용

[0002] 본 개시내용은 본 명세서에 정의된 바와 같이, 특정 요법에 대한 환자 반응성의 가능성을 결정하기 위한(예를 들어, 환자 집단을 계층화하기 위한), 그리고 반응성 환자 및/또는 집단에 이러한 요법을 투여함으로써(그리고/또는 이러한 요법을 보류하고/하거나 비반응성 환자 및/또는 집단에 대한 대안의 요법을 투여함으로써) 암 치료를 위한 기술을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 면역조절요법에 대한 환자 반응성의 가능성을 결정하기 위한 기술을 제공한다.

[0003] 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 개시내용은 관련 요법(예를 들어, 면역조절요법, 특히 ICI 요법)에 대한 반응성을 위한 유효한 바이오마커가 증식성으로부터 전이 상태로의 종양 전이로서 면역감시, 면역 억제 및 면역 회피의 양상을 포획하는 것일 수 있다는 통찰을 제공한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용은 면역조절요법에 대한 반응성에 대한 유효한 바이오마커가 종양 미세환경(TME)의 면역학적 상태의 하나 이상의 특성을 평가할 수 있다는 통찰을 제공한다.

[0004] 본 개시내용은, 특히, 중간엽(M) 유전자 발현 서명, 중간엽 줄기-유사(MSL) 유전자 발현 서명 및 면역조절(IM) 유전자 발현 서명의 평가가 특정 요법(예를 들어, 면역조절요법, 특히 ICI 요법)에 대한 반응성을 위한 유효한 바이오마커인 면역-종양학 점수(immuno-oncology score: IO 점수)를 함께 제공할 수 있다는 것을 입증한다. 일부 실시형태에서, 중간엽(M) 유전자 발현 서명, 중간엽 줄기-유사(MSL) 유전자 발현 서명 및 면역조절(IM) 유전자 발현 서명은 본 명세서에 제공된 유전자 세트의 시험을 통해 평가된다. 일부 실시형태에서, 중간엽(M) 유전자 발현 서명, 중간엽 줄기-유사(MSL) 유전자 발현 서명 및 면역조절(IM) 유전자 발현 서명은 유전자 발현 알고리즘의 사용을 통해 결정되는 유전자의 시험을 통해 평가된다.

[0005] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 시간에 따라 IO 점수의 평가를 통해 암 환자에게 투여되는 요법을 모니터링 하기 위한 기술을 제공한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용은 여러 시점에 IO 점수의 평가를 통해 암 환자에게 투여되는 요법을 선택 및/또는 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특정 역치값을 충족시키는 IO 점수를 갖는 것으로 결정된 암 환자에게 하나 이상의 요법을 선택적으로 투여하는 방법을 제공한다.

[0006] 특정 이론으로 구속되는 일 없이, 본 개시내용은 IO 점수의 평가가 악성종양 또는 잠재적 악성종양을 갖는 환자 에 대한 투여를 위한 특정 요법(예를 들어, 면역조절요법, 및 특히 ICI 요법)의 선택을 알릴 수 있다는 통찰을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 IO 점수의 평가가 하나 이상의 요법의 병용(예를 들어, 한 가지 이상의 면역조절 요법을 포함)의 선택을 병행하여 또는 순서대로 알릴 수 있다는 통찰을 제공한다.

[0007] 본 개시내용은 면역조절요법에 대해 반응성과 비반응성을 구별하는 데 효과적인 종양 분류기(tumor classifier)의 개발을 입증한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 종양 분류기가 여러 상이한 종양 유형에서의 사용을 위해 훈련될 수 있다는 통찰을 제공한다.

[0008] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용은 분류된 IM, M 및/또는 MSL 특성과의 연관(예를 들어, 상관관계)의 평가를 허용한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 연관을 위해 다른 파라미터(예를 들어, RNA 수준, 유전자 발현, 유전자 돌연변이, 단백질 발현, 단백질 변형, 후성적 변형 등)의 식별 및/또는 특성구명을 허용한다. 일부 실시형태에서, 이러한 연관된 특성은 검출될 수 있는 바이오마커(예를 들어, 존재 및/또는 수준의 측정)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 연관된 특성은 특정 형태(예를 들어, 변이체 형태(예를 들어, 특정 대립유전자 또는 돌연변이의 존재), 변형된 형태(예를 들어, 유전자 또는 유전자 연관 서열의 후성적 변형, 단백질의 인산화반응 또는 글리코실화 등), 하나 이상의 유전자 또는 유전자 산물의 공지된 형태 중 특성의 하나(예를 들어, 스플라이싱 형태, 대립유전자 형태 등) 등)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 기술은 IM, M 및/또는 MSL 특성과의 연관 평가를 허용하며, 이는 권장된 특정 요법이 면역조절요법에 추가로 또는 대안으로서 사용될 수 있다는 생물학적 사건(들)의 존재 및/또는 발생을 나타낼 수 있다.

[0009] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 요법이 IM, M 및/또는 MSL 특성과 직접적 또는 간접적으로 상관관계가 있다는 것을 결정함으로써 잠재적 암 요법을 특성구명하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특정 요법을 받기 위한 후보인 대상체에서 요법에 대한 반응성 또는 비반응성과 상관관계가 있는 것으로 확립된

바이오마커를 검출하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

- [0010] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 바이오마커가 검출된 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 요법이 IM 상태와 상관관계가 있었다면 면역조절요법 또는 면역조절요법에 민감하게 되는 요법을 투여하는 단계 및 바이오마커가 M 또는 MSL 서브타입과 상관관계가 있었다면 대안의 요법을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0011] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 바이오마커가 검출된 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 바이오마커가 IM 상태와 상관관계가 있었다면 이와 같이 상관관계가 있었던 요법을 투여하는 단계 및 요법이 M 또는 MSL 서브타입과 상관관계가 있었다면 이와 같이 상관관계가 있었던 요법을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0012] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 중간엽(M) 유전자 발현 서명, 중간엽 줄기-유사(MSL) 유전자 발현 서명 및/또는 면역조절(IM) 유전자 발현 서명 및/또는 종양 서브타입의 모델 또는 표현은, 예를 들어, 제공된 유전자 발현 서명과의 그리고/또는 조직 분석에 대한 이의 적용 결과(예를 들어, 히트맵)와의 상관관계를 입증함으로써 종양 서브타입 또는 상태의(즉, IM, M 또는 MSL 특성의) 바이오마커 및/또는 특정 요법에 대한 반응성의 바이오마커를 확립 및/또는 특성규명(예를 들어, 입증)하기 위해 사용된다.
- [0013] 또한 추가로, 종양 서브타입, 상태 및/또는 반응성을 분류하는 데 제공된 기술의 유효성을 입증함으로써, 본 개시내용은 하나 이상의 특정 요법(예를 들어, ICI 요법)에 대한 내성의 발생 및/또는 요법에 대한 추가적인 표적의 출현에 대한 관련을 포함하는, 데이터의 연구 및/또는 해석, 예컨대, 임상 및/또는 세포주 데이터를 허용하는 기술을 제공한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (예를 들어, 특정 대상체 또는 대상체 세트에서 발생하는 내성 및/또는 출현되는 표적을 처리하거나 예상하기 위해) 치료 요법을 선택, 투여 및/또는 조절하기 위한 치료적 표적을 식별 및/또는 특성규명하기 위한 기술을 제공한다.
- [0014] 제공된 기술의 특정 실시형태의 이점은 이러한 평가가 임의의 다양한 플랫폼으로부터의 데이터 유입을 가질 수 있고; 본 명세서에 보고되는 바와 같이, 본 개시내용에 의해 제공된 전략이 데이터 입력 소스와 독립적으로 효과적인 IO 점수 바이오마커를 제공할 수 있다는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0015] **도 1:** 통상적인 면역관문경로 및 FDA-승인 ICI. 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Hui *et al.*, "Immune checkpoint inhibitors" *J. Cell Biol.* 218, 2019]으로부터 적합화된 도면. Neil Smith에 의한 삽화(nel@neilsmithillustration.co.uk).
- 도 2:** 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Feins *et al et al.*, "An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer", *Am J Hematol.* 94, 2019]으로부터 적합화된 키메라 항원 수용체(CAR) 구조의 개략도.
- 도 3:** 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Peng *et al.*, "Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy", *Mol. Cancer*, 18, 2019]으로부터 적합화된 다수 유형의 신항원(neoantigen) 백신.
- 도 4:** 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Grosser *et al.*, "Combination Immunotherapy with CAR T Cells and Checkpoint Blockade for the Treatment of Solid Tumors", *Cancer Cell*, 36, 2019]으로부터 적합화된 관문 차단물 갖는 CAR T 세포 고갈 구조의 메커니즘.
- 도 5:** 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Langdon *et al.*, "Combination of dual mTORC1/2 inhibition and immune-checkpoint blockade potentiates anti-tumour immunity", *Oncoimmunology*, 7, 2018]으로부터 적합화된 PD-1 신호전달을 방해하는 경로.
- 도 6:** 27-유전자 면역-종양학 알고리즘을 구성하기 위한 유전자 선택 과정. 데이터 세트 정규화, 배치(batch)보정, 유전자 세트 풍부화 분석 및 엘라스틱넷 모델링(elastic net modeling)으로부터 초래된 유전자 세트.
- 도 7:** TME 상태의 척도로서 IO 점수의 개요.
- 도 8:** 방광암 데이터에 대한 유전자 서명에 대한 IO 점수의 맵핑
- 도 9:** 유전자 서명 부류와 IO 점수화의 연관
- 도 10:** TME에 대한 27 IO 점수의 배치 및 특정 메타유전자와 연관된 경로의 식별
- 도 11:** 역치 정확도를 점수화하는 IO의 확인

도 12: 방광암 ICI 요법 시험에 대한 전반적 생존율의 예측자로서의 IO 점수화

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

약: 본 명세서에서 값과 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 언급된 값과 관련하여 유사한 값을 지칭한다. 일반적으로, 문맥에 익숙한 당업자는 해당 문맥에서 "약"에 의해 포함되는 적절한 변형 정도를 인식할 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 용어 "약"은 언급된 값의 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하 이내인 값의 범위를 포괄할 수 있다.

투여: 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "투여"는 대상체 또는 시스템에 대한(예를 들어, 세포, 기관, 조직, 유기체 또는 관련 구성성분 또는 이들의 구성성분의 세트에 대한) 조성물의 투여를 지칭한다. 당업자는 투여 경로가, 예를 들어, 조성물을 투여 중인 대상체 또는 시스템, 조성물의 특성, 투여의 목적 등에 따라 다를 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 동물 대상체에 대한(예를 들어, 인간에 대한) 투여는 기관지(기관지 점적주입 포함), 협측, 장관, 진피내, 동맥내, 진피내, 위내, 골수내, 근육내, 비강내, 복강내, 척추강내, 정맥내, 심실내, 점막, 비강, 경구, 직장, 피하, 설하, 국소, 기관(기관내 점적주입 포함), 경피, 질 및/또는 유리체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 간헐적 투약을 수반할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 적어도 선택된 일정 기간 동안 지속 투약(예를 들어, 관류)을 수반할 수 있다.

제제: 일반적으로, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "제제"는 독립체(예를 들어, 지질, 금속, 핵산, 폴리펩타이드, 다당류, 소분자 등 또는 이들의 복합체, 조합물, 혼합물 또는 시스템[예를 들어, 세포, 조직, 유기체]), 또는 현상(예를 들어, 열, 전류 또는 전기장, 자기력 또는 자기장 등)를 지칭하기 위해 사용된다. 적절한 상황에서, 당업자에 대해 문맥으로부터 분명한 바와 같이, 상기 용어는 세포 또는 유기체, 또는 이들의 분획, 추출물 또는 구성성분이거나, 이들을 포함하는 독립체를 지칭하기 위해 이용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 문맥으로 분명하게 되는 바와 같이, 상기 용어는 자연에서 발견되고/되거나 자연에서 얻은 자연적 산물을 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 일부 예에서, 다시 문맥으로부터 분명하게 되는 바와 같이, 상기 용어는 사람의 손의 작용을 통해 설계, 조작 및/또는 생성되고/되거나 자연에서 발견되지 않는 사람이 만든 하나 이상의 독립체를 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제제는 단리된 형태 또는 순수한 형태로 이용될 수 있고; 일부 실시형태에서, 제제는 조질 형태(crude form)로 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 잠재적 제제는, 예를 들어, 이들 내에서 활성제를 식별 또는 특성규명하기 위해 선별될 수 있는 수집물 또는 라이브러리로서 제공될 수 있다. 일부 경우에, 용어 "제제"는 중합체이거나 중합체를 포함하는 화합물 또는 독립체를 지칭할 수 있고; 일부 경우에, 상기 용어는 하나 이상의 중합체 모이어티를 포함하는 화합물 또는 독립체를 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 "제제"는 중합체가 아니고/아니거나 임의의 중합체 및/또는 하나 이상의 특정 중합체 모이어티가 실질적으로 없는 화합물 또는 독립체를 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 임의의 중합체 모이어티가 없거나 실질적으로 없는 화합물을 지칭할 수 있다.

작용제: 당업자는 용어 "작용제"가 존재, 수준, 정도, 유형 또는 형태가 다른 제제(즉, 작용화된 제제 또는 표적 제제)의 증가된 수준 또는 활성과 상관관계가 있는 제제, 병태 또는 사건을 지칭하기 위해 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일반적으로, 작용제는, 예를 들어, 소분자, 폴리펩타이드, 핵산, 탄수화물, 지질, 금속 및/또는 관련 활성화 활성을 나타내는 다른 독립체를 포함하는 임의의 화학적 부류의 제제이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 작용제는 직접적일 수 있고(이 경우에 이의 표적에 대해 직접적으로 이의 영향을 발휘함); 일부 실시형태에서, 작용제는 간접적일 수 있다(이 경우에 표적에 대해 결합 이외로; 예를 들어, 표적의 조절자와 상호작용함으로써, 이의 영향을 발휘하고, 따라서, 표적의 수준 또는 활성은 변경된다).

작용제 요법: 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "작용제 요법"은 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 관심의 특정 표적을 작용화하는 작용제의 투여를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 작용제 요법은 단일 용량의 작용제를 투여하는 것을 수반한다. 일부 실시형태에서, 작용제 요법은 다회 용량의 작용제를 투여하는 것을 수반한다. 일부 실시형태에서, 작용제 요법은 치료 효과를 달성하는 것으로 알려지거나 예상된 투약 요법에 따라 작용제를 투여하는 것을 수반하는데, 예를 들어, 이러한 결과가, 예를 들어, 관련 집단에 대한 투여를 통해 통계학적 신뢰도의 지정된 정도까지 확립되었기 때문이다.

항체: 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는 특정 표적 항원에 대한 특이적 결합을 부여하는 데 충분한 표준 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 당업계에서 알 수 있는 바와 같이, 천연에서 생성되는 바와 같은 무손상 항체는 서로 통상적으로 "Y-형" 구조로 지칭되는 것에 회합되는 2개의 동일한

중쇄 폴리펩타이드(각각 약 50 kD) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드(각각 약 25 kD)로 이루어진 대략 150 kD 사량체 제제이다. 각각의 중쇄는 적어도 4개의 도메인(각각 약 110개의 아미노산 길이)- 아미노-말단의 가변(VH) 도메인(Y 구조의 끝에 위치됨) 다음에 3개의 불변 도메인: CH1, CH2 및 카복시-말단의 CH3(Y 줄기의 베이스에 위치됨)으로 이루어진다. "스위치"로 알려진 짧은 영역은 중쇄 가변 영역과 불변 영역을 연결한다. "힌지"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지에 연결한다. 이 힌지 영역에서 두 이황화결합은 무손상 항체에서 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 서로 연결한다. 각각의 경쇄는 다른 "스위치"에 의해 서로로부터 분리된 두 도메인 - 아미노-말단의 가변(VL) 도메인, 다음에 카복시-말단의 불변(CL) 도메인으로 이루어진다. 무손상 항체 사량체는 중쇄 및 경쇄가 단일 이황화결합에 의해 서로 연결된 2개의 중쇄-경쇄 이량체로 이루어지고; 2개의 다른 이황화결합은 중쇄 힌지 영역을 서로에 대해 연결하고, 따라서, 이량체는 서로 연결되며, 사량체가 형성된다. 자연적으로 생성된 항체는 또한 전형적으로 CH2 도메인 상에서 글리코실화된다. 천연 항체에서 각 도메인은 압축된 역평행 베타 배럴(beta barrel)에서 서로에 대해 패킹된 2개의 베타 시트(예를 들어, 3-, 4- 또는 5-가닥 시트)로 형성된 "면역글로불린 폴드"를 특징으로 하는 구조를 갖는다. 각각의 가변 도메인은 "상보성 결정 영역"으로 알려진 3개의 초가변 루프(CDR1, CDR2 및 CDR3) 및 4개의 다소 비변이체인 "프레임워크" 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 포함한다. 천연 항체가 폴딩될 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조적 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고, 중쇄와 경쇄 둘 다로부터의 CDR 루프 영역은 3차원 공간에서 함께 합쳐져서, 이들은 Y 구조 끝에 위치한 단일 초가변 항원 결합 부위를 생성한다. 천연 유래 항체의 Fc 영역은 보체 시스템의 요소에 결합하고, 또한 세포독성을 매개하는, 예를 들어, 효과기 세포를 포함하는 효과기 세포 상의 수용체에 결합한다. 당업계에 알려진 바와 같이, Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화도 및/또는 다른 결합 속성은 글리코실화 또는 다른 변형을 통해 조절될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 생성 및/또는 이용되는 항체는 변형 또는 조작된 이러한 글리코실화를 갖는 Fc 도메인을 포함하는 글리코실화된 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 특정 실시형태에서, 천연 항체에서 발견되는 바와 같은 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 복합체는, 이러한 폴리펩타이드가 자연적으로 생성되든(예를 들어, 항원과 반응하는 유기체에 의해 생성), 또는 재조합 조작, 화학적 합성 또는 다른 인공 시스템 또는 방법에 의해 생성되든, "항체"로 지칭되고/되거나 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 다클론성이고; 일부 실시형태에서, 항체는 단클론성이다. 일부 실시형태에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체 서열 요소는 당업계에 알려진 바와 같이 인간화, 영장류화, 키메라 등이 된다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 적절한 실시형태에서 (문맥으로부터 달리 언급되거나 분명하지 않다면) 대안의 제시에서 항체 구조 및 기능적 특성을 이용하기 위한 임의의 당업계에 공지된 또는 개발된 작제물 또는 형식을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체는 무손상 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중-특이성 항체(예를 들어, Zybodies® 등); 항체 단편, 예컨대, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 이들의 세트; 단일쇄 Fv; 폴리펩타이드-Fc 융합체; 단일 도메인 항체(예를 들어, 상어 단일 도메인 항체, 예컨대, IgNAR 또는 이의 단편); 낙타과 항체; 마스킹된 항체(예를 들어, Probodies®); 소형 모듈 면역약제(Small Modular ImmunoPharmaceuticals: "SMIPs™"); 단일쇄 또는 탠덤 다이어바디(TandAb®); VHH; Anticalins®; Nanobodies® 미니바디; BiTE®s; 안키린 반복부 단백질 또는 DARPINs®; Avimers®; DART; TCR-유사 항체; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins®; 및 KALBITOR®로부터 선택되지만, 이들로 제한되지 않는 형식이다. 일부 실시형태에서, 항체는 자연적으로 생성되는 경우에 가질 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착)을 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착, 페이로드[예를 들어, 검출 가능한 모이어티, 치료 모이어티, 독매 모이어티 등], 또는 다른 현수기[예를 들어, 폴리-에틸렌 글리콜 등])를 함유할 수 있다.

[0023]

항체 제제: 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항체 제제"는 특정 항원에 특이적으로 결합하는 제제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 특이적 결합을 부여하는 데 충분한 면역글로불린 구조적 요소를 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다. 예시적인 항체 제제는 단클론성 항체 또는 다클론성 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 제제는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 하나 이상의 불변 영역 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 제제는 당업계에 공지된 바와 같이 인간화, 영장류화, 키메라화 등이 된 하나 이상의 서열을 포함할 수 있다. 다수의 실시형태에서, 용어 "항체"는 대안의 제시에서 항체 구조 및 기능적 특성을 이용하기 위한 당업계에 공지된 또는 개발된 작제물 또는 형식 중 하나 이상을 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 실시형태에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체 제제는 무손상 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중-특이성 항체(예를 들어, Zybodies® 등); 항체 단편, 예컨대, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 이들의

세트; 단일쇄 Fvs; 폴리펩타이드-Fc 융합체; 단일도메인 항체(예를 들어, 상어 단일도메인 항체, 예컨대, IgNAR 또는 이의 단편); 낙타과 항체; 마스킹된 항체(예를 들어, Probodyes®); 소형 모듈 면역약제(Small Modular ImmunoPharmaceuticals: "SMIPs™"); 단일쇄 또는 탠덤 다이어바디(TandAb®); VHH; Anticalins®; Nanobodies® 미니바디; BiTE®s; 안키린 반복부 단백질 또는 DARPINs®; Avimers®; DART; TCR-유사 항체; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins®; 및 KALBITOR®로부터 선택되지만, 이들로 제한되지 않는 형식이다. 일부 실시형태에서, 항체는 자연적으로 생성되는 경우에 가질 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착)을 결여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착, 페이로드[예를 들어, 검출 가능한 모이어티, 치료 모이어티, 촉매 모이어티 등], 또는 다른 현수기[예를 들어, 폴리-에틸렌 글리콜 등])를 함유할 수 있다. 다수의 실시형태에서, 항체 제제는 상보성 결정 영역(CDR)으로서 당업자에 의해 인식되는 하나 이상의 구조적 요소를 포함하는 폴리펩타이드이거나, 이를 포함하고; 일부 실시형태에서 항체 제제는 아미노산 서열이 기준 항체에서 발견되는 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR(예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 CDR 및/또는 적어도 하나의 경쇄 CDR)을 포함하는 폴리펩타이드이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 포함된 CDR은 서열이 동일하거나 기준 CDR에 비해 1 내지 5개의 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 포함된 CDR은 기준 CDR과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 포함된 CDR은 기준 CDR과 적어도 96%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR 내에서 적어도 하나의 아미노산이 기준 CDR에 비해 결실, 첨가 또는 치환되지만 포함된 CDR이 다르게는 기준 CDR의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR 내에서 1 내지 5개의 아미노산이 기준 CDR에 비해 결실, 첨가 또는 치환되지만 포함된 CDR이 다르게는 기준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR 내에서 적어도 하나의 아미노산이 기준 CDR에 비해 치환되지만 포함된 CDR이 다르게는 기준 CDR의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR 내에서 1 내지 5개의 아미노산이 기준 CDR에 비해 결실, 첨가 또는 치환되지만 포함된 CDR이 다르게는 기준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 항체 제제는 아미노산 서열이 면역글로불린 가변 도메인으로서 당업자에 의해 인식되는 구조적 요소를 포함하는 폴리펩타이드이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 제제는 면역글로불린-결합 도메인에 대해 상동성이거나 대체로 상동성인 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드 단백질이다.

[0024]

항체 구성성분: 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 항체 또는 항체 제제의 일부를 나타내는(완전한 폴리펩타이드, 또는 더 큰 폴리펩타이드의 일부, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 융합 폴리펩타이드 일 수 있는) 폴리펩타이드 요소를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항체 구성성분은 하나 이상의 면역글로불린 구조적 특성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 구성성분은 항원에 특이적으로 결합한다. 전형적으로, 항체 구성성분은 항체-결합 영역의 구성요소 특징(예를 들어, 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 영역의 존재 하에서, 항체 경쇄 가변 영역 또는 이의 하나 이상의 상보성 결정 영역("CDR"), 또는 항체 중쇄 또는 가변 영역 또는 이의 하나 이상의 CDR)을 포함하는 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 항체 구성성분은 전장 항체이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용어 "항체 구성성분"은 면역글로불린-결합 도메인에 대해 상동성이거나 대체로 상동성인 결합 도메인을 갖는 임의의 단백질을 포괄한다. 특정 실시형태에서, 포함된 "항체 구성성분"은 면역글로불린 결합 도메인과 적어도 99% 동일성을 나타내는 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드를 포괄한다. 일부 실시형태에서, 포함된 "항체 구성성분"은 면역글로불린 결합 도메인, 예를 들어, 기준 면역글로불린 결합 도메인과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 98% 동일성을 나타내는 결합 도메인을 갖는 임의의 폴리펩타이드이다. 포함된 "항체 구성성분"은 천연 공급원에서 발견되는 항체(또는 이의 일부, 예를 들어, 이의 항원-결합 부분)의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다. 항체 구성성분은 단일특이성, 이중특이성 또는 다중특이성일 수 있다. 항체 구성성분은 임의의 인간 부류(IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE)를 포함하는 임의의 면역글로불린 부류의 구조적 요소 특징을 포함할 수 있다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것이 나타났다. 이러한 항체 실시형태는 또한 둘 이상의 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이성, 이중 특이적 또는 다중 특이성 형식일 수 있다. 항체의 "항원-결합 부분"이라는 용어 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 (i) V_H, V_L, C_{H1} 및 C_L 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 브리지를 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) V_H 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_H 및 V_L 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) 단일 가변 도메인을 포함하는

dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341 :544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 더 나아가, Fv 단편, V_H 및 V_L 의 두 도메인은 별도의 유전자에 의해 암호화되지만, 이들은 V_H 및 V_L 영역이 1가 분자를 형성하도록 짝지어지는 단일 단백질 채로서 이들이 생성되게 할 수 있는 합성 링커에 의해 재조합 방법을 이용하여 결합될 수 있다(단일 채 Fv(scFv)로 알려짐; 예를 들어, 문헌[Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 "항체 구성성분"은 이러한 단일 채 항체이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, "항체 구성성분"은 다이어바디이거나, 이를 포함한다. 다이어바디는, V_H 및 V_L 도메인이 단일 폴리펩타이드 채 상에서 발현되지만, 동일한 채 상에서 두 도메인 사이에서 짝지기를 허용하기에 너무 짧은 링커를 이용하여, 도메인이 다른 채의 상보성 도메인과 짝지어지게 하고 두 항원 결합 부위를 생성하는, 2가, 이중특이성 항체이다(예를 들어, 문헌[Holliger, P., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., (1994) Structure 2(12):1121-1123] 참조). 이러한 항체 결합 부분은 당업계에 공지되어 있다(Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag, New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5)). 일부 실시형태에서, 항체 구성성분은 상보성 경쇄 폴리펩타이드와 함께 항원 결합 영역의 쌍을 형성하는 탠덤 Fv 세그먼트의 쌍(V_H - C_H1 - V_H - C_H1)을 포함하는 단일 채 "선형 항체"이거나 이를 포함한다(Zapata et al., (1995) Protein Eng. 8(10): 1057-1062; 및 미국 특허 제5,641,870호). 일부 실시형태에서, 항체 구성성분은 키메라 또는 인간화된 항체의 특징인 구조적 요소를 가질 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는, 수용자의 상보성-결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비-인간 종(공여자 항체), 예컨대, 마우스, 래트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수용자 항체)이다. 일부 실시형태에서, 항체 구성성분은 인간 항체의 특징인 구조적 요소를 가질 수 있다.

[0025] **항원:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항원"은 면역 반응을 유발하는 제제; 및/또는 (ii) (예를 들어, MHC 분자에 의해 제시될 때) T 세포 수용체에 또는 항체에 결합하는 제제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항원은 체액성 반응(예를 들어, 항원-특이적 항체의 생성 포함)을 유발하고; 일부 실시형태에서, 세포의 반응(예를 들어, 수용체가 항원과 특이적으로 상호작용하는 T-세포를 수반함)을 유발한다. 일부 실시형태에서, 항원은 항체에 결합하고, 유기체에서 특정 생리학적 반응을 유발할 수도 있고 유발하지 않을 수도 있다. 일반적으로, 항원은 임의의 화학적 독립체, 예를 들어, 소분자, 핵산, 폴리펩타이드, 탄수화물, 지질, 중합체(일부 실시형태에서, 생물학적 중합체 이외[예를 들어, 핵산 또는 아미노산 중합체 이외] 등이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원은 폴리펩타이드이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원은 글리칸이거나 이를 포함할 수 있다. 당업자는, 일반적으로, 항원이 단리된 또는 순수한 형태로 제공될 수 있거나, 또는 대안적으로 (예를 들어, 다른 물질과 함께, 예를 들어, 항원-함유 공급원의 세포 추출물 또는 다른 상대적으로 조절된 제제와 같은 추출물에서) 조절된 형태로 제공될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 이용되는 항원은 조절된 형태로 제공된다. 일부 실시형태에서, 항원은 재조합 항원이다.

[0026] **항원 제시 세포:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 항원을 처리하고 T-세포에 제시하는 세포를 지칭하는 것으로 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다. 예시적인 항원 세포는 수지상 세포, 대식세포 및 특정 활성화된 상피세포를 포함한다.

[0027] **대략:** 관심의 하나 이상의 값에 적용되는 바와 같은 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "대략" 또는 "약"은 언급된 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않다면 언급된 기준 값의 지시(초과 또는 미만)에서 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다(이러한 수가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우를 제외).

[0028] **~와 연관된:** 하나의 존재, 수준 및/또는 형태가 다른 것과 상관관계가 있다면, 해당 용어가 본 명세서에서 사용되는 경우 두 사건 또는 독립체가 서로 "연관된다". 예를 들어, 특정 독립체(예를 들어, 폴리펩타이드, 유전자 서명, 대사물질 등)는, 이의 존재, 수준 및/또는 형태가 (예를 들어, 관련 집단에 걸쳐) 질환, 장애 또는 병태의 발생을 및/또는 감수성과 상관관계가 있다면, 특정 질환, 장애 또는 병태와 연관되는 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 둘 이상의 독립체는 이들이 직접적 또는 간접적으로 상호작용하는 경우에 서로 물리적으로 "연관되며", 따라서 이들은 서로 물리적으로 근접하고/하거나 물리적으로 근접한 채로 남아있다. 일부 실시형태에서, 서로 물리적으로 연관된 둘 이상의 독립체는 서로 공유적으로 연결되며; 일부 실시형태에서, 서로 물리적으로 연관된 둘 이상의 독립체는 서로 공유적으로 연결되지 않지만, 예를 들어, 수소 결합, 반데르발스 상호작용, 소수성 상호작용, 자력 및 이들의 조합에 의해 비공유적으로 회합된다.

[0029] **생물학적 샘플:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "생물학적 샘플"은 전형적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 관심의 생물학적 공급원(예를 들어, 조직 또는 유기체 또는 세포 배양물)으로부터 얻거나 이로부터 유래된 샘플을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 관심의 공급원은 유기체, 예컨대, 동물 또는 인간을 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 생물학적 조직 또는 유체이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 골수; 혈액; 혈액 세포; 복수; 조직 또는 미세한 바늘 생검 샘플; 세포-함유 체액; 자유 유동 핵산; 가래; 타액; 소변; 뇌척수액, 복막액; 흉수; 배설물; 림프; 부인과적 체액; 피부 면봉; 질 면봉; 경구 면봉; 비강 면봉; 위성 또는 세척, 예컨대, 유관 세척 또는 기관지폐포 세척; 흡입; 스크레이핑; 골수 표본; 조직 생검 표본; 외과적 표본; 배설물, 기타 체액, 분비물 및/또는 배설물; 및/또는 이들로부터의 세포 등이거나, 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 개체로부터 얻은 세포이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 얻은 세포는 샘플을 얻은 개체로부터의 세포이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플은 임의의 적절한 수단에 의해 관심의 공급원으로부터 직접 얻은 "1차 샘플"이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 1차 생물학적 샘플은 생검(예를 들어, 미세한 바늘 흡입 또는 조직 생검), 수술, 체액의 수집물(예를 들어, 혈액, 림프, 배설물 등) 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 얻어진다. 일부 실시형태에서, 문맥으로부터 분명할 바와 같이, 용어 "샘플"은 1차 샘플을 가공함으로써(예를 들어, 1종 이상의 성분을 제거함으로써 그리고/또는 1종 이상의 체제를 첨가함으로써) 얻은 체제를 지칭한다. 예를 들어, 반투과막을 이용하여 여과시킨다. 이러한 "가공된 샘플"은, 예를 들어, 샘플로부터 추출되거나 1차 샘플에 mRNA의 증폭 또는 역전사, 특정 구성성분의 단리 및/또는 정제 등과 같은 기법을 실시함으로써 얻은 핵산 또는 단백질을 포함할 수 있다.

[0030] **결합:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "결합하는"은 전형적으로 둘 이상의 독립체 사이의 또는 이들 중에서의 비공유적 회합을 지칭하는 것으로 이해될 것이다. "직접" 결합은 독립체 또는 모이어티 사이의 물리적 접촉을 수반하며; 간접 결합은 하나 이상의 즉각적인 독립체와의 물리적 접촉에 의한 물리적 상호작용을 수반한다. 둘 이상의 독립체 사이의 결합은 전형적으로는 임의의 다양한 문맥에서 평가될 수 있다 - 상호작용하는 독립체 또는 모이어티가 단리에서 또는 더 복잡한 시스템과 관련하여 연구되는 경우(예를 들어, 담체 독립체와 그리고/또는 생물학적 시스템 또는 세포에서 공유적 또는 다르게 회합된 경우)를 포함.

[0031] **생물학적 샘플:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "생물학적 샘플"은 전형적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 관심의 생물학적 공급원(예를 들어, 조직 또는 유기체 또는 세포 배양물)으로부터 얻거나 이로부터 유래된 샘플을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 관심의 공급원은 유기체, 예컨대, 동물 또는 인간을 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 생물학적 조직 또는 유체이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 골수; 혈액; 혈액 세포; 복수; 조직 또는 미세한 바늘 생검 샘플; 세포-함유 체액; 자유 유동 핵산; 가래; 타액; 소변; 뇌척수액, 복막액; 흉수; 배설물; 림프; 부인과적 체액; 피부 면봉; 질 면봉; 경구 면봉; 비강 면봉; 위성 또는 세척, 예컨대, 유관 세척 또는 기관지폐포 세척; 흡입; 스크레이핑; 골수 표본; 조직 생검 표본; 외과적 표본; 배설물, 기타 체액, 분비물 및/또는 배설물; 및/또는 이들로부터의 세포 등이거나, 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 개체로부터 얻은 세포이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 얻은 세포는 샘플을 얻은 개체로부터의 세포이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플은 임의의 적절한 수단에 의해 관심의 공급원으로부터 직접 얻은 "1차 샘플"이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 1차 생물학적 샘플은 생검(예를 들어, 미세한 바늘 흡입 또는 조직 생검), 수술, 체액의 수집물(예를 들어, 혈액, 림프, 배설물 등) 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 얻어진다. 일부 실시형태에서, 문맥으로부터 분명할 바와 같이, 용어 "샘플"은 1차 샘플을 가공함으로써(예를 들어, 1종 이상의 성분을 제거함으로써 그리고/또는 1종 이상의 체제를 첨가함으로써) 얻은 체제를 지칭한다. 예를 들어, 반투과막을 이용하여 여과시킨다. 이러한 "가공된 샘플"은, 예를 들어, 샘플로부터 추출되거나 1차 샘플에 mRNA의 증폭 또는 역전사, 특정 구성성분의 단리 및/또는 정제 등과 같은 기법을 실시함으로써 얻은 핵산 또는 단백질을 포함할 수 있다.

[0032] **바이오마커:** 용어 "바이오마커"는 존재, 수준 또는 형태가 관심의 특정 생물학적 사건 또는 상태와 상관관계가 있는 독립체를 지칭하기 위해 당업계에서의 이의 용도와 일치되게 본 명세서에서 사용되며, 따라서 해당 사건 또는 상태의 "마커"인 것으로 간주된다. 몇 가지 예를 들면, 일부 실시형태에서, 바이오마커는 특정 질환 상태에 대한 또는 특정 질환, 장애 또는 병태가 발생할 수 있는 가능성에 대한 마커이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이오마커는 특정 질환 또는 치료 결과 또는 이의 가능성에 대한 마커이거나 이를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 바이오마커는 예측적이며, 일부 실시형태에서, 바이오마커는 예후적이고, 일부 실시형태에서, 바이오마커는 관심의 관련 생물학적 사건 또는 상태의 진단이다. 바이오마커는 임의의 화학적 부류의 독립체일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 바이오마커는 핵산, 폴리펩타이드, 지질, 탄수화물, 소분자, 무기 체제(예를 들어, 금속 또는 이온) 또는 이들의 조합물이거나, 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시

형태에서, 바이오마커는 세포 표면 마커이다. 일부 실시형태에서, 바이오마커는 유전자이다. 일부 실시형태에서, 바이오마커는 특정 세포 유형과 연관된 유전자이다. 일부 실시형태에서, 바이오마커는 세포내이다. 일부 실시형태에서, 바이오마커는 세포 외에서 발견된다(예를 들어, 세포 외에서, 예를 들어, 체액, 예컨대, 혈액, 소변, 눈물, 타액, 뇌척수액 등에서 분비되거나, 다르게 생성되거나 또는 존재함). 일부 실시형태에서, 바이오마커는 특정 형태(예를 들어, 변이체 형태(예를 들어, 특정 대립유전자 또는 돌연변이의 존재), 변형된 형태(예를 들어, 유전자 또는 유전자 연관 서열의 후성적 변형, 단백질의 인산화반응 또는 글리코실화 등), 하나 이상의 유전자 또는 유전자 산물의 공지된 형태 중 특정의 하나(예를 들어, 스플라이싱 형태, 대립유전자 형태 등) 등)이다.

[0033]

암: 용어 "암", "악성종양", "신생물", "종양" 및 "암종"은 상대적으로 비정상, 비제어 및/또는 자율적 증식을 나타내는 세포를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되고, 따라서 이들은 세포 증식 제어의 유의미한 상실을 특징으로 하는 비정상적 성장 표현형을 나타낸다. 일반적으로, 본 출원에서 검출 또는 치료를 위한 관심의 세포는 전암성(예를 들어, 양성), 악성, 전이발생전, 전이성 및 비전이성 세포를 포함한다. 본 개시내용의 교시는 임의의 및 모든 암에 관련될 수 있다. 몇 가지의 비제한적 예를 들면, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 교시는 하나 이상의 암, 예를 들어, 백혈병, 림프종(호지킨 및 비호지킨), 골수종 및 골수증식성 장애를 포함하는 조혈암; 육종, 흑색종, 선종, 고형조직의 암종, 입, 인후, 후두 및 폐의 편평세포암종, 간암, 생식비뇨기암, 예컨대, 전립선, 자궁경부, 방광, 자궁 및 자궁내막암 및 신세포암종, 골암, 췌장암, 피부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 두경부암, 유방암, 위장암 및 신경계암, 양성 병변, 예컨대, 유두종 등에 적용된다.

[0034]

세포 용해물: 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "세포의 용해물" 또는 "세포 용해물"은 하나 이상의 붕괴된 세포(즉, 막이 붕괴된 세포)의 유체 함유 내용물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 세포의 용해물은 친수성과 소수성 세포 구성성분을 둘 다 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포의 용해물은 대부분 친수성인 구성성분을 포함하고; 일부 실시형태에서, 세포의 용해물은 대부분 소수성 구성성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포의 용해물은 식물 세포, 미생물(예를 들어, 박테리아 또는 진균) 세포, 동물 세포(예를 들어, 포유류 세포), 인간 세포 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포의 용해물이다. 일부 실시형태에서, 세포의 용해물은 하나 이상의 비정상 세포, 예컨대, 암세포의 용해물이다. 일부 실시형태에서, 세포의 용해물은 세포 붕괴 후 정제가 거의 또는 전혀 수행되지 않은 조직의 용해물이고; 일부 실시형태에서, 이러한 용해물은 "1차" 용해물로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단리 또는 정제 단계는 1차 용해물에 대해 수행되지 만; 그러나, 용어 "용해물"은 다중 세포 성분을 포함하는 제제를 지칭하고 임의의 개개 구성성분의 순수한 제제는 지칭하지 않는다.

[0035]

특정적 서열 "특정적 서열"은 폴리펩타이드 또는 핵산 패밀리의 모든 구성원에서 발견되는 서열이고, 따라서, 패밀리의 구성원을 정의하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있다.

[0036]

특정적 서열 요소: 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "특정적 서열 요소"는 해당 중합체의 특정적 부분을 나타내는 중합체에서(예를 들어, 폴리펩타이드 또는 핵산에서) 발견되는 서열 요소를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 특정적 서열 요소의 존재는 중합체의 특정 활성 또는 특성의 존재 또는 수준과 상관관계가 있다. 일부 실시형태에서, 특정적 서열 요소의 존재(또는 부재)는 이러한 중합체의 특정 패밀리 또는 그룹의 구성원으로서(또는 구성원이 아닌) 특정 중합체를 정한다. 특정적 서열 요소는 전형적으로 적어도 두 단량체(예를 들어, 아미노산 또는 뉴클레오타이드)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 특정적 서열 요소는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 단량체(예를 들어, 인접해서 연결된 단량체)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 특정적 서열 요소는 길이가 서열 요소를 공유하는 중합체에 따라 다를 수도 있고 다르지 않을 수도 있는 하나 이상의 스페이스 영역에 의해 이격된 인접한 단량체의 적어도 제1 및 제2 신장부를 포함한다.

[0037]

병용요법: 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "병용요법"은 대상체가 둘 이상의 치료적 요법(예를 들어, 둘 이상의 치료제)에 동시에 노출된 상황을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 둘 이상의 요법은 동시에 투여될 수 있으며; 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 순차적으로 투여될 수 있고(예를 들어, 제1 요법의 모든 "용량"은 제2 요법의 임의의 용량의 투여 전에 투여됨); 일부 실시형태에서, 이러한 제제는 중복 투약 요법으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 병용요법의 "투여"는 조합된 다른 제제(들) 또는 양상(들)을 받는 대상체에 대한 하나 이상의 제제(들) 또는 양상(들)의 투여를 수반할 수 있다. 명확성을 위해, 병용요법은 개개 제제가 단일 조성물로 함께(또는 심지어 반드시 동시에) 투여되는 것을 필요로 하지는 않지만, 일부 실시형태에서, 둘 이상의 제제 또는 임의의 활성 모이어티는 (예를 들어, 단일 화학 복합체 또는 공유 독립체의 부분으로서) 조합 조성물에서 또는 심

지어 조합 화합물로 함께 투여될 수 있다.

[0038] **비슷한:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "비슷한"은 서로 동일하지 않을 수도 있지만 그 사이의 비교를 허용하기에 충분히 유사한 둘 이상의 제제, 독립체, 상황, 조건의 세트 등을 지칭하고, 따라서 결론은 관찰되는 차이점 또는 유사점에 기반하여 합리적으로 도출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조건, 환경, 개체 또는 집단의 비슷한 세트는 복수의 실질적으로 동일한 특성 및 하나 또는 소수의 달라진 특성을 특징으로 한다. 당업자는 문맥에서 비슷한 것으로 간주되는 둘 이상의 이러한 제제, 독립체, 상황, 조건의 세트 등에 대한 임의의 주어진 상황에 동일성 정도가 필요하다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 당업자는 얻어진 결과의 차이 또는 상황, 개체 또는 집단의 상이한 세트 하에서 또는 이에 의해 관찰된 현상의 차이가 변화되는 해당 특성의 변화에 의해 야기되거나 변화를 나타낸다는 합리적인 결론을 보장하기 위해 충분한 수 및 유형의 실질적으로 동일한 특성을 특징으로 할 때 상황, 개체 또는 집단의 세트가 서로 비슷하다는 것을 인식할 것이다.

[0039] **조성물:** 본 발명에 따른 "조성물" 또는 "약제학적 조성물"은 공동 투여 또는 동일한 요법의 부분으로서의 투여를 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 둘 이상의 제제의 조합물을 지칭한다. 모든 실시형태에서 제제의 조합이 물리적 혼합을 초래하고, 즉, 조성물 구성성분 각각의 별도의 공동 제제로서의 투여가 가능하지만; 그러나 본 분야에서 다수의 환자 또는 전문의는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제에서 성분 중 둘 이상의 혼합물인 조성물을 제조하는 것이 유리하다는 것을 발견할 수 있고, 이는 동시에 조합물의 구성성분을 투여할 수 있게 하는 것이 요구되지 않는다는 것을 의미한다.

[0040] **포함하는:** 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 것으로 본 명세서에 기재된 조성물 또는 방법은 개방적이며, 명명된 요소 또는 단계가 필수적이지만, 다른 요소 또는 단계가 조성물 또는 방법의 범주 내에 첨가될 수 있다는 것을 의미한다. 장황함을 피하기 위해, 또한 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 것으로 기재된 (또는 "포함하는") 임의의 조성물 또는 방법이 동일한 명명된 요소 또는 단계"로 본질적으로 이루어진"(또는 "본질적으로 이루어지는") 대응하는, 더 제한된 조성물 또는 방법을 기재하며, 조성물 또는 방법은 명명된 필수 요소 또는 단계를 포함하고 또한 조성물 또는 방법의 기본적 및 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가적인 요소 또는 단계를 포함할 수 있다는 것을 의미한다는 것이 이해된다. 또한 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하거나" 또는 "본질적으로 이루어진" 바와 같은 본 명세서에 기재된 임의의 조성물 또는 방법이 또한 명명된 요소 또는 단계로 "이루어진"(또는 "이루어지는") 대응하는, 더 제한된, 폐쇄형의 조성물 또는 방법을 임의의 다른 명명되지 않은 요소 또는 단계의 제외를 기재한다는 것이 이해된다. 본 명세서에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 임의의 명명된 필수 요소 또는 단계의 공지된 또는 개시된 균등물은 해당 요소 또는 단계를 대체할 수 있다.

[0041] **결정하다:** 본 명세서에 기재된 특정 방법은 "결정하는" 단계를 포함한다. 본 명세서를 읽는 당업자는 이러한 "결정하는"이, 예를 들어, 본 명세서에 분명하게 언급되는 구체적 기법을 포함하는, 당업자가 이용 가능한 임의의 다양한 기법의 사용을 통해 이용되거나 달성될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시형태에서, 결정하는은 신체 샘플의 조작을 수반한다. 일부 실시형태에서, 결정하는은 데이터 또는 정보의 고려 및/또는 조작, 예를 들어, 관련 분석을 수행하는 데 적합한 컴퓨터 또는 다른 가공을 이용하는 것을 수반한다. 일부 실시형태에서, 결정하는은 공급원으로부터 관련 정보 및/또는 물질을 받는 것을 수반한다. 일부 실시형태에서, 결정하는은 샘플 또는 독립체의 하나 이상의 특성을 비슷한 기준과 비교하는 것을 수반한다.

[0042] **투약 형태:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "투약 형태"는 대상체에 대한 투여를 위한 활성제(예를 들어, 치료제 또는 진단제)의 물리적으로 별개인 단위를 지칭한다. 각각의 단위는 사전 결정된 양의 활성제를 함유한다. 일부 실시형태에서, 이러한 양은 관련 집단에게 투여될 때 목적하는 또는 유리한 결과와 상관관계가 있는 것으로 결정된 투약 요법에 따라(즉, 치료적 투약 요법에 따라) 투여하는 데 적절한 단위 투약량(또는 이의 전체 분획)이다. 당업자는 특정 대상체에게 투여되는 치료 조성물 또는 제제의 총량이 한 명 이상의 담당 의사에 의해 결정되고, 다회 투약 형태의 투여를 수반할 수 있다는 것을 인식한다.

[0043] **진단 정보** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "진단 정보" 또는 "진단에서 사용하기 위한 정보"는 환자가 질환, 장애 또는 병태를 갖는지의 여부를 결정하는 데 그리고/또는 질환, 장애 또는 병태를 표현형 범주 또는 질환, 장애 또는 병태의 예후에 관해 유의함을 갖는 임의의 범주로 분류하는 데 유용한 정보, 또는 질환, 장애 또는 병태의 치료(일반적으로 치료 또는 임의의 특정 치료)에 대한 가능한 반응이다. 유사하게는, "진단"은 대상체가 질환, 장애 또는 병태, 대상체에서 나타나는 질환을 갖거나 이들이 발생될 가능성이 있는지의 여부, 장애 또는 병태의 상태, 병기 또는 특징, 종양의 특성 또는 분류와 관련된 정보, 적절한 치료를 선택하는 데 유용한 예후 및/또는 정보와 관련된 정보를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 유형의 진단 정보를 제공하는 것을 지

칭한다. 치료의 선택은 특정 치료제 또는 다른 치료 양상, 예컨대, 수술, 방사선 등, 요법을 철회하거나 전달하는지의 여부에 관한 선택, 투약 요법에 관한 선택(예를 들어, 특정 치료제의 1회 이상의 용량의 빈도 또는 수준 또는 치료제의 조합) 등을 포함할 수 있다.

[0044] **도메인:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "도메인"은 독립체의 부분 또는 일부를 지칭한다. 일부 실시형태에서, "도메인"은 독립체의 특정 구조적 및/또는 기능적 특성과 연관되며, 따라서, 도메인이 모 독립체의 나머지로부터 물리적으로 분리될 때, 이는 특정 구조적 및/또는 기능적 특성을 실질적으로 또는 완전히 보유한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 도메인은, 해당(모) 독립체로부터 분리되고 상이한(수용자) 독립체와 연결될 때, 모 독립체에서 이를 특징으로 하는 하나 이상의 구조적 및/또는 기능적 특성을 수용자 독립체 상에서 실질적으로 보유하고/하거나 부여하는 독립체이거나 이의 일부를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 도메인은 분자(예를 들어, 소분자, 탄수화물, 지질, 핵산 또는 폴리펩타이드)의 부분 또는 일부이다. 일부 실시형태에서, 도메인은 폴리펩타이드의 부분이고; 일부 이러한 실시형태에서, 도메인은 특정 구조적 요소(예를 들어, 특정 아미노산 서열 또는 서열 모티프, α -나선 특징, β -시트 특징, 도꼬이나선 특징, 무작위 코일 특징 등) 및/또는 특정 기능적 특성(예를 들어, 결합 활성, 효소 활성, 폴딩 활성, 신호전달 활성 등)을 특징으로 한다.

[0045] **투약 요법:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "투약 요법"은 대상체에게 개개로 투여되고, 전형적으로 일정 기간만큼 분리된 단위 용량 세트(전형적으로 1개 이상)를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 주어진 치료적 제제는 1회 이상의 용량을 수반할 수 있는 권장 투약 요법을 갖는다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은 동일한 길이의 시간 기간만큼 서로로부터 각각 분리된 복수의 용량을 포함하고; 일부 실시형태에서, 투약 요법은 복수의 용량 및 개개 용량을 분리하는 적어도 2회의 상이한 시간 기간을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투약 요법 내에서 모든 용량은 동일한 단위 용량의 양을 갖는다. 일부 실시형태에서, 투약 요법 내에서 상이한 용량은 상이한 양을 갖는다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은 제1 용량의 양에서의 제1 용량을 포함하고, 이어서, 제2 용량의 양에서의 1회 이상의 추가적인 용량은 제1 용량의 양과 상이하다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은 제1 용량의 양에서의 제1 용량을 포함하고, 이어서, 제2 용량의 양에서의 1회 이상의 추가적인 용량은 제1 용량의 양과 동일하다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은 관련 집단에 걸쳐 투여될 때(즉, 치료적 투약 요법) 목적하는 또는 유리한 결과와 상관관계가 있다.

[0046] **효과기 기능:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, Fc 수용체 또는 리간드와 항체 Fc 영역의 상호작용으로부터 초래된 생화학적 사건을 지칭한다. 효과기 기능은 항체-의존적 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체-의존적 세포-매개 식세포작용(ADCP) 및 보체-매개 세포독성(CMC)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 효과기 기능은 항원의 결합 후에 작동하는 하나, 항원 결합과 독립적으로 작동하는, 또는 둘 다이다.

[0047] **효과기 세포:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 Fc 수용체를 발현시키고 하나 이상의 효과기 기능을 매개하는 면역계의 세포를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 효과기 세포는 단핵구, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 호산구, 거대 세포, 혈소판, 대형 과립 림프구, 랑게르한스 세포, 자연살해(NK) 세포, T-림프구, B-림프구 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않고, 인간, 마우스, 래트, 토끼 및 원숭이를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 유기체로부터 유래될 수 있다.

[0048] **조작된:** 본 개시내용을 읽는 당업자는 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "조작된"이 사람의 손에 의해 조작되고 변경되는 양상을 지칭한다는 것을 인식할 것이다. 특히, 용어 "조작된 세포"는 조작을 가한 세포를 지칭하며, 따라서, 이의 유전적, 후성적 및/또는 표현형 정체는 적절한 기준 세포, 예컨대, 이렇게 조작되지 않은 다르게 동일한 세포에 비해 변경된다. 일부 실시형태에서, 조작은 유전자 조작이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조작된 세포는 이러한 적절한 기준 세포에 비해 변경된 양으로 그리고/또는 변경된 시간에 따라 관심의 특정 제제(예를 들어, 단백질, 핵산 및/또는 이의 특정 형태)를 포함하고/하거나 발현시키도록 조작된 것이다.

[0049] **에피토프:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 면역글로불린(예를 들어, 항체 또는 수용체) 결합 성분에 의해 특이적으로 인식되는 임의의 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 항원 상에서 복수의 화학 원자 또는 기로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 항원이 관련 3차원 입체구조를 채택할 때 이러한 화학 원자 또는 기는 표면-노출된다. 일부 실시형태에서, 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 이러한 입체구조를 채택할 때 공간에서 서로 물리적으로 근접해 있다. 일부 실시형태에서, 항원이 대안의 입체구조를 채택할 때(예를 들어, 선형화될 때) 적어도 일부의 이러한 화학 원자 또는 기는 서로로부터 물리적으로 분리된다.

[0050] **부형제:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어, 목적하는 점조도 또는 안정화 효과를 제공하거나 이에 기여하기 위해 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 비-치료제를 지칭한다. 적합한 약제학적 부형제는, 예를

들어, 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 벼, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다.

[0051] **발현:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 핵산 서열의 "발현"은 다음의 사건 중 하나 이상을 지칭한다: (1) (예를 들어, 전사에 의한) DNA 서열로부터의 RNA 주형의 생산; (2) (예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 단부 형성에 의한) RNA 전사체의 가공; (3) 폴리펩타이드 또는 단백질로의 RNA의 전사; 및/또는 (4) 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역 후 변형.

[0052] **유전자:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "유전자"는 생성물(예를 들어, RNA 생성물 및/또는 폴리펩타이드 생성물)을 암호화하는 염색체의 DNA 서열을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 유전자는 암호화 서열(즉, 특정 생성물을 암호화하는 서열)을 포함하고; 일부 실시형태에서, 유전자는 비-암호화 서열을 포함한다. 일부 특정 실시형태에서, 유전자는 암호화(예를 들어, 엑손)와 비암호화(예를 들어, 인트론) 서열을 둘 다 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전자는, 예를 들어, 유전자 발현의 하나 이상의 양상(예를 들어, 세포-유형-특이적 발현, 유도성 발현 등)을 제어하거나 또는 영향을 미칠 수 있는 하나 이상의 조절 요소를 포함할 수 있다.

[0053] **유전자 산물 또는 발현 생성물:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "유전자 산물" 또는 "발현 산물"은 일반적으로 유전자로부터 전사된 RNA에 의해 암호화된 유전자(가공전-및/또는 가공후) 또는 폴리펩타이드(변형 전 및/또는 변형 후)로부터 전사된 RNA를 지칭한다.

[0054] **게놈:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "게놈"은 염색체의 완전한 DNA 서열로 나타내는 개개 유기체 또는 세포에 의해 운반되는 총 유전자 정보를 지칭한다.

[0055] **게놈 프로파일:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "게놈 프로파일"은 게놈 내에 포함된 총 정보의 대표적인 서브세트를 지칭한다. 전형적으로, 게놈 프로파일은 다형성 좌위(polymorphic loci)의 특정 세트에서 유전자형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 게놈 프로파일은, 예를 들어, 특정 동물, 계통, 품종 또는 이종교배된 집단의 특징인 특정 특성, 형질 또는 이들의 세트와 상관관계가 있을 수 있다.

[0056] **숙주:** 용어 "숙주"는 관심의 폴리펩타이드가 존재하는 시스템(예를 들어, 세포, 유기체 등)을 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 숙주 특정 감염 체제에 의한 감염에 감수성이 있는 시스템이다. 일부 실시형태에서, 숙주는 관심의 특정 폴리펩타이드를 발현시키는 시스템이다.

[0057] **숙주 세포:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 외인성 DNA(재조합 또는 다른 것)가 도입된 세포를 지칭한다. 본 개시내용을 읽는 당업자는 이러한 용어가 특정 대상체 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손을 지칭한다는 것을 이해할 것이다. 특정 변형은 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 다음 세대에서 일어날 수 있기 때문에, 이러한 자손은 사실 모세포와 동일하지 않을 수도 있지만, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "숙주 세포"라는 용어의 범주 내에 여전히 포함된다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 외인성 DNA를 발현시키는 데 적합한 임의의 생명체(예를 들어, 재조합 핵산 서열)로부터 선택된 원핵 세포 및 진핵 세포를 포함한다. 예시적인 세포는 원핵 및 진핵세포(단세포 또는 다세포), 박테리아 세포(예를 들어, 이콜라이(*E. coli*), 바실러스 종(*Bacillus spp.*), 스트렙토마이세스 종(*Streptomyces spp.*) 등), 마이코박테리아 세포, 진균 세포, 효모 세포(예를 들어, 스트렙토마이세스 세레비시아(*S. cerevisiae*), 쉬조사카로마이세스 폼베(*S. pombe*), 피키아 파스토리스(*P. pastoris*), 피키아 메탄올리카(*P. methanolica*) 등), 식물 세포, 곤충 세포(예를 들어, SF-9, SF-21, 바칼로바 이러스-감염 곤충 세포, 트리코플루시아 니(*Trichoplusia ni*) 등), 비-인간 동물 세포, 인간 세포 또는 세포 융합체, 예를 들어, 하이브리도마 또는 쿼드로마의 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 인간, 원숭이, 유인원, 햄스터, 래트 또는 마우스 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 진핵세포이고, 다음의 세포로부터 선택된다: CHO(예를 들어, CHO K1, DXB-1 1 CHO, Veggie-CHO), COS(예를 들어, COS-7), 망막 세포, Vero, CV1, 신장(예를 들어, HEK293, 293 EBNA, MSR 293, MDCK, HaK, BHK), HeLa, HepG2, WI38, MRC 5, Colo205, HB 8065, HL-60, (예를 들어, BHK21), Jurkat, Daudi, A431(표피), CV-1, U937, 3T3, L 세포, C127 세포, SP2/0, NS-0, MMT 060562, 세르톨리 세포, BRL 3 A 세포, HT1080 세포, 흑색종 세포, 종양 세포 및 앞서 언급한 세포로부터 유래된 세포주. 일부 실시형태에서, 세포는 하나 이상의 바이러스 유전자를 포함한다.

[0058] **"개선시킨다", "증가시킨다", "저해한다" 또는 "감소시킨다":** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "개선시킨다", "증가시킨다", "저해한다" 또는 "감소시킨다" 또는 이들의 문법적 동등물은 기준선 또는 다른 기준 측정에 대한 값을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 적절한 기준 측정은 특정 체제 또는 처리의 (예를 들어, 전 및/또는 후에) 존재가 없는 달리 비슷한 조건 하에서, 또는 적절한 비슷한 기준 체제의 존재 하에서 특정 시스템에서의

(예를 들어, 단일 개체에서의) 측정이거나, 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 적절한 기준 측정은 관련 제제 또는 처리의 존재 하에서 특정 방법에 반응하는 것으로 알려지거나 예상된 비슷한 시스템에서의 측정이거나 이를 포함할 수 있다.

[0059] **유도성 효과기 세포 표면 마커:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "유도성 효과기 세포 표면 마커"는 발현이 효과기 세포의 활성화 동안 유도되거나 유의미하게 상향조절된, 자연 살해(NK) 세포를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 면역 효과기 세포 표면 상에서 발현된 전형적으로 적어도 하나의 폴리펩타이드이거나, 이를 포함하는 독립체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 증가된 표면 발현은 (예를 들어, 세포질에 비해 또는 분비된 형태 등에 비해) 세포 표면 상에서의 마커의 증가된 국제화를 수반한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 증가된 표면 발현은 세포에 의한 마커의 증가된 생성을 수반한다. 일부 실시형태에서, 특정 유도성 효과기 세포 표면 마커의 증가된 표면 발현은 효과기 세포에 의한 증가된 활성화(예를 들어, 증가된 항체-매개 세포의 세포독성[ADCC])과 상관관계가 있고/있거나 이에 참여한다. 일부 실시형태에서, 유도성 효과기 세포 표면 마커는 TNFR 패밀리의 구성원, CD28 패밀리의 구성원, 세포 접착 분자, 혈관 접착 분자, G 단백질 조절자, 면역 세포 활성화 단백질, 보충(recruiting) 케모카인/사이토카인, 보충 케모카인/사이토카인에 대한 수용체, 세포외효소, 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원, 라이소자임 연관 막 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예시적 유도성 세포 표면 마커는 CD38, CD137, OX40, GITR, CD30, ICOS 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 특정 실시형태에서, 상기 용어는 CD38 이외의 임의의 상기 언급된 유도성 세포 표면 마커를 지칭한다.

[0060] **저해제:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "저해제"는 존재, 수준 또는 정도가 표적의 감소된 수준 또는 활성화와 상관관계가 있는 독립체, 조건 또는 사건을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 저해제는 직접적으로 작용할 수 있고(이 경우에 이는, 예를 들어, 표적에 결합함으로써 표적에 직접적으로 영향을 발휘함); 일부 실시형태에서, 저해제는 간접적으로 작용할 수 있다(이 경우에 표적의 수준 및/또는 활성이 감소되도록 조절제와 상호작용하고/하거나 조절제를 달리 변경시킴으로써 이의 영향을 발휘함). 일부 실시형태에서, 저해제는 존재 또는 수준이 (예를 들어, 적절한 기준 조건, 알려진 저해제의 존재 또는 당해 저해제의 부재 등 하에서 관찰된) 특정 기준 수준 또는 활성화에 비해 감소된 표적 수준 또는 활성화와 상관관계가 있는 것이다.

[0061] **시험관내:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "시험관내"는 다세포 유기체 내에서보다는 인공 환경에서, 예를 들어, 시험관 또는 반응 용기에서, 세포 배양물 등에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0062] **생체내:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 다세포 유기체, 예컨대, 인간 및 비-인간 동물 내에서 생기는 사건을 지칭한다. 세포 기반 시스템과 관련하여, 상기 용어는 (예를 들어, 시험관내 시스템과 대조적으로) 살아있는 세포 내에서 생기는 사건을 지칭하기 위해 사용될 수 있다.

[0063] **단리된:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, (1) 처음에 생성될 때(천연에서든 그리고/또는 실험 환경에서든) 연관된 구성성분 중 적어도 일부로부터 분리된, 그리고/또는 (2) 사람의 손에 의해 설계, 생산, 제조 및/또는 제작된 물질 및/또는 독립체를 지칭한다. 단리된 물질 및/또는 독립체는 이들이 처음에 연관된 다른 구성성분의 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 99% 초과로부터 분리될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단리된 제제는 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 99% 초과로 순수하다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 물질은 다른 구성성분이 실질적으로 없는 경우에 "순수"하다. 일부 실시형태에서, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 물질은 특정 다른 구성성분, 예를 들어, 하나 이상의 담체 또는 부형제(예를 들어, 완충제, 용매, 물 등)와 조합된 후에, 여전히 "단리된" 또는 심지어 "순수한" 것으로 간주될 수 있고; 이러한 실시형태에서, 물질의 단리 또는 순도 백분율은 이러한 담체 또는 부형제를 포함하는 일 없이 계산된다. 하나의 예를 들자면, 일부 실시형태에서, 천연에서 발생하는 생물학적 중합체, 예컨대, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드는, a) 유래되는 기원 또는 공급원으로 인해 자연에서 천연 상태를 수반하는 구성성분의 일부 또는 모두와 연관되지 않은 경우; b) 자연에서 폴리펩타이드 또는 핵산을 생성하는 종과 동일한 종의 다른 폴리펩타이드 또는 핵산이 실질적으로 없는 경우; c) 자연에서 폴리펩타이드 또는 핵산을 생성하는 종이 아닌 세포 또는 다른 발현 시스템으로부터의 구성성분에 의해 발현되거나 또는 달리 연관된 경우에 "단리된" 것으로 간주된다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 천연에서 폴리펩타이드를 생성하는 세포계와 상이한 세포계에서 화학적으로 합성되거나 합성된 폴리펩타이드는 "단리된" 폴리펩타이드인 것으로 간주된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 하나 이상의 정제 기법을 실시한 폴리펩타이드는 a) 천연에서 연관된 다른 구성성분; 및/또는 b) 초기에 생성될 때 연관된 다른 구성성분으로부터 분리된 정도로 "단리된" 폴리펩타이드가 되는 것으로 간주될 수 있다.

[0064] **마커:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 마커는 존재 또는 수준이 특정 상태 또는 사건의 특징인 독립체 또는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 특정 마커의 존재 또는 수준은 질환, 장애 또는 병태의 존재 또는 병기의 특징일 수 있다. 한 가지 예를 들자면, 일부 실시형태에서, 상기 용어는 특정 종양, 종양 하위부류, 종양의 병기 등의 특징인 유전자 발현 산물을 지칭한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 특정 마커의 존재 또는 수준은, 예를 들어, 특정 부류의 종양의 특징일 수 있는 특정 신호전달 경로의 활성화(또는 활성화 수준)와 상관관계가 있다. 마커의 존재 또는 부재의 통계학적 유의도는 특정 마커에 따라 다를 수 있다. 일부 실시형태에서, 마커의 검출은 종양이 특정 하위부류인 높은 확률을 반영한다는 점에서 고도로 특이적이다. 이러한 특이성은 민감성의 대가일 수 있다(즉, 종양이 마커를 발현시키는 것으로 예상된 종양인 경우에 음성 결과가 발생할 수 있음). 대조적으로, 높은 민감도를 갖는 마커는 더 적은 민감도를 갖는 것에 덜 특이적일 수 있다. 본 발명에 따르면, 유용한 마커가 특정 하위부류의 종양을 100% 정확도로 구별할 필요는 없다.

[0065] **핵산:** 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 이의 가장 넓은 의미에서, 올리고뉴클레오타이드 쇄에 혼입되거나 혼입될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 포스포다이에스터 결합을 통해 올리고뉴클레오타이드에 혼입되거나 혼입될 수 있는 화합물 및/또는 물질이다. 문맥으로부터 분명한 바와 같이, 일부 실시형태에서, "핵산"은 개개 핵산 잔기(예를 들어, 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오사이드)를 지칭하고; 일부 실시형태에서, "핵산"은 개개 핵산 잔기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 쇄를 지칭한다. 일부 실시형태에서, "핵산"은 RNA이거나 이를 포함하고; 일부 실시형태에서, "핵산"은 DNA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 천연 핵산 잔기이거나, 이를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 핵산 유기체이거나, 이를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 핵산 유사체는 포스포다이에스터 골격을 이용하지 않는다는 점에서 핵산과 상이하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 핵산은 당염기에 알려지고, 골격 내 포스포다이에스터 결합 대신에 펩타이드 결합을 갖고, 본 발명의 범주 내인 것으로 간주되는 하나 이상의 "펩타이드 핵산"이거나, 이를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 핵산은 포스포다이에스터 결합보다는 하나 이상의 포스포로티오에이트 및/또는 5'-N-포스포르아미다이트 결합을 갖는다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 천연 뉴클레오사이드(예를 들어, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 사이티딘, 유리딘, 데옥시아데노신, 데옥시티미딘, 데옥시구아노신 및 데옥시사이티딘)이거나, 이를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 뉴클레오사이드 유사체(예를 들어, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피콜로-피리미딘, 3-메틸아데노신, 5-메틸사이티딘, C-5 프로핀일-사이티딘, C-5 프로핀일-유리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모유리딘, C5-플루오로유리딘, C5-아이오도유리딘, C5-프로핀일-유리딘, C5-프로핀일-사이티딘, C5-메틸사이티딘, 2-아미노아데노신, 7-데아자아데노신, 7-데아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 2-티오사이티딘, 메틸화된 염기, 삽입된 염기 및 이들의 조합물)이거나, 이를 포함하거나, 이것으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 핵산은 천연 핵산의 당과 비교할 때 하나 이상의 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-데옥시리보스, 아라비노스 및 핵소스)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 기능성 유전자 산물, 예컨대, RNA 또는 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 인트론을 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 천연 공급원으로부터의 단리, (생체내 또는 시험관내) 상보성 주형에 기반한 중합에 의한 효소 합성, 재조합 세포 또는 시스템에서의 복제 중 하나 이상에 의해 제조된다. 일부 실시형태에서, 핵산은 길이가 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000개 이상인 잔기이다. 일부 실시형태에서, 핵산은 부분적으로 또는 전체적으로 단일 가닥이고; 일부 실시형태에서, 핵산은 부분적으로 또는 전체적으로 이중 가닥이다. 일부 실시형태에서, 핵산은 폴리펩타이드를 암호화하거나, 이를 암호화하는 서열의 보체인 적어도 하나의 요소를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 핵산은 효소 활성을 갖는다.

[0066] **환자:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "환자" 또는 "대상체"는 제공된 조성물이, 예를 들어, 실험, 진단, 예후, 미용 및/또는 치료 목적을 위해 투여되거나 투여될 수 있는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 환자는 동물(예를 들어, 포유류, 예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류 및/또는 인간)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 인간이다. 인간은 출생 전 및 출생 후 형태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 장애 또는 병태를 앓고 있거나 걸리기 쉽다. 일부 실시형태에서, 환자는 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 장애 또는 병태로 진단되었다.

[0067] **약제학적으로 허용 가능한:** 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 본 명세서에 개시된 바와 같은 조성물을 제형화하

기 위해 사용되는 담체, 희석제 또는 부형제에 적용되는 "약제학적으로 허용 가능한"이라는 용어는 담체, 희석제 또는 부형제가 조성물의 다른 성분과 양립 가능하고, 이의 수용자에게 유해하지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0068] **약제학적 조성물:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적 조성물"은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화되는 활성제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 활성제는 관련 집단에 투여될 때 사전 결정된 치료 효과를 달성하는 통계학적으로 유의미한 확률을 나타내는 치료 요법에서 투여하기에 적절한 단위 용량의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 다음에 적합화된 것을 포함하는 고체 또는 액체 형태의 투여를 위해 특별히 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어, 드랜치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어, 협착, 설하 및 전신 흡수를 목적으로 하는 것, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막의 주사에 의한, 비경구 투여, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액 또는 지속 방출 제형; 국소 적용, 예를 들어, 크림, 연고 또는 제어 방출 패치 또는 피부, 폐 또는 구강에 적용되는 스프레이; 질내 또는 직장내, 예를 들어, 패서리, 크림 또는 폼(foam); 설하; 안구; 경피; 또는 비강, 폐, 및 다른 점막.

[0069] **폴리펩타이드:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 아미노산의 임의의 중합체쇄를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 천연에서 발생하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 천연에서 발생되지 않는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 조작된, 즉, 사람의 손에 의한 작용을 통해 설계 및/또는 생산된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 천연 아미노산, 비천연 아미노산 또는 둘 다를 포함하거나, 이들로 이루어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 천연 아미노산 단독 또는 또는 비천연 아미노산 단독을 포함하거나, 이들로 이루어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 D-아미노산, L-아미노산 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 D-아미노산 단독을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 L-아미노산 단독을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 N-말단에서, 폴리펩타이드의 C-말단에서 또는 이들의 임의의 조합에서 하나 이상의 아미노산 측쇄를 변형하거나, 이에 부착되는 하나 이상의 현수기 또는 다른 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 현수기 또는 변형은 아세틸화, 아마이드화, 지질화, 메틸화, 페길화 등(이들의 조합을 포함)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 환식일 수 있고/있거나 환식 부분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 환식이 아니고/아니거나 임의의 환식 부분을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 선형이다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 고정된(stapled) 폴리펩타이드이거나, 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 "폴리펩타이드"는 기준 폴리펩타이드, 활성 또는 구조의 명칭에 덧붙여질 수 있고; 이러한 예에서, 본 명세서에서 관련 활성 또는 구조를 공유하는 폴리펩타이드를 지칭하기 위해 사용되고, 따라서 폴리펩타이드의 동일 부류 또는 패밀리 구성원인 것으로 간주될 수 있다. 각각의 이러한 부류에 대해, 본 명세서는 아미노산 서열 및/또는 기능이 알려진 부류 내의 예시적인 폴리펩타이드를 제공하고, 당업자는 이를 인식할 것이고; 일부 실시형태에서, 이러한 예시적인 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 부류 또는 패밀리에 대한 기준 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드 부류 또는 패밀리의 구성원은 부류의 기준 폴리펩타이드와; 일부 실시형태에서 부류 내의 모든 폴리펩타이드와 공통 서열 모티프(예를 들어, 특징적 서열 요소)를 공유하고/하거나 이와 공통 활성(일부 실시형태에서 비슷한 수준에서 또는 표기된 범위 내에서)을 공유하는 유의미한 서열 상동성 또는 동일성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 구성원 폴리펩타이드는 기준 폴리펩타이드와의 서열 상동성 또는 동일성을 적어도 약 30 내지 40%인 전반적 정도로 나타내고, 종종 약 50% 초과, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상이고/이거나 매우 높은 서열 동일성, 종종 90% 초과 또는 심지어 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 나타내는 적어도 하나의 영역(예를 들어, 일부 실시형태에서 특징적 서열 요소이거나 이를 포함할 수 있는 보존된 영역)을 포함한다. 이러한 보존된 영역은 보통 적어도 3 내지 4개 및 종종 최대 20개 이상의 아미노산을 포괄하고; 일부 실시형태에서, 보존된 영역은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 이상의 인접한 아미노산의 적어도 하나의 신장부를 포괄한다. 일부 실시형태에서, 관련 폴리펩타이드는 모 폴리펩타이드의 단편을 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 유용한 폴리펩타이드는 복수의 단편을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있고, 관심의 폴리펩타이드가 이의 모 폴리펩타이드의 유도체가 되도록, 이들 각각은 관심의 폴리펩타이드에서 발견되는 것보다 서로에 대해 상이한 공간적 배열의 동일한 모 폴리펩타이드에서 발견된다(예를 들어, 모체에 직접 연결된 단편은 관심의 폴리펩타이드에서 공간적으로 분리될 수 있거나 그 반대일 수 있고/있거나 단편은 모체에서보다 관심의 폴리펩타이드에서 상이한 순서로 존재할 수 있다).

[0070] **예방하다 또는 예방:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 질환, 장애 및/또는 병태의 발생과 관련하여 사용될

때, 질환, 장애 및/또는 병태가 발생될 위험을 감소시키는 것 및/또는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 특징 또는 증상의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 예방은, 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생, 빈도 및/또는 강도의 통계적으로 유의미한 감소가 질환, 장애 또는 병태에 감수성 있는 집단에서 관찰된다면 제제가 특정 질환, 장애 또는 병태를 "예방하는 것으로" 간주되는 집단 기준으로 평가된다. 예방은, 질환, 장애 또는 병태의 발병이 사전에 정해진 일정 시간 동안 지연될 때 완전한 것으로 간주될 수 있다.

[0071] **예후 및 예측 정보:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "예후 정보" 및 "예측 정보"는 치료의 부재 또는 존재 하에 질환 또는 병태 과정의 임의의 양상을 나타내기 위해 사용될 수 있는 임의의 정보를 지칭하는 데 사용된다. 이러한 정보는 환자의 평균 기대 수명, 환자가 주어진 시간의 양(예를 들어, 6개월, 1년, 5년 등) 동안 생존할 가능성, 환자가 질환이 치유될 가능성, 환자의 질환이 특정 요법에 반응하는 가능성을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다(반응은 임의의 다양한 방법으로 정의될 수 있다). 예후 및 예측 정보는 광범위한 진단 정보의 범주 내에 포함된다.

[0072] **단백질:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "단백질"은 폴리펩타이드(즉, 서로 펩타이드 결합에 의해 연결된 적어도 2개의 아미노산의 가닥)를 지칭한다. 단백질은 아미노산 이외의 모이어티를 포함할 수 있고(예를 들어, 당단백질, 프로테오글리칸 등일 수 있음) 그리고/또는 달리 가공 또는 변형될 수 있다. 당업자는 "단백질"이 (신호 서열이 있는 또는 신호 서열이 없는) 세포에 의해 생성되는 바와 같은 완전한 폴리펩타이드일 수 있거나, 또는 이의 특징적 부분일 수 있다는 것을 인식할 것이다. 당업자는 단백질이, 예를 들어, 하나 이상의 이황화결합에 의해 연결되거나 다른 수단에 의해 연결된 하나 초과 폴리펩타이드 쇄를 포함할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 폴리펩타이드는 L-아미노산, D-아미노산 또는 둘 다를 포함할 수 있고, 당업계에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 포함할 수 있다. 유용한 변형은, 예를 들어, 말단의 아세틸화, 아마이드화, 메틸화 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 합성 아미노산 및 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 용어 "펩타이드"는 일반적으로 약 100개 미만의 아미노산, 약 50개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산 또는 10개 미만의 아미노산 길이를 갖는 폴리펩타이드를 지칭하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 단백질은 항체, 항체 단편, 이의 생물학적으로 활성인 부분 및/또는 특징적 부분이다.

[0073] **수용체 타이로신 키나제:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "수용체 타이로신 키나제"는 표피 성장인자 수용체(EGFR)(ErbB1/EGFR, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3 및 ErbB4/HER4를 포함), 섬유아세포 성장인자 수용체(FGFR)(FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF18 및 FGF21을 포함) 혈관내피 성장인자 수용체(VEGFR)(VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 및 PIGF를 포함), RET 수용체 및 Eph 수용체 패밀리를 포함(EphA1, EphA2, EphA3, EphA4, EphA5, EphA6, EphA7, EphA8, EphA9, EphA10, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4 및 EphB6을 포함)와 같은 서브패밀리를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는, 수용체 타이로신 키나제(RTK)의 단백질 패밀리의 임의의 구성원을 지칭한다.

[0074] **기준:** 본 명세서에 사용되는 바와 같이 비교를 수행한 표준 또는 대조군을 기재한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 관심의 제제, 동물, 개체, 집단, 샘플, 서열 또는 값은 기준 또는 대조군 제제, 동물, 개체, 집단, 샘플, 서열 또는 값과 비교된다. 일부 실시형태에서, 기준 또는 대조군은 관심의 시험 또는 결정과 실질적으로 동시에 시험되고/되거나 결정된다. 일부 실시형태에서, 기준 또는 대조군은 선택적으로 유형의 배지에 구현되는 역사적 기준 또는 대조군이다. 전형적으로, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 기준 또는 대조군은 평가 하에 있는 것에 대해 비슷한 조건 또는 상황 하에서 결정되거나 특성규명된다. 당업자는 특정 가능한 기준 또는 대조군에 대한 의존 및/또는 비교를 정당화하는 데 충분한 유사성이 존재하는 경우를 인식할 것이다.

[0075] **난치성:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "난치성"은 실행하는 의료인에 의해 정상적으로 관찰된 바와 같은 제공된 조성물의 투여 후 예상되는 임상 효능에 반응하지 않는 임의의 대상체 또는 병태를 지칭한다.

[0076] **반응:** 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 치료에 대한 반응은 치료 결과로서 발생되거나 치료 결과와 상관관계가 있는 대상체 병태의 임의의 유리한 변경을 지칭할 수 있다. 이러한 변경은 병태의 안정화(예를 들어, 치료의 부재 하에서 일어나는 악화의 예방), 병태 증상의 개선 및/또는 병태 치유에 대한 가능성의 개선 등을 포함할 수 있다. 이는 대상체의 반응 또는 종양의 반응을 지칭할 수 있다. 종양 또는 대상체 반응은 임상 기준 및 객관적 기준을 포함하는 매우 다양한 기준에 따라 측정될 수 있다. 반응을 평가하기 위한 기법은 임상 시험, 양전자 방출 단층촬영술, 흉부 X-선 CT 스캔, MRI, 초음파, 내시경, 복강경검사, 대상체로부터 얻은 샘플에서의 종양의 존재 또는 수준, 세포학 및/또는 조직학을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이들 기법 중 다수는 종양 크기를 결정하거나 다르게는 총 종양 부담을 결정하기 위한 시도이다. 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 방법 및

가이드라인은 문헌[Therasse et. al., "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors", European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92(3):205-216]에서 논의된다. 정확한 반응 기준은 임의의 적절한 방식으로 선택될 수 있으며, 단, 종양 및/또는 환자 그룹을 비교할 때, 비교되는 그룹은 반응 비율을 결정하기 위한 동일 또는 비슷한 기준에 기반하여 평가된다. 당업자는 적절한 기준을 선택할 수 있을 것이다.

[0077] **샘플:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "샘플"은 전형적으로는 본 명세서에 기재된 바와 같이 관심의 공급원으로부터 얻거나 이로부터 유래된 생물학적 샘플을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 관심의 공급원은 유기체, 예컨대, 동물 또는 인간을 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 생물학적 조직 또는 유체이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 골수; 혈액; 혈액 세포; 복수; 조직 또는 미세한 바늘 생검 샘플; 세포-함유 체액; 자유 유동 핵산; 가래; 타액; 소변; 뇌척수액, 복막액; 흉수; 배설물; 림프; 부인과적 체액; 피부 면봉; 질 면봉; 경구 면봉; 비강 면봉; 위성 또는 세척, 예컨대, 유관 세척 또는 기관지폐포 세척; 흡입; 스크레이핑; 골수 표본; 조직 생검 표본; 외과적 표본; 배설물, 기타 체액, 분비물 및/또는 배설물; 및/또는 이들로부터의 세포 등이거나, 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 개체로부터 얻은 세포이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 얻은 세포는 샘플을 얻은 개체로부터의 세포이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플은 임의의 적절한 수단에 의해 관심의 공급원으로부터 직접 얻은 "1차 샘플"이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 1차 생물학적 샘플은 생검(예를 들어, 미세한 바늘 흡입 또는 조직 생검), 수술, 체액의 수집물(예를 들어, 혈액, 림프, 배설물 등) 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 얻어진다. 일부 실시형태에서, 문맥으로부터 분명할 바와 같이, 용어 "샘플"은 1차 샘플을 가공함으로써(예를 들어, 1종 이상의 성분을 제거함으로써 그리고/또는 1종 이상의 제제를 첨가함으로써) 얻은 제제를 지칭한다. 예를 들어, 반투과막을 이용하여 여과시킨다. 이러한 "가공된 샘플"은, 예를 들어, 샘플로부터 추출되거나 1차 샘플에 mRNA의 증폭 또는 역전사, 특정 구성성분의 단리 및/또는 정제 등과 같은 기법을 실시함으로써 얻은 핵산 또는 단백질을 포함할 수 있다.

[0078] **고형 종양:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "고형 종양"은 보통 낭종 또는 액체 면적을 포함하지 않는 조직의 비정상적 덩어리를 지칭한다. 고형 종양은 양성 또는 악성일 수 있다. 상이한 유형의 고형 종양은 이들을 형성하는 세포 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종, 림프종, 증피종, 신경아세포종, 망막아세포종 등이다.

[0079] **특이적:** 용어 "특이적"은 활성을 갖는 제제에 대해 본 명세서에서 사용될 때, 당업자는 제제가 잠재적 표적 독립체 또는 상태 간을 구별한다는 것을 이해한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제제는 하나 이상의 경쟁하는 대안의 표적의 존재 하에서 해당 표적과 우선적으로 결합한다면 이의 표적에 "특이적으로" 결합하는 것으로 언급된다. 다수의 실시형태에서, 특이적 상호작용은 표적 독립체의 특정 구조적 특성(예를 들어, 에피토프, 틸, 결합 부위)의 존재에 따른다. 특이성이 절대적임을 필요로 하지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 일부 실시형태에서, 특이성은 하나 이상의 다른 잠재적 표적 독립체(예를 들어, 경쟁자)에 대한 결합체의 특이성에 대해 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 특이성은 기준 특이적 결합체에 대해 평가된다. 일부 실시형태에서, 특이성은 기준 비특이적 결합체에 대해 평가된다. 일부 실시형태에서, 제제 또는 독립체는 표적 독립체에 결합하는 조건 하에서 경쟁하는 대안의 표적에 결합 가능하게 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 결합체는 경쟁하는 대안의 표적(들)과 비교할 때 표적 독립체에 대해 더 높은 온 속도(on-rate), 더 낮은 오프 속도(off-rate), 증가된 친화도, 감소된 해리 및/또는 증가된 안정성으로 결합한다.

[0080] **암 병기:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "암 병기"는 암 진행 수준의 정성적 또는 정량적 평가를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 암 병기를 결정하기 위해 사용되는 기준은 암이 신체 내의 어디에 위치되는지, 종양 크기, 암이 림프절로 확산되는지의 여부, 암이 신체의 하나 이상의 부분으로 확산되는지의 여부 등 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 암은 소위 TNM 시스템을 이용하여 병기화될 수 있으며, 이에 따르면, T는 보통 원발성 종양으로 불리는 주요 종양의 크기 및 정도를 지칭하고; N은 암을 갖는 근처 림프절의 수를 지칭하며; M은 암이 전이되는지의 여부를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 암은 0기(비정상 세포는 조직에 존재하지만 근처 조직으로 확산되지 않고, 상피내암 또는 CIS로도 불리며; CIS는 암이 아니지만, 암이 될 수 있음), I 내지 III기(암이 존재하고; 숫자가 높을수록, 종양은 더 크고 많으며, 이는 근처의 조직으로 확산됨) 또는 IV기(암은 신체의 먼 부분으로 확산됨)로 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 인시추(비정상 세포가 존재하지만 근처의 조직으로 확산되지 않음); 국소화(암은 이것이 시작된 자리로 제한되며, 이것이 확산된 징후는 없음); 지역적(암은 근처의 림프절, 조직 또는 기관으로 확산됨); 원거리(암은 신체의 먼

부분으로 확산됨); 및 알려지지 않음(병기를 이해하기 위한 충분한 정보 없음)으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태가 부여될 수 있다.

[0081] **대상체:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "대상체" 또는 "시험 대상체"는 제공된 화합물 또는 조성물이, 예를 들어, 실험, 진단, 예후 및/또는 치료적 목적을 위해 본 개시내용에 따라 투여되는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체는 동물(예를 들어, 포유류, 예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류 및 인간; 곤충; 벌레 등) 및 식물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있고/있거나 감수성이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 "**개체**" 또는 "**환자**"가 사용되며, "대상체"와 상호 호환 가능한 것으로 의도된다.

[0082] **~를 앓고 있는:** 질환, 장애 및/또는 병태"를 앓고 있는" 개체는 질환, 장애 및/또는 병태 중 하나 이상의 증상을 나타내고/내거나 질환, 장애 또는 병태로 진단되었다.

[0083] **실질적으로:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로"는 관심의 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 정도를 나타내는 정성적 조건을 지칭한다. 생물 기술의 당업자는 생물학 및 화학적 표현이, 설령 있다고 해도, 완료되고/되거나 완전하게 진행되거나 절대 결과를 달성하거나 피하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 따라서 용어 "실질적으로"는 다수의 생물학적 및 화학적 표현에서 고유한 완전성의 잠재적 결여를 포착하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0084] **대용 마커:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "대용 마커"는 존재, 수준 또는 형태가 관심의 다른 독립체(예를 들어, 바이오마커)의 존재, 수준 또는 형태에 대한 대용물로서 작용할 수 있는 독립체를 지칭한다. 전형적으로, 대용 마커는 관심의 독립체보다 검출 또는 분석(예를 들어, 정량화)이 더 용이할 수 있다. 한 가지 예를 들면, 일부 실시형태에서, 관심의 독립체가 단백질인 경우, 단백질을 암호화하는 발현된 핵산(예를 들어, mRNA)은 때때로 단백질에 대한 대용 마커(또는 이의 수준)로서 이용될 수 있다. 다른 예를 들면, 일부 실시형태에서, 관심의 독립체가 효소인 경우, 효소 활성의 생성물은 때때로 효소(또는 이의 활성 수준)에 대한 대용 마커로서 이용될 수 있다. 한 가지 더 예를 들면, 일부 실시형태에서, 관심의 독립체가 소분자인 경우, 소분자의 대사물질은 때때로 소분자에 대한 대용 마커로서 사용될 수 있다.

[0085] **~에 감수성이 있는:** 질환, 장애 또는 병태에 "감수성이 있는" 대상체는 질환, 장애 또는 병태가 발생할 위험에 있다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태에 감수성 있는 개체는 질환, 장애 또는 병태의 임의의 증상을 나타내지 않는다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태에 감수성 있는 개체는 질환, 장애 및/또는 병태로 진단된 적이 없다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태에 감수성 있는 개체는 질환, 장애 또는 병태의 발생과 연관된 병태에 노출된 적이 있는 개체이다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 및/또는 병태가 발생할 위험은 집단-기반 위험(예를 들어, 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 개체의 패밀리 구성원)이다.

[0086] **증상이 감소된다:** 본 발명에 따르면, 특정 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상이 규모(예를 들어, 강도, 중증도 등) 및/또는 빈도가 감소될 때 "증상이 감소된다". 명확함의 목적을 위해, 특정 증상의 발병 지연은 해당 증상 빈도를 감소시키는 한 가지 형태로 간주된다.

[0087] **전신:** 본 명세서에서 사용되는 어구 "전신 투여", "전신으로 투여된다", "말초 투여" 및 "말초로 투여되는"은 수용자 시스템에 유입되는 화합물 또는 조성물의 투여에 관한 이들의 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다.

[0088] **치료제:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "치료제"는 일반적으로 유기체에게 투여될 때 목적하는 약리학적 효과를 유발하는 임의의 제제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 제제는 적절한 집단에 걸쳐 통계적으로 유의미한 효과를 입증한다면 치료제인 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 적절한 집단은 모델 유기체의 집단일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적절한 집단은 다양한 기준, 예컨대, 특정 연령 그룹, 성별, 유전적 배경, 이미 존재하는 임상 병태 등에 의해 정의될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료제는 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특성의 발병을 완화, 개선, 경감, 저해, 예방, 지연시키고/시키거나 중증도를 감소시키고/시키거나 발생률을 감소시키기 위해 사용될 수 있는 물질이다. 일부 실시형태에서, "치료제"는 인간 투여용으로 시판될 수 있기 전에 정부 규제에 의해 승인되었거나 승인될 필요가 있는 제제이다. 일부 실시형태에서, "치료제"는 인간 투여를 위해 의학적 처방이 필요한 제제이다.

[0089] **치료제:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "치료제"는 일반적으로 유기체에게 투여될 때 목적하는 약리학적 효과를 유발하는 임의의 제제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 제제는 적절한 집단에 걸쳐 통계적으로 유의미한 효과를 입증한다면 치료제인 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 적절한 집단은 모델 유기체의 집단일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적절한 집단은 다양한 기준, 예컨대, 특정 연령 그룹, 성별, 유전적 배경, 이미 존재하

는 임상 병태 등에 의해 정의될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료제는 하나 이상의 증상의 발생률 또는 질환, 장애 및/또는 병태의 특징의 발병을 완화, 개선, 경감, 저해, 예방, 지연시키고/시킴거나 이의 중증도를 감소시키고/시킴거나 발생률을 감소시키기 위해 사용될 수 있는 물질이다. 일부 실시형태에서, "치료제"는 인간 투여용으로 시판될 수 있기 전에 정부 규제에 의해 승인되었거나 승인될 필요가 있는 제제이다. 일부 실시형태에서, "치료제"는 인간 투여를 위해 의학적 처방이 필요한 제제이다.

[0090] **치료 요법:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료 요법"은 관련 집단에 걸친 투여가 목적하는 또는 유리한 치료적 결과와 상관관계가 있는 투약 요법을 지칭한다.

[0091] **치료적 유효량:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "치료적 유효량"은 치료적 투약 요법에 따라 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있거나 이에 감수성 있는 집단에게 투여될 때, 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 질환, 장애 및/또는 병태 중 하나 이상의 특징의 발생률 및/또는 중증도를 안정화시키고, 하나 이상의 특징을 안정화시키고/시킴거나 발병을 지연시키는 것이다. 당업자는 용어 "치료적 유효량"은 성공적인 치료가 특정 개체에서 달성되는 것을 필요로 하지 않는다는 것을 인식할 것이다. 오히려, 치료적 유효량은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 때 유의미한 수의 대상체에서 특정 목적하는 약리학적 반응을 제공하는 양일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 용어 "치료적 유효량"은, 본 발명의 요법과 관련하여 이를 필요로 하는 개체에게 투여될 때, 상기 개체에서 발생하는 암-지지(cancer-supportive) 과정을 차단하거나, 안정화하거나, 약화시키거나 반전시키거나, 상기 개체에서의 암-억제 과정을 강화시키거나 증가시키는 양을 지칭한다. 암 치료와 관련하여, "치료적 유효량"은, 암으로 진단된 개체에게 투여될 때, 개체에서 암의 추가적인 발생을 예방하거나, 안정화시키거나, 저해하거나 감소시킬 양이다. 본 명세서에 기재된 조성물의 특히 바람직한 "치료적 유효량"은 (치료적 치료에서) 악성종양, 예컨대, 췌장 암종의 발생을 반전시키거나 또는 악성종양의 관해를 달성 또는 연장시킨다. 해당 개체에서 암을 치료하기 위해 개체에게 투여되는 치료적 유효량은 관해를 촉진시키거나 전이를 저해하기 위해 투여되는 치료적 유효량과 동일 또는 상이할 수 있다. 대부분의 암 요법에 의해, 본 명세서에 기재된 치료 방법은 암으로 제한되거나 달리 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며; 오히려, 치료 방법은 암을 "치료하기" 위한, 즉, 암을 갖는 개체의 건강에 바람직한 또는 유리한 변화를 달성하기 위한 기재된 조성물의 용도에 관한 것이다. 이러한 이점은 종양학 분야에서 숙련된 건강관리 제공자에 의해 인식되고, 환자 병태의 안정화, 종양 크기의 감소(종양 퇴행), 활력 기능의 개선 (예를 들어, 암성 조직 또는 기관의 개선된 기능), 추가 전이의 감소 또는 저해, 기회 감염의 감소, 증가된 생존성, 통증의 감소, 개선된 운동 기능, 개선된 인지 기능, 기운이 개선된 느낌(활력, 감소된 권태), 개선된 웰빙의 느낌, 정상 식욕의 회복, 건강한 체중증가의 회복 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 또한, (예를 들어, 본 명세서에 기재된 치료 결과로서) 개체에서 특정 종양의 퇴행은 또한 (예를 들어, 치료 과정에 걸쳐) 췌장 선암종과 같은 종양 부위로부터 암 세포의 샘플을 취하고 덜 악성인 표현형으로 암 세포의 퇴행을 분자 수준에서 입증하기 위해 암 세포 상태를 모니터링하기 위한 대사 및 신호전달 마커 수준에 대해 암 세포를 시험함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법을 사용함으로써 유도된 종양 퇴행은 상기 논의한 임의의 혈관형성전(pro-angiogenic) 마커의 감소, 본 명세서에 기재된 항혈관신생 마커의 증가, 대사 경로의 정상화(즉, 암을 앓고 있지 않은 정상 개체에서 발견되는 상태에 대한 변경), 암으로 진단되는 개체에서 비정상 활성을 나타내는 세포내 신호전달 경로 또는 세포내 신호전달 경로를 발견함으로써 나타난다. 당업자는, 일부 실시형태에서, 치료적 유효량이 단일 용량으로 제형화 및/또는 투여될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 복수의 용량으로, 예를 들어, 투약 요법의 부분으로서 제형화 및/또는 투여될 수 있다.

[0092] **치료:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "치료"(또한 "치료하다" 또는 "치료하는")는 특정 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 발병을 부분적으로 또는 완전히 완화, 개선, 경감, 저해하고/하거나 이들의 중증도를 감소시키고/시킴거나 이들의 증상, 특성 및/또는 원인의 발생률을 감소시키는 요법의 투여를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체의 치료 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있는 것으로 진단된 대상체의 치료일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태 발생의 증가된 위험과 통계학적으로 상관관계가 있는 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 알려진 대상체의 치료일 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 치료는 예방적일 수 있고; 일부 실시형태에서, 치료는 치료적일 수 있다.

[0093] **종양:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "종양"은 세포 또는 조직의 비정상적 성장을 지칭한다. 일부 실시

형태에서, 종양은 전암성(예를 들어, 양성), 악성, 전전이성, 전이성 및/또는 비전이성인 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양은 암과 연관되거나, 암의 징후이다. 일부 실시형태에서, 종양은 흩어진 종양 또는 액체 종양일 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양은 고형 종양일 수 있다.

[0094] **대상체:** "대상체"는 포유류(예를 들어, 일부 실시형태에서 출생전 인간 형태를 포함하는, 인간)를 의미한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 관련 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 감수성이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 임의의 증상 또는 특징을 나타내지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 대해 감수성의 특징인 하나 이상의 특성 또는 이들의 위험을 갖는 누군가이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 진단 및/또는 요법이 투여되고/되거나 투여된 적이 있는 개체이다.

[0095] **치료:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "치료"(또한 "치료하다" 또는 "치료하는")는 특정 질환, 장애 및/또는 병태(예를 들어, 암)의 하나 이상의 증상, 특성 및/또는 원인의 발병을 부분적으로 또는 완전히 완화, 개선, 경감, 저해하고/하거나 이들의 중증도를 감소시키고/시키거나 이들의 증상, 특성 및/또는 원인의 발생률을 감소시키는 물질(예를 들어, 항-수용체 타이로신 키나제 항체 또는 수용체 타이로신 키나제 길항제)의 임의의 투여를 지칭한다. 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체의 치료 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있는 것으로 진단된 대상체의 치료일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태 발생의 증가된 위험과 통계학적으로 상관관계가 있는 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 알려진 대상체의 치료일 수 있다.

[0096] **변이체:** 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "변이체"는 기준 독립체와 유의미한 구조적 동일성을 나타내지만 기준 독립체와 비교할 때 하나 이상의 화학적 모이어티의 존재 또는 수준이 기준 독립체와 구조적으로 상이한 독립체를 지칭한다. 다수의 실시형태에서, 변이체는 또한 이의 기준 독립체와 기능이 상이하다. 일반적으로, 특정 독립체가 기준 독립체의 "변이체"가 되는 것으로 적절하게 간주되는지의 여부는 기준 독립체와의 구조적 동일성 정도에 기반한다. 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 임의의 생물학적 또는 화학적 기준 독립체는 특정 특징의 구조적 요소를 갖는다. 정의에 의한 변이체는 하나 이상의 이러한 특징의 구조적 요소를 공유하는 별도의 화학적 독립체이다. 몇 가지 예를 들면, 소분자는 특징적 코어 구조 요소(예를 들어, 거대고리 코어) 및/또는 하나 이상의 특징적 현수 모이어티를 가질 수 있고, 따라서 소분자의 변이체는 코어 구조 요소 및 특징적 현수 모이어티를 공유하지만, 다른 현수 모이어티 및/또는 코어 내에 존재하는 결합 유형(단일 대 이중, E 대 Z 등)이 상이한 것이고, 폴리펩타이드는 선형 또는 3차원 공간에서 서로에 대해 지정된 위치를 갖고/갖거나 특정 생물학적 기능에 기여하는 복수의 아미노산으로 이루어진 특징적 서열 요소를 가질 수 있고, 핵산은 선형 또는 3차원 공간에서 서로에 대해 지정된 위치를 갖는 복수의 뉴클레오타이드 잔기로 이루어진 특징적 서열 요소를 가질 수 있다. 예를 들어, 변이체 폴리펩타이드는 아미노산 서열의 하나 이상의 차이 및/또는 폴리펩타이드 골격에 공유 부착된 화학적 모이어티(예를 들어, 탄수화물, 지질 등)의 하나 이상의 차이의 결과로서 기준 폴리펩타이드와 상이할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변이체 폴리펩타이드는 기준 폴리펩타이드와 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 또는 99%인 전반적 서열 동일성을 나타낸다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 변이체 폴리펩타이드는 기준 폴리펩타이드와 적어도 하나의 특징적 서열 요소를 공유하지 않는다. 일부 실시형태에서, 기준 폴리펩타이드는 하나 이상의 생물학적 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 폴리펩타이드는 기준 폴리펩타이드의 생물학적 활성 중 하나 이상을 공유한다. 일부 실시형태에서, 변이체 폴리펩타이드는 기준 폴리펩타이드의 생물학적 활성 중 하나 이상을 결여한다. 일부 실시형태에서, 변이체 폴리펩타이드는 기준 폴리펩타이드와 비교할 때 하나 이상의 생물학적 활성의 감소된 수준을 나타낸다. 다수의 실시형태에서, 관심의 폴리펩타이드가 특정 위치에서의 약간의 서열 변형을 제외하고는 모체와 동일한 아미노산 서열을 갖는다면, 관심의 폴리펩타이드는 모체 또는 기준 폴리펩타이드의 "변이체"인 것으로 간주된다. 전형적으로, 변이체에서 잔기의 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 이하는 모체에 비해 치환된다. 일부 실시형태에서, 변이체는 모체와 비교할 때 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 치환된 잔기를 갖는다. 종종, 변이체는 매우 소수의(예를 들어, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의) 치환된 기능성 잔기(즉, 특정 생물학적 활성에 참여하는 잔기)를 갖는다. 더 나아가, 변이체는 전형적으로 5, 4, 3, 2 또는 1 이하의 첨가 또는 결실을 갖고, 모체와 비교할 때, 첨가 또는 결실을 갖지 않는다. 또한, 임의의 첨가 또는 결실은 전형적으로는 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6개 이하이고, 통상적으로는 약 5, 약 4, 약 3, 또는 약 2개 이하의 잔기이다. 일부 실시형태에서, 모체 또는 기준

폴리펩타이드는 천연에서 발견되는 것이다. 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 특히 관심의 폴리펩타이드가 감염제 폴리펩타이드일 때 관심의 특정 폴리펩타이드의 복수의 변이체는 천연에서 통상적으로 발견될 수 있다.

[0097] **특정 실시형태의 상세한 설명**

[0098] **암 서브타입 분류**

[0099] 암 서브타입의 분자 분류는 종양 발생과 진행을 이해하고, 특정 종양 및/또는 종양 서브타입에 대한 치료 설계를 설계하기 위한 점점 더 중요한 도구가 되고 있다. 또한, 잠재적인 새로운 요법은 이제 관련 요법에 대한 반응성과 상관관계가 있는 것으로 확립된 특정 분자 서명의 존재(및/또는 이러한 반응성과 음의 상관관계가 있는 것으로 확립된 분자 서명의 존재)에 기반하여, 예를 들어 바구니형 시험(basket trial)을 통해 평가될 수 있는 바와 같은, 그리고/또는, 예를 들어, 우산형 시험(umbrella trial)을 통해 평가될 수 있는 바와 같은 관련 질환, 장애 또는 병태의 분자 서브타입에 기반하여 통상적으로 평가 및/또는 승인된다. 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용되는 문헌[Park *et al.* "An Overview of Precision Oncology Basket and Umbrella Trials for Clinicians" *CA Cancer J Clin* 70:125, March/April 2020]을 참조한다.

[0100] Lehmann 등에 의한 작업(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Lehman *et al.* "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies" *J Clin Invest*, 121(7), 2011] 참조)은 삼중 음성 유방암(TNBC) 종양이 유전자 발현 서명의 분석을 통해 서브타입으로 분류될 수 있다는 것을 입증하였다. Lehmann 등은 공공연하게 이용 가능한 TNBC 샘플 내에서 주석 유전자에 대한 유전자 발현 프로파일을 결정하였고, 샘플의 적어도 50%(총 2188개의 유전자)에서 가장 높은 발현 수준 및 가장 낮은 발현 수준을 갖는 유전자의 20%에 기반하여 중심점-기반 클러스터 분석을 수행하였다. 클러스터는 차별적으로 발현되는 유전자의 특성에 기반하여 범주화되어, 6가지의 상이한 서브타입, 구체적으로는, 기저세포-유사 1(basal-like 1: BL1), 기저세포-유사 2(BL2), 면역조절(IM), 중간엽(M), 중간엽 줄기-유사 MSL) 및 루미날 안드로겐 수용체(LAR)의 식별을 야기하였다. TNBC 종양 내에 유의미한 이질성(heterogeneity)이 있다는 것이 발견되었다. 더 나아가, Lehmann 등은 상이한 서브타입을 나타내는 특정 세포주가 특정 요법에 대해 상이한 반응을 나타냈다는 것을 보고하였다. 아래의 표 1은 Lehmann 등에서 보고된 구체적인 발견을 요약한다:

표 1

Lehman 등으로부터의 종양 서브타입

종양 서브타입	고도로 발현된 유전자	대표적인 세포주가 반응하는 치료
BL1 및 BL2	세포주기 유전자 DNA 수선 유전자	시스플라틴
IM	면역 세포 과정에 관련된 유전자	NA
M 및 MSL	상피-중간엽 전이에 관련된 유전자 성장 인자 경로 유전자	NVP-BEX235 (PI3K/mTOR 저해제) 다산티닙 (abl/src 저해제)
LAR	안드로겐 수용체 신호전달 유전자	비칼루티마이드 (AR 길항제)

[0101]

[0102] Lehmann 등은 유전자 발현 분석이 TNBC의 별도의 서브타입을 정하는 데 유용할 수 있다는 결론을 내렸고, 추가로 이러한 분석이 "TNBC에 대한 임상시험 설계에서 그리고/또는 치료에 대한 반응에 대한 잠재적 마커로서 환자 선택을 위해 사용될 수 있는 바이오마커를 제공할 수 있다"는 것을 제안하였고; Lehmann 등은 또한 추가로 TNBC"에 대한 장래의 약물 발견 노력에서 표적화될 수 있는 이들 서브타입 각각에서 "구동자" 신호전달 경로의 새로운 구성성분을 "확인하기" 위해 RNAi 기능 상실 선별과 함께 이러한 분석이 수행된다는 것을 권장하였다. Lehman 등의 문헌["Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies" *J Clin Invest*, 121(7), 2011]의 "결론" 부분의 마지막 단락을

참조한다.

- [0103] Ring 등(본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 문헌[Ring *et al.* "Generation of an algorithm based on minimal gene sets to clinically subtype triple negative breast cancer patients" *BMC Cancer*, 16, February 2016] 참조)은 상이한 TNBC 서브타입에서 풍부한 유전자를 식별하기 위해 Lehman 등에 의해 이용되는 동일한 유전자 발현 데이터셋을 독립적으로 분석하였고, 이어서, TNBC 샘플을 정해진 서브타입으로 분류하기 위해 발현이 분석될 수 있는 유전자 세트를 정하기 위해 슈링크 중심점 분석(shrunk centroid analysis) 및 엘라스틱넷 정규화 선형 모델링(elastic-net regularized linear modeling)을 추가로 수행하였다. 구체적으로는, Ring 등은 하위부류 모델을 생성하기 위해 선형 퇴행, 표적화된 최대 가능성 추정, 랜덤 포레스트 및 엘라스틱넷 정규화 선형 모델링을 사용하였고, 각각의 하위부류(서브타입)는 개개 모델에 의해 규정된다(문헌 [Subramanian *et al.*, "Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles", *PNAS*, 102, 2015] 참조하고; 또한 문헌[Friedman *et al.*, "Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent", *J Stat Softw*, 33, 2010]을 참조하고; 또한 문헌[Hajian-Tilaki *et al.*, "Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation", 4, 2013]을 참조하며, 이들 각각은 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다). TNBC 서브타입 분류에 대한 101-유전자 중심점 모델을 생성하기 위해 개개 서브타입 모델에 기여하는 것으로 발견된 유전자가 조합되었다. 이런 Ring 등의 모델은 2188개의 유전자에 대한 발현 정보에 따르는 Lehmann 등의 모델에 비해 유의미한 단순함을 나타냈다.
- [0104] 더 나아가, Ring 등은 해당 유전자 발현을 관찰하였고, Lehmann 등은 IM 종양 서브타입이 사실 종양-세포 발현을 전혀 반영하지 않지만 관련 종양 샘플에서 종양 침윤성 림프구(TIL)의 존재를 반영할 가능성이 있다는 것과 연관되었다. IM 유전자 서명의 제외가 샘플에 대한 정보의 상실을 야기하였고, 따라서, IM 서브타입이 제거되고, 이 분류를 처음에 부여한 경우는 별도로 분석하였다. 그 결과, Ring 등은 TNBC 분류를 5가지 서브타입(BL1, BL2, LAR, M 및 MSL)으로 감소시켰고; 이들 각각은 감소된 101-유전자 패널의 사용을 통해 신뢰 가능하게 식별될 수 있었다.
- [0105] Ring 등은 또한 101 유전자 모델을 이용하는 서브타입 분류가 특정 요법에 대한 환자 결과를 예측하는 데 유용할 수 있었다는 예비 증거를 보고하였다. 예를 들어, Ring 등은 101 유전자 모델을 이용하여 규정된 바와 같은 BL1 및 BL2 TNBC 서브타입이 유사분열 저해제에 대한 이들의 병리학적 반응이 상이하며; BL1 서브타입 종양이 더 양호한 반응물을 갖는 경향이 있다는 것을 보고하였다. 다른 분류 접근(Lehmann 등의 2188-유전자 모델과 전통적인 병리 평가를 둘 다 포함함)은 유사하게 BL2 서브타입에 비해 BL1 서브타입 종양에 의한 화학요법에 대해 더 양호한 예후를 주목하였고, 이 발견은 Ring 등의 101 유전자 모델이 예측 평가 모델의 개발에 대한 중요한 진전을 나타냈다는 초기의 확인을 제공하는 것으로 간주되었고; Ring 등은 그 자신이 예측 성공의 추가적인 임상 입증에 의학적 도구로 확립하는 데 필요하고, 더 나아가, "각각의 서브타입을 개개로 분류"할 수 있는 감소된 유전자 세트가 여전히 개발될 필요가 있다는 것을 입증한다.
- [0106] 후속 작업에서, Lehmann 등은 1차 M 분류에 대한 2188 유전자 모델에 의해 부여되는 종양이 해당 모델에 의해 또한 정의되는 IM 서브타입과 이차적인 상관관계를 갖지 않는다는 것을 관찰하였다는 것을 주목할 가치가 있다. Lehmann 등은 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌["Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection", 11, June 2016]을 참조한다. 사실, M 서브타입 종양은 IM 서브타입의 유전자 발현 특성과 강한 음의 상관관계를 입증하였다. 상기 언급한 바와 같이, Ring 등은 후속적으로 Lehmann 등에 의해 관찰된 IM 서명이 사실 종양 서브타입이 아니었지만, 오히려 샘플에서 TIL의 존재를 나타냈다는 것을 확립하였다. 이 관찰은 TIL에 의해 유전자 발현을 나타낸 IM 서명이 Grigoriadis에 의해 확인되었고, 이는 더 나아가 5가지의 실제 종양 서브타입 각각이 양성 또는 음성 IM 유전자 서명 중 하나에 의해 추가로 분류될 수 있다는 것을 주목하였다. Grigoriadis 등의 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 문헌["Mesenchymal subtype negatively associates with the presence of immune infiltrates within a triple negative breast cancer classifier", 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 2016]을 참조한다.
- [0107] 본 개시내용은 개선된 암 서브타입 분류에 대한 기술을 제공하고, 또한 특정 면역요법에 대한(예를 들어, 면역관문 저해제 요법에 대한) 종양 반응성을 예측하기 위한 기술을 제공한다.
- [0108] 특히, 본 개시내용은 (1) 발현이 정확하게 서브타입 종양 샘플을 패턴화하는 작은 유전자 세트(즉, 약 10 내지 약 50, 또는 바람직하게는 약 10 내지 약 30개의 유전자를 수반함)를 확립하기 위한 기술을 제공하고; (2) 중간

엽(M) 서브타입 서명 및 또한 면역조절(IM) 상태를 포함하고, 특정 실시형태에서 (a) M 서브타입, (b) 중간엽-줄기-유사(MSL) 서브타입, 및 또한 (c) IM 상태 각각을 포함하는 고려사항이 면역관문 저해제 요법과 같은 면역 요법에 대한 반응성 가능성의 효과적인 평가를 허용한다는 통찰을 제공하며; 그리고 (3) 제공된 작은 유전자 세트를 이용하는 (반응성의 양성 예측자로서)IM 상태 대 M 및/또는 (반응성의 음성 예측자로서)MSL 상태의 평가가 면역관문 저해제 요법에 대한 종양 반응성의 가능성을 효과적으로 결정한다는 것을 제공한다.

[0109] 본 개시내용은 삼중 음성 유방암과 비소세포 폐암 둘 다와 관련하여 제공된 기술을 예시하고, 암에 대한(예를 들어, 고형 종양에 대한) 이의 적용 가능성을 고시한다.

[0110] 특히, 본 개시내용은 이러한 반응성을 서브타입 및/또는 예측하는 종양과 연관된 특정 문제를 해결한다. 예를 들어, 폐암에서 종양 염증 및 상피-대-중간엽 이행과 연관된 유전자 서명의 연구에서, Thompson 등은 문헌 ["Disagreement [that] exists in the literature about the relationship of inflammatory genes to the mesenchymal phenotype"]을 기재하였다. 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Thompson *et al.*, "Gene signatures of tumor inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) predict responses to immune checkpoint blockade in lung cancer with high accuracy", *Lung Cancer*, 139, 2020]을 참조한다. 구체적으로는, Thompson 등은 다른 연구자(Chae *et al.*, "Epithelial mesenchymal transition (EMT) signature is inversely associated with T-cell infiltration in non-small cell lung cancer (NSCLC)", *Sci. Rep.*, 8, 2018)가 "더 중간엽 서명이 NSCLC에서 더 낮은 T 세포 유전자 발현과 연관되었다는 것을 발견하였다"는 것을 주목하였고, 이는 이들 자신의 데이터와 대조적이었고, 이들은 "더 높은 염증 점수를 갖는 종양이 더 높은(더 많은 중간엽) EMT 점수를 가졌다는 것을 나타내는 것"으로 기재되며, 이들은 또 다른 것들로부터의 보고(각각 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Lou *et al.*, "Epithelial-mesenchymal transition is associated with a distinct tumor microenvironment including elevation of inflammatory signals and multiple immune checkpoints in lung adenocarcinoma", *Clin. Cancer Res.*, 22, 2016, 및 Chen *et al.*, "Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression", *Nat. Commun.*, 5, 2014])과 "유사한" 것으로 관찰되었다.

[0111] 본 개시내용은 종양 서브타입 분류에 효과적이고, 더 나아가 "M" 및/또는 "MSL" 대 "IM" 상태의 비교를 위해 효과적인 작은 유전자 세트를 정의하는 기술을 제공하는 한편, IM(양성)과 M 및/또는 MSL(음성) 특성을 둘 다 고려하여, 면역관문 저해제 요법과 같은 면역조절요법에 대한 종양 반응성을 결정하기 위한 조합된 "양성"/"음성" 평가 접근법의 이점을 확립하였다.

[0112] 특히, 본 개시내용은 유전자의 작은 세트(예를 들어, 약 10 내지 약 50, 또는 바람직하게는 약 10 내지 약 30)의 유전자 발현 분석을 통해 M 서브타입의 음성 예측 특성과 IM 상태의 양성 예측 특성을 둘 다 평가함으로써 종양 샘플에 면역-종양학(IO) 점수를 부여하기 위한 기술을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 유전자의 작은 세트(예를 들어, 약 10 내지 약 50, 또는 바람직하게는 약 10 내지 약 30)의 유전자 발현 분석을 통해 MSL 서브타입의 음성 예측 특성과 IM 상태의 양성 예측 특성을 둘 다 평가함으로써 종양 샘플에 IO 점수를 부여하기 위한 기술을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 유전자의 작은 세트(예를 들어, 약 10 내지 약 50, 또는 바람직하게는 약 10 내지 약 30)의 유전자 발현 분석을 통해 M 및 MSL 서브타입의 음성 예측 특성과 IM 상태의 양성 예측 특성을 둘 다 평가함으로써 종양 샘플에 IO 점수를 부여하기 위한 기술을 제공한다. 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 가능한 반응성(또는 저항성)의 종양 서브타입 분류 및 특성규명에 효과적인 것으로 확립된 27-유전자 패널의 개발에 의하는 것을 포함하는, 제공된 전략의 유효성의 예시한다.

[0113] 중요하게는, 본 개시내용은 이전의 암 서브타입 및 점수화 방법과 달리, 제공된 기술이 종양 서브타입을 분류하고 더 나아가 상이한 암에 대한 종양 반응성을 예측하는 데 효과적인 작은 유전자 세트(예를 들어, 약 10 내지 약 50개, 또는 심지어 약 10 내지 약 30개의 유전자를 포함)를 개발할 수 있다는 것을 입증한다. 또한, 문헌 보고는 광범위한 바이오마커를 이용하는 일 없이 광범위한 임상적 이점을 예측하는 것이 불가능하다"는 것을 주장하였다. 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Fares *et al.*, "Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade", *ACSO Educational Book*, 39, 2019]을 참조한다. 본 개시내용은 인정된 문제의 이런 영역에서 놀라운 성공을 입증한다.

[0114] 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 개시내용은 종양 미세환경 조건의 고려사항이 명세서에 기재된 바와 같은 예측 모델의 성공적인 개발에 기여할 수 있다는 통찰을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 종양 서브타입의 평가 및/또는 면역조절요법(예를 들어, 면역관문 저해제 요법)에 대한 반응성의 평가를 위해 이용되는 유전자 세트로부터 다세포 기능에 광범위하게 참여하는 단백

질의 TGF- β 패밀리(예를 들어, TGF β 1)를 암호화하는 것과 같은 유전자를 잠재적으로 제외하는 것을 교시한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보다 하류의 유전자 및/또는 종양 미세환경의 특성에 관련된 유전자에 중점을 두고 교시한다.

[0115] 특히, 따라서 본 개시내용은 종양 샘플을 분류하고/하거나, 특정 치료 양상 및/또는 치료 양상에 대한, 구체적으로는 적절한 경우 면역조절요법 치료, 예컨대, 면역관문 저해제 요법에 대한 또는 적절한 경우 면역관문 저해제 요법과 같은 면역조절요법 치료에 대해 면역원성을 향상시키고 반응성을 개선시키기 위해 종양 미세환경에 작용하는 요법에 대한 종양(들)의 가능한 예후를 예측하고/하거나 반응성일 가능성을 예측하기 위한 의학적으로 유용한 도구를 제공한다.

[0116] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 종양 샘플에서 또는 종양 샘플로부터 유전자 발현 서명의 발현을 검출하기 위한 키트뿐만 아니라 투여되는 요법을 선택, 모니터링 및/또는 조절하기 위한 기술을 제공한다.

[0117] 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 작은 유전자 세트(예를 들어, 약 10 내지 약 50, 또는 심지어 약 10 내지 약 30개의 유전자를 포함)를 개발하기 위한 그리고/또는 종양 샘플을 분류함에 있어서 그리고/또는 특정 치료 양상 및/또는 치료 요법에 대한, 구체적으로는 면역관문 저해제 요법과 같은 면역조절요법에 대한 가능한 예후 및/또는 반응성을 예측함에 있어서 이들의 유효성을 확립하기 위한 기술을 제공한다.

[0118] 면역조절요법

[0119] 본 명세서에 언급된 바와 같이, 본 개시내용은 특정 요법에 대한, 구체적으로는 면역조절요법에 대한 특정 종양(즉, 환자)의 반응성에 관해 통찰을 제공한다. 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 개시내용은 특정 마커의 고려사항(예를 들어, 중간엽 및/또는 중간엽-유사 상태를 반영하는 것 및/또는 종양 미세환경 내에서 면역 활성을 반영하는 것)이 함께 (a) 면역학적으로 "차가운" 상태이고 면역조절요법에 반응할 가능성이 없으며; (b) 면역학적으로 "뜨거운" 상태이고 면역조절요법에 반응할 가능성이 있으며; 그리고 (c) (예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역조절요법이거나 이를 포함할 수 있거나 또는, 예를 들어, 면역조절요법에 의한 후속 치료에 대한 면역원성을 향상시킬 수 있는 다른 요법이거나 이를 포함할 수 있는 특정 치료 또는 요법에 대한 노출에 의해) "뜨거운" 상태로의 이행에 민감한 면역학적으로 "준비가 된(poised)" 상태인 종양 간을 그리고 이런 종양 중에서 구별할 수 있다는 것을 교시한다.

[0120] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특정 요법, 예를 들어, 면역조절요법, 예컨대, ICI 요법을 투여하기 위한(그리고/또는 투여를 모니터링하고/하거나 삼가하기 위한) 기술을 제공한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 면역조절 요법, 예컨대, T-세포 요법(예를 들어, CAR-T 요법) 및/또는 백신 요법(예를 들어, 신항원 백신접종)을 투여하기 위한(그리고/또는 투여를 모니터링하고/하거나 삼가하기 위한) 기술을 제공한다. 또한 추가로 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 비-면역조절 요법(예를 들어, 화학요법, 방사선요법, 수술 등)과 면역조절요법(예를 들어, ICI 요법, T 세포 요법, 백신접종 등)의 조합을 포함하는 하나 이상의 병용요법을 투여하기 위한(그리고/또는 투여를 모니터링하고/하거나 삼가하기 위한) 기술을 제공한다. 또한, 일부 실시형태에서, 다른 요법에 의한 치료는, 일부 실시형태에서 평가되는 바와 같이, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 종양의 면역원성 상태를 향상시킴으로써, 면역조절요법에 대한 종양의 반응성을 민감화 또는 달리 향상시킬 수 있다.

[0121] 면역 관문 저해 요법

[0122] 최근의 연구는 악성 세포가 면역 반응을 억제할 수 있는 면역관문 경로의 활성화를 포함하는 상이한 메커니즘을 통해 면역감시를 벗어날 수 있다는 것을 보여주었다. T 세포는 전형적으로 두 가지 주요 메커니즘을 통해 종양 세포를 표적화한다: 1) T 세포 수용체에 의해 매개되는 항원-특이적 신호 또는 2) 공동신호전달 수용체를 통한 항원-비특이적 신호(도 1 참조). 공동신호전달 수용체의 세포 발현은 T-세포 반응(공자극 수용체)을 활성화시키거나 T 세포 반응(공동저해 수용체)을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Huse *et al.* "Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition" *Nat. Rev. Immunol.*, 13, 2013]을 참조한다.

[0123] 공동저해 수용체를 발현시키는 종양 세포는 면역 인식 및 공격을 피하기 위한 기능성 숙주 조직으로서 "숨겨질" 수 있다. 공동저해 면역관문에 결합하는 저해 인자, 예를 들어, 항체는 이들 경로를 방해하고, 면역 반응 표적화 종양 세포를 촉진시킬 수 있다. 이들 면역관문 저해제(ICI)는, 예를 들어, CTLA-4 (CD 152), PD-1, PD-L1, BTLA, VISTA, TIM-3, LAG3, CD47 및 TIGIT뿐만 아니라 이들 각각의 결합 상태를 포함하는, 다양한 면역

관문을 표적화할 수 있다. ICI는 또한, 예를 들어, CD137, OX40 및 GITR을 포함하는 다양한 공자극 분자를 표적화할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Advani *et al.* "CD47 Blockage by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma" *N. Engl. J. Med.*, 379, 2018; Anderson *et al.*, "Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells" *Science*, 318, 2007; Fourcade *et al.* "CD8(+) T cells specific for tumor antigens can be rendered dysfunctional by the tumor microenvironment through upregulation of the inhibitory receptors BTLA and PD-1" *Cancer Res.*, 72, 2012; Gough *et al.* "Adjuvant therapy with agonistic antibodies to CD134 (OX40) increases local control after surgical or radiation therapy of cancer in mice" *J. Immunother.*, 33, 2010; Hernandez-Chacon *et al.*, "Costimulation through the CD137/4-1BB pathway protects human melanoma tumor-infiltrating lymphocytes from activation-induced cell death and enhances antitumor effector function" *J. Immunother.*, 34, 2011; Lines *et al.* "VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells" *Cancer Res.*, 74, 2014; Ngiow *et al.* "Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN-gamma-mediated antitumor immunity and suppresses established tumors" *Cancer Res.*, 71, 2011; Schaer *et al.* "Anti-GITR antibodies-potential clinical applications for tumor immunotherapy" *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 11, 2010; Wang *et al.* "VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses" *J. Exp. Med.*, 208, 2011; Watanabe *et al.* "BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1" *Nat. Immunol.*, 4, 2003; Woo *et al.* "Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape" *Cancer Res.*, 72, 2012; Vaddepally *et al.* "Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence" *Cancers*, 12, 2020]을 참조하며, 이들 각각은 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0124] 면역관문 저해제(ICI)를 이용하는 면역요법은 특히 고형 종양을 특징으로 하는 암을 포함하는 다양한 암의 치료에서 큰 가능성을 나타냈다. 또한, ICI 요법은 폐암, 유방암 및 특정의 다른 고형 종양 유형에 대한 표준 치료이다(문헌[Tang *et al.*, "Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape", *Ann. Oncol.*, 29, 2018]을 참조하고; 또한 문헌[Vaddepally *et al.*, "Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence", *Cancers (Basel)*, 12, 2020]을 참조하며 이들 각각은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용됨). ICI가 다양한 고형 종양을 갖는 환자에 대한 임상 결과를 개선시킬 수 있지만, 환자의 작은 서브세트만이 반응한다(문헌[Havel *et al.*, "The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy", *Nat Rev Cancer*, 19, 2019]을 참조하고; 또한 문헌[Marshall *et al.*, "Immuno-Oncology: Emerging Targets and Combination Therapies", *Front Oncol*, 8, 2018]을 참조하며, 이들 각각은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용됨). 또한, ICI는 면역-관련 이상 반응(adverse event)을 야기할 수 있고, 이 중 일부는 임상적으로 심각하고 잠재적으로 생명을 위협한다(문헌[Postow *et al.*, "Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade", *N. Engl. J Med*, 378, 2018]을 참조하고; 또한 문헌[Puzanov *et al.*, "Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group", *J Immunother Cancer*, 5, 2017]을 참조하며, 이들 각각은 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 본 개시내용은 최소 독성을 갖는 ICI 요법이 더 유리한 가능성이 있는 환자를 식별할 필요를 처리한다.

[0125] PD-1, PDL-1 및 CTLA-4 면역관문을 표적화하는 시장에서 현재 다수의 FDA-승인 ICI가 있다(아래의 표 2를 참조). 이들 ICI에 의한 면역조절요법 치료는 다양한 적응증용으로 승인 및 시험되었고, 점수화 가이드라인은 또한 공개적으로 입수 가능한 미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network: NCCN) 점수화 가이드라인에 기반하여 이용 가능하다(아래의 표 3 내지 표 9 참조). 각 약물에 대한 투약량 및 용법은 또한 대응하는, 공개적으로 입수 가능한 FDA 처방 정보 내에서 이용 가능하다.

표 2

FDA-승인 ICI

약물 명칭	표적	초기 FDA 승인일	투약 정보
이필리무맙	CTLA-4	2011	FDA 처방 정보의 페이지 1 참조
니볼루맙	PD-1	2014	FDA 처방 정보의 페이지 1 참조
캠브롤리주맙	PD-1	2014	FDA 처방 정보의 페이지 1 내지 3 참조
세미플리맙-rwlc	PD-1	2018	FDA 처방 정보의 페이지 1 참조
아테졸리주맙	PDL-1	2016	FDA 처방 정보의 페이지 1 참조
아벨루맙	PDL-1	2017	FDA 처방 정보의 페이지 1 참조
두르발루맙	PDL-1	2017	FDA 처방 정보의 페이지 1 참조

[0126]

표 3

이필리무맙 적응증 및 NCCN 가이드라인. 문헌[Vaddepally *et al*]으로부터 적합화됨.

적응증	NCCN 가이드라인 범주
성인 및 12세 초과 소아 환자에서 이미 치료된 또는 치료되지 않은, 수술에 의해 절제 불가능한, 3 또는 4기 악성 흑색종	2A
BRAF V600 야생형 절제 불가능 또는 전이성 흑색종	1
BRAF 상태를 거쳐 절제 불가능 또는 전이성 흑색종에 대해 니볼루맙과 병용	1
총 림프절절제술을 따라서 완전한 절제 후 피부 흑색종 IIIA, IIIB 및 IIIC기의 아쥬반트 치료	2A
이전에 치료되지 않은 진행된 신세포암종 (RCC), 재발 및 IV기를 갖고, PD-L1과 상관없이 중간체- 또는 불량한 위험의 RCC를 갖는 환자에 대해 니볼루맙과 병용 이 조합은 환자가 TKI, VEGF 또는 mTOR 요법을 받은 후 후속 요법으로서 재발 및 IV기 RCC 환자에서 사용할 수 있다	1 2A
성인 및 12세 초과 소아 환자에서 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸에 의한 치료 후에 진행된 현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 미스매치 수선 결함(dMMR) 전이성 결장직장암에 대해 니볼루맙과 병용	2A

[0127]

표 4

니볼투맙 적응증 및 NCCN 가이드라인. 문헌[Vaddepally *et al*]으로부터 적합화됨.

적응증	NCCN 가이드라인 범주
BRAF 돌연변이-양성 환자에서 이필리무맙 또는 BRAF 저해제에 의한 치료 후 진행된 절제 불가능 또는 전이성 흑색종 암	1
BRAF 상태를 거쳐 절제 불가능 또는 전이성 흑색종에 대해 이필리무맙과 병용	1
완전한 절제를 받은 림프절 양성 또는 전이성 흑색종 환자	1
BRAF V600-돌연변이 상태와 상관없이 재발 또는 전이성 흑색종을 갖는 환자에서의 현재의 일선 전신 요법	1
백금 기반 요법에도 불구하고 진행을 나타낸 환자에서의 비소세포 폐암(NSCLC)에서 조직학적 서브타입과 상관없는 이선(Second line)	1
백금 기반 요법 및 적어도 하나의 다른 계통의 요법을 진행시킨 소세포 폐암(SCLC) 환자	2A
사전 항암요법(mTOR)에 의한 진행된 신세포 암(RCC)	1
PD-L1과 상관없이 중간 또는 불량한 위험의 RCC를 갖는, 이전에 치료되지 않고 진행된 RCC, 재발 및 IV기를 갖는 환자에 대해 이필리무맙과 병용. 이 조합은 환자가 TKI, VEGF 또는 mTOR 요법을 받은 후 후속 요법으로서 재발 및 IV기 RCC 환자에서 사용할 수 있다	1 2A
자가-HSCT 및 이식 후 브렌독시맙 베도틴 요법 또는 자가-HSCT를 포함하는 3가지 이상의 계통의 전신 요법 후 진행 또는 재발된 호지킨 림프종	2A
백금 기반 요법에 대해 또는 후에 진행된 재발 또는 전이성 두경부의 편평세포암(SCCHN)(비-비인두암-범주 1*; 비인두-범주 2B*)	1* 2B*
수술에 의해 절제 불가능한 또는 전이성의 요로상피암	A

[0128]

성인 및 12세 초과 소아 환자에서 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸에 의한 치료 후에 진행된 현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 미스매치 수선 결함(dMMR) 전이성 결장직장암에 대해 이필리무맙과 병용	2A
소라페닙으로 이전에 치료된 간세포암종(HCC)	2A

[0129]

표 5

펨브롤리주맵 적응증 및 NCCN 가이드라인.
문헌[Vaddepally *et al*]으로부터 적합화됨.

적응증	NCCN 가이드라인 인 범주
BRAF 돌연변이를 갖는 이필리무맵 및 BRAF 저해제에 대해 난치성인 전이성 흑색종	2A
BRAF 돌연변이 상태와 상관없이 이전에 치료되지 않은 진행성 흑색종	2A
완전한 절제 후 림프절(들)-양성 흑색종의 아쥬반트 치료	1
아쥬반트 요법으로서 절제 후 질환이 없다면, 제한된 절제 가능성을 갖는 전이성 흑색종	2A
백금 기반 요법 또는 적절하다면, 표적화된 요법(EGFR/ALK 돌연변이) 및 PDL-1에 대해 양성 후에 진행된 전이성 비소세포 폐암(NSCLC)	1
높은 PDL-1 발현(50%)을 갖지만, EGFR 또는 ALK 돌연변이가 없는 전이성 비소세포 폐암을 갖는 환자에서의 일선 치료	1 PDL-1이 1 내지 49%라면 2B
PDL-1 발현과 상관없이 EGFR 또는 ALK 돌연변이가 없는 전이성 비편평 NSCLC에 대해 페메트렉세드 및 카보플라틴과 병용한 일선 치료	1
PD-L1 상태와 상관없이 파클리탁셀/납-파클리탁셀(nab-paclitaxel)과 카보플라틴을 병용한 전이성 편평 NSCLC에서의 일선 치료	1
수술적 절제뿐만 아니라 화학방사선조사에 대한 후보가 아닌 3기 NSCLC 또는 PDL-1 발현이 1%이고 EGFR 또는 ALK 돌연변이가 없는 전이성 NSCLC를 갖는 환자에서의 일선 단일요법	1
표준 백금 기반 요법(비-비인두암-범주 1*; PD-L1 양성 - 비인두-범주 2B*)에 대해 재발 또는 전이성의 진행된 두경부의 편평세포암(HNSCC) 환자의 경우	1* 2B*
종양이 PD-L1을 발현시키는 환자에서의 단일요법으로서(조합된 양의 점수 1%) 또는 백금 또는 플루오로우리실과 병용한, 전이성 또는 절제 불가능, 재발 HNSCC를 갖는 환자에 대한 일선 요법	2A
난치성 성인 및 소아 고전적 비호지킨 림프종	2A

[0130]

아주반트 세팅을 포함하는 백금 기반 요법 진행 중 또는 백금 기반 요법 후 절제 불가능 또는 전이성 요로상피암	2A
시스플라틴-함유 화학요법에 부적절한 절제 불가능 또는 전이성인 요로상피암 환자에 대한 일선 요법	2A
시스플라틴-함유 요법에 자격이 없고 종양이 10% 초과 PD-L1을 발현시키는 국소 진행된 또는 전이성의 요로상피암종 환자 또는 PD-L1 상태와 상관없이 임의의 백금-함유 화학요법에 자격이 없는 환자	2A
원발성 종양 위치와 상관없이 만족스러운 대안의 요법 없이 일선 요법 후 진행된 바이오마커 MSI-H 또는 dMMR을 갖는 절제 불가능 또는 전이성 고형 종양 환자	2A
플루오로피리미딘 및 백금-기반 요법 및, 적절하다면, HER2/neu-표적화 요법을 포함하는 요법의 둘 이상의 사전 계통 중이거나 후에 진행된 PD-L1 발현(조합된 양성 점수 1%)을 갖는 재발 국소 진행된 또는 전이성 위 또는 위식도 접합부(GEJ) 선암종 환자에 대한 삼선 요법	2A
식도(편평 및 선암종) 및 EGJ 선암종, MSI-H 또는 dMMR 종양에 대한 후속 요법; 이선 요법의 경우 범주 2B와 함께 삼선 또는 후속 요법의 경우 PD-L1 발현 10% 범주 2B	2A
화학요법 중 또는 화학요법 후 진행되는 재발 또는 전이성 자궁경부암 및 PDL-1에 대해 양성	2A
재발성 또는 재발된 원발성 종격 거대 B-세포 림프종(PMBCL)	2A
이전에 소라페닙으로 치료된 적이 있는 HCC 환자	2B
재발 또는 국소 진행된 또는 전이성 머켈세포암종(MCC)을 갖는 성인 및 소아 환자에 대한 일선 요법	2A
전이성 신세포암 (RCC)(불량한 및 중간 위험- 범주 1*; 바람직할 위험 - 범주 2A*)을 갖는 환자에 대한 일선 치료로서 악시티닙(Inlyta)과 병용	1* 2A*

[0131]

표 6

세미플리맵 적응증 및 NCCN 가이드라인.

문헌[Vaddepally *et al*]으로부터 적합화됨.

적응증	NCCN 가이드라인 범주
완치 수술 또는 방사선에 대한 후보가 아닌 전이성 또는 국소 진행된 피부 편평 세포 암종	2A

[0132]

표 7

아벨루맵 적응증 및 NCCN 가이드라인.
문헌[Vaddepally *et al*]으로부터 적합화됨.

적응증	NCCN 가이드라인 범주
사전 화학요법을 받지 않은 것을 포함하는 성인 및 12세 초과 소아 환자의 전이성 머켈세포암종	2A
백금-함유 화학요법 동안 또는 요법 후에 또는 네오아쥬반트 또는 아쥬반트 백금-함유 화학요법의 12개월 이내에 질환이 진행된 국소 진행된 또는 전이성의 요로상피세포암종 환자	2A
펄브롤리주맵(바람직한 제제임)에 대한 대안으로 진행된 신세포암종 (RCC)을 갖는 환자의 일선 치료에 대해 악시티닙 (Inlyta)과 병용한 아벨루맵	2A

[0133]

표 8

두발루맵 적응증 및 NCCN 가이드라인.
문헌[Vaddepally *et al*]으로부터 적합화됨.

적응증	NCCN 가이드라인 범주
바람직한 제제 펄브롤리주맵에 대한 대안인 백금-함유 화학요법 동안 또는 후에 질환 진행을 갖거나, 백금-함유 화학요법 네오아쥬반트 또는 아쥬반트를 받고 12개월 이내에 질환이 진행된 국소 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종 환자	2A
화학방사선조사에 의한 치료 후 암이 진행되지 않은 수술적으로 절제 불가능 종양에 대한 III기 비소세포폐암 (NSCLC) 환자	1

[0134]

표 9

아테졸리주맙 적응증 및 NCCN 가이드라인.

문헌[Vaddepally *et al*]으로부터 적합화됨.

적응증	NCCN 가이드라인 범주
백금-함유 화학요법 동안 또는 요법 후에 또는 네오아주반트 또는 아주반트 요법으로서 백금-함유 화학요법을 받고 12개월 이내에 질환이 진행된 국소 진행된 또는 전이성의 요로상피세포암종 환자	2A
PD-L1 발현과 상관없이 백금-기반 화학요법에 대한 후보가 아닌 국소 진행된 또는 전이성 요로상피세포암종 환자	2A
적절한 FDA-승인 표적화 요법에 대해 진행된 백금-함유 화학요법 동안 또는 화학요법 후에 질환이 진행된 전이성 비소세포폐암 (NSCLC) 환자	1
EGFR 또는 ALK가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암(NSCLC)을 갖는 사람의 초기 치료를 위해 베바시주맙, 파클리탁셀 및 카보플라틴과 병용	1
광범위 소세포 폐암을 갖는 성인의 초기 치료를 위해 카보플라틴 및 에토포사이드와 병용	1
종양이 PD-L1을 발현시키는 사람에서 절제 불가능 국소 진행 또는 전이성 삼중음성 유방암을 갖는 성인에 대해 파클리탁셀과 병용	2A

[0135]

[0136]

종양 미세환경에 작용하는 표적화된 치료제, 예컨대, 소분자 면역조절제(예를 들어, 집락 자극 인자-1 수용체(CSF-1R) 및 병소 접착 키나제(FAK)) 및 항-혈관신생(예를 들어, VEGF) 저해제와 ICI 요법의 병용은 지속 가능한 반응을 개선시키도록 연구 중이다. 예를 들어, 문헌[Osipov *et al.* "Small molecule immunomodulation: the tumor microenvironment and overcoming immune escape" *J Immunother Cancer*, 7: 224, 2019; Ciciola *et al.* "Combining Immune Checkpoint Inhibitors with Anti-Angiogenic Agents" *J Clin Med.*, 9(3): 675, 2020]을 참조한다.

표 10

표준치료 화학요법 또는 표적화된 치료제와 병용한 ICI 요법에 대한

최근의 FDA 승인. cancerresearch.org/immunotherapy/timeline-of-progress로부터 적합화.

설명	FDA 승인일
FDA는 이전에 치료되지 않은 간세포 암종(HCC)인 가장 통상적인 형태의 간암을 갖는 환자의 치료용으로 아테졸리주맙(Tecentriq), PD-L1 관문 저해제 및 베바시주맙(Avastin), VEGF-A 단클론성 항체의 조합물을 승인하였다.	2020년 5월 29일
FDA는 광범위 소세포 폐암(ES-SCLC)을 갖는 환자의 일선치료로서 표준치료 화학요법과 병용한 PD-L1 관문 저해제 면역요법인 두르발루맙(Imfinzi)을 승인하였다.	2020년 3월 30일

[0137]

표 11

면역조절을 개선시키기 위해 TME에 작용하는 표적화된 치료제를 이용하는 임상시험의 예. Osipov 등 및 Ciciola 등으로부터 적합화

설명	NCI 식별자
전이성/진행된 췌장 또는 결장직장암을 갖는 환자에서 CSF-1R TKI (펙시다티닙)과 병용된 항-PDL1 항체(두발루맙)의 안전성 및 활성 평가	NCT02777710
진행된 고형 종양을 갖는 환자 치료를 위해 펌브롤리주맙과 병용한 ARRY-382의 연구	NCT02880371
진행된 고형 종양에서의 PDR001과 병용된 BLZ945 단일 제제 또는 BLZ945의 I/II상 연구	NCT02829723
진행된 고형 악성종양(FAK-PD1)에서의 FAK(데팍티닙) 및 PD-1(펌브롤리주맙) 저해 연구	NCT02758587
ROCK1F 시험: FAK의 키나제 저해를 갖는 카보플라틴-내성 난소암의 재민감화	NCT03287271
진행된 암을 갖는 환자에서 펌브롤리주맙 및 겐시타빈과 병용되는 데팍티닙	NCT02546531
ALK-양성 비소세포 폐암을 갖는 환자에서의 CT-707의 안전성, 효능 및 약물동태학 연구	NCT02695550
절제 가능한 췌장 도관 선암종에 대한 네오아췌반트 및 아췌반트 치료로서 화학요법 후 데팍티닙 유무와 상관없이 펌브롤리주맙의 연구	NCT03727880
비소세포 폐암에서 다테다닙과 병용된 니볼루맙 및 이필리무맙의 I/II상 연구	NCT03377023
결핍 DNA 미스매치 수선 전이성 결장직장암을 갖는 환자를 치료함에 있어서의 병용 화학요법, 베바시주맙 및/또는 아테졸리주맙, COMMIT 연구	NCT02997228
종양이 세포예정사-리간드 1을 발현시키는 요로상피세포암종 시스플라틴-부적격 참가자에서 그리고 백금-함유 화학요법(MK-7902-011/E7080-G000-317/LEAP-011)에 부적격한 참가자에서 렌바티닙 (MK-7902/E7080)과 일선 펌브롤리주맙(MK-3475)의 연구	NCT03898180

[0138]

[0139] T 세포 요법

[0140] 특정 암을 치료하기 위해 개발 및/또는 이용 중인 면역조절 요법 중에 생체외에서 확장된 세포(전형적으로 T 세포) 집단의 투여를 수반하는 요법이 있다. CAR-T 요법을 포함하는 입양 T 세포 요법은 특정 문맥에서 큰 가능성을 나타냈다. 예를 들어, 문헌[Hinrichs & Restifo *Nat Biotechnol* 31:999, 2013; Newick et al *Oncolytics* 2016; Zhang & Wang doi.org/10.1177/1533033819831068, 2019]을 참조한다. 본 개시내용은 종양 특성규명 기술을 제공하고, 면역조절에 대한 종양 반응성을 나타내는 파라미터(예를 들어, 상관관계)를 확립함으로써, T 세포 요법의 유효성을 개선시킬 수 있는 기술을 제공한다.

[0141] 키메라 항원 수용체(CAR)-T-세포 요법은 암 세포 상에서 표면-노출 항원을 인식할 수 있는 특이적 단백질 구성성분을 발현시키기 위해 T 세포를 목적에 맞게 고치는 면역조절요법의 형태이다. 일단 표적에 결합되면, 재프로그래밍된 T 세포는, 예를 들어, 자극된 세포 확장 및 향상된 사이토카인 생성을 포함하는 다양한 메커니즘을 통해 종양 세포를 파괴하도록 활성화 및 진행된다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Tang et al. "Therapeutic potential of CAR-T cell-derived exosomes: a cell-free modality for targeted cancer therapy", *Oncotarget*, 6, 2015] 참조). T 세포는 백혈구성분채집술에 의해 환자로부터 채취될 수 있고, 예를 들어, 세정, 생체외 확장을 포함하는 다양한 양성 및 음성 선택 방법을 통해 풍부화된다. 단리된 T 세포

집단은, 예를 들어, 종종 암-특이적 표면 항원으로 최적화된 종양-결합 영역을 포함하는 필수 CAR 기작을 발현 시키기 위해 생체외에서 조작될 수 있다. 이들 재프로그래밍된 T 세포는, 예를 들어, 형광-활성화 세포 분류 (FACS)를 포함하는 유세포분석 방법을 통해 목적하는 CAR 활성화 및 결합 도메인을 발현시키는 생세포를 선택하도록 추가로 풍부화될 수 있다.

[0142] 조작된 CAR-T 세포는 전형적으로 T-세포 활성화를 제어하기 위해 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인에 연결된 항원 인식을 위한 세포외 도메인을 포함한다. 항원 인식 도메인은 펩타이드 스페이스를 통해 융합된 하나 이상의 항체 구성성분, 예를 들어, 항체의 가변 중쇄 및 가변 경쇄로 이루어질 수 있다. 펩타이드 스페이스는 세포내 신호전달 도메인, 예컨대, 면역-수용체-타이로신-기반-활성화-모티프(ITAM) 단백질에 추가로 연결될 수 있다. 최근의 작업은 하나 이상의 공자극 도메인의 포함이 특히 개선된 T-세포 활성화를 야기할 수 있다는 것을 나타냈다(도 2 참조). CAR-T 세포가 자기-사용을 위해 환자로부터 채취되거나 또는 환자에서 사용하기 위한 건 강한, 동종이계 공여자로부터 수집될 수 있다. 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Feins *et al.* "An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer", *Am J Hematol.* 94, 2019]을 참조한다.

[0143] 특정 B-세포 림프종의 치료를 위해 현재 이용 가능한 여러 FDA-승인 CAR-T 요법이 있다. 이들 요법은 티사젠렉 류셀(Kymriah™), 악시캅타젠 실로류셀 (Yescarta™), 및 브렉수캅타진 오토류셀(Tecartus™)을 포함한다. 각 요법에 대한 투약량 및 용법은 대응하는, 공개적으로 입수 가능한 FDA 처방 정보 내에서 이용 가능하다.

[0144] **신항원 백신 요법**

[0145] 신항원은 종양 세포 내에서 독특한 돌연변이 결과로서 생기는 암-특이적 에피토프이다. 다양한 치료적 양상은 그/그녀의 종양에서 생기는 신항원에 대한 환자의 면역 반응을 촉발하거나 향상시키도록 개발되었다. 예를 들어, 다양한 예측 알고리즘 및/또는 특정규명 요법은 강한 환자 면역 반응을 지지할 가능성이 큰 해당 신항원을 식별하도록 개발되었고, 펩타이드 함유 신항원, 이를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA), 이를 나타내는 수지상 세포, 이를 표적화하는 T-세포 등을 투여하는 백신 기술은 다수 연구의 대상이었다(예를 들어, 아래의 도 3 및 문헌[Peng *et al.*, "Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy", *Mol. Cancer*, 18, 2019]을 참조하고; 또한 문헌[Chu *et al.* *Theranostics* 8:4238, 2018]을 참조하며, 이들 각각은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된다).

[0146] **병용 요법**

[0147] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 전형적으로 적어도 하나의 면역조절요법을 포함하는 하나 이상의 병용 요법의 투여(및/또는 모니터링 및/또는 중단)에 관한 것이다.

[0148] 예를 들어, 본 개시내용에 따르면, 일부 실시형태에서, 한 가지 요법의 투여는 다른 요법에 대한(예를 들어, 면역조절요법에 대한) 반응성을 증가시킬 수 있다.

[0149] 또한, 당업자는 면역조절 요법의 조합을 포함하는 병용요법은 종종 암 요법에 대해 권장된다는 것을 인식한다.

[0150] 예를 들어, ICI와 CAR-T 요법의 병용은 특히 종양 내성을 CAR-T 세포 요법과 상호연관짓는 것으로 나타난 특정 면역관문 단백질의 상향조절을 처리하기 위해 제안되었다. (본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Beatty *et al.*, "Chimeric antigen receptor T cells are vulnerable to immunosuppressive mechanisms present within the tumor microenvironment", *Oncoimmunology*, 3, 2014]을 참조한다). 대안적으로 또는 추가적으로, T 세포와 ICI 요법의 병용은 종양 세포의 초기 활성화 및 용해 후에 특정 입양 T 세포(예를 들어, CAR-T 요법)에 의해 보고된 T-세포 고갈을 처리할 수 있다(도 4 참조). CAR-T 요법의 초기 투여 다음에 ICI 처리는 CAR-T 기능의 재활성화를 유도하고 기능적 치료 지속성을 생성하기 위한 전략으로서 제안되었다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Grosser *et al.*, "Combination Immunotherapy with CAR T Cells and Checkpoint Blockade for the Treatment of Solid Tumors", *Cancer Cell*, 36, 2019]을 참조).

[0151] 추가적으로, 전임상 연구는 항-CTLA-4 항체 및 종양 항원-특이적 백신을 포함하는 병용요법이 종양 세포 모델에서 증가된 생존을 종양 세포 모델에서 증가된 생존을 야기했다는 것을 나타냈다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Linch *et al.*, "Combination OX40 agonist/CTLA- blockade with HER2 vaccination reverses T-cell anergy and promotes survival in tumor-bearing mice", *PNAS*, 2016] 참조). ICI 요법과 신항원 요법의 병용을 권장하는 다양한 보고가 또한 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Fotin-Mleczek *et al.* *J Gene Med.* 14(6):428-39]을 참조하고; 또한 W02014/127917을 참조한다.

- [0152] 일부 실시형태에서, 제공된 기술은 적어도 하나의 면역조절요법 및 적어도 하나의 다른 요법(예를 들어, 화학요법, 방사선 요법, 수술 요법 등)과의 병용요법에 적용된다.
- [0153] 예를 들어, 특정 키나제 저해제는 ICI 요법 효과를 향상시키는 것으로 나타났다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Langdon *et al.*, "Combination of dual mTORC1/2 inhibition and immune-checkpoint blockade potentiates anti-tumour immunity", *Oncoimmunology*, 7, 2018] 참조). 다양한 경로는 PD-1 신호전달과 상호작용하는 것으로 나타났고, 예를 들어, ICI와 다양한 치료제의 공동 투여를 통해 표적화될 수 있었다(도 5 참조).
- [0154] 특정 요법에 의해 구속되는 일 없이, 본 개시내용은 다양한 병용요법에 적용 가능한 종양 반응성에 관해 통찰을 제공한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 면역요법 및/또는 항-종양 요법의 병용은 본 명세서에 기재된 바와 같이 식별된 특정 환자에게 투여될 때 그리고/또는 특정 순서로 투여될 때 효과적인 것으로 예측될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 이러한 병용요법을 받는(또는 받지 않는) 환자를 선택하고/하거나(예를 들어, 시간에 따라 가능하게 계속되는 유효성을 평가하기 위해) 이러한 병용요법을 모니터링하는 기술을 제공한다. 일부 실시형태에서, 유효성은 특정 비교 요법(예를 들어, 단일요법)에 대해 평가되거나 또는 사전 예측된다.
- [0155] 면역관문 저해제 요법에 대한 IO 점수
- [0156] ICI 요법의 중요성을 고려하여, ICI 요법에 대한 환자 선택을 지지할 수 있는(즉, ICI 요법으로 치료된다면 반응하는 환자 또는 반응할 가능성이 없는 환자 간을 구별할 수 있는) 환자 선택을 지지할 수 있는 예측 바이오마커를 결정하는 데 상당한 노력을 쏟았다.
- [0157] 예를 들어, 여러 연구는 PD-1 및/또는 PD-L1을 표적화하는 요법에 대한 반응성에 대한 잠재적인 예측 바이오마커로서 종양 세포에 대한 예정사-리간드 1(PD-L1)의 발현을 연구하였다. 불행하게도, 문헌은 PD-L1 시험이 면역조절요법이 유리한 환자를 지속적으로 예측하지 않는다는 것을 보고한다(문헌[Gibney *et al.*, "Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy", *Lancet Oncol*, 17, 2016]을 참조하고; 또한 문헌[Mehnert *et al.*, "The Challenge for Development of Valuable Immuno-oncology Biomarkers", *Clin Cancer Res*, 23, 2017]을 참조하고; 또한 문헌[Wojas-Krawczyk *et al.*, "Beyond PD-L1 Markers for Lung Cancer Immunotherapy", *Int J Mol Sci*, 20, 2019]을 참조하고, 이들 각각은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용됨).
- [0158] 본 개시내용은 환자 집단을 치료하는 데 유용한 ICI 요법에 대한 충분히 효과적인 예측 바이오마커를 식별하기 위해 다수의 이러한 노력에 의한 문제의 공급원을 식별한다. 예를 들어, 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 개시내용은 종양 미세환경(TME)을 특성규명하는 종양-면역계 상호작용의 복잡성이 이러한 충분히 효과적인 바이오마커를 개발하기 위한 노력을 복잡하게 할 수 있다는 것을 제안한다. TME 내에서는 종양 성장, 침윤 및 전이에 영향을 미치는, 서로 그리고 종양 세포와 상호작용하는 비-악성 세포의 복잡하고 동적인 환경이다(문헌[Binnewies *et al.*, "Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy", *Nat Med*, 24, 2018]을 참조하고; 또한 문헌[Butturini *et al.*, "Tumor Dormancy and Interplay with Hypoxic Tumor Microenvironment", 20, 2019]을 참조하며, 이들 각각은 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다). 본 개시내용은 TME의 복잡한 상호작용 및 신호를 포착할 수 있는 바이오마커가 다중 치수가 평가되기 때문에 ICI 요법이 더 유리할 가능성이 있는 환자를 선택함에 있어서 더욱 유용할 수 있다는 것을 제안한다. 다중 바이오마커 치수의 평가는 제한된 샘플 크기, 예를 들어, 제한된 양의 종양 조직 샘플로 작업할 때 더 정확한 결과를 생성하기 위해 민감도를 증가시키고 샘플링 오차를 수용할 수 있다.
- [0159] ICI 요법에 대한 반응성의 바이오마커로서 유용할 수 있는 양성 또는 음성 면역조절 서명을 개발하기 위한 한 가지 접근은 삼중 음성 유방암(TNBC) 환자의 임상 서브타이핑을 수반하였다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Ring *et al.*, "Generation of an algorithm based on minimal gene sets to clinically subtype triple negative breast cancer patients", *BMC Cancer*, 16, 2016] 참조). 특히, 두 기저세포 유사(BL1 및 BL2), 루미날 안드로젠 수용체(LAR), 중간엽(M) 및 중간엽 줄기-유사(MSL)를 포함하는 5가지 분자 서브타입으로 TNBC를 분류한 101-유전자 모델이 개발되었다; 이들 서브타입의 각각은 양성 또는 음성 면역조절(IM) 서명에 의해 추가로 분류된다.
- [0160] 본 개시내용의 보고는 M 서브타입의 TNBC 종양이 결코 양성 IM 서명을 갖지 않았다는 통찰을 제공하며, 이는 M 및 IM 서브타입이 역상관관계가 있다는 것을 나타내는 연구와 일치되는 것으로 현재 인식될 수 있는 관찰이다(문헌[Lehmann *et al.*, "Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection", *PLoS One*, 11, 2016]을 참조하고; 또한 문헌[Grigoriadis *et al.*,

"Mesenchymal Subtype Negatively Associates with the Presence of Immune Infiltrates within a Triple Negative Breast Cancer Classifier", 2016]을 참조하며, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용됨).

- [0161] 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 개시내용은 M 및 MSL 서브타입이 IM 서브타입과 상반되는 것으로 간주될 수 있고, 전자의 서브타입은 더 휴지인(quiescent) 면역학적 상태를 나타내고, 후자는 면역학적으로 활성인 상태를 나타낸다는 것을 제안한다. 추가적으로, 본 개시내용은 M, MSL 및 IM 서브타입에 대한 분자 기초가 이 프로파일을 유도하는 TME의 특성에 기반하여 다른 고형 종양 유형에 걸쳐 전환될 수 있다는 통찰을 제공한다. 본 개시내용은 이를 입증하는 기술인 M, MSL 및 IM 서브타입에 가장 관련된 것을 포함하도록 설정된 유전자를 최적화함으로써 TME를 측정하기 위한 유전자 발현 알고리즘을 개발하는 데 효과적이라는 것을 기재한다. 특히, 본 개시내용은 1) 보다 휴지 상태이고 (예를 들어, M 및 MSL 서브타입과 연관된 서명의 증가된 발현으로 인해) 면역조절요법에 반응할 가능성이 없는(예를 들어, "차가운"); 그리고/또는 2) 면역학적으로 활성인 상태로(예를 들어, 면역학적으로 "뜨겁게"되도록) 진행되거나 진입할 준비가 되고 따라서(예를 들어, IM 서브타입과 연관된 서명의 증가된 발현으로 인해) 면역조절요법에 반응할 가능성이 있는 보다 휴지 상태의 종양과 면역학적으로 활성인(예를 들어, "뜨거운") 상태의 종양을 구별할 수 있다는 통찰을 제공한다. 이들 결과는 종양에 걸쳐 (예를 들어, 특히 고형 종양에 걸쳐) 상당히 일반화될 수 있고, 따라서 다중 아마 유형에 걸쳐 확장된 효용을 갖는다.
- [0162] 본 개시내용은 TME를 측정하고 면역조절요법 치료에 대한 반응을 예측하는 연관된 IO 점수를 생성하는 새로운 27-유전자 면역-종양학 알고리즘의 개발 및 확인을 통해 제공된 기술의 유효성을 예시한다. 이 알고리즘은 휴지 종양과 면역학적으로 활성인 종양 둘 다에서 발현된 유전자를 이용하여 최적화될 수 있고, 면역요법에 대한 반응을 예측하는 데 유용할 수 있다.
- [0163] 일부 실시형태에서, 제공된 알고리즘에서 평가된 유전자는 양성 IM 서명 및 M 및/또는 MSL 서브타입과 연관된다. 특정 실시형태에서, 양성 IM 서명을 갖는 유전자는 증가된 선천성 면역(예를 들어, 증가된 종양 침윤성 림프구 및/또는 자연살해 세포 수준) 및/또는 적응 면역(예를 들어, 증가된 CD4, CD8 수준)뿐만 아니라 감소된 염증 특징(예를 들어, 감소된 호중구 및/또는 조절 T-세포 수준)과 연관된 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, M 서브타입을 갖는 유전자는 상피-대-중간엽 이행(EMT)의 마커 중 하나 이상의 증가된 발현을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, MSL 서브타입을 갖는 유전자는 기준에 비해 1) 암-연관 섬유아세포(CAF)의 마커; 및 2) 중간엽 줄기 세포(MSC)의 마커를 발현시키는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 독립적 IM, EMT, CAF 및 MSC 서명의 포함은 면역조절요법에 대한 예후 또는 예측 반응을 만들 때 정확한 알고리즘 점수화를 보장한다.
- [0164] 특히, 본 개시내용은 예시된 작은 유전자 세트(즉, 27-유전자) 면역-종양학 알고리즘을 포함하는, 본 명세서에 기재된 기술에 의해 제공된 다양한 이점을 보고한다.
- [0165] 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 서브타입 분류 및/또는 반응성 예측을 달성하는 데 효과적인 작은(예를 들어, 약 10 내지 약 50, 또는 심지어 약 10 내지 약 30개의) 유전자 세트를 정하는 능력은 상업적 실현 가능성을 극적으로 개선시킨다. 또한, 암에 대한 적용은 흔치 않은 및 예상치 못한 다능성을 제공한다.
- [0166] 본 개시내용은 임상 환경에서 ICI 면역조절요법 사용을 최적화하기 위한 개선된 바이오마커에 대한 이전의 충족되지 않은 요구를 처리한다. 제공된 작은 유전자 세트 알고리즘(예를 들어, 예시된 27-유전자 면역-종양학 알고리즘)은 ICI와 같은 치료가 유리할 가능성이 있는 환자를 구별할 수 있다. 앞서 기재한 바이오마커 모델과 달리, 제공된 기술은 환자의 면역계와 종양 면역 회피의 상호작용을 포착하기 위한 수단으로서 TME의 면역학적 상태를 측정한다. "종양은 치유되지 않는 상처이다"라는 개념은 종양이 면역감시를 포괄하는 상처 치유 반응뿐만 아니라 종양 유지 및 성장의 구성성분인 것으로 나타난 상처 치유의 다양한 양상과 조합됨에 따라 이런 상호작용 기재하기 위해 사용되었다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Dvorak *et al.*, "Tumors: wounds that do not heal-redux", *Cancer Immunol Res*, 3, 2015] 참조). 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 발명자들은 제공된 전략이 증식성 상태로부터 전이 상태로의 종양 이행으로서 면역감시, 면역억제 및 면역 회피 양상을 독특하게 포착하고, 이에 의해 유효하고 정확한 예측을 가능하게 한다는 것을 제안한다.
- [0167] 일부 실시형태에서, 제공된 유전자 세트 및/또는 알고리즘은 다수의 상이한 세포 기능을 조절하고 점수화에 대한 혼동 효과를 제공할 수 있는 선택적으로 다른 마커(예를 들어, 다양한 성장 인자)에 우선적으로 또는 심지어 이를 제외한 IM, EMT, CAF 및 MSC 서명과 연관된 유전자를 포함하고/하거나 이에 집중할 수 있다.

- [0168] 제공된 기술의 다른 이점은 임의의 다양한 플랫폼으로부터 얻은 데이터를 이용하는 이들의 능력을 포함한다.
- [0169] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술은 단일 마커 그룹보다는 IM, M 및 MSL 서명 각각의 측정을 통해 개선된 예측력을 갖는다.
- [0170] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 기술은 (예를 들어, 유전자의 교번의 세트의 발현 등에 대해) 기준 역치에 대한 IM, M 및 MSL 서명 각각을 측정한다. 일부 실시형태에서, 기준 역치는 (예를 들어, 사전결정된 임상 표준에 비교되는 유전자 발현 패턴에 대해) 환자 데이터의 분석을 통해 결정될 수 있다.
- [0171] 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 발명자들은 전체로서 TME의 면역학적 상태를 측정함으로써, 본 명세서에 기재된 기술(예를 들어, 예시된 27-유전자 알고리즘을 포함)은 임상에서 현재의 금표준 바이오마커 이상으로 독립적 및 증분적 예측값을 제공할 수 있다는 것을 제안한다.
- [0172] 다른 특성 및 특징
- [0173] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 평가 또는 선택된 (예를 들어, 특정 요법을 받는[또는 받지 않는]) 환자는 특정 IO 점수 이외의(예를 들어 추가의) 하나 이상의 특성 및/또는 특징을 특징으로 할 수 있다.
- [0174] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 평가되는 특성 및 특징은 암 유형(예를 들어, 종양의 조직 유형 및/또는 조직학), 받은 치료의 사전 계통, 연령 및/또는 순환 종양 세포 부담 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0175] 시간에 따른 모니터링
- [0176] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 특정 특성 및/또는 특징(예를 들어, IO 점수 및/또는 다른 특징 또는 특성)의 평가는 복수의 상이한 시점에 동일한 환자에 대해 수행된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 특정 특성 및/또는 특징의 평가가 특정 치료 요법의 개시 전에 그리고/또는 이러한 치료 요법에 따라 요법의 특정 용량의 투여 전에 특정 환자에 대해 수행된다.
- [0177] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 특성 및/또는 특징 평가(들)는 (예를 들어, ICI에 의한) 면역조절요법을 받고 있거나, 받은 적이 있거나, 받기 위한 후보인 대상체 또는 대상체들에 대해 수행된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 특성 및/또는 특징은 이러한 면역조절요법의 투여 전에 평가된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 특성 및/또는 특징은 이러한 면역조절요법 중 하나 이상의 투여 후에 평가된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 특성 및/또는 특징은 면역조절요법의 투여 전에 평가되고, 하나 이상의 특성 및/또는 특징은 면역조절요법의 하나 이상의 용량의 투여 후에 평가된다.
- [0178] 일부 실시형태에서, 상이한 특성 및/또는 특징은 상이한 시간에 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 복수의 특성 및/또는 특징은 동시에 평가될 수 있고, 선택적으로 나머지는 상이한 시간에 평가될 수 있다.
- [0179] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 특성 및/또는 특징은 다중 시점에 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 특성 및/또는 특징은 단일 시간만을 평가할 수 있고, 하나 이상의 다른 특성(들) 및/또는 특징(들)은 다중 시점에 평가될 수 있다.
- [0180] 일부 실시형태에서, 제공된 기술은 면역조절요법(예를 들어, ICI 요법)이 투여되는 대상체 또는 대상체(들)를 식별 및/또는 선택한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 제공된 기술은 이러한 면역조절요법의 하나 이상의 용량(일부 실시형태에서, 동일한 용량일 수 있거나 상이한 용량일 수 있음)의 투여를 위한 시간을 결정한다. 일부 특정 실시형태에서, 제공된 기술은 다른 요법(예를 들어, 화학요법)에 비한 이러한 면역조절요법의 하나 이상의 용량의 투여를 위한 시간을 결정한다.
- [0181] 일부 실시형태에서, 시간에 따른 특성 및/또는 특징의 이러한 모니터링은 특정 요법을 지속 또는 변경하고/하거나, 이러한 요법을 중단 또는 종결시키고/시키거나 대안의 요법을 개시하는 결정을 알릴 수 있다.
- [0182] 일부 실시형태에서, 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 하나 이상의 특정 특성 및/또는 특징(예를 들어, IO 점수 및/또는 다른 특징 또는 특성)의 평가가 휴지 TME(차가움)를 단언하고, 이는 기질 유래 신호를 통해 면역 반응을 변형 또는 자극하는 제제가 유리할 수 있다는 것을 나타낼 수 있다. 이러한 제제는 병소 접착 키나제(FAK) 저해제, 항TGF-베타, 항혈관신생(예를 들어, VEGF, 또는 다른 다중-표적화 수용체 타이로신 키나제(RTK) 저해제 및 다른 혈관 정상화 제제), CD73-아데노신 축을 표적화하는 요법(예를 들어, CD73 저해제), 기타 소분자 면역조절 요법(예를 들어, CSF1 수용체 저해제), 전통적 화학요법 및 MTOR 저해제, 이중특이성 분자 및 항체, 대사 격리제 및 항 TIGIT 요법을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0183] 일부 실시형태에서, 낮은 IO 점수는 환자가 ICI 요법에 반응할 가능성이 적고/적거나 환자가 NCCN 가이드라인과 같은 표준화된 공통 가이드라인에 의해 가이드된 교변의 요법을 고려하여야 하고/하거나, 진행 중인 임상 시험과 관련하여 제공된 치료를 고려하여야 한다는 것을 나타낸다.
- [0184] 알고리즘 개발
- [0185] 다항 변수로서 처리되는 서브타입을 이용하여 BL1, BL2, LAR, MSL, M 및 IM 서브타입에 대한 개개 하위분류 모델을 생성하기 위해 엘라스틱넷 정규화 선형 모델이 사용되었다. 이어서, 이 모델에 의한 M 및 IM 서브타입 분류에 이용된 유전자를 사용하여, 새로운 데이터 세트에서 분석 사이에 프로브가 재할당된 3개의 유전자를 차감한 로지스틱 엘라스틱넷 모델을 도출하였다. 분류 변수와의 연관 강도는 오분류(misclassification) 오류의 10배 교차 검증을 이용하여 평가되었다. Ring 등에 의해 이전에 기재된 역치를 결정하는 상관관계 방법의 유의도와 대조적으로, 면역-종양학 점수(IO 점수)를 결정하기 위한 모델 역치는 최대 곡선하 면적(AUC)을 이용하여 결정되었다.
- [0186] 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 발명자들은 이런 서명을 개발한 방법의 한 가지 차별화된 특성이 첫 번째로 강한 분류기이고, 3가지 특성(M, IM, MSL)의 연관성 및 ICI(및 다른 면역요법)와 이들의 연관성이 이후에 발견되었다는 것을 주목하였다. 분류의 생물학적 유의도를 아는 것과 독립적으로 분류하는 강한 능력은 기원이 상이한 조직의 종양 사이의 원활한 번역을 가능하게 한다. 예를 들어, 분류기는 관심의 암(예를 들어, 고형 종양암, 예를 들어, 방광, 유방, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 신장, 입술, 간, 폐(소세포 또는 비소세포), 흑색종, 중피종, 경구, 난소, 췌장, 전립선, 직장, 육종, 갑상선 등)에 대한 임의의 유전자 발현 데이터세트에 대해 훈련될 수 있고, 이어서, 관련암의 서브타입을 정의, 검출 및/또는 구별하는 이의 능력이 확립된 후에, 특정 요법(예를 들어, ICI 요법)에 대한 반응성과 이의 상관관계를 평가한다.
- [0187] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 유전자(예를 들어, 분류기 또는 관심의 다른 것에 포함되지 않는 유전자)는 3가지 특성(M, IM, MSL) 중 하나와의 연관을 결정하기 위해 확립된 분류기를 통해 평가될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 관심의 이들 추가적인 유전자는 기존의 분류기 유전자 세트(예를 들어, 본 명세서에 기재된 27 유전자 세트, 실시예 9에 기재된 939 유전자 세트)에 첨가될 수 있고, 3가지 특성(M, IM, MSL)과의 연관 클러스터 분석을 통해 평가될 수 있다.
- [0188] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 특히, 본 개시내용은 M, IM 및 MSL 특성의 효과적인 분류를 제공한다. 따라서 본 개시내용을 읽는 당업자는 이것이 이들 분류된 특징과의 연관(예를 들어, 상관관계)의 평가를 가능하게 한다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 개시내용은 이렇게 연관되는 다른 파라미터(예를 들어, 유전자 발현, 유전자 돌연변이, 단백질 발현, 단백질 변형, 후성적 변형 등)의 식별 및/또는 특성규명을 허용한다. 일부 실시형태에서, 이러한 연관된 특징은, 예를 들어, 면역조절요법의 투여 전에 대상체(들)를 특성규명하기 위해(예를 들어, 반응성 가능성을 평가하고/하거나 면역조절요법의 수용자에 대해 그리고/또는 대안의 요법에 대해 선택하기 위해) 그리고/또는 면역조절요법을 받는 대상체(들)를 (예를 들어, 지속된 반응성을 위해 그리고/또는 저항성의 발생에 대해) 모니터링하기 위해, 검출될 수 있는 (예를 들어, M, IM 및/또는 MSL 특성에 대해, 따라서, 일부 실시형태에서, 면역조절요법에 대한 반응성의 가능성에 대해 프로시로서 작용할 수 있는) 바이오마커이거나, 이를 포함할 수 있다. 또한, 본 개시내용을 읽는 당업자는, 일부 실시형태에서, M, IM 및/또는 MSL 특성과의 연관 평가를 허용함으로써, 권장되는 특정 요법(예를 들어, 특정 발현 또는 돌연변이 유전자를 표적화)이 면역조절요법에 추가로 또는 이에 대한 대안으로서 이용될 수 있는 생물학적 사건(들)(예를 들어, 특정 유전자 또는 유전자들의 발현 및/또는 돌연변이)의 존재 및/또는 발생을 본 개시내용에 의해 제공되는 기술이 나타낼 수 있다는 것을 인식할 것이다.
- [0189] 본 개시내용은 비지도 클러스터 분석(unsupervised cluster analysis)의 사용이 임의의 개개 종양 표본의 분류에 각각 기여할 수 있는 별도의 생물학적 표현형의 식별을 용이하게 할 수 있다는 것을 입증한다. 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 발명자들은 이 전략이 일부 샘플에서 요법에 대한(예를 들어, IO 요법에 대한) 반응의 생물학적 예측을 향상시킬 수 있고; 대안적으로 또는 추가적으로, 이 접근이, 예를 들어, 면역 상태를 검출함에 있어서 일부 중복을 허용함으로써, 민감도를 증가시킬 수 있다는 것을 제안한다. 예를 들어, 상기 주목한 바와 같이, 비수술 생검은 매우 드물며, 관련 생물학(예를 들어, TILS)을 놓치는 확률론적 샘플링 오류 위험이 있을 수 있다. 다중 구획으로부터 표현형을 측정하는 것의 중복성은 샘플링 오류를 수용하고, 더 드문 표본에 대해 정확한 결과를 제공할 수 있다.
- [0190] 적어도 이런 이유로, 당업자는 본 명세서에 기재된 알고리즘 개발의 특징이 암 유형에 걸쳐(예를 들어, 고형 종

양암에 대해) 적용 가능할 가능성이 있다는 것을 인식할 것이다.

[0191] 용도

[0192] 본 명세서에 제공된 기술은 종양 샘플의 평가에서 그리고/또는 종양 서브타입 분류기 및/또는 요법에 대한 반응성의 예측자의 개발 및/또는 확인에 유용하다.

[0193] 종양 샘플의 평가

[0194] 예를 들어, 종양 샘플의 평가에 대해, 관심의 종양 샘플(예를 들어, 고형 종양, 예를 들어, 피부, 유방, 폐, 두경부, 위, 신장, 방광, 요로상피, 뼈, 전립선, 갑상선 또는 췌장 종양의 샘플)이 얻어질 수 있고/있거나 이러한 샘플로부터의 유전자 발현 데이터가 분석을 위해 얻어진다.

[0195] 당업자는 종양 샘플을 얻고 준비하기 위한, 그리고 이러한 샘플로부터 유전자 발현 데이터를 얻기 위한 적절한 기술을 인식한다. 예를 들어, 유전자 발현 평가 기술은 마이크로어레이 분석, 역전사 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR), 노던블롯, 리포터 유전자, 실시간 PCR, 형광 제자리 혼성화, 혼성화 검출, RNA-서열분석 및 유전자 발현의 연속 분석(SAGE)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0196] 일부 실시형태에서, 종양 샘플은 요법 개시 전에 환자로부터 유래된다(즉, 샘플은 종양을 치료하기 위해 요법을 받은 적이 없는 환자로부터 유래된다). 일부 실시형태에서, 종양 샘플은 절제된 종양(예를 들어, 수술에 의해 제거된 종양)으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 종양 샘플은 종양 생검이다. 일부 실시형태에서, 종양 샘플은 액체이다(예를 들어, CNS 유체, 혈액, 혈장, 흉수, 혈장, 땀, 눈물, 소변 등 중 하나 이상; 가장 전형적으로는 혈액, 혈장 및/또는 혈청이거나 이들을 포함한다).

[0197] 일부 실시형태에서, 종양 샘플은 요법(예를 들어, 일부 실시형태에서, ICI 요법을 포함하지 않고/않거나 포함된 적이 없고, 다른 실시형태에서 ICI 요법이거나 이를 포함하는 항암 요법)을 받는 중인 환자로부터 유래된다.

[0198] 일부 실시형태에서, 위에서 논의한 바와 같이, 다중 종양 샘플은, 예를 들어, 요법의 유효성을 평가하기 위해 그리고/또는 요법에 대한 지속 가능성 있는 반응성을 평가하기 위해 시간에 따라 환자로부터(그리고/또는 환자에서 특정 종양으로부터) 얻을 수 있다.

[0199] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 요법(예를 들어, ICI 요법)은 본 명세서에 기재된 바와 같은 가능성 있는 반응성을 나타내는 IO 점수를 갖는 것으로 결정된 환자에 대해 투여된다(또는 지속된다). 일부 실시형태에서, 한 가지 이상의 요법(예를 들어, ICI 요법)은 제공되지 않거나, 또는 추가적인 또는 대안의 요법이 비반응성일 가능성을 나타내거나 또는 시간에 따라 가능한 반응성 감소를 나타내는 IO 점수를 갖는 것으로 결정된 환자에 대해 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 또는 대안의 요법은 감소된 IO 점수와 연관될(예를 들어, M 또는 MSL 분류기와 연관되는) 하나 이상의 유전자, 유전자 돌연변이 및/또는 확인된 유전자 경로(예를 들어, 본 명세서 또는 다른 것에 기재된 바와 같음)와 연관되는 요법을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IO 점수는 추가적인 또는 대안의 요법의 투여 후에 재평가된다. 일부 실시형태에서, IO 점수는, 예를 들어, 하나 이상의 요법(예를 들어, ICI 요법)에 대해 가능한 반응성이 변할 수 있는지의 여부를 결정하기 위해 시간에 따라 모니터링된다.

[0200] 알고리즘 개발 및/또는 평가

[0201] 본 명세서에 논의되는 바와 같이, 본 명세서는 알고리즘 개발 및/또는 평가를 위한 기술을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것과의 비교에 의해, 종양 서브타입 분류기 및/또는 요법에 대한 반응성의 예측자를 확인 및/또는 달리 특성구명하기 위한 시스템이 이러한 제공된 기술 내에 포함된다.

[0202] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 종양(예를 들어, 고형 종양, 예를 들어, TNBC 종양) 서브타입의 효과적인 분류를 보고하고; 제공된 분류 기술(예를 들어, 본 명세서에 기재된 작은 유전자 세트 모델)은 대안의 실시형태 또는 전략에 대해 비교될 수 있는 기준을 제공하고; 일부 실시형태에서, 따라서 본 개시내용은 이러한 비교를 수반하는 방법을 제공한다.

[0203] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 기술은 유전자 발현 패턴의 결정(예를 들어, 발현의 정량적 변화가 본 명세서에서 메타유전자로 지칭되는 대형 샘플 세트에 걸쳐 유사한 방법으로 달라질 수 있는 유전자의 식별)에 유용하다. 일부 실시형태에서, 메타유전자는 샘플의 생리적으로 유의미한 서브세트(예를 들어, 처리 선택을 포함하는 임상 의사결정(clinical decision making)을 지지하는 진단으로서 작용)를 식별함으로써 샘플 생리학을 측정하기 위한 분류기로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 메타유전자 그룹 내의 하나 이상의 유전자가 생리학을 측정하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 메타유전자 그룹 내의 둘 이상의 유전자가 생리학을

측정하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 메타유전자 그룹 내의 셋 이상의 유전자가 생리학을 측정하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 전체로서 그룹을 대표하는 메타유전자 그룹 내의 선택된 수의 유전자가 생리학을 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0204] 유사하게, 본 개시내용은 요법에 대한 가능한 종양 반응성의 효과적인 예측을 보고하고; 이들 기술은 또한 대안의 실시형태 또는 전략에 대해 비교될 수 있는 기준을 제공하고; 일부 실시형태에서, 따라서 본 개시내용은 이러한 비교를 수반하는 방법을 제공한다.

[0205] 실시예

[0206] 실시예 1: 물질 및 방법

[0207] 데이터 분석

[0208] 달리 언급되지 않는 한 모든 분석을 R 버전 3.6을 이용하는 RStudio Version 1.2에 대해 행하였다(문헌[RStudio Team, "Rstudio: Integrated Development for R", 2019]를 참조하고; 또한 문헌[R Core Team, R: "A language and environment for statistical computing", 2020]을 참조한다).

[0209] 알고리즘 개발

[0210] 다항 변수로서 처리되는 각각의 독립적 서브타입을 이용하여 BL1, BL2, LAR, MSL, M 및 IM 서브타입에 대한 개개 하위분류 모델을 생성하기 위해 엘라스틱넷 정규화 선형 넷 모델을 사용할 수 있다. 이어서, 이 모델 내의 M 및 IM 서브타입 분류에 이용된 유전자를 사용하여, 새로운 데이터 세트에서 분석 사이에 프로브가 재할당된 유전자를 제거하여 로지스틱 엘라스틱넷 모델을 도출할 수 있다. 이어서, 분류 변수와의 연관 강도는 오분류 오류의 10배 교차 검증을 이용하여 평가할 수 있다. 최대 곡선하면적(AUC)을 이용하여 면역-종양학(IO) 점수를 결정하기 위한 모델 역치를 결정할 수 있다.

[0211] 유전자 발현 데이터세트 처리

[0212] 3개의 마이크로어레이 플랫폼을 나타내는 25개의 유전자 발현 프로파일 데이터 세트를 공개적으로 이용 가능한 유전자 발현 옴니버스(Gene Expression Omnibus: GEO, ncbi.nlm.nih.gov/geo/)로부터 다운로드하였다. 강한 멀티어레이 평균(robust multiarray average: RMA)에 의해 총괄적으로 정규화된 원 마이크로어레이 발현(raw microarray expression)(CEL) 파일로부터의 데이터를 합하고, 로그 전환하였다. 이 데이터 세트로부터의 샘플을 ESR1, ERBB2 및 PGR 유전자의 이분분포를 이용하여 삼중음성 상태로 축소시켜, 1284개의 독특한 TNBC 샘플을 생성하였다. 이 중에서, 994개의 독특한 TNBC 샘플을 사용하여 모델을 훈련시키고, 모델 확인을 위해 남아있는 335개의 독특한 TNBC 샘플을 사용하였다.

[0213] 다중 프로브에 의해 나타나는 유전자에 대해, 가장 큰 사분위수를 갖는 프로브를 선택하여 큰 동적 범위의 발현을 갖는 유전자에 우선권을 부여하였다. 경험적 베이스 방법(Empirical Bayes method), ComBat를 이용하여 배치(Batch) 보정을 수행하였다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Johnson *et al.*, "Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods", *Biostatistics*, 8, 2007] 참조). 미국국립보건원의 유전자 발현 옴니버스(GEO) 데이터베이스의 윤리방침 하에서 공개적으로 이용 가능한 환자 데이터세트는 이전에 생성되었다. 이들 데이터세트의 인실리코 분석을 위해 추가적인 윤리 검토는 필요하지 않았다.

표 12

훈련 및 확인을 위한 TNBC 표본의 공급원

데이터 세트	TNBC 표본	데이터 세트	TNBC 표본
GSE1456	44	GSE7904	17
GSE1561	21	GSE10780	5
GSE2034	59	GSE11121	21
GSE2109	55	GSE12093	57
GSE2603	35	GSE12763	5
GSE2990	11	GSE13787	10
GSE3494	27	GSE16716	62
GSE3744	17	GSE25066	178
GSE5327	35	GSE31519	67
GSE5364	36	GSE58812	107
GSE5462	2	GSE76124	198
GSE6596	8	GSE76250	165
GSE7390	42		

[0214]

[0215] 모델 구성

[0216] R 버전 3.5.2를 이용하여 27-유전자 면역-종양학 알고리즘에 대한 모델 구성을 수행하였다(도 6). 표준 경로의 C2 큐레이팅 유전자 세트를 이용하여 유전자 세트 풍부화 분석(GSEA)을 통해 분류를 구별한 유전자 세트를 식별하기 위해 101-유전자 서명을 사용하였다(전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된 문헌[Subramanian *et al.*, "Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles", *PNAS*, 102, 2005] 참조). 다항 변수로서 처리되는 서브타입을 이용하여 BL1, BL2, LAR, MSL, M 및 IM 서브타입에 대한 개개 하위분류 모델을 생성하기 위해 엘라스틱넷 정규화 선형 모델을 사용하였다(본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 문헌[Friedman *et al.*, "Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent", *J Stat Softw*, 33, 2010]). 이어서, 이 모델에 의한 M 및 IM 서브타입 분류에 이용한 30개의 유전자를 사용하여, 새로운 데이터 세트에서 분석 사이에 프로브가 재할당된 3개의 유전자를 차감한 로지스틱 엘라스틱넷 모델을 도출하였다. 분류 변수와의 연관 강도는 오분류(misclassification) 오류의 10배 교차 검증을 이용하여 평가되었다. Ring 등에 의해 이전에 기재된 역치를 결정하는 상관관계 방법의 유의도와 대조적으로, 면역-종양학 점수(I0 점수)를 결정하기 위한 모델 역치는 최대 곡선하 면적(AUC)(문헌[Hajian-Tilaki *et al.*, "Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation", 4, 2013]을 참조하며, 각각은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용됨)을 이용하여 결정되었다.

[0217] TNBC 종양 상피 및 인접한 기질 조직의 GSE81838 데이터세트 분석

[0218] 종양 절편의 악성종양 상피세포-풍부 영역 및 인접한 기질 세포-함유 영역을 분리시키기 위해 10개의 TNBC 종양에 대해 레이저-포획 미세해부를 수행한 GSE81838로부터 마이크로어레이 데이터를 얻었다(본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Lehmann *et al.*, "Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection", 11, June 2016]을 참조). 각 샘플에 대한 I0 점수를 얻었고, 스피어만 방법(Spearman's method)을 이용하여 매칭된 종양 상피와 인접한 기질 조직 간을 상호연관시켰다.

- [0219] TCGA 유방암 데이터세트 및 분석
- [0220] 암 게놈 아틀라스(The Cancer Genome Atlas: TCGA)에 대해 수집한 유방암 표본으로부터의 유전자 발현 프로파일을 국립 암 연구소 게놈 데이터 공유 데이터 포털(National Cancer Institute Genomic Data Commons Data Portal)로부터 얻었다. ESR1, PGR 및 ERBB2 유전자 발현의 이봉 모델링에 의해 TNBC 상태를 확인하여, 문헌[Lehmann *et al.*]에 기재된 바와 같이 매칭되는 종양 침윤성 림프구(TIL) 존재 및 강도를 갖는 180개의 총 샘플을 생성하였다. TCGA 연구의 연구자는 호중구 존재를 얻었고, TNBC 샘플에 정렬하였다. 강력한 TIL 염색을 갖는 샘플 및 30% 이상의 호중구 존재를 갖는 샘플의 IO 점수를 Welch t-검정에 의해 유의도에 대해 평가하였다.
- [0221] GEO 비소세포 폐암(NSCLC) 데이터세트 및 분석
- [0222] GSE135222(27명의 환자) 및 GSE126044(16명의 환자) 코호트에서 NSCLC 환자의 면역조절요법 및 발현 데이터에 대한 임상 반응을 GEO로부터 얻었다. 고형암 반응평가기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RESCIST) 메트릭스를 이용하여 코호트 둘 다에서 반응을 측정하였고, 6개월 초과 동안 부분적 반응 또는 안정적인 질환을 나타내는 환자를 반응자로서 분류하였다(문헌[Schwartz *et al.*, "RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee", *Eur J Cancer*, 62, 2016]을 참조하고; 또한 문헌[Jung *et al.*, "DNA methylation loss promotes immune evasion of tumours with high mutation and copy number load", *Nat Commun*, 10, 2019]을 참조하며; 또한 문헌[Kim *et al.*, "Single-cell transcriptome analysis reveals TOX as a promoting factor for T cell exhaustion and a predictor for anti-PD-1 responses in human cancer", *Genome Med*, 12, 2020]을 참조하고; 이들 각각은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용됨). 반응을 코호트 둘 다에 대해 동일한 방식으로 정의하였기 때문에, 본 발명자들은 분석 목적을 위해 데이터를 조합할 수 있다. 27-유전자 알고리즘을 이용하여 조합 코호트로부터의 발현 데이터를 처리하였고, IO 점수에 의해 분석하였다. Welch t-검정을 이용하여 반응자와 비반응자 사이의 IO 점수 차이를 유의도에 대해 평가하였다. 이어서, 조합된 코호트로부터의 데이터를 객관적 반응률에 대한 IO 점수의 상관관계에 대해 평가하였다. 환자를 IO 점수 양성 및 음성으로 나누기 위해 미리 정한 역치를 사용하였고, 오즈비를 계산하기 위해 객관적 반응률을 비교하였다.
- [0223] 실시예 2: 휴지 종양과 활성 종양 미세환경의 구별
- [0224] 본 실시예는 특정 유전자 발현 패턴 또는 특징의 평가를 통해 잠잠한 종양을 활성 종양 미세환경과 구별하기 위한 기술을 기재한다. 특히, 본 실시예는 TME의 휴지 또는 면역학적으로 활성인 상태를 반영하는 바와 같은 특정 종양 샘플에 대한 IO 점수의 결정을 기재한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 발명자들은 음의 IO 점수가 휴지 상태를 나타낼 수 있다는 것을 제안하며, 여기서 종양 세포는 혈관신생을 더 적극적으로 촉진시키고, 염증 반응을 유도하며, 총괄적으로 구성하는 세포의 기질인 암연관 섬유아세포를 자극한다. 비교에 의해, 양의 IO 점수는 다음 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: 1) (예를 들어, ICI 투여 시) 면역학적으로 활성인 TME로의 이행에 대한 준비가 된 종양; 및 2) 종양 세포 침윤을 증가시키는 선천성 및 적응 면역계의 증가와 조합된 감소된 염증 특징을 갖는 면역학적으로 활성인 TME. 추가로, 연속변수로서 IO 점수를 이용하는 것은 반응의 강도 및 지속성을 예측할 수 있으며, 객관적 반응과 상호연관지을 수 있다. 반면에 바이오마커, 예를 들어, 면역관문 수용체, 예컨대, PD-L1은 상태 둘 다에 존재할 수 있고, 본 개시내용은 휴지를 활성 TME와 구별할 수 있는 작은 유전자 세트(들)(예컨대, 본 명세서에 기재된 27-유전자 알고리즘)의 개발을 기재한다.
- [0225] 실시예 3: IO 점수와 IM 상태 사이의 일치
- [0226] 본 실시예는 27-유전자 면역-종양학 알고리즘을 이용하여 결정된 IO 점수가 이전의 101-유전자 모델로부터의 IM 점수화 상태와 상관관계가 있다는 것을 확인한다. 이전의 101-유전자 모델의 M 및 IM 특징에 의해 규정되는 독립적 발현 기반 중심값 모델을 총 27개의 유전자를 생성하기 위해 엘라스틱넷 모델링을 통해 얻었다. 면역조절요법에 대한 반응 가능성에 대응하는 IO 점수를 생성하기 위해 이들 27개의 유전자를 독립적 알고리즘에서 조합하였다. 27-유전자 면역-종양학 알고리즘을 335개의 독특한 TNBC 샘플의 확인을 통해 이전의 101-유전자 모델과 비교하여, 아래의 표 13에 나타내는 바와 같이, IO+/IM+ 및 IO-/IM- 점수에 대해 88%의 일치를 초래하였다.

표 13

335개의 독특한 TNBC 샘플의 확인 코호트 내에서
101-유전자 모델로부터의 IM 상태와 27-유전자 면역-종양학
알고리즘으로부터의 IO 점수 사이의 일치.

		101-유전자	
		IM+	IM-
27-유전자	IO+	82 (24%)	37 (11%)
	IO-	2 (1%)	214 (64%)

[0227]

[0228] 실시예 4: TNBC에서 종양 상피 및 인접한 기질 조직에 대한 IO 점수의 상관관계

[0229] 본 실시예는 본 개시내용에 따라 결정된 IO 점수가 종양 미세환경(TME) 스페닝 종양 및 기질 영역의 척도로서 작용할 수 있다는 것을 입증한다.

[0230] GSE81838 데이터세트에서 매칭된 TNBC 종양 상피 및 인접한 기질 조직 샘플에 대해 IO 점수를 계산하였다. 낮은 샘플 크기(10명의 환자로부터의 20개 샘플)로 인해, 스피어만 방법을 이용하여 매칭된 종양 상피 및 인접한 기질 조직 샘플에 대한 IO 점수를 계산하였다. 조직 유형 사이의 IO 점수의 상관관계는 각 환자에 매칭시켰을 때 92.7%($p < 0.001$)인 것으로 계산되었고, 이는 IO 점수가 TME 스페닝 적어도 종양 및 기질 영역의 척도라는 것을 시사한다.

[0231] 실시예 5: TIL 또는 호중구를 갖는 TNBC 샘플의 IO 점수화

[0232] 본 실시예는 본 개시내용에 따라 결정된 IO 점수가 종양 침윤성 림프구(TIL) 및 호중구 수준과 상관관계가 있을 수 있다는 것을 입증한다. 고수준의 TIL은 면역조절요법 후의 활성 면역학적 상태 및 개선된 결과를 나타낼 수 있는 반면, 증가된 수준의 호중구는 면역조절요법에 대한 휴지 면역학적 상태 및 감소된 반응에 대응할 수 있다. 높은 TIL을 갖는 삼중 음성 유방암(TNBC) 샘플 및 증가된 호중구 부하를 갖는 샘플을 포함하여, 암 게놈 아틀라스(TCGA)로부터 얻은 샘플로부터 IO 점수를 평가하였다. 높은 TIL을 갖는 TNBC 샘플(IO 점수 = 0.09)과 증가된 호중구 부하를 갖는 샘플(IO 점수 = -0.30) 사이에서 IO 점수의 통계학적으로 유의미한(도 2, $p = 0.0092$) 차이가 보였고, 이는 양의 IO 점수가 면역조절요법 후 긍정적인 결과와 연관되는 특징을 가질 수 있는 반면, 음의 IO 점수는 불량한 면역조절요법 반응을 나타낼 수 있다는 것을 나타낸다.

[0233] 실시예 6: NSCLC 환자에서 IO 점수와 면역조절요법 반응의 상관관계

[0234] 본 실시예는 본 개시내용에 따라 결정한 IO 점수가 면역조절요법에 대한 잠재적 반응을 나타낼 수 있다는 것을 입증한다. IO 점수를 비소세포 폐암(NSCLC) 환자의 조합된 코호트에 대해 평가하였고, 여기서 면역조절요법에 대한 반응을 적어도 6개월 동안 부분적 반응 또는 안정적인 질환을 나타내는 것으로 정의하였다. 반응자(IO 점수 = 0.29) 및 비반응자(IO 점수 = -0.096)에 대한 평균 IO는 Welch t-검정에 의해 유의미한 것으로 발견되었다(도 3, $p = 0.0035$).

[0235] 실시예 7: NSCLC 이중이식에서 병소 접착 키나제(FAK) 저해제 민감도에 대한 중간엽 점수의 상관관계.

[0236] 본 실시예는 본 명세서에 기재된 27-유전자 면역-종양학 알고리즘을 이용하여 TME의 면역조절을 위해 후속적으로 사용될 수 있는 FAK 저해제 약물에 대한 민감성을 예측할 수 있다는 것을 입증한다. 선암종 이중이식 모델 데이터를 GSE109302로부터 달성하였고, 27-유전자 면역-종양학 알고리즘에 의해 평가하였다. 10가지의 NSCLC 세포주 중에서, 5가지는 내성이 있고, 5가지는 약물 BI 853520에 민감하였다. 내성 그룹에 대한 평균 중간엽 점수는 0.076이었고, 민감 그룹은 0.358였다($p = 0.025$). 임의의 특정 이론에 의해 구속되는 일 없이, 이들 데이터는 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 "준비가 된" 종양을 "뜨거운" 상태로 푸싱함으로써) 면역조절을 개선시키기 위해 TME에 작용하는 약물이 단독으로 또는 ICI와 조합하여 유리한 환자를 식별할 수 있다는 것을 입

증한다.

- [0237] 실시예 8A: 예시적인 유전자 세트
- [0238] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 유전자 세트는 다음의 그룹으로부터의 적어도 하나의 유전자를 포함한다:
- [0239] 그룹 A: CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10, COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1, APOD, ASPN, HTRA1.
- [0240] 일부 실시형태에서, 이러한 유전자 세트는 그룹 A로부터의 모든 유전자를 포함할 수 있다.
- [0241] 실시예 8B: 예시적인 유전자 세트
- [0242] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 유전자 세트는 다음의 그룹 각각으로부터의 적어도 하나의 유전자를 포함한다:
- [0243] 그룹 B1: CCL5, CD52, CXCL11, CXCL13, DUSP5, GZMB, IDO1, IL23A, ITM2A, KMO, KYNU, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A8, SPTLC2, TNFAIP8, TNFSF10;
- [0244] 그룹 B2: COL2A1, FOXC1, KRT16, MIA, SFRP1;
- [0245] 그룹 B3: APOD, ASPN, HTRA1;
- [0246] 일부 실시형태에서, 이러한 유전자 세트는 그룹 B1 및 그룹 B2 각각으로부터의 적어도 하나의 유전자, 및 그룹 B3으로부터의 하나 초과 유전자를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 유전자 세트는 그룹 B2 및 그룹 B3 각각으로부터의 적어도 하나의 유전자, 및 그룹 B1로부터의 하나 초과 유전자를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 유전자 세트는 그룹 B1 및 그룹 B3 각각으로부터의 적어도 하나의 유전자, 및 그룹 B2로부터의 하나 초과 유전자를 포함할 수 있다.
- [0247] 실시예 8C: 예시적인 유전자 세트
- [0248] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 유전자 세트는 다음의 그룹 각각으로부터의 적어도 하나의 유전자를 포함한다:
- [0249] 그룹 C1: SAMS1, CD80, CLEC7A, PDCD1LG2, CD274, S100A8, KYNU, LINC02195, IL9R, DUSP5;
- [0250] 그룹 C2: TNFAIP8, TNFSF10;
- [0251] 그룹 C3: RARRES3, APOL3, LINC02446, ZNF683, IFNG, FASLG;
- [0252] 그룹 C4: CD48, CD52, C16orf54, TESPA1, JAML, GMFG, ARHGAP15, TMEM273;
- [0253] 그룹 C5: CD3G, TIGIT, SIRPG, TRAC, CD3E, CD2, TRBV28, CD3D, TRBC2, CCR5, CD8A, CCL5, IL2RB, CXCR6;
- [0254] 그룹 C6: KMO, SNX10, PIK3AP1, SLC7A7, VCAM1, RASSF4, TFEC, HAVCR2;
- [0255] 그룹 C7: APOL6, IDO1, CXCL9, GBP5, GBP1, GBP4, CXCL11, CXCL10, LAP3, STAT1, WARS1, SAMHD1;
- [0256] 그룹 C8: ZBP1, OASL, EPSTI1, IL15RA, USP30-AS1, BATF2, ETV7, PSMB10, RTP4, CARD16;
- [0257] 그룹 C9: GZMB, GZMH, GNLY, CD8B, CTSW, CST7, NKG7, GZMA, PRF1, CD247, SLA2, PDCD1, CD7, LAG3;
- [0258] 그룹 C10: HNRNPA1P21, FOXP3, CCR8, CXCL13, AIM2, IL2RA, ICOS, CTLA4, TNFRSF9, IL21R;
- [0259] 그룹 C11: BTN3A3, BTN3A1, TAP2, NLRC5, HLA-F, PSMB8, PSMB9, TAP1, HCP5, UBE2L6, PSME2, IRF1;
- [0260] 그룹 C12: C19orf38, IGFLR1, LINC01943, RAB33A, SLC2A6, IFI30, LILRB3, IL23A, PSME2P2, ITGAE, STAC3;
- [0261] 그룹 C13: FOXC1, ADAMTS9-AS2, RGN, KL, ADAMTS9-AS1, WDFY3-AS2, PTH1R, PLEKHH2, WSCD1, CABP1, CEP112, TMEM47, RCAN2, LIN7A, LEPR, PDGFA, SERTAD4-AS1;
- [0262] 그룹 C14: ADH1B, C7, CCL14, SELP, ACKR1, MMRN1, ITM2A, AQP1, ABI3BP, P2RY12;
- [0263] 그룹 C15: MPRIP, KIF13B, FYCO1, SPTLC2, ADGRA3, RBFOX2;
- [0264] 그룹 C16: ITGB4, KRT17, KRT16, KRT14, KRT5, DSG3, COL17A1;

- [0265] 그룹 C17: TMEM119, PODN, SVEP1, LAMA2, COL14A1, FGF7, OGN, PRELP, ELN, MFAP4, SSC5D, PTGDS, CHRDL1;
- [0266] 그룹 C18: ITGBL1, ASPN, PDGFRB, HTRA1, HEG1;
- [0267] 그룹 C19: ZCCHC24, SGCD, SRPX, APOD, SHC4, MIA, IL17D, LRRN4CL, BOC, PDZRN3, SFRP1;
- [0268] 그룹 C20: TCF7L1, CACNA1G, SPEG, COL2A1, CRISPLD1, PIANP, NACAD, EFNB3, PCYT1B, RGMA, GLI2, PCDH19.
- [0269] 일부 실시형태에서, 이러한 유전자 세트는 그룹 C3, 그룹 C4, 그룹 C5, 그룹 C7, 그룹 C9, 그룹 C10, 그룹 C11, 그룹 C12, 그룹 C13, 그룹 C14, 그룹 C15, 그룹 C16, 그룹 C17 및 그룹 C20 각각으로부터의 적어도 하나의 유전자 및 그룹 C1, 그룹 C2, 그룹 C6, 그룹 C8, 그룹 C18 및 그룹 C19로부터의 하나 초과 유전자를 포함할 수 있다.
- [0270] 실시예 8D: 예시적인 유전자 세트
- [0271] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 유전자 세트는 다음의 그룹으로부터의 적어도 하나의 유전자를 포함한다:
- [0272] 그룹 D1: ABCA8, ADRA2A, AKAP12, ALDH3B2, APOD, ART3, ASPN, AZGP1, BLVRB, C7, CCL5, CD36, CD52, CDC20, CHI3L1, COL2A1, COL5A1, COL5A2, CRAT, CROT, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CYP4F8, DBI, DEFB1, DHCR24, DUSP5, FABP7, FASN, FGFR4, FGL2, FOXA1, FOXC1, GABRP, GALNT7, GBP1, GCHFR, GPR87, GZMB, HGD, HTRA1, IDO1, IGFBP4, IGHM, IGJ, IL23A, IL33, INPP4B, ITM2A, JAM2, KCNK5, KIAA1324, KMO, KRT14, KRT16, KRT17, KRT6A, KRT6B, KYNU, LBP, LHFP, IGKC, MFAP4, MIA, MID1, MYBL1, NEK2, NTN3, OGN, PI3, PLEKHB1, PMAIP1, PSMB9, PTGDS, RARRES3, RTP4, S100A1, S100A7, S100A8, SCRG1, SEMA3C, SERHL2, SFRP1, SIDT1, SOX10, SPDEF, SPRR1B, SPTLC2, SRPX, TCF7L1, TFAP2B, THBS4, TNFAIP8, TNFSF10, TRIM68, TSC22D3, UBD, UGT2B28, XBP1, ZCCHC24.
- [0273] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 유전자 세트는 그룹 D1의 유전자 모두보다 적게 포함하고; 일부 이러한 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 유전자 세트는 그룹 D1로부터의 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 29, 28, 27개 이하의 유전자보다 적거나 동일하게 포함한다.
- [0274] 일부 실시형태에서, 실시예 8A 내지 실시예 8C 중 어느 하나에 따른 유전자 세트는 그룹 D1로부터의 하나 이상의 유전자를 포함한다.
- [0275] 실시예 9: 방광암 샘플의 IO 점수화
- [0276] 본 실시예는 본 개시내용에 따라 결정한 IO 점수가 예를 들어, 방광암을 포함하는 다양한 종양 유형에 대한 면역조절요법에 대한 잠재적 반응을 나타낼 수 있다는 것을 확인한다.
- [0277] 1188개의 유방암 샘플에 대한 유전자 발현 데이터를 다운로드하고, TNBC에 대해 IM, MSL 및 M 서명과 상관관계가 있는 상위 3000개의 유전자를 선택한 확립된 분자 분류기(Ring *et al.* 2016)에 비교하였다. 2개의 추가적인 종양 유형(폐 선암종 및 폐 편평 세포 암종)에 대해 Ring 등의 IM, MSL, M 서명(이전에 TNBC에서 식별됨)의 평가를 통해 3000개의 유전자 세트를 생성하였다. 모두 3개의 유전자 발현 데이터세트로부터의 유전자 목록을 비교하였고, 모두 3개의 유전자 목록에서의 이들의 존재에 기반하여 IM, MSL, M에 대한 분류기가 되는 것으로 939개의 유전자를 선택하였다. 406명의 방광암 환자에 대한 유전자 발현 데이터를 다운로드하고, 본 명세서에 기재된 27-유전자 면역-종양학 알고리즘을 이용하여 평가하였다. 이어서, 이들 939개 유전자의 데이터를 히트맵에서 플롯팅하고, 서명 유형 및 환자 그룹에 따라 클러스터링하였다(도 8). 27-유전자 면역-종양학 알고리즘 IO 이항 점수를 히트맵 상에 더하고, IM, 면역학적으로 "뜨거운" 분류인 IM과의 연관성을 나타낸다(도 9, 도 10). 이들 데이터는 27-유전자 면역-종양학 알고리즘으로부터의 양의 점수 결과가 높고, 잠재적으로 활성화된, 면역 기능을 갖는 것으로 알려진 유전자와 연관된다는 것을 확인한다.
- [0278] 더 나아가, 계층적 유전자 클러스터링은 방광암의 평가에서 특이적으로 포함되는 특정 27-유전자 세트의 변이(예를 들어, 본 명세서에 제공된 예시적인 유전자 세트에 나타난 하나 이상의 변화를 포함)가 본 명세서에 기재된 바와 같이 유용하다는 것을 확인한다.
- [0279] 얻어진 유전자 발현 데이터의 계층적 클러스터링(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Ward, 1963] 참조)을 사용하여 이들 히트맵 내에서 함께 클러스터링된 유전자 또는 메타유전자를 식별하는 데 사용하였다. 특히, 면역-종양학 알고리즘의 부분으로서 평가한 27개의 유전자 중 하나 이상을 함유하는 메타유전자를 평가하였

다. 13개의 메타유전자의 이런 서브세트 내에서, 27-유전자 번역-종양학 알고리즘에서 사용하기 위한 대안의 유전자로서 잠재적으로 선택될 수 있는 총 198개의 유전자를 식별하였다. 추가적으로, 메타유전자의 유전자 세트 풍부화 분석(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Subramanian 2005] 참조)은 종양 샘플의 평가에 관심이 있을 수 있는 특정 연관 세포 경로를 식별하였다(도 10). 일부 실시형태에서, 이들 경로는 본 명세서에 개시된 27-유전자 번역-종양학 알고리즘과 연관된 27 유전자 세트로부터의 하나 이상의 유전자와 연관될 수 있다(예를 들어, 27개의 유전자 또는 이들의 유전자 산물 중 하나 이상은 경로에 참여할 수 있다). 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 이들 경로는 구체적인 IO 점수(예를 들어, 양 또는 음의 점수)와 연관될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 제공된 교시는, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 유용한 종양 분류(예를 들어, 구별하는 IO 점수를 정의함)를 달성하는 합리적으로 비슷한 수의 유전자(예를 들어, 약 10 내지 약 20개, 약 20 내지 약 30개, 약 30 내지 약 40개, 약 40 내지 약 50개 등)를 포함하는 본 명세서에 분명히 기재된 27개 유전자 세트에 대한 대안의 유전자 세트의 선택을 허용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 세트는 예시된 27 유전자 세트에서 다른 유전자와 동일하거나 상이할 수 있는 이들 경로에 참여하는 하나 이상의 유전자와 선택적으로 조합하여, 예시된 27 유전자 세트의 27개의 유전자 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0280] 특히, 실험은 종양 점수를 "양" 또는 "음"으로 표기하기 위한 것오프로서 사용한 27-유전자 번역-종양학 알고리즘 점수화 역치가 다른 종양 유형, 예를 들어, 방광암에서 사용하기에 충분히 정확하다는 것을 확인하였다(도 11). 새로운 역치를 방광 환자 데이터 내에서 민감성과 특이성의 교집합에 기반하여 계산하였고(본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌[Habibzadeh 2016]), 이전에 확립된 역치와 비교할 때 동일한 정확성을 갖는 것을 발견하였다. 따라서 IO 점수화를 위해 본래의 역치를 유지하였다. 따라서, 본 개시내용은 특히 27 유전자 세트가 다양한 암에서 유용한 IO 역치를 규정하고, 더 나아가, 이러한 역치가 비슷한 정확도를 제공하고/하거나 다르게 합리적으로 비슷하다는 것(예를 들어, 약 0.1 +/- 0.02 범위 내에 있음)을 확인한다.

[0281] 본 개시내용의 27-유전자 번역-종양학 알고리즘을 IMVigor210 시험에서 면역관문 저해제(아테졸리주맵)로 치료된 방광암 환자의 임상 코호트에 대한 데이터에 적용하였다. 특히, 27-유전자 번역-종양학 알고리즘이 대응하는 IO 점수에 기반하여 시험 내의 전반적 생존율의 예측을 제공할 수 있다는 것을 결정하였다(도 12).

[0282] 실시예 10: 신세포암 샘플의 IO 점수화

[0283] 본 실시예는 본 개시내용에 따라 결정한 IO 점수가 예를 들어, 신세포암을 포함하는 다양한 종양 유형에 대한 면역조절요법에 대한 잠재적 반응을 나타낼 수 있다는 것을 확인한다.

[0284] 본 명세서에 기재한 27-유전자 번역-종양학 알고리즘을 이용하여 403개의 투명세포 신장암 및 203개의 유두종 신장암 환자에 대한 유전자 발현 데이터를 평가하였다. 히트맵을 생성하기 위해 위의 실시예 9에 기재한 939개의 유전자에 대해 결과 IO 점수를 플롯팅하였고, 이를 서명 유형(IM, M, MSL) 및 환자 그룹에 따라 클러스터링하였다. 이들 데이터는 27-유전자 번역-종양학 알고리즘으로부터의 양의 점수 결과가 특정 신장암에서 높고, 잠재적으로 활성인, 면역 기능을 갖는 것으로 알려진 유전자와 연관된다는 것을 확인한다.

[0285] 추가 실험에서, 면역-종양학 요법으로 처리하고 1년 무진행 생존율(PFS)에 대해 모니터링한 43명의 신세포암종(RCC) 환자 그룹으로부터의 RNAseq 데이터를 분석하였다. 27-유전자 번역-종양학 알고리즘을 이용하여 환자 데이터를 평가하였고, 양의 IO 점수를 갖는 환자는 음의 IO 점수를 갖는 것에 비해 유의미하게 더 양호한 1년 PFS를 가졌다는 것을 발견하였다. 이들 결과는 본 개시내용의 27-유전자 번역-종양학 알고리즘이 신세포암에서 ICI 요법에 대한 반응과 강한 상관관계를 갖고, 추가로 다중 암 유형에서 알고리즘의 적용 가능성을 지지한다.

[0286] 실시예 11: 대안의 생물학적 벡터로부터의 데이터의 평가

[0287] 본 실시예는 특히 본 명세서에 제공된 분류가 대안의 생물학적 벡터로부터의 데이터와 상관관계가 있을 수 있고(예를 들어, 데이터는 miRNA 발현, 메틸화 상태, 단백질 발현 수준, 단백질 변형 상태 등임), 따라서 다양한 실시형태에서, 생물학적 데이터의 하나 이상의 상이한 유형이 요법에 대한 대상체의 평가 및/또는 이들의 면역 상태 및/또는 반응성에 이용되고/되거나 포함될 수 있다는 것을 입증한다.

[0288] 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 유전자 발현 데이터를 얻고 IM, MSL 및 M 중심점을 본 명세서에 기재된 바와 같이 평가한 환자 샘플의 주어진 세트에 대해, 하나 이상의 대안의 생물학적 벡터(들)를 따라서 매칭 데이터 세트를 수집하였다. 이어서, 이들 매칭 데이터 세트를 IM, MSL 및 M 특징을 나타내거나 반영하는 구성성분을 나타내기 위한 기준으로서 작용하는 유전자 발현 중심점으로 맵핑할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 요법(예를 들어, ICI 요법)의 선택을 알리기 위해 매칭 데이터 세트로부터 얻은 정보를 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 병용요법(예를 들어, ICI 요법과 병용하는 추가 요법)의 선택을 알리기 위해 매칭 데이터

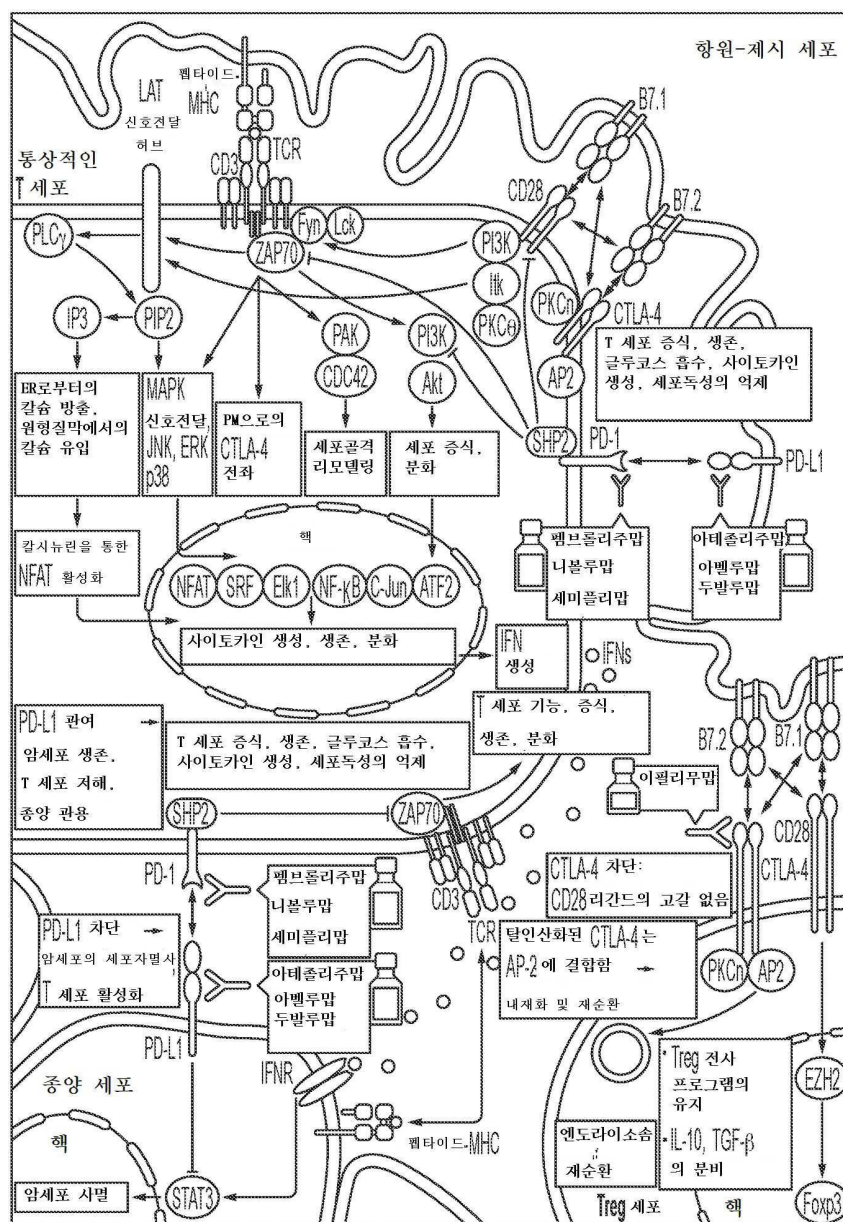
세트로부터 얻은 정보를 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 대안의 요법(예를 들어, ICI 요법 이외의 요법)의 선택을 알리기 위해 매칭 데이터 세트로부터 얻은 정보를 사용할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택된 유전자 세트의 유전자 발현 패턴보다는 또는 이에 추가로 miRNA 발현이 요법에 대한 반응성에 대해 그리고/또는 면역 상태의 특정 특징 또는 변화에 대해 환자를 선택 및/또는 모니터링하는 데 이용될 수 있다는 것을 입증한다.

[0289] 균등론

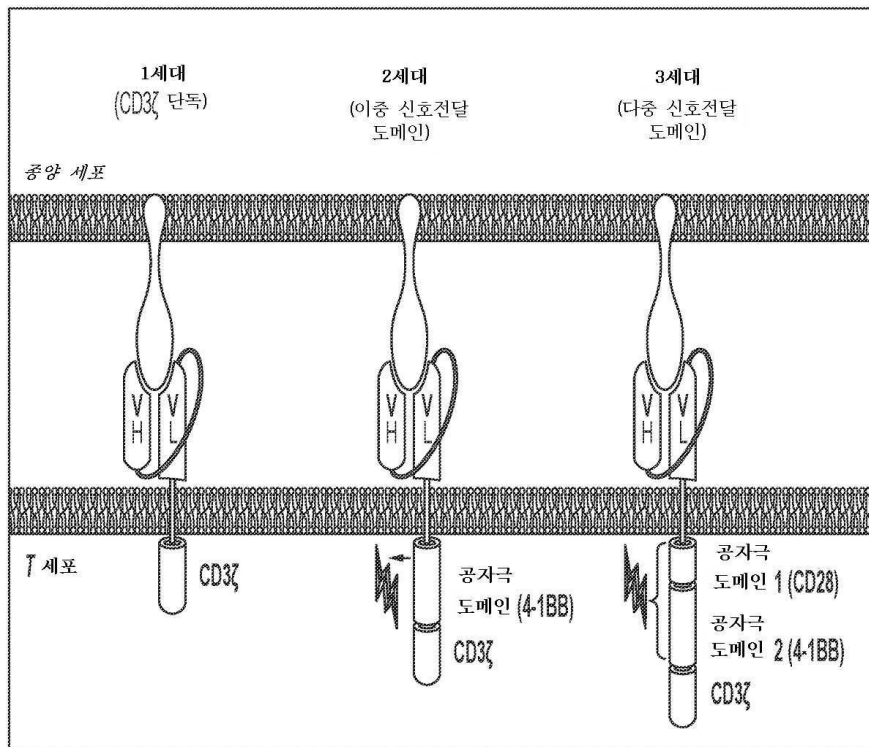
[0290] 당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여, 본 명세서에 기재된 구체적 실시형태에 대한 다수의 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 범주는 상기 설명으로 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 다음의 청구범위에 제시되는 바와 같다.

도면

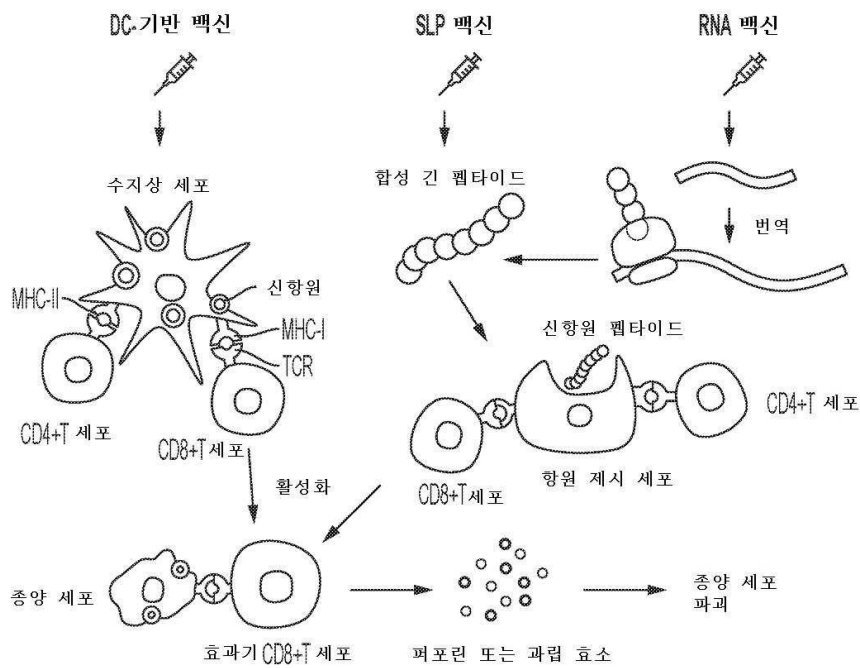
도면1



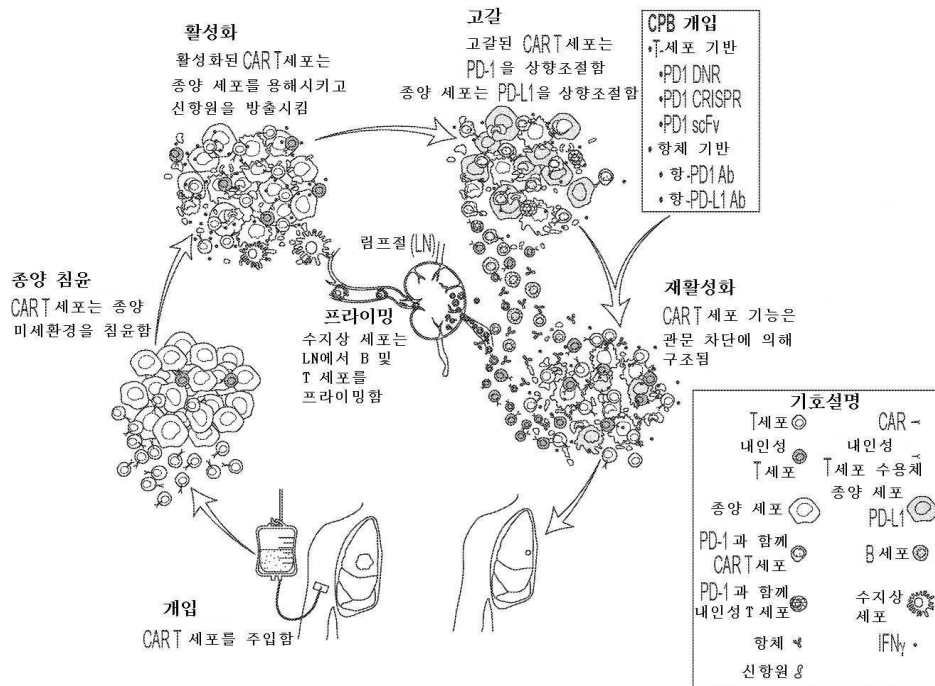
도면2



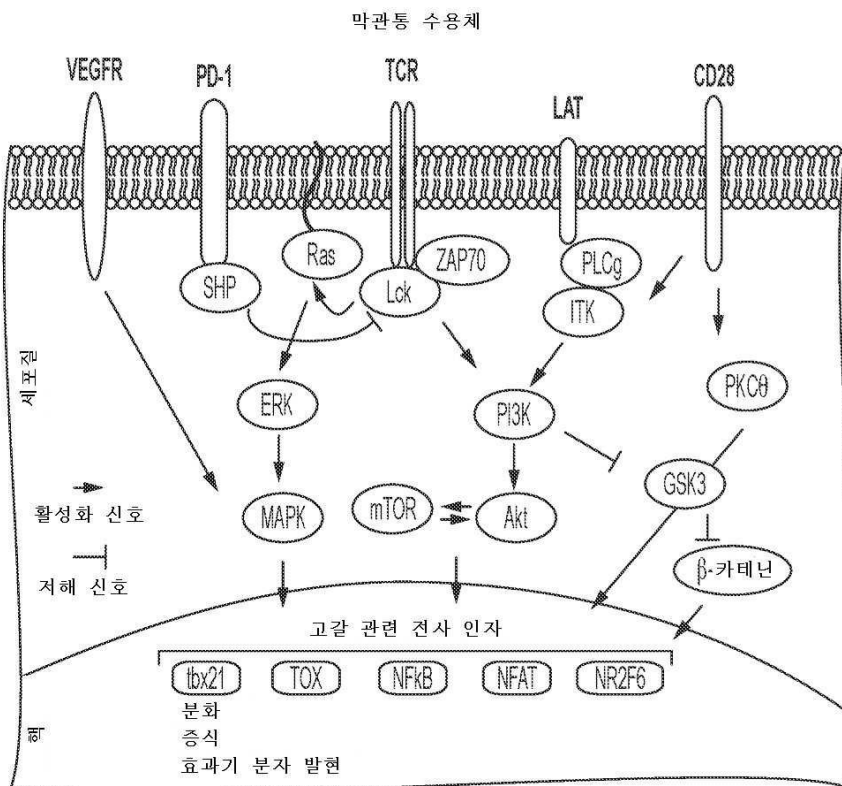
도면3



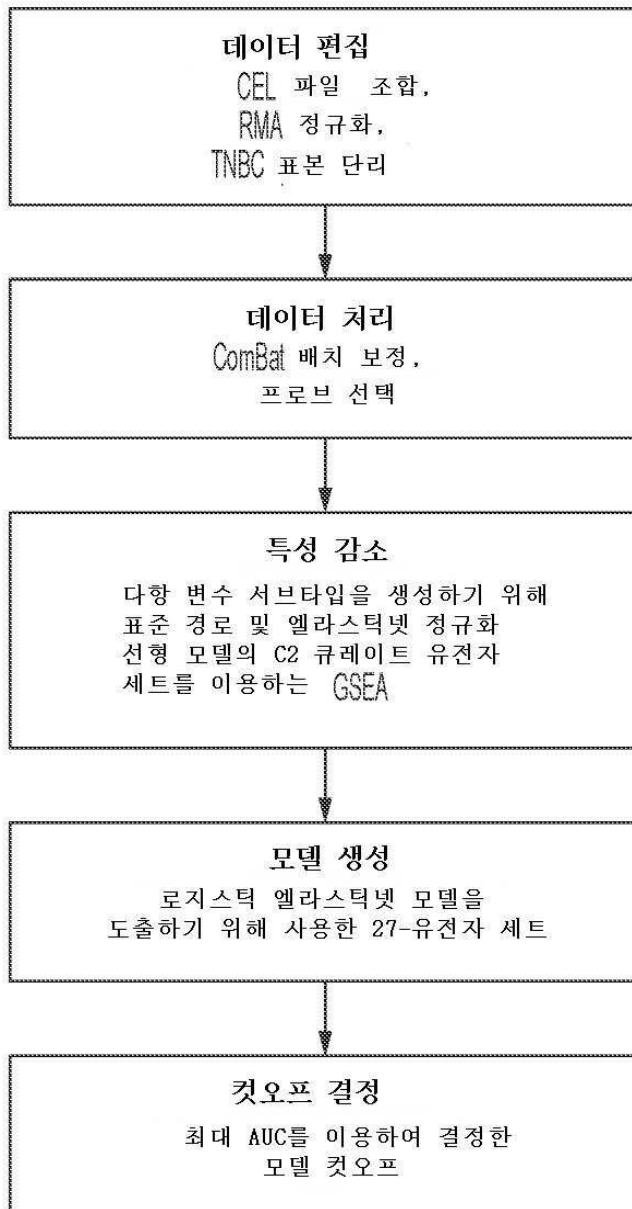
도면4



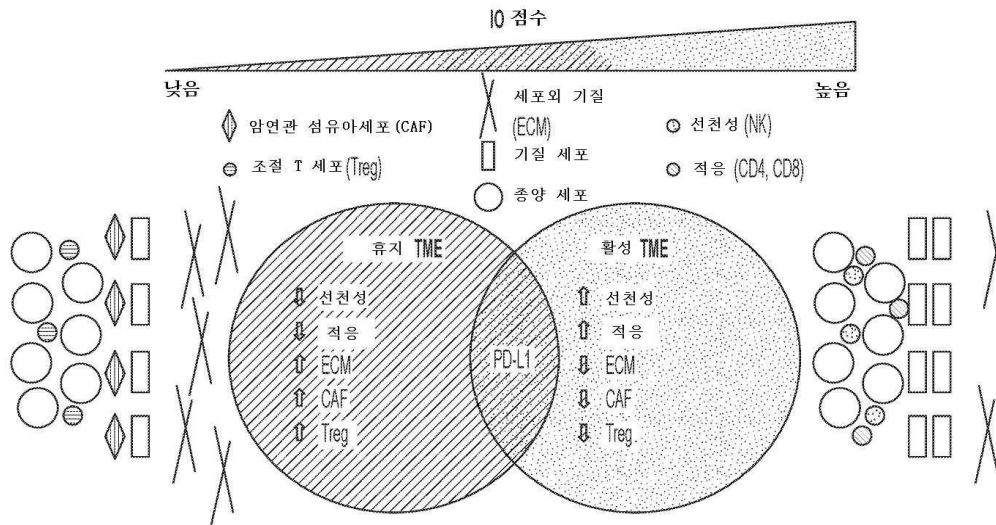
도면5



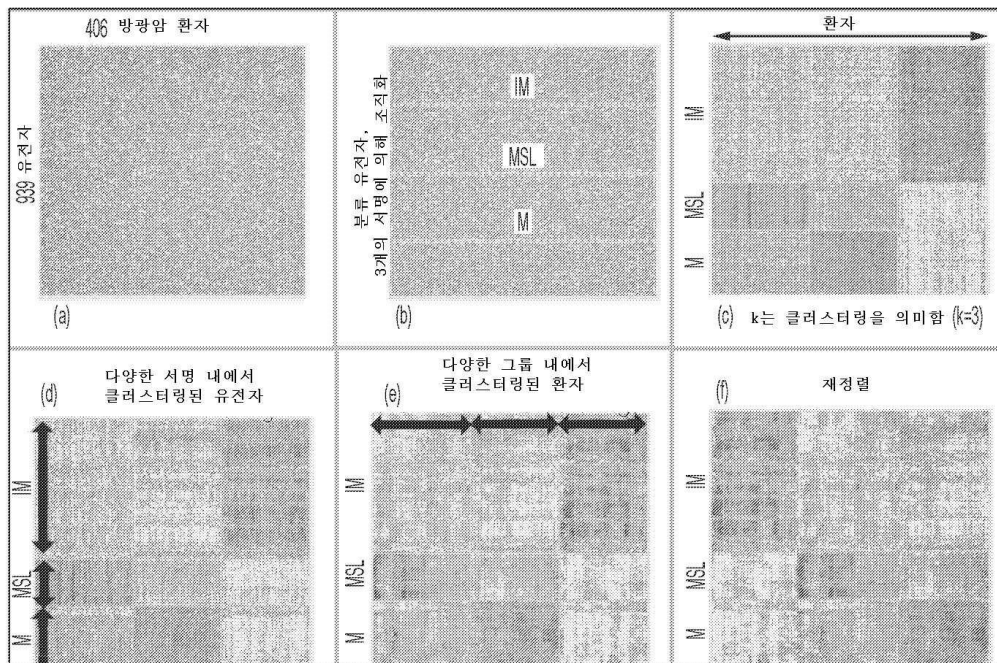
도면6



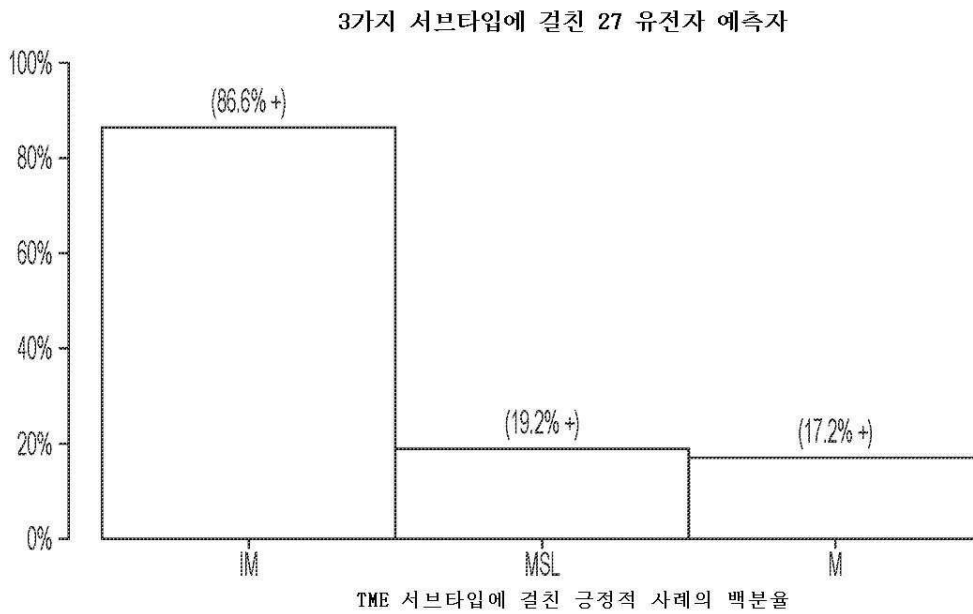
도면7



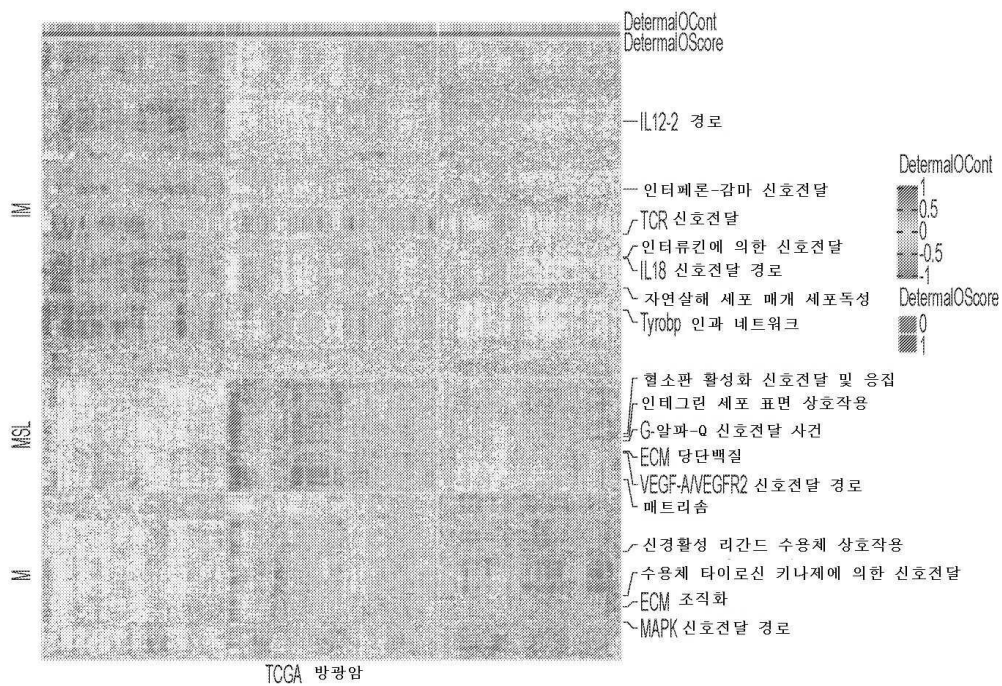
도면8



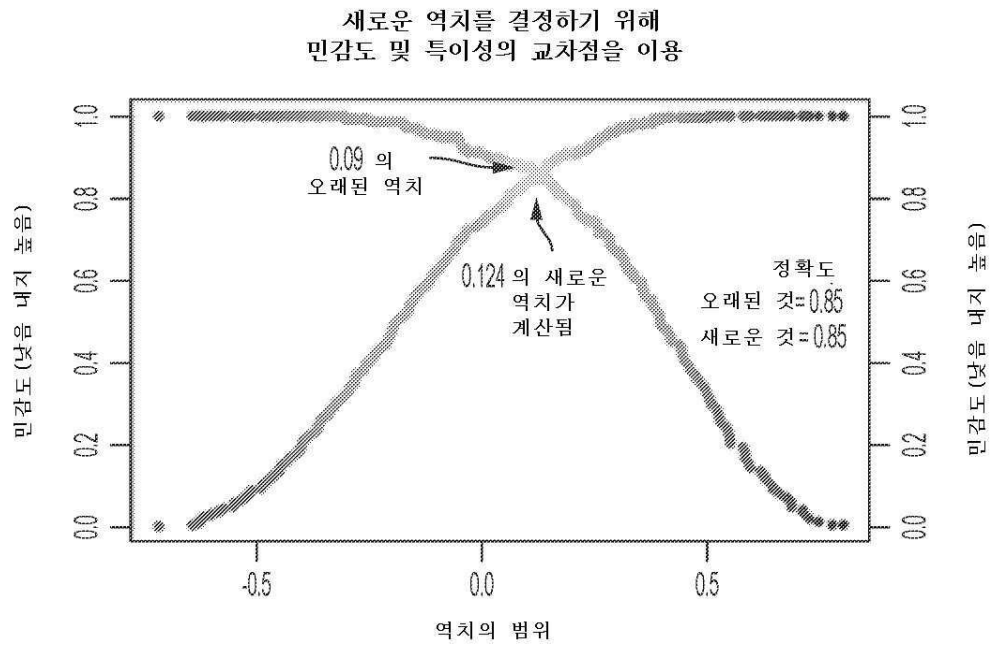
도면9



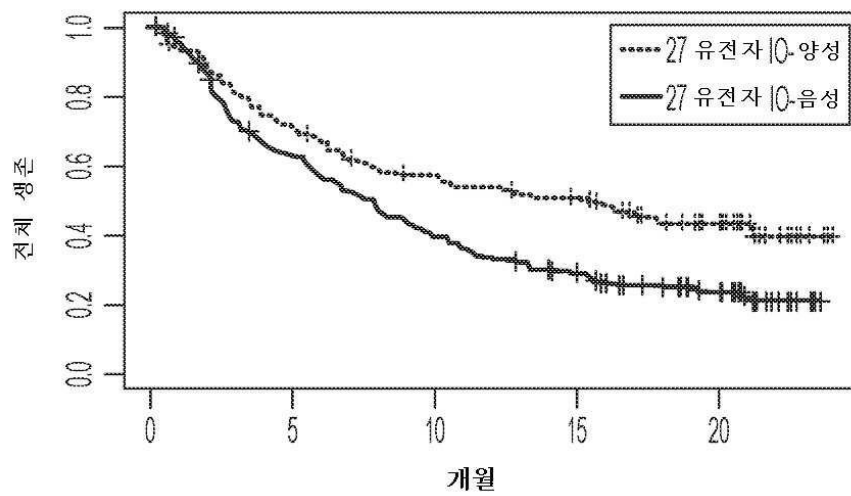
도면10



도면11



도면12



	중앙값 OS (개월)	2년 OS
27 유전자 10- 양성	15.4	39.6%
27 유전자 10- 음성	7.9	20.9%