(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0061421
(43) 공개일자 2023년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *G01N 33/574* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2875 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7010275
(22) 출원일자(국제) 2021년08월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/073816
(87) 국제공개번호 WO 2022/043538
국제공개일자 2022년03월03일
(30) 우선권주장
63/072,113 2020년08월29일 미국(US)

(71) 출원인
아르제넥스 비브이
벨기에, 쥬에나르드 9052, 인더스트리파크 7
더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 콜로라도, 어 바디 코포레이트
미국 콜로라도 80203 덴버 제8 플로어 그랜트 스트리트 1800
(72) 발명자
데하드 요하네스
네덜란드, 우들란데, 나 4436, 트퀀트 1
헐트버그 애나
미국, 매사추세츠, 더글라스 애비뉴 헐, 8
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

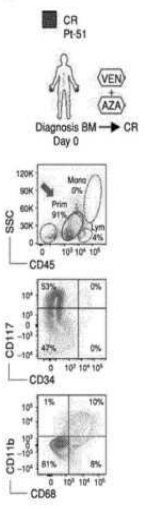
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **BCL-2 억제제에 대한 감소된 민감도를 가진 환자를 치료하는 방법**

(57) 요 약

제공되는 것은 BCL-2 억제제 치료에 저항적인, 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 용도를 위한 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법이며, 상기 방법은 (a) BCL-2 억제제에 감소된 민감도를 갖거나 또는 불응성인 골수 악성 종양을 가진 인간 개체를 선택하고, 및 (b) 이 개체에게 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 급성 골수 백혈병(acute myeloid leukemia, AML) 이다. 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체는 쿠사투주맙(cusatuzumab) 이다. 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시-투여된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스(venetoclax) 이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
G01N 33/57426 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/55 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
G01N 2333/70575 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)
(72) 발명자
제이콥스 줄리
벨기에, 윌드 2381, 코닝스트라트 71
자브로키 피오트르
벨기에, 쥐즈나드 7, 인더스트리파크, 아젠스 비브이 내
스미스 클레이톤
미국, 오로라 블루바드, 몬트뷰 이, 12635
조르단 크레이그
미국, 오로라 블루바드, 몬트뷰 이, 12635

명 세 서

청구범위

청구항 1

BCL-2 억제제 치료에 저항적인, 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 용도를 위한 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 따른 용도에 있어서, 상기 BCL-2 억제제는 베네토클락스(venetoclax) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 용도에 있어서, 상기 골수 악성 종양은 급성 골수 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML), 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes, MDS), 골수 증식성 종양(myeloproliferative neoplasms, MPN), 만성 골수 백혈병 (chronic myeloid leukemia , CML), 및 골수 단핵세포백혈병 (myelomonocytic leukemia, CMML)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편,

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 골수 약성 종양은 AML인 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편

청구항 5

제4항에 따른 용도에 있어서, AML은 단핵세포 AML인 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 AML은 단핵세포 AML인 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제5항에 따른 용도에 있어서, 상기 인간 개체는 다른 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정된 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제7항에 따른 용도에 있어서, 상기 치료는:

(i)인간 개체의 골수 분화 상태를 측정하고, 및

(ii)인간 개체가 분화된 단핵세포 AML을 갖고 있는지 결정하는

단계를 포함하는 선택이 선행되고, 및

상기 분화된 단핵세포 AML을 가진 상기 인간 개체에게 치료적으로 효과적인 용량의 항-CD70 항체 또는 이의 항-CD70-결합 단편을 투여하는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 따른 용도에 있어서, 상기 인간 개체는: 인간 개체의 악성 종양 골수 세포의 BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 차이 나는 발현 수준(들)에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 되는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제9항에 따른 용도에 있어서, 상기 BCL-2 및 CD117 중 적어도 하나의 발현 수준(들)이 하향-조절되고, 및 CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1 중 적어도 하나의 발현 수준(들)이 상향-조절되는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 인간 개체의 악성 종양 골수 세포의 CD70 발현 수준이 측정되는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제11항에 따른 용도에 있어서, 상기 CD70은 BCl-2 억제제 치료 전 또는 치료 동안에 측정된 대로의 CD70 발현 수준에 비교하여 상향조절 되는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 인간 개체는:

(a) BCL-2 억제제로 치료받고; 및

(b) BCL-2 억제제로의 치료에 반응하여 감퇴가 없는,

임상 병력 (clinical history) 을 가진 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제13항에 따른 용도에 있어서, 상기 BCL-2 억제제로의 치료 이력 (historical treatment)은 추가로 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)를 포함하는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 인간 개체는:

(a) BCL-2 억제제 치료를 받고;

(b) 부분 또는 완전 감퇴(remission); 및

(c) 부분 또는 완전 재발 (relapse)

을 포함하는 임상적 병력을 가지고 있는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편

청구항 16

제15항에 따른 용도에 있어서, 상기 BCL-2 억제제로의 치료 이력 (historical treatment) 은 추가로 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)로의 치료를 포함하는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 저메틸화 제제 (HMA) 는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시-투여되는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 BCL-2 억제제는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시-투여되는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 CD70에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 상기

HCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 1로 구성되고;

HCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 2로 구성되고;

HCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 3으로 구성되고;

LCDR1 의 아미노산 서열은 서열 번호 4로 구성되고;

LCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 5로 구성되고; 및

LCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 6으로 구성되는

것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 CD70에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 90% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain) (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 90% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인(variable light chain domain) (VL) 을 포함하는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 21

제20항에 따른 용도에 있어서, 상기, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL) 을 포함하는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 22

제20항에 따른 용도에 있어서, 상기 서열 번호 7로 구성된 VH에 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열은 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하고, 상기

HCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 1로 구성되고;

HCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 2로 구성되고; 및

HCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 3으로 구성되고; 및

상기 서열 번호 8로 구성된 VL에 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열은 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 상기

LCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 4로 구성되고;

LCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 5로 구성되고; 및

LCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 6으로 구성되는

것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 23

제16항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 HMA는 아자시티딘(azacitidine), 데시타빈(decitabine), 및 구아데시타빈(guadecitabine)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 BCL-2 억제제는 베네토클락스(venetoclax) 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염인 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 용도에 있어서, 상기 CD70에 결합하는 항체는 쿠사투주맙(cusatuzumab) 인 것을 특징으로 하는, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 26

인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

(a) BCL-2 억제제에 대해 감소된 민감도를 가진 또는 불응성인 골수 악성 종 양을 가진 환자를 선택하고; 및

(b) 그 인간 개체에 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는,

단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제는 베네토클락스(venetoclax) 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염인, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 골수 악성 종양은 급성 골수 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML), 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes, MDS), 골수 증식성 종양(myeloproliferative neoplasms, MPN), 만성 골수 백혈병 (chronic myeloid leukemia, CML), 및 골수 단핵세포백혈병(myelomonocytic leukemia, CMML)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항에 있어서, 상기 골수 악성 종양은 AML인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 AML은 단핵세포 AML인, 방법

청구항 31

제26항 내지 제28항에 있어서, 상기 골수 악성 종양은 MDS인, 방법.

청구항 32

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (a) 는: 인간 개체의 악성 종양 골수 세포의 BC-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 BCL-2 및 CD117 중 적어도 하나는 하향-조절되고, 및 CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1 중 적어도 하나는 상향-조절되는, 방법.

청구항 34

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포의 CD70 발현 수준을 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 CD70은 BCL-2 억제제 치료 전 또는 치료 동안에 측정된 대로의 CD70 발현 수준에 비교하여 상향조절 되는, 방법.

청구항 36

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는:

(a) BCL-2 억제제로 치료받고; 및

(b) BCL-2 억제제로의 치료에 반응하여 감퇴가 없는,

것을 포함하는 임상적 병력 (clinical history) 을 가진 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제로의 치료 이력 (historical treatment)은 추가로 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)로의 치료를 포함하는, 방법.

청구항 38

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는:

(a) BCL-2 억제제 치료를 받고;

(b) 부분 또는 완전 감퇴(remission); 및

(c) 부분 또는 완전 재발 (relapse)

을 포함하는 임상적 병력을 가지고 있는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제로의 치료 이력 (historical treatment) 은 추가로 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)로의 치료를 포함하는, 방법.

청구항 40

제26항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저메틸화 제제 (HMA)는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시-투여되는, 방법.

청구항 41

제26항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시-투여되는, 방법.

청구항 42

제26항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD70에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 상기

HCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 1로 구성되고;

HCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 2로 구성되고;

HCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 3으로 구성되고;

LCDR1 의 아미노산 서열은 서열 번호 4로 구성되고;

LCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 5로 구성되고; 및

LCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 6으로 구성되는

것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 43

제26항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항체 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 90% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain) (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 90% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인(variable light chain domain) (VL)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항체 결합 단편은 서열 번호 7과 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 45

제43항에 있어서, 상기 서열 번호 7로 구성된 VH에 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열은 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하고, 상기

HCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 1로 구성되고;

HCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호2로 구성되고; 및

HCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 3으로 구성되고; 및

상기 서열 번호8로 구성된 VL에 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열은 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 상기

LCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호4로 구성되고;

LCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호5로 구성되고; 및

LCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 6으로 구성되는

것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 46

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HMA는 아자시티딘(azacitidine), 데시타빈(decitabine), 및 구아데시타빈(guadecitabine)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 47

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제는 베네토클락스(venetoclax) 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염인, 방법.

청구항 48

제26항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD70에 결합하는 항체는 쿠사투주맙 (cusatuzumab)인, 방법.

청구항 49

항-CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 치료될 환자를 동정하고 및 치료하는 방법으로서, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가지고, 그 방법은:

(i) 환자의 골수 분화상태를 측정하고;

(ii) 환자가 분화된 단핵세포 AML을 가졌는지를 결정하고, 상기 분화된 단핵세포 AML을 가진 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료될 환자로서 동정하고; 및

(iii) 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료될 환자로서 동정된 환자에게 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편을 투여하는,

단계를 포함하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 환자의 골수 샘플은 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD38^{+}/CD34^{-}/CD33^{+}/CD11b^{+}/CD70^{+}$ 표현형 세포 또는 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD34^{-}/CD117^{-}/CD11b^{+}/CD68^{+}/CD14^{+}/CD64^{+}$ 표현형 세포를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 이 즉석 출원은 ASCII 포멧(format)으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하며 그 전문이 여기에 참고문헌으로 병합되었다.

[0002] 본 발명은, 병합 치료를 포함하는, 암의 치료, 특히 재발된 또는 난치성 골수 악성 종양의 치료에 관한 것이다. 이 치료는 특히, 단핵세포 AML을 포함하는, 급성 골수 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML), 의 치료에 유용하다. 병합치료에는 CD70 및 BCL-2- 억제제, 예를 들어, 베네토클락스(venetoclax) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

배 경 기 술

[0003] 최근에, 새로운 암 치료의 개발은 암 진행에 연루되어 있는 분자 타겟, 특히 단백질에 초점을 두고 있다. 종양 성장, 침입 및 전이에 관련되는 분자 타겟의 목록은 계속해서 늘어나고 있으며, 및 종양 세포에서 과발현되는 단백질은 물론 맥관 계통(vasculature) 및 면역 시스템과 같은, 종양 성장을 지지하는 시스템과 연관되어 있는 단백질을 포함한다. 이러한 분자 타겟들과 상호 작용하도록 디자인된 수많은 치료제 또는 항-암제들이 또한 계속 증가하고 있다. 많은 수의 타겟 암 약물이 현재 임상적 사용을 위해 허가되고 있으며, 더 많은 것들이 개발 파이프라인 (developmental pipeline)에 있다.

[0004] CD70는 많은 타입의 혈액학상 악성 종양 및 고형암에서 연속적인 발현 때문에 특별히 관심이 있는 분자 타겟으로서 동정 되었다. 준커 등 (Junker et al. (2005) *J Urol.* 173: 2150-3; Sloan et al. (2004) *Am J Pathol.* 164: 315-23; Held-Feindt and Mentlein (2002) *Int J Cancer* 98: 352-6; Hishima et al. (2000) *Am J Surg Pathol.* 24: 742-6; Lens et al. (1999) *Br J Haematol.* 106: 491-503; Boursalian et al. (2009) *Adv Exp Med Biol.* 647: 108-119; Wajant H. (2016) *Expert Opin Ther Targets* 20(8): 959-973). CD70는 종양괴사인자 (tumor necrosis factor, TNF) 슈퍼패밀리(superfamily)에 속하는 제II형 막 통과 당단백질 (type II transmembrane glycoprotein) 이고, 이는 이의 진정한 세포 표면 수용체, CD27, 에 결합을 통해 이의 효과를 중개한다. CD70 및 CD27는 면역 시스템의 다수의 세포 타입에 의해 발현되고, 및 CD70-CD27 신호전달 경로는 면역 반응의 몇 가지 다른 관점의 조절에 관련되어 있다. 이는 류머티스성 및 건전성 관절염 및 루프스 (lupus)를

포함하는 다양한 자가 면역 질환에서 CD70과발현이 일어난다는 사실에서 반영된다. 보살리안 등 (Boursalian et al. (2009) *Adv Exp Med Biol.* 647: 108-119; Han et al. (2005) *Lupus* 14(8): 598-606; Lee et al. (2007) *J Immunol.* 179(4): 2609-2615; Oelke et al. (2004) *Arthritis Rheum.* 50(6): 1850-1860).

[0005] CD70 발현은 B 세포 림프종, 신 세포 암 (renal cell carcinoma) 및 유방암을 포함하는 몇 가지 암의 나쁜 예후와 관련되어 왔다. 버트랜드 등 (Bertrand et al. (2013) *Genes Chromosomes Cancer* 52(8): 764-774; Jilaveanu et al. (2012) *Hum Pathol.* 43(9): 1394-1399; Petrau et al. (2014) *J Cancer* 5(9): 761-764). CD70 발현은 또한 전이성 조직에서 높은 퍼센트의 경우로 발견되었으며, 이는 이 분자가 암 진행 과정에서 핵심 역할을 함을 제시한다. 자코브 등 (Jacobs et al. (2015) *Oncotarget* 6(15): 13462-13475). 조혈 계통 종양 세포에서 CD70 및 이의 수용체 CD27의 상시 발현은 CD70-CD27 신호전달 축이 종양 세포 증식 및 생존을 직접적으로 조절하는 역할과 연결되어 있다. 고토 등 (Goto et al. (2012) *Leuk Lymphoma* 53(8): 1494-1500; Lens et al. (1999) *Br J Haematol.* 106(2); 491-503; Nilsson et al. (2005) *Exp Hematol.* 33(12): 1500-1507; van Doorn et al (2004) *Cancer Res.* 64(16): 5578-5586).

[0006] 종양, 특히 CD27을 동시-발현하지 않는 고형 종양, 에서 CD70의 증가된 발현은 다양한 방법으로 종양 미세환경 (tumor microenvironment) 에서 면역억제에 또한 기여한다. 예를 들어, 조절 T 세포 (regulatory T cells, Tregs) 에서 CD70의 CD27에의 결합은 Tregs 의 빈도를 증강시키고, 종양-특이적인 T-세포 반응을 감소시키고, 및 생쥐에서 종양 성장을 촉진시키는 것으로 나타났다. 클라우스 등 (Claus et al. (2012) *Cancer Res.* 72(14): 3664-3676). CD70-CD27 신호전달은 또한, 신 세포 암 (renal cell carcinoma), 신경교종(glioma), 및 교아세포종(glioblastoma cells) 에서 보여준 대로, 종양-유도된 T 림프구의 사멸에 의한 면역반응을 약화시킬 수 있다. 차아라비 등 (Chahlavi et al. (2005) *Cancer Res.* 65(12): 5428-5438; Diegmann et al. (2006) *Neoplasia* 8(11): 933-938); Wischusen et al. (2002) *Cancer Res* 62(9): 2592-2599). 마지막으로, CD70의 발현은 T 세포 고갈과 또한 연결되며, 여기서 림프구는 좀 더 분화된 표현형으로 되며 및 종양 세포를 죽이지 못한다. 왕 등 (Wang et al. (2012) *Cancer Res* 72(23): 6119-6129; Yang et al. (2014) *Leukemia* 28(9): 1872-1884).

[0007] BCL-2 (B-세포 림프종 2) (B-cell lymphoma 2) 는 림프구 (lymphocytes)와 같은 어떤 세포의 세포사멸성 죽음을 차단하는 내장된 미토콘드리아 외부 막 단백질이다. 암세포에서 BCL-2의 과발현은 세포사멸에 저항성을 부여하며, 및 그러므로 이 단백질의 억제는 종양 세포의 죽음을 촉진할 수 있다. 최근 임상 시험에서 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML)의 현재의 표준 치료법, 예를 들어, 저메틸화 제제 (hypomethylating agents, HMA), 에 BCL-2 에 매우 특이적 억제제인 베네토클락스(venetoclax)의 첨가는 집중 유도 화학요법 치료 (intensive induction chemotherapy) 로부터 배제된 새로 진단된 AML 환자에서 (75살 또는 그 이상 또는 동반 질병이 있는) 반응 비율 및 전반적인 생존율을 현저하게 증가시킬 수 있다고 보고하고 있다 (Dinardo (2020), *New England Journal of Medicine).*

[0008] 이 발견은 이 집단에서 이 치료요법에 대한 최근 FDA 허가를 얻게 하였으며, 및 이는 현재 치료 표준으로 간주되고 있다.

[0009] 베네토클락스 (venetoclax) 및 HMA 아자시티딘(azacitidine)의 조합은 AML에서 감퇴 비율(remission rate)이 대략 70%인 결과가 된다. 그러나, 의미있는 소수의 환자는 감퇴하지 않으며 및 불응적이다. 추가로, 감퇴한 대부분의 환자들은 궁극적으로 재발한다.

[0010] 그러므로, 골수성 악성 종양과 같은 CD70-발현하는 암을 포함하는, 암의 치료를 위한 개선된 치료의 필요성이 아직 존재한다

발명의 내용

[0011] 첫 번째 관점에서, 본 발명은 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편을 BCL-2 억제제 치료에 저항성이 있는 인간 개체에서 골수 악성 종양 (myeloid malignancy) 을 치료하는 용도를 제공한다.

[0012] 본 발명의 추가의 관점은 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법이다. 이 방법은:

[0013] (a) BCL-2 억제제에 대해 감소된 민감도를 갖는 또는 불응성 골수 악성 종양을 가진 인간 개체를 선택하고, 및

[0014] (b) 인간 개체에게 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는,

[0015] 단계를 포함한다.

[0016] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스 (venetoclax) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0017] 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 급성 골수 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML), 골수형성이상 증후군 (myelodysplastic syndromes, MDS), 골수 증식성 종양(myeloproliferative neoplasms, MPN), 만성 골수 백혈병 (chronic myeloid leukemia, CML), 및 골수 단핵세포백혈병(myelomonocytic leukemia, CMML)으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0018] 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 AML 이다.

[0019] 어떤 실시 예에서, AML은 단핵세포 AML이다

[0020] 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 MDS이다.

[0021] 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 골수 세포의 BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL로 구성된 그룹으로부터 선택한 적어도 하나의 마커의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0022] 어떤 실시 예에서, BCL-2 및 CD117 중 적어도 하나는 하향 조절되며, 및 CD11b, CD68, CD64, CD70, BCL2A1, 및 MCL1 중 적어도 하나는 상향 조절 된다.

[0023] 어떤 실시 예에서, 단계 (a) 는 인간 개체의 악성 골수 세포의 CD70 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0024] 어떤 실시 예에서, CD70는 BCL-2 억제제 처치 전 또는 처치 동안에 측정된 대로의 CD70 발현 수준에 비교하여 상향 조절된다.

[0025] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는:

[0026] (a) BCL-2 억제제 치료를 받고; 및

[0027] (b) BCL-2 억제제로의 치료에 반응하여 감퇴가 없는

[0028] 것을 포함하는 임상적 병력 (clinical history) 을 가지고 있다.

[0029] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 이력 (historical treatment) 은 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA) 로의 치료를 추가로 포함한다.

[0030] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는:

[0031] (a) BCL-2 억제제 치료를 받고;

[0032] (b) 부분 또는 완전 감퇴(remission); 및

[0033] (c) 부분 또는 완전 재발 (relapse) 을

[0034] 포함하는 임상적 병력을 가지고 있다.

[0035] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 병력은 추가로 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)로의 치료를 포함한다.

[0036] 어떤 실시 예에서, 저메틸화 제제 (HMA)는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시 투여된다.

[0037] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시 투여된다.

[0038] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및LCDR3을 포함하고, 상기

[0039] HCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 1로 구성되고;

[0040] HCDR2의 아미노산 서열은 서열 번호 2로 구성되고;

[0041] HCDR3의 아미노산 서열은 서열 번호 3으로 구성되고;

[0042] LCDR1 의 아미노산 서열은 서열 번호 4로 구성되고;

[0043] LCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 5로 구성되고; 및

[0044] LCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 6으로 구성된다.

[0045] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain, VH) 및 서열 번호 8과 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (variable light chain domain, VL) 을 포함한다.

[0046] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain, VH) 및 서열 번호 8과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (variable light chain domain, VL) 을 포함한다.

[0047] 어떤 실시 예에서, 서열 번호 7로 구성된 VH 와 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열은 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하고, 상기

[0048] HCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 1로 구성되고;

[0049] HCDR2의 아미노산 서열은 서열 번호 2로 구성되고; 및

[0050] HCDR3의 아미노산 서열은 서열 번호 3으로 구성되고; 및

[0051] 상기 서열 번호 8로 구성된 VL과 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열은 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR을 포함하고, 상기

[0052] LCDR1 의 아미노산 서열은 서열 번호 4로 구성되고;

[0053] LCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 5로 구성되고; 및

[0054] LCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 6으로 구성된다.

[0055] 어떤 실시 예에서, HMA는 아자시티딘(azacitidine), 데시타빈(decitabine), 및 구아데시타빈(guadecitabine)으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0056] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스(venetoclax) 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이다.

[0057] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체는 쿠사투주맙(cusatuzumab) 이다.

[0058] 본 발명의 한 관점은 CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료될 환자를 동정하고 및 치료하는 방법이며, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가지고 있으며, 그 방법은:

[0059] (i) 환자의 골수 분화 상태를 측정하고;

[0060] (ii) 환자가 분화된 단핵세포 AML (differentiated monocytic AML)을 가졌는 지 아닌지를 결정하고, 상기 분화된 단핵세포 AML을 가진 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료될 환자로서 동정되고; 및

[0061] (iii) 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료될 환자로서 동정된 환자에게 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편을 투여하는,

[0062] 단계를 포함한다.

[0063] 본 발명의 한 관점은 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편을 BCL-2 억제제 치료에 저항적인 환자에서 골수 악성 종양을 치료하는 용도를 위한 것이다.

[0064] 본 발명의 추가의 관점은 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 BCL-2 억제제 치료에 저항적인 환자에서 골수 악성 종양을 치료하는 용도를 위한 것이다

[0065] 어떤 실시 예에서, 환자는 BCL-2 억제제 또는 BCL-2 억제제 플러스 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)로 사전 치료를 받았던 환자이다.

[0066] 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은: 급성골수 백혈병(acute myeloid leukemia, AML); 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes, MDS), 골수 증식성 종양(myeloproliferative neoplasms, MPN), 만성 골수 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML), 및 골수 단핵세포 백혈병(myelomonocytic leukemia, CMML)으로부터 선택된다.

[0067] 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 AML 또는 MDS이다.

[0068] 어떤 실시 예에서, 환자는 다른 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로 동정된다.

[0069] 어떤 실시 예에서, 치료는:

[0070] (i) 환자의 골수 분화 상태를 측정하고, 및

[0071] (ii) 환자가 분화된 단핵세포 AML을 가졌는지를 결정하는,

[0072] 단계를 포함하는 선택이 선행되고, 및

[0073] 상기 치료학적 유효량의 항-CD70 항체 또는 이의 항- CD70-결합 단편이 분화된 단핵세포 AML을 가진 상기 환자에게 투여된다.

[0074] 어떤 실시 예에서, 환자는: BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 단핵세포 마커의 차별적인 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을가진 것으로서 동정된다.

[0075] 어떤 실시 예에서, 환자는 BCL-2 및 CD117 중 적어도 하나가 하향-조절된 발현을 보이고, 및 CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1 중 적어도 하나가 상향 조절된 발현을 보인다.

[0076] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는:

[0077] (a) BCL-2 억제제로 치료; 및

[0078] (b) BCL-2 억제제로의 치료에 반응하여 감퇴가 없는

[0079] 것을 포함하는 임상적 병력을 가지고 있다.

[0080] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 이력 (historical treatment) 은 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA) 로의 치료를 추가로 포함한다.

[0081] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는:

[0082] (a) BCL-2 억제제 치료를 받고;

[0083] (b) 부분 또는 완전 감퇴(remission); 및

[0084] (c) 부분 또는 완전 재발 (relapse) 의

[0085] 임상적 병력을 가지고 있다.

[0086] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 병력은 추가로 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)로의 치료를 포함한다.

[0087] 어떤 실시 예에서, 저메틸화 제제 (HMA)는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시 투여된다.

[0088] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시 투여된다.

[0089] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제 및 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시 투여된다.

[0090] 어떤 실시 예에서, 환자에서 CD70 발현 수준이 측정된다.

[0091] 어떤 실시 예에서, CD70는 BCL-2 억제제 치료 전 또는 치료 동안에 측정되었을 때 CD70 발현에 비교하여 상향 조절된다.

[0092] 어떤 실시 예에서, BCL2 억제제 저항 환자는 재발된 환자이거나 또는 BCL-2 억제제에 불응인 환자이다.

[0093] 어떤 실시 예에서, BCL2 억제제는 베네토클락스(venetoclax) 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염이다.

[0094] 어떤 실시 예에서, 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)는 아자시티딘(azacitidine), 데시타빈(decitabine), 또는 구아데시타빈(guadecitabine)이다.

[0095] 어떤 실시 예에서, 환자는 BCL-2 억제제 플러스 HMA의 조합 치료에 저항적이다.

[0096] 어떤 실시 예에서, 환자는 베네토클락스 (venetoclax) 플러스 아자시티딘 (azacitidine)의 조합 치료에 저항적이다.

[0097] 어떤 실시 예에서, 항-CD70 항체 또는 이의 CD70- 결합 단편은 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain, VH) 및 가변 경쇄 도메인(variable light chain domain, VL) 을 포함하고, 상기 VH 및 VL도메인은 CDR 서열을 포함한다:

[0098] HCDR1은 서열 번호 1로 구성되고;

[0099] HCDR2는 서열 번호2로 구성되고;

[0100] HCDR3은 서열 번호 3으로 구성되고;

[0101] LCDR1 은 서열 번호 4로 구성되고;

[0102] LCDR2 는 서열 번호 5로 구성되고; 및

[0103] LCDR3 은 서열 번호 6으로 구성된다.

[0104] 어떤 실시 예에서, 항-CD70 항체 또는 이의 항-CD70- 결합 단편은 서열 번호 7 또는 이와 적어도 90% 상동성인 서열로 구성된 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain) (VH) 및 서열 번호 8 또는 이와 적어도 90% 상동성인 서열로 구성된 가변 경쇄 도메인(variable light chain domain) (VL) 을 포함한다.

[0105] 어떤 실시 예에서, 서열 번호 7로 구성된 VH에 적어도 90% 상동성인 아미노산 서열에서 아미노산의 차이는 VH의 CDR 서열에 있는 것이 아니고; 서열 번호 8로 구성된 VL에 적어도 90% 상동성인 아미노산 서열에서 아미노산의 차이는 VL의 CDR서열에 있는 것이 아니다.

[0106] 어떤 실시 예에서, 항-CD70항체는 쿠사투주맙(cusatuzumab) 이다.

[0107] 어떤 실시 예에서, 저메틸화 제제 (hypomethylating agent) (HMA) 는 항-CD70 항체 또는 이의 항-CD70-결합 단편과 동시-투여된다

[0108] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편과 동시-투여된다.

[0109] 본 발명의 한 관점은 항-CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료될 환자를 동정하는 방법이며, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가졌으며 및

[0110] (i) 환자의 골수 분화 상태를 측정하고, 및

[0111] (ii)환자가 분화된 단핵세포 AML (differentiated monocytic AML)을 가졌는지 아닌지를 결정하는,

[0112] 단계를 포함하는 방법에 따라 선택되고,

[0113] 상기 분화된 단핵세포 AML을 가진 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료될 환자로서 동정 된다.

[0114] 어떤 실시 예에서, 단계 (i) 및 (ii) 는 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 샘플에서 수행된다.

[0115] 어떤 실시 예에서, 환자의 골수 샘플은 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD38^{+}/CD34^{-}/CD33^{+}/CD11b^{+}/CD70^{+}$ 표현형 세포 또는 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD34^{-}/CD117^{-}/CD11b^{+}/CD68^{+}/CD14^{+}/CD64^{+}$ 표현형 세포를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0116] 도 1A는 환자 Pt-51의 치료 이력 (treatment history) 및 진단 시에 골수 시료 ((bone marrow (BM) specimens)) 의 유동 분석을 보여준다. CD45/SSC 플럿에서, Mono, Prim, 및 Lym 게이트는 단핵세포(monocyclic), 원초적(primitive), 및 림프구(lymphocytic) 아 집단 (subpopulations)을 각각 표시한다. CD34/CD117 및 CD68/CD11b 플럿은 게이트 된 원초적 아 집단 (gated primitive subpopulations)의 면역표현형을 보여준다. 화살표는 관심 있는 집단을 강조한다. 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 1.

도 1B는 환자 Pt-72의 치료 이력 (treatment history) 및 진단 시에 골수 시료 ((bone marrow (BM) specimens)) 의 유동 분석을 보여준다. CD45/SSC 플럿에서, Mono, Prim, 및 Lym 게이트는 단핵세포(monocytic), 원초적(primitive), 및 림프구(lymphocytic) 아 집단 (subpopulations)을 각각 표시한다. CD34/CD117 및 CD68/CD11b 플럿은 게이트된 단핵세포 아집단 (gated monocyte subpopulations)의 면역표현형을 보여준다. 화살표는 관심있는 집단을 강조한다. 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 1.

도 1C는 유동세포 분석에 의해 정량된 mono-AML (N = 5) 및 prim-AML (N = 7) 에서 CD117, CD11b, CD68, 및 CD64의 중앙 형광 강도 (median fluorescence intensity, MFI) 를 보여주는 바이올린 플럿 (violin plots) 을 나타낸다. 각 점은 유일한 AML을 나타낸다. 유의성을 결정하기 위하여 만-위트니 (Mann-Whitney) 테스트가 사용되었다. 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 1.

도 1D는 VEN 단독으로 또는 고정된 용량의 1.5 μmol/L AZA와 조합으로 시험관 내 처치 24시간 후에 mono-AML (N = 5) 및 prim-AML (N = 7) 로부터 분류된 ROS-low LSCs 의 생존력을 나타낸다. 기술적 삼중 시료의 Mean ± SD. 모든 생존력 데이터는 처치되지 않은 대조군 ((untreated (UNT) controls))에 대하여 표준화되었다. VEN, 베네토클락스(venetoclax). AZA, 아자시티딘(azacitidine). 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 1.

도 2A는 ROS-low prim-AML (N = 7) 및 ROS-low mono-AML (N = 5) 에서 *BCL2*의 발현을 보여주는 바 그래프 (bar graph) 이다. 각 점은 유일한 AML을 나타낸다. Mean ±SD. 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 2.

도 2B는 TCGA (The Cancer Genome Atlas) 데이터세트 (dataset) 로부터의 AMLs 의 FAB-M0 (N = 16), M1 (N = 44), M2 (N = 40), M0/1/2 (N = 100), 및 M5 (N = 21) 서브클래스 (subclass) 에서 *BCL2* 의 발현을 보여주는 바 그래프 (bar graph) 이다. 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 2.

도 2C는 prim-AML (N = 5) 및 mono-AML (N = 4) 에서 BCL-2의 단백질-수준 발현을 보여주는 웨스턴 블럿 (Western blot) 결과의 이미지이다. 액틴 (actin) 은 로딩 대조군으로 사용된다. 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 2.

도 3A는 환자 Pt-12의 치료 이력 및 이들의 진단 (Dx) 및 재발 (R1) 시료의 유동 분석을 나타낸다. CD45/SSC 플럿에서, Mono, Prim 및 Lym 게이트는 단핵세포 (monocytic), 원초적(primitive), 및 림프구(lymphocytic) 아 집단 (subpopulations)을 각각 동정한다. CD34/CD117 및 CD68/CD11b 플럿은 게이트 된 원초적 아 집단 (gated primitive subpopulations) (P-AML) 및 단핵세포 아 집단 (monocytic subpopulations) (M-AML)의 면역표현형을 보여준다. 화살표는 CD45/SSC 플럿에서, 특히 단핵세포 아 집단에서 관심 있는 집단을 강조한다. 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 3.

도 3B는 환자 Pt-65의 치료 이력 및 이들의 진단 (Dx) 및 재발 (R1) 시료의 유동 분석을 나타낸다. CD45/SSC 플럿에서, Mono, Prim 및 Lym 게이트는 단핵세포 (monocytic), 원초적(primitive), 및 림프구(lymphocytic) 아 집단 (subpopulations)을 각각 동정한다. CD34/CD117 및 CD68/CD11b 플럿은 게이트 된 원초적 아 집단 (gated primitive subpopulations) (P-AML) 및 단핵세포 아 집단 (monocytic subpopulations) (M-AML)의 면역표현형을 보여준다. 화살표는 CD45/SSC 플럿에서, 특히 단핵세포 아 집단에서 관심 있는 집단을 강조한다. 페이 등 (Pei et al. 2020)으로부터 조정된 도 3.

도 4는 AMLs의 FAB-M0 (N = 13), M1 (N = 39), M2 (N = 37), M3 (N = 14), M4 (N = 32) 및 M5 (N = 18) 서브클래스에서 CD70 mRNA 발현 수준을 보여주는 바 그래프이다. 가장 높은 CD70 발현을 가진 환자는 골수에 80% 이상의 단핵세포 AML 세포를 함유하는 M5 서브타입에 속한다.

도 5는 VEN+AZA 불응성 단핵세포 질환 (refractory monocytic disease) (A) 및 단핵세포 및 원초성 AML 세포의 혼합된 표현형을 함유하는 VEN+AZA 불응성 (B) 으로부터의 골수 샘플의 유동세포 분석이다. CD34, CD11b, CD14 및 CD64에 의한 단핵세포 세포의 게이팅 (gating) 은 원초성 세포와는 반대로 단핵세포 AML 세포에서 더 높은 CD70 발현 수준을 보여준다 (A 및 B). 원초적 세포도 또한 CD70 발현을 보여준다 (B).

도 6A는 원초적 AML 및 단핵세포 AML에서 CD70의 중앙 형광 강도 (median fluorescence intensity, MFI) 의 비교를 나타내는 바 그래프로 이며 (왼쪽), 및 같은 환자 샘플에 존재하는 원초적 AML 세포보다 단핵세포 AML에서 좀 더 높은 CD70 발현 수준을 보여주는 샘플에 대해 쌍 발현 분석 (paired expression analysis) 을 나타낸다 (오른쪽).

도 6B는 원초적 및 단핵세포 세포의 CD70 양성 퍼센트 비교를 바 그래프로 나타내며 (왼쪽) 및 단핵세포 AML 세포 집단에서 더 높은 퍼센트의 CD70를 발현하는 세포를 보여주는 샘플당 CD70 양성 악성 세포의 쌍 분석을 나타낸다 (오른쪽) 단핵세포 악성 AML 세포에서 CD70 발현 수준은 원초적 AML 세포에서 보다 더 높다.

도 7A는 쿠사투주맙 (Cusatuzumab) 의 NK-의존성 살상을 평가하기 위하여 사용된 혼합된 표현형 및 단핵세포 AML 샘플의 유동세포 분석 이다.

도 7B는 쿠사투주맙 (Cusatuzumab), 41D12 FcDead 항체 및 대조군 담체 투여 후, 단핵세포 및 원초적 AML 세포에서의 효과를 보여주는 바 그래프이다. 쿠사투주맙 (Cusatuzumab) 은 단핵세포 및 원초성 AML 세포와 함께

VEN+AZA 민감한 혼합된 표현형 AML의 NK-의존성 세포 살상을 의미 있게 중개할 수 있다. 유의성을 결정하기 위하여 일원 분산 분석 (One-way ANOVA) 테스트가 사용되었다. *p < 0.05.

도 7C는 쿠사투주맙 (Cusatuzumab), 41D12 FcDead 항체 및 대조군 담체 투여 후, 단핵세포 AML 세포에서의 효과를 보여주는 바 그래프이다. 쿠사투주맙 (Cusatuzumab) 은 단핵세포 및 원초성 AML 세포와 함께 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML의 NK-의존성 세포 살상을 의미 있게 중개할 수 있다. 유의성을 결정하기 위하여 일원 분산 분석 (One-way ANOVA) 테스트가 사용되었다. ***p < 0.001.

도 8은 골수로부터의 AML 샘플의 원초적 및 단핵세포 ROS-low LSCs에서 수행된 유전자 발현의 전사적 분석으로부터의 중앙 CD70 발현을 보여주는 바 그래프이다. 두 LSC를 비교하기 위하여 짝을 이루지 않은 윌콕손 테스트 (Unpaired Wilcoxon test) 가 사용되었다. *p < 0.05.

도 9는 CD70 양성 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 골수 샘플로부터의 백혈병 줄기세포에 항체 처치 효과를 보여주는 바 그래프이다. 데이터는 이소타입 대조군 (isotype control), 차단 항-CD70 항체 41D12 FcDead 및 쿠사투주맙 (cusatuzumab) 에 대해 항체가 없는 대조군 콜로니 형성 유니트 (colony forming units, CFU)로 정상화되었다 (normalized). VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 골수 샘플은 항체 (10 μg/ml)의 존재하에서 NK 세포 (1:5 T:E 비율)와 배양시켰으며 및 그 후 LSCs 가 쿠사투주맙 (cusatuzumab)-매개하는 NK-의존 ADCC에 의해 효과적으로 또한 타겟되는지 결정하기 위하여 CFU 배지에서 배양시켰다. 대조군 또는 차단 항체가 아닌 단지 쿠사투주맙 (cusatuzumab) 만 배지에서 콜로니를 형성하는 LSCs의 수를 의미 있게 감소시킬 수 있었다. 이 플럿은 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML로부터의 3개의 다른 AML 골수 샘플로 3번의 독립적인 실험으로부터의 데이터를 보여준다. 유의성을 결정하기 위하여 일원 분산 분석 (One-way ANOVA) 테스트가 사용되었다. ****p < 0.0001.

도 10은 환자-유래 이식 생쥐 모델 (patient-derived xenograft mouse model)에서 NK-세포의 존재하에서 항-CD70 항체 처치의 효과를 보여주는 바 그래프이다. NSGS 생쥐는 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 골수 샘플로 이식되었다. 골수에서 이식 수준이 백혈병 세포의 약 25%에 도달했을 때, 동물은 3일마다 3번의 쿠사투주맙 (cusatuzumab) 또는 VEN+AZA로 $1.5x10^6$ NK 세포 단일 주입과 함께 또는 NK 세포 주입 없이 처치되었다. 9일 후에 동물은 희생시켰으며, 대퇴골로부터 골수가 분리되었으며 및 골수에서 악성 단핵세포 세포의 수가 측정되었다. 쿠사투주맙 단독, VEN+AZA 또는 NK 세포와 함께인 VEN+AZA에서가 아닌, NK 세포와 조합하여 쿠사투주맙으로 처치된 동물에서 생쥐 골수에서 단핵세포 AML 세포의 수준이 의미 있게 감소됨을 보여주었다. 유의성을 결정하기 위하여 만-위트네 테스트(Mann-Whitney test) 가 사용되었다. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0117] **A. 정의**

[0118] 달리 정의되지 않는 한, 여기서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명의 기술적 분야에서 이 분야 기술에 전문가에 의해 공통으로 이해 되는대로 같은 뜻을 가진다.

[0119] **급성 골수성 백혈병 (Acute myeloid leukemia)**-여기서 사용된 대로, "급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia)" 또는 "AML은 골수 세포가 관여되는 조혈성 종양을 의미한다. AML은 감소된 분화 능력을 가진 골수 전구체의 클론적 증식이 특징이다. AML 환자는 골수에 미분화 세포 (blast cell)의 축적을 보인다. 여기서 사용된 대로, "미분화 세포 (blast cells)" , 또는 단순히 "아세포 (blast)"는 분열된 분화를 보이는 클로날 골수성 전구 세포(clonal myeloid progenitor cells) 를 의미한다. 미분화 세포 (blast cells) 는 전형적으로 AML 환자의 말초 혈액에 또한 축적된다. 전형적으로 AML은 환자가 골수 또는 말초 혈액에 20% 또는 그 이상의 미분화 세포 (blast cells) 를 보이면 진단된다. 여기서 사용된 대로, "환자 (patient)" 및 "인간 개체 (human subject)" 라는 용어는 서로 교환되게 사용된다.

[0120] 세계 보건 기구 (World Health Organization, WHO) 분류 계획도에 따라, AML은 일반적으로 다음의 서브타입 (subtypes) 을 포함한다: 재발하는 유전적 기형 (recurrent genetic abnormalities) 을 가진 AML; 골수이형성-관련된 변화(myelodysplasia-related changes) 를 가진 AML; 치료-관련된 골수 종양 (therapy-related myeloid neoplasm); 골수 육종 (myeloid sarcoma); 다운 증후군 (Down syndrome) 과 관련된 골수 증식; 블라스틱 플라스마사이토이드 수지상 세포 종양 (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm); 및 달리 분류되지 않는 AML (예를 들어, 급성 거핵아구성 백혈병(acute megakaryoblastic leukemia), 급성 호염기성 백혈병(acute basophilic leukemia).

[0121] AML은 또한 프랑스-미국-영국 (French-American-British, FAB) 분류 시스템에 따라 분류될 수 있으며, 다음의 서브타입을 포함한다: M0 ((급성 골수아구성 백혈병(acute myeloblastic leukemia), 최소로 분화된)); M1 ((급성 골수아구성 백혈병 (acute myeloblastic leukemia), 성숙함이 없이)); M2 ((급성 골수아구성 백혈병(acute myeloblastic leukemia), 과립구 성숙이 있는); M3 ((전 골수성(promyelocytic), 또는 급성 전 골수성 백혈병 (acute promyelocytic leukemia, APL)); M4 (급성 골수단핵세포 백혈병(acute myelomonocytic leukemia); M4eo ((골수 호산구 증가 (bone marrow eosinophilia) 와 함께 골수단핵세포 (myelomonocytic)); M5 ((급성 단아구 백혈병(acute monoblastic leukemia (M5a) 또는 급성 단핵세포 백혈병 (acute monocytic leukemia, M5b)); M6 ((적 백혈병 (erythroleukemia)을 포함하는 급성 적혈구 백혈병(acute erythroid leukemias) (M6a) 및 매우 드문 순수 적혈구 백혈병(very rare pure erythroid leukemia) (M6b)); 또는 M7 ((급성 거핵아구성 백혈병 (acute megakaryoblastic leukemia)).

[0122] **항체 (Antibody)**-여기서 사용된 대로, "항체(antibody)"라는 용어는 전장 항체 및 이의 변이체를 포함하려는 의도이며, 이것에만 제한하지 않으나 수정된 항체 (modified antibodies), 인간화 항체(humanized antibodies), 생식세포계열 항체(germlined antibodies)를 포함한다. "항체(antibody)"라는 용어는 여기서 전형적으로 사용된 대로 두 개의 중쇄 및 두 개의 경쇄의 조합을 가진 면역글로블린 폴리펩티드를 의미하며 여기서 폴리펩티드는 관심 있는 항원 (여기서 CD70) 의 의미 있는 특이적인 면역 반응성 활성을 가진다. IgG 클래스의 항체에서, 항체는 분자량 약 23,000 달톤의 동일한 경쇄 폴리펩티드 두 개, 및 분자량 약 53,000-70,000 달톤의 두 개의 동일한 중쇄를 포함한다. 네 개의 체인 (chain)은 이황화 결합 (disulfide bonds) 에 의해 'Y" 모양으로 연결되며 여기서 경쇄는 중쇄를 'Y"의 입 쪽에서 시작하여 가변 부위를 통과하여 연속적으로 괄호로 묶는다. 항체의 경쇄는 카파 (kappa) 또는 람다(lambda) (κ,λ)로서 분류된다. 각 중쇄 클래스는 카파 또는 람다 경쇄와 결합될 수 있다. 일반적으로, 면역글로블린이 하이브리도마 (hybridomas), B 세포 또는 유전학적으로 조작된 숙주 세포에 의해 생성될 때 경쇄 및 중쇄는 서로 공유결합으로 연결되며, 및 두 개의 중쇄의 "꼬리 (tail)" 부분은 서로 공유 이황화 결합 또는 비-공유 결합에 의해 결합된다. 중쇄에서, 아미노산 서열은 Y 모양의 포크 끝 (forked end) 의 N-말단으로부터 각 체인의 바닥에 있는 C- 말단으로 이어진다..

[0123] 이 분야 기술의 전문가는 중쇄는 이들 중 일부 서브 클래스 (예를 들어, γ1-γ4)를 가지면서 감마(gamma), 뮤(mu), 알파(alpha), 델타(delta), 또는 입실론(epsilon) (γ, μ, α, δ, ε) 으로 분류된다는 것을 인지할 것이다. 항체의 "클래스 (class)" 를 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE로서 결정하는 것이 이 체인의 특성이다. 면역클로블린 서브클래스 (이소타입) 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 등은 잘 규명되었으며 및 기능적 특성을 부여한다고 알려졌다. 여기서 사용된 대로, "항체 (antibody)"라는 용어는 항체의 어느 클래스 또는 서브클래스로부터의 항체를 포함한다.

[0124] **항원 결합 단편 (Antigen binding fragment)**-여기서 사용된 대로, "항원 결합 단편 (antigen binding fragment)" 은 전장 항체의 일부 또는 한 부분인 단편이거나 또는 전체 또는 완전한 항체보다 아미노산 잔기가 적은 단편이지만 항원 결합 활성은 그대로 유지하고 있는 단편을 의미한다. 항체의 항원 결합 단편에는 항체와 같이 똑같은 항원 (예를 들어, CD70)에 대한 특이적인 면역-활성을 보이는 펩티드 단편을 포함한다. 여기서 사용된 대로, "항원 결합 단편 (antigen binding fragment)"은 다음으로부터 선택된 항체 단편을 포함하려는 의도이다: 항체 경쇄 가변 도메인 (antibody light chain variable domain, VL); 항체 중쇄 가변 도메인 (antibody heavy chain variable domain, VH); 단일 체인 항체 (single chain antibody, scFv); F(ab')2 단편; Fab 단편; Fd 단편; Fv 단편; 한-손 (단가) 항체 ((one-armed (monovalent) antibody)); 디아바디(diabodies), 트리아바디(triabodies), 테트라바디(tetrabodies) 또는 그러한 항원 결합 단편의 조합 (combination), 집합 (assembly) 또는 접합(conjugation)에 의해 형성된 어느 항원-결합 분자. 여기서 사용된 대로, "항원 결합 단편 (antigen binding fragment)"은 유니바디(unibodies); 도메인 항체(domain antibodies); 및 나노바디(nanobodies)로 구성된 그룹으로부터 선택된 항체를 또한 포함할 수 있다. 단편은, 예를 들어, 온전한 또는 완전한 항체 또는 항체 체인의 화학적 또는 효소적 처치를 통하거나 또는 재조합적인 방법으로 얻어질 수 있다.

[0125] **BCL-2**-여기서 사용된 대로, BCL-2" 또는 "BCL-2 단백질" 또는 "BCL2"는 인간에서 즉, B-세포 림프종 2 (B-cell lymphoma 2) 에서, 동정 된 BCL-2 단백질 계의 첫 번째 멤버를 의미한다. 인간 BCL-2를 암호화하는 cDNA는 1986년에 클론 되었으며 및 세포사멸을 억제하는 데 있어 이 단백질의 주요 역할이 1988년에 알려졌다. BCL-2는 몇 가지 다른 타입의 암에서 상향조절되는 것으로 발견되었다. 예를 들어, BCL-2는 여포성 림프종에서 t(14;18) 염색체 전좌 (chromosomal translocation)에 의해 활성화된다. BCL-2 유전자의 증폭이 백혈병 (CLL과 같은), 림프종 (lymphomas) (B-세포 림프종과 같은) 및 어떤 고형 종양 (예를 들어, 소-세포 폐 육종) 을 포함하는 다른 암에서 보고되었다. 인간 BCL-2는 *BCL2* 유전자 ((UniProtKB - P10415)에 의해 암호화되며 및 NCBI

참조서열 (Reference Sequences) NP_000624.2 및 NP_000648.2 에서 보여준 아미노산 서열은 가진다.

[0126] **BCL-2계 (BCL-2 family)**-여기서 사용된 대로, "BCL-2계 (BCL-2 family)" 또는 "BCL 단백질 계 (BCL-2 protein family)" 라는 용어는 BCL-2 에 연관된 전 (pro-) 및 항-사멸 (anti-apoptotic) 단백질의 집합을 의미한다, 델브리지 등(Delbridge *et al.* (2016) *Nat Rev Cancer.* 16(2): 99-109) 참조. 이 계열에 적어도 16 멤버는 세 개의 기능 그룹으로 분류된다: (i) BCL-2 유사 단백질 (BCL-2 like proteins) (예를 들어, BCL-2, BCL-X_L/BCL2L1, BCLW BCL2L2, MCL2, BFL1/BCL2A1); (ii) BAX 및 BAK; 및 (iii) BH3-만의 단백질 (예를 들어, BIM, PUMA, BAD, BMF, BID, NOXA, HRK, BIK). BCL-2 계열 단백질은 전형적으로 전-세포사멸 멤버 (pro-apoptotic members) (예를 들어, BAX 및 BIM) 에 길항하는 항-세포사멸 멤버 계열 (anti-apoptotic members) (예를 들어, BCL-2, BCL-X_L)과 함께 내부적인 세포사멸 경로를 조절하는 데 있어 필수적인 역할을 한다. 많은 암에서, 예를 들어, 유전자 전좌 (gene translocations), 증폭 (amplifications), 과발현 (overexpression) 및 돌연변이 (mutations) 에 의한 BCL-2 계열 멤버의 조절해제 (deregulation)가 관찰되었다. 이 조절 해제 (deregulation)의 하위 효과는 자주, 암의 성장을 도와주는, 세포사멸-저항성이다.

[0127] **BCL2A1**-여기서 사용된 대로, BCL2A1, 또는 B-세포 림프종 2-관련된 단백질 A1 (B-cell lymphoma 2-related protein A1)은, 중요한 전-생존 기능 (pro-survival functions)을 발휘하는 항-세포사멸 BCL2 단백질을 의미한다. BCL2A1은 AML에서 상향조절되고 및 베네토클락스 (venetoclax) 에의 저항성과 연관된 것으로 알려졌다. 장 등 (Zhang et al. (2020) *Nat Cancer* 1: 826-839).

[0128] **BCL2 억제제 (BCL-2 inhibitor)**- 여기서 사용된 대로, BCL-2 억제제는 BCL-2의 활성을 특이적으로 억제할 수 있는 어느 제제, 화합물 또는 분자를 의미하며, 특히 BCL-2의 항-세포사멸 활성을 억제할 수 있는 제제, 화합물 또는 분자를 의미한다. 여기서 서술된 조합으로 사용되기에 적합한 BCL-2 억제제의 예시에는 B 세포 림프종 호모로지 3 (B cell lymphoma homology 3, BH3) 모사 화합물을 포함한다 (Merino *et al.* (2018) *Cancer Cell.* 34(6): 879-891). 특별한 BCL-2 억제제에는, 이것에만 국한하지 않으나, 베네토클락스(venetoclax), ABT-737 (Oltersdorf, T. *et al.* (2005) *Nature* 435: 677-681), 나비토클락스/ABT-263 (navitoclax/ABT-263) (Tse, C. *et al.* (2008) *Cancer Res.* 68: 3421-3428), BM-1197 (Bai, L. *et al.* (2014) *PLoS ONE* 9: e99404), S44563 (Nemati, F. *et al.* (2014) *PLoS ONE* 9: e80836), BCL2-32 (Adam, A. *et al.* (2014) *Blood* 124: 5304), AZD4320 (Hennessy, E. J. *et al.* (2015) *ACS Medicinal Chemistry annual meeting* https://www.acsmedchem.org/ama/orig/abstracts/mediabstractf2015.pdf_abstr. 24), 및 S55746 (International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry. *ISRCTN* http://www.isrctn.com/ ISRCTN04804337 (2016)가 포함된다. BCL-2 억제제의 추가의 예시는, 여기에 참고문헌으로 병합된, 아쉬케나지 등 (Ashkenazi, A *et al.* (2017) *Nature Reviews Drug Discovery* 16: 273-284)에서 서술된다.

[0129] **CD70**-여기서 사용된 대로, "CD70" 또는 "CD70 단백질" 또는 "CD70항원"은 서로 교환적으로 사용되며 및 TNFRSF7/CD27의 리간드인 TNF 리간드 계의 한 멤버를 의미한다. CD70는 또한 CD27L 또는 TNFSF7으로도 알려졌다. "인간 CD70 (human CD70)" 또는 "인간 CD70 단백질(human CD70 protein)" 또는 "인간 CD70 항원 (human CD70 antigen)"이라는 용어는, 인간의 신체에서 자연적으로 발현되는 및/또는 배양된 인간 세포주의 표면에 발현되는 자연 인간 CD70 단백질은 물론, 이들이 재조합 형태 및 단편을 포함하는 인간 호모로그를 특별히 의미하기 위하여 서로 교환적으로 사용된다. 인간 CD70의 특별한 예시에는 NCBI 참조서열 접근번호 (Reference Sequence Accession No.) NP_001243 하에 보여준 아미노산 서열을 가진 폴리펩티드, 또는 이의 세포외 도메인을 포함한다.

[0130] **쿠사투주맙 (Cusatuzumab)** -여기서 사용된 대로, 또한 ARGX-110로도 알려진, "쿠사투주맙 (cuatuzumab)" 은 단일 클론 IgG1 항-CD70 항체이다. ARGX-110은 CD70가 이의 수용체 CD27와 상호작용 하는 것을 억제하는 것으로 보였다 (Silence et al. (2014) *MAbs.* Mar-Apr;6(2): 523-32, 여기 참고 문헌으로 병합됨). 특히, ARGX-110은 CD70-유도된 CD27 신호전달을 억제하는 것으로 보였다. CD27 신호전달의 수준은, 예를 들어, 라이터 등 ((Riether et al. (2017) *J. Exp. Med.* 214(2): 359-380))에서 서술된 대로 혈청 용해성 CD27 또는 실렌스 등 ((Silence et al. (2014) *MAbs* 6(2): 523-32))에서 서술된 대로 IL-8 발현을 측정하여 결정될 수 있다. 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, CD27 신호전달을 억제하는 것은 Treg 세포의 활성화 및/또는 증식을 감소시키고, 이로써 항-종양 주효제 T 세포 (anti-tumor effector T cells)의 억제를 감소시킨다고 생각된다. ARGX-110은 또한 CD70-발현하는 종양 세포를 고갈시키는 것으로 보였다. 특히, ARGX-110은 항체 의존성 세포-중개하는 세포독성 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 및 보체 의존성 세포독성 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 을 통해 CD70-발현하는 종양 세포를 용해시키는 것으로 보였으며, 및 또한 CD70-발현하는

종양 세포의 항체 의존성 세포 식균작용 (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP)을 증가시키는 것으로 보였다 (Silence et al., *Ibid.*). ARGX-110은 증강된 ADCC를 위해 아후코실화(afucosylated) 된다.

[0131] ARGX-110 또는 쿠사투주맙의 6개 CDRs, VH, 및 VL의 아미노산 서열을 표1에 보여준다

표 1

[0132]

ARGX-110	서열	서열 번호
HCDR1	VYYMN	1
HCDR2	DINNEGGTTYYADSVKG	2
HCDR3	DAGYSNHVPIFDS	3
LCDR1	GLKSGSVTSDNFPT	4
LCDR2	NTNTRHS	5
LCDR3	ALFISNPSVE	6
VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVYYMNW VRQAPGKGLEWVSDINNEGGTTYYADSVKGRFTISR DNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAGYSNHVPI FDSWGQGTLVTVSS	7
VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGLKSGSVTSDNFPTW YQQTPGQAPRLLIYNTNTRHSGVPDRFSGSILGNKAA LTITGAQADDEAEYFCALFISNPSVEFGGGTQLTVLG	8

[0133]

[0134] **AML의 전개 단계 (Development stages of AML)**-대부분의 암은 종양의 크기 및 확산에 기반하여 단계가 정해진다. AML의 단계는 자주 혈액 세포의 수 및, 간 (liver) 또는 이자 (spleen)와 같은, 다른 장기에 백혈병 세포의 축적으로 특징지어진다. AML의 단계, 또는 진전은 치료 선택 (treatment options) 을 평가하는데 중요한 인자이다. AML을 지닌 환자에서 BCL-2 억제제 (또는 BCL-2 억제제 플러스 저메틸화 제제) 에의 반응은 전개 단계와 가깝게 연관되며, 여기서 원초적 AML (primitive AML) 은 민감하나, 그러나 단핵세포 AML 또는 "분화된 단핵세포 AML" (이 용어들은 여기서 서로 교환되게 사용된다) 은 BCL-2 억제제 치료에 좀 더 저항적이다. 일차 AML 세포 (primary AML cells) 는 다른 성질을 가졌으며 및 그러므로 좀 더 분화된 단핵세포 AML과는 다른 반응을 나타낸다. 단핵세포 마커의 발현은 일차 AML 및 단핵세포 AML 세포 사이를 구별하는 역할을 할 수 있다. 그러한 단핵세포 마커에는 BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, CD70, BCL2A1, MCL1, 및 다른 마커들을 포함한다. 다른 단핵세포 마커의 비-제한적인 예시에는 CD38, CD34, CD33 및 CD14가 포함된다. 단핵세포 AML 세포는 또한 $CD45^{bright}$ 및 SSC^{high} 세포로서 특징지어질 수 있다. 이 단핵세포 마커들의 유전자-발현 수준은, AML 전개 단계에 따라, 단핵세포 종양 세포에서 좀 더 상향 조절되거나 또는 하향조절 된다. 골수 분화 상태는 AML을 지닌 환자에서 감소된 BCL2 발현과 연관된다. 그러므로 좀 더 분화된 단핵세포 AML은 BCL-2 억제제-기반한 치료요법에 좀 더 불응성 (refractory) 일 가능성이 있다.

[0135] **하향조절된 발현 수준 (Downregulated expression level)** -여기서 사용된 대로, "하향조절된 발현 수준 (Downregulated expression level)" 은 감소된 발현 수준을 의미한다. 이는 단핵세포 마커의 발현 수준의 하향 경향을 의미한다. 단핵세포 마커의 하향조절된 발현 수준은 이전의 발현 수준 (earlier expression level) 에 비교하여 감소된 발현 수준이다. 이전의 발현 수준은 환자에서 BCL-2 억제제 치료 전 또는 치료 동안에 (또는 BCL-2 억제제 및 저메틸화 제제로 치료 전 또는 치료 동안에) 측정된 대로의 수준이 될 수 있다. 이전의 발현 수준은 또한 단핵세포 종양 세포에서 단핵세포 마커의 기본 발현 수준 (baseline expression level) 일 수 있다.

[0136] **치료 이력 (Historical treatment)** -여기서 사용된 대로, "치료 이력 (Historical treatment)" 은 이전의 치료, 예를 들어, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 치료하기 전의 이전 치료, 를 의미한다

[0137] **백혈병성 줄기세포 (Leukemic stem cells)** -여기서 사용된 대로, "백혈병성 줄기세포 (leukemic stem cells)" 또는 "LSCs"는 AML과 연관된 미분화 세포 (blast cells) 의 서브세트이다. LSC는 줄기세포 특성을 가진 미분화 세포로서, 만약 면역-결핍 된 수여자에게 이식된다면, 이들은 백혈병 질환을 시작할 수 있는 능력이 있다. LSCs는 백혈병을 일으켜 자가-재생(self-renew) 될 수 있으며 및 또한 원래의 질환과 닮았으나 자가-재생할 수 없는 비-LSC 전통적인 미분화 세포로 부분적으로 분화된다. LSCs는 일차 AML 미분화 세포 (primary AML blast

cells) 에 비례하여 10,000중 1 내지 100만 중 1의 범위의 빈도로 일어 난다(Pollyea and Jordan (2017) *Blood* 129: 1627-1635, 참고문헌으로 여기에 병합되었음). LSCs는 CD34+, CD38-, 선택적으로 또한 CD45- 및/또는 CD123+ 세포로 특징지어질 수 있다. LSCs 는 또한 CD45dim, SSClow, CD90+CD34+ 세포로 특징지어질 수 있다.

[0138] **골수 악성 종양 (Myeloid malignancy)**-여기서 사용된 대로 "골수 악성 종양 (Myeloid malignancy)" 이라는 용어는 조혈 줄기 (hematopoietic stem) 세포 또는 간 세포 (progenitor cells)의 클로날 질환 (clonal disease) 어느 것을 의미한다. 골수 악성 종양 또는 골수 악성 질환에는 만성 및 급성 컨디션이 포함된다. 만성 컨디션에는 골수형성이상 증후군 (myelodysplastic syndromes, MDS), 골수 증식성 종양 (myeloproliferative neoplasm, MPN) 및 만성 골수 단핵세포 백혈병 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML) 이 포함 되고, 및 급성 컨디션에는 급성 골수 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML) 이 포함된다.

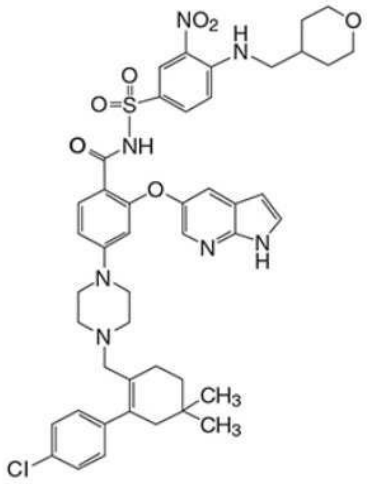
[0139] **NK-의존성 ADCC (NK-dependent ADCC) -** 여기서 사용된 대로, "NK-의존성 항체-의존성 세포 세포독성 (NK-dependent antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)" 은 자연 살상 세포 ((natural killer (NK) cells))에 의해 중개 되는 적응성 면역 반응이다. NK-의존성 ADCC는 항체에 의한 NK 세포의 활성화에 의해 시작된다. NK-의존성 ADCC는 항-CD70 항체에 의해 NK-세포의 활성화로 시작될 수 있다.

[0140] **저항적 (Resistant)**-여기서 사용된 대로, 예를 들어, BCL-2 억제제 치료요법에 저항적인과 같은, "-에 저항적인 (resistant to)" 또는 "-에 저항성인 (resistance to) 이라는 구절은, 인간 개체에서 치료에 대해 감소된 민감성을 의미한다. "저항적(resistant)"이라는 용어는 치료에 대한 전방 저항 또는 치료에 대한 초기 반응 후에 재발을 포함한다. 환자는 재발할 수 있다는, 환자가 처음에는 치료에 반응적이지만 궁극적으로는 재발함을 의미하며; 그래서 환자는 치료에 더 이상 양성 반응을 보이지 않는다. "저항적(resistant)"이라는 용어는 또한, 재발된 환자 다음으로, 불응성 (refractory) 환자를 포함한다. 불응성 반응 (refractory response) 은 환자가 주어진 치료에 전혀 반응하지 않는 것을 의미한다. 환자는 감퇴를 보이지 않으며 및 불응성이다.

[0141] **표준 집중 화학요법치료 (Standard intensive chemotherapy)-** 여기서 사용된 대로, '표준 집중 화학요법치료 (standard intensive chemotherapy)" ((여기서 또한 "집중적인 유도 치료요법(intensive induction therapy)" 또는 "유도 치료요법 (induction therapy)" 으로도 불린다)) 는 7일 동안 고 용량의 시타라빈 (cytarabine)에 이어서 3일 동안의 안트라사이클린 (anthracycline) 투여 ((예를 들어, 다우노루비신(daunorubicin) 또는 이다루비신(idarubicin))으로 특징지어진 소위 "7+3" 유도 화학요법 치료를 의미한다. 표준 집중 화학요법치료는 완전한 AML의 감퇴를 유도할 목적으로, 전형적으로 성공적인 화학요법치료 후에 환자에게 줄기세포 이식을 진행할 의도를 가지고, 자격이 있는 새로-진단된 AML 환자에게 주어질 수 있다. 여기서 설명된 대로, 새로이-진단된 모든 AML 환자가 다 이 표준 집중 화학료법치료에 대한 자격이 있는 것이 아니다.

[0142] **상향조절된 발현 수준 (Upregulated expression level):** 여기서 사용된 대로, "상향조절된 발현 수준 (Upregulated expression level)" 이란 구절은 상승된 또는 더 높은 발현 수준을 의미한다. 이는 단핵세포 마커의 발현 수준의 상향 경향을 의미한다. 단핵세포 마커의 상형조절된 발현 수준은 이전의 발현 수준 (earlier expression level) 에 비교하여 더 높은 발현 수준이다. 이전의 발현 수준은 BCL-2 억제제 치료 전 또는 치료 동안 (또는 BCL-2 억제제 및 저메틸화 제제로 치료 전 또는 치료 동안)에 환자에서 측정된 발현 수준이 될 수 있다. 이전의 발현 수준은 또한 단핵세포 종양 세포에서 단핵세포 마커의 기본 발현 수준 (baseline expression level) 일 수 있다.

[0143] **베네토클락스(Venetoclax)**-여기서 사용된 대로, "베네토클락스(venetoclax)" 라는 용어는 하기에 보여준 화학구조를 가진 화합물의 의미한다:



[0144]

[0145] 베네토클락스(venetoclax) 는 강력한, 선택성이 있는, 경구로-생체활용가능 한 BCL-2 단백질 억제제이다. 이는 경험적 화학식 $C_{45}H_{50}ClN_7O_7S$ 및 분자량 868.44를 가진다. 이는 매우 낮은 수용성을 가진다. 베네토클락스는 화학적으로 4-(4-{[2-(4-클로로페닐)-4,4디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]메틸}피페라진-1-일)-*N*-({3-니트로-4-[(테트라하이드로-2*H*-피란-4일메틸)아미노]페닐}설포닐)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일옥시)벤즈아마이드) ((4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4ylmethyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamide)) 로서 서술될 수 있다.

[0146] 베네토클락스(venetoclax) 는 미국 식품의약국 (US Food and Drug Administration, FDA) 으로부터 2015년에 적어도 한 번의 이전 치료를 받았던 만성 림프구성 백혈병 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 또는 소 림프구성 백혈병 (small lymphocytic leukemia, SLL)을 가진 성인 환자의 치료로 허가를 받았다. 베네토클락스는 VENCLEXTA® 이라는 상표 이름으로 AbbVie Inc.에 의해 팔린다. 베네토클락스는 또한 미국에서 75세 또는 그 이상이거나 또는 집중 유도 화학요법치료의 사용을 배제하는 합병증을 가진 새로-진단된 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML) 을 가진 성인의 치료에 아자시티딘(azacitidine) 또는 데시타빈(decitabin) 또는 낮은 용량의 시타라빈 (cytarabine) 과 조합으로 사용하도록 허가되었다.

[0147] **B. 방법**

[0148] BCL-2 단백질은 BCL-2계의 항-세포사멸 멤버이며 및 많은 다른 타입의 암에서 상향-조절된다. BCL-2의 과발현은 전구-세포사멸 단백질 (pro-apoptotic proteins)을 분비하게 하여 종양 세포가 세포사멸을 회피하도록 한다. BCL-2는 많은 혈액암에서 높게 발현되고 및 만성 림프구 백혈병 (chronic lymphocytic leukemia, CLL), 여포성 림프종(follicular lymphoma) 및 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma) 과 같은 질환에서 우세한 친-생존 단백질(pro-survival protein) 이다. BCL-2의 억제는 이 단백질의 항-세포사멸 (anti-apoptotic) 또는 친-생존 (pro-survival) 활성을 억제한다.

[0149] BCL-2를 포함하는, BCL-2계의 항-세포사멸 멤버는 일차 AML 샘플 (primary AML samples) 에서 과발현 되는 것으로 보고되었다 (Bogenberger et al. (2014) *Leukemia* 28(2): 1657-65). BCL-2 과발현은 AML 환자로부터 얻은 백혈병 줄기세포 (leukemic stem cells, LSCs) 에서 또한 보고되었다 (Lagadinou et al. (2013) *Cell Stem Cell* 12(3): 329-341). 생체 밖 LSC 집단에서 BCL-2의 억제는 정지된 LSC의 선택적인 박멸을 유도한다 (Lagadinou et al. (2013) *Cell Stem Cell* 12(3): 329-341).

[0150] 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 본 발명의 방법은 CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 BCL-2 억제제의 조합된 치료적 효과, 특히 LSCs 수준에서 조합된 효과 때문에, AML의 치료에 특히 효과적인 것으로 간주된다. LSCs의 자가-재생 능력은 이 세포들의 지속이 질환 재발에 기여하는 주요 인자라는 것을 의미한다.

[0151] 추가로, 본 발명가들은 단핵세포 AML 세포의 비율이 BCL-2 억제제 베네토클락스 및 저메틸화 제제 (hypermethylating agent, HMA) 아자시티딘(azacitidine)으로의 치료에 불응적인 골수 악성 종양을 지닌 환자에서 증가한다는 것을 놀랍게도 발견했다. 따라서, 단핵세포 AML 세포의 존재는 질환 재발의 위험도를 증가시킨다는 것이 발견되었다. 본 발명가들은 단핵세포 AML 세포가 덜 분화된 원초적 AML 세포에 비해 의미 있게 더 높

은 CD70 수준을 발현한다고 또한 결정하였다. 베네토클락스 및 아자시티딘 저항성 단핵세포 AML 세포는 시험관내 및 생체 내 생쥐 질환 모델 둘 다에서 항-CD70 항체로의 치료에 민감하였다. 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 단핵세포 AML 세포는 항-CD70 항체-매개하는 MK 세포-의존성 ADCC에 의해 타겟된다고 간주된다. 그러므로, 여기서 서술된 대로, 항-CD70 항체는 베네토클락스와 같은 BCL-2 억제제에 저항성인 골수 악성 종양을 치료하는데 특히 효과적이라고 간주된다. 한 관점에서, 본 발명은 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 한 방법을 제공한다. 이 방법은 베네토클락스와 같은 BCL-2 억제제에 감소된 민감성을 가지거나 또는 불응성인 골수 악성 종양을 지닌 인간 개체의 치료에 특히 유용하다. 그 방법은

[0152] (a) BCL-2 억제제에 감소된 민감성을 가지거나 또는 불응성인 골수 악성 종양을 지닌 인간 개체를 선택하고; 및

[0153] (b) 인간 개체에게 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을,

[0154] 포함하는 단계를 포함한다.

[0155] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 골수 악성 종양의 치료에 실패했다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 그러나 이어서 골수 악성 종양의 재발로 고통을 받았다. 임상적 반응은, 완전한 반응, 부분적 반응, 또는 최소 반응을 포함하는, 어느 임상적 반응일 수 있다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 이어서 BCL-2 억제제에 대해 감소된 반응을 가졌다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 이어서 BCL-2 억제제로의 치료에 대해 불응성이 되었다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 골수 악성 종양의 치료에 임상적으로 의미 있는 반응을 보이지 않았다.

[0156] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스 (venetoclax) 또는 약제학적으로 수용할 만한 이의 염으로의 골수 악성 종양의 치료에 실패했다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스 (venetoclax) 또는 약제학적으로 수용할 만한 이의 염으로의 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 이어서 골수 악성 종양의 재발로 고통을 받았다. 임상적 반응은, 완전한 반응, 부분적 반응, 또는 최소 반응을 포함하는, 어느 임상적 반응일 수 있다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스 (venetoclax) 또는 약제학적으로 수용할 만한 이의 염으로의 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 이어서 베네토클락스 (venetoclax) 또는 약제학적으로 수용할 만한 이의 염에 대해 감소된 반응을 가졌다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스 (venetoclax) 또는 약제학적으로 수용할 만한 이의 염으로의 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 이어서 베네토클락스 (venetoclax) 또는 약제학적으로 수용할 만한 이의 염으로의 치료에 대해 불응성이 되었다. 어떤 다른 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스 (venetoclax) 또는 약제학적으로 수용할 만한 이의 염으로의 골수 악성 종양의 치료에 임상적으로 의미있는 반응을 보이지 않았다.

[0157] 여기서 서술된 방법에서 사용되는 베네토클락스 (venetoclax)는 BCL-2 단백질을 효과적으로 억제하도록 어느 적절한 형태로 제공될 수 있다. 그러한 형태에는 이것에만 국한하지 않으나 어느 적절한 다형체 (polymorphic), 무형체 (amorphous) 또는 결정 형태 또는 이성질체 또는 호변이성체 형태를 포함한다. 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 조합(병합) 치료요법 (combination therapies)에는 US2010/0305122 (여기에 참고 문헌으로 병합됨)에서 서술된 공정에 따라 합성된 베네토클락스를 포함한다. 다른 실시 예에서, 여기서 서술된 방법에는 CN107089981 (A), CN107648185 (A), EP3333167, WO2017/156398, WO2017/212431, WO2018/009444, WO2018/029711, WO2018/069941, WO2018/157803, 및 WO2018/167652 (각각은 여기에 참고 문헌으로 병합됨) 중 어느 하나에 따른 형태 또는 어느 하나에서 서술된 공정에 따라 합성된 베네토클락스가 포함된다. 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 방법은 WO2012/071336 (여기에 참고 문헌으로 병합됨) 에 서술된 결정형 또는 염의 어느 형태의 베네토클락스을 포함한다.

[0158] 본 발명에 따라 사용되는 약제학적으로 허용할 만한 염에는 산성 또는 염기성 그룹이 포함된다. 약제학적으로 허용할 만한 산성 첨가 염에는, 이것에만 국한하지 않으나, 염화수소 (hydrochloride), 염화브롬(hydrobromide), 염화요오드(hydroiodide), 질산염(nitrate), 황산염(sulfate), 중황산염(bisulfate), 인산염(phosphate), 산성 인산염(acid phosphate), 이소니코티네이트(isonicotinate), 초산염(acetate), 젖산염(lactate), 살리산염(salicylate), 구연산염(citrate), 주석산염(tartrate), 판토텐산염(pantothenate), 중주석산염(bitartrate), 아스코르브산염 (ascorbate), 호박산염 (succinate), 말레인산 염 (maleate), 겐티시네이트(gentisinate), 푸마르산염 (fumarate), 글루콘산염(gluconate), 글루카로네이트(glucaronate), 당산염(saccharate), 포름산염(formate), 벤조산염(benzoate), 글루타민산염(glutamate), 메탄설포네이트(methanesulfonate), 에탄설포네이트(ethanesulfonate), 벤젠설포네이트 (benzensulfonate), p-톨루엔설포네이트(p-toluenesulfonate) 및 파모에이트(pamoate) ((즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트

(1,1'-methylene -bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) 염이 포함된다. 약제학적으로 허용할 만한 염은 다양한 아미노산과 형성될 수 있다. 적절한 염기 염에는, 이것에만 국한하지 않으나, 알루미늄(aluminum), 칼슘(calcium), 리튬(lithium), 마그네슘(magnesium), 포타슘(potassium), 소듐(sodium), 아연(zinc), 및 디에탄올아민(diethanolamine) 염이 포함된다.

[0159] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스 (venetoclax) 로 골수 악성 종양의 치료에 실패했다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스 (venetoclax) 로 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 그러나 이어서 골수 악성 종양의 재발로 고통을 받았다. 임상적 반응은, 완전한 반응, 부분적 반응, 또는 최소 반응을 포함하는, 어느 임상적 반응일 수 있다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스로의 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 그러나 이어서 베네토클락스에 대해 감소된 반응을 가졌다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스 (venetoclax) 로의 골수 악성 종양의 치료에 임상적 반응을 보였으나 그러나 이어서 베네토클락스 (venetoclax) 로의 치료에 대해 불응성이 되었다. 어떤 다른 실시 예에서, 인간 개체는 베네토클락스로의 골수 악성 종양의 치료에서 임상적으로 의미 있는 반응을 보이지 않았다.

[0160] 이 방법은 인간 개체에게 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 투여는, 제한 없이, 경구, 다른 비 경구, 정맥 내, 복강 내 및 피하를 포함하는 어느 적절한 투여 경로를 사용하여 달성할 수 있다, 투여의 비 경구 경로를 위하여 (예를 들어, 정맥 내, 복강 내, 폐로, 및 피하로), CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 주사로서 또는 주입 (infusion)으로서 투여될 수 있다.

[0161] 여기 다른 곳에서 서술된 대로, CD70은 항-암 치료요법의 매력있는 타겟으로서 이미 특징지어졌다. CD70은 많은 타입의 혈액학적 악성 종양 및 고형 육종 암에서 상시 발현되며 및 이의 발현은 몇몇 암에서 나쁜 예후와 연결되어 있다. CD70를 타겟으로하는 항체들이 개발되었으며 및 몇몇은 임상적 개발로 진전되었다.

[0162] CD70를 타겟으로 하는 항체들은 골수성 악성 종양의 치료, 특히 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML) 을 지닌 개체의 치료에 효과적인 것으로 발견되었다. AML을 지닌 환자에서, CD70 항체, ARGX-110 ((쿠사투주맙 (cusatuzumab)), 을 테스트하는 임상 I/II 상의 임상 시험으로부터의 결과는 이 적응증에서, 특히 표준 집중 화학요법치료에 적절하지 않은 것으로 분류된 새로-진단된 환자에서, 놀라운 효과를 나타내었다 (WO2018/229303 참조). 임상 연구에서 CD70 항체가, 아자시티딘 (azacitidine)과 조합으로 사용되었을 때, AML 환자에서 백혈병 줄기세포 (leukemic stem cells, LSCs)를 효과적으로 감소시켰다는 것은 특히 주목할 만하다. 시험에서 환자로부터 분리된 LSCs의 테스트는 LSCs의 증가된 비대칭적 분열의 증거를 보였으며, 이는 골수 세포로의 분화를 제시한다. 종합하면, 이 결과들은 CD70 항체는 AML 환자에서 LSC 풀을 고갈시키고 이로써 질병 감퇴의 전망을 증가시키고 및 재발의 위험을 감소시킨다는 것을 제시한다.

[0163] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체는 쿠사투주맙(cusatuzumab) 이다.

[0164] 여기서 서술된 방법에서 사용될 수 있는 추가의 CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편에는 항체 약물 접합체 (antibody drug conjugates, ADCs)가 포함된다. ADCs는 활성 제제, 예를 들어 아우리스타틴(auristatins) 및 메이탄신(maytansines) 또는 다른 세포독성 제제(cytotoxic agents), 에 부착된다. 어떤 ADCs는 항체 차단 및/또는 주효인자 기능 (예를 들어, ADCC, CDC, ADCP) 을 유지하면서 또한 타겟 (예를 들어, CD70) 을 발현하는 세포에 접합 된 활성 제제를 전달한다. 항-CD70 ADCs의 예시에는 보르세투주맙 마포도틴(vorsetuzumab mafodotin) (또한 SGN-75로도 알려짐, Seattle Genetics), SGN-70A (Seattle Genetics), 및MDX-1203/BMS936561 (Bristol-Myers Squibb)가 포함되며, 이들 각각은 본 발명에 부합되게 사용될 수 있다. 적절한 항-CD70 ADCs는 또한 WO2008074004 및WO2004073656에 서술되며, 이들 각각은 여기 참고문헌으로 병합되었다.

[0165] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체의 항원 결합 단편은: 항체 경쇄 가변 도메인 (antibody light chain variable domain, VL); 항체 중쇄 가변 도메인 (antibody heavy chain variable domain, VH); 단일 체인 항체 (single chain antibody, scFv); F(ab')2 단편; Fab 단편; Fd 단편; Fv 단편; 한-손 (단일가) 항체((one-armed (monovalent) antibody)); 디아바디(diabodies), 트리아바디(triabodies), 테트라바디(tetrabodies) 또는 그러한 항원결합 단편의 조합, 집합 또는 접합에 의해 형성된 어느 항원-결합 분자로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0166] 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 급성 골수 백혈병(acute myeloid leukemia., AML), 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes, MDS), 골수 증식성 종양(myeloproliferative neoplasms, MPN), 만성 골수 백혈병(chronic myeloid leukemia , CML), 및 만성 골수 단핵세포백혈병(chronic myelomonocytic leukemia (CMML)으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 AML이다. 어떤 실시 예에서, 골수 악성

종양은 MDS이다. 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 MPN이다. 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 CML이다. 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 CMML이다.

[0167] 상기 언급된 대로, 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 AML이다. 급성 골수 백혈병 (acute myeloid leukemia)은 또한 급성 골수세포 백혈병(acute myelocytic leukemia), 급성골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia), 급성과립구 백혈병(acute granulocytic leukemia), 및 급성 비-림프구 백혈병 (acute non-lymphocytic leukemia)로도 불린다. 2020년에 미국에서 백혈병에 대한 미국 암 학회의 예측은 대부분 성인에서, 약 19,940의 새로운 케이스를 포함하며; 및 거의 모두 성인에서, AML 로부터 약 11,180의 사망을 포함한다. AML은 성인에서 가장 흔한 타입의 백혈병이다. 아직도, AML은 전반적으로, 모든 암의 단지 약 1%에 해당하는, 꽤 드물다. AML은 일반적으로 노인의 질환이고 및 45세 이전에는 보편적이지 않다. AML로 처음 진단될 때 사람들의 평균 나이는 약 68세이다, 그러나 AML은 어린이에게서도 마찬가지로 일어날 수 있다

[0168] 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 단핵세포 AML (monocytic AML) 이다. 급성 골수아구성 백혈병 (monoblastic AML) 으로도 또한 알려진, 급성 단핵세포 백혈병 (acute monocytic leukemia) (AMoL, 또는 AML-M5) 은 급성 골수 백혈병 (acute myeloid leukemia, AML)의 한 타입으로 간주된다. AML-M5가 세계 보건 기구 (World Health Organization, WHO) 표준을 만족시키기 위하여, 환자는 골수에 20% 이상의 미분화 세포 (blast)를 가지고 있어야 하며, 및 이 중 80% 이상이 단핵세포 계통 (monocytic lineage) 이어야 한다.

[0169] 상기 언급된 대로, 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 MDS이다. 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes, MDS) 은 골수가 충분한 건강한 혈액 세포를 생산하지 않는 다양한 골수 질환 (암)의 그룹이다. MSD는 자주 "골수 부전 질환(bone marrow failure disorder)"으로 언급된다. 골수형성이상 증후군을 지닌 환자에서, 혈액 줄기세포 (미성숙 세포) 는 골수에서 성숙된 적혈구 세포, 백혈구 세포, 또는 혈소판이 되지 않는다. 미분화 세포 (blast)로 불리는, 이들 미성숙된 혈액 세포는 이들이 작용해야만 하는 방식으로 작용하지 않으며 및 골수에서 죽거나 또는 혈액으로 간 후에 바로 죽는다. 이는 건강한 백혈구 세포, 적혈구 세포, 및 혈소판이 골수에서 형성되는데 여지를 덜 남긴다. 건강한 혈액 세포가 더 적게 있을 때, 감염, 빈혈, 또는 쉬운 출혈이 일어날 수 있다. 다양한 타입의 MDS에는, 제한 없이, 불응성 빈혈 (refractory anemia), 환상철적혈모구 (ringed sideroblasts) 를 지닌 불응성 빈혈, 과량의 미분화 세포 (excess blasts)를 지닌 불응성 빈혈, 다계통 이형성 (multilineage dysplasia)을 지닌 불응성 혈구 감소(refractory cytopenia), 단일계통 이형성 (unilineage dysplasia) 을 지닌 불응성 혈구 감소, 분리된 del(5q) 염색체의 비정상(isolated del(5q) chromosome abnormalit) 과 연관된 골수형성이상 증후군, 만성 골수단핵세포 백혈병 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML), 및 분류될 수 없는 골수형성이상 증후군(unclassifiable myelodysplastic syndrome)이 포함된다.

[0170] 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 해당하는 발현 수준은, 제한 없이, 형광-활성화된 세포 분류기(fluorescence-activated cell sorting, FACS), 해당하는 세포 표면 분자(들)에 특이적인 검출 가능한 (예를 들어, 형광으로 라벨 된) 항체를 사용한 형광현미경 (fluorescence microscopy) 및 mRNA 발현 분석을 포함하는 어느 적절한 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 BCL-2의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 CD117의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 CD11b의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 CD68의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 CD64의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 BCL2A1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 MCL1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0171] 어떤 실시 예에서, BCL-2 및 CD117 중 적어도 하나는 하향조절 되고, 및 CD11b, CD68, CD64, CD70, BCL2A1, 및 MCL1 중 적어도 하나는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고

및 CD64는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 BCL2A1은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 MCL1은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD64는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 BCL2A1은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 MCL1은 상향조절 된다.

[0172] 추가의 실시 예에서, 단계(a)는: CD117, CD11b 및 CD68로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 CD117의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 CD11b의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체에서 악성 종양 골수 세포에서 CD68의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b는 상향조절 되고 및 CD68는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD68는 상향조절 된다.

[0173] 추가의 실시 예에서, 단계 (a)는 CD64, CD34, CD117, CD11b, CD68 및 CD14로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD64의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD34의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD117의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD11b의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD68의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD14의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고 및 CD34는 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고 및 CD117은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고 및 CD14은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고 및 CD117은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD117은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD117은 하향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 하향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되

고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD11 b는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD14은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 상향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD117은 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고, CD68은 상향조절 되고 및 CD14는 상향조절 된다.

[0174] 추가의 실시 예에서, 단계 (a) 는 CD34, CD38, CD11b, CD33 및 CD70로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD34의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD38의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD11b의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD33의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD70의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고 및 CD38은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고 및 CD33은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고 및 CD33은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33은 상향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33은 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고 및 CD34는 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33은 상향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33은 상향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고, CD34는 하향조절 되고, CD11b는 상향조절 되고 및CD70은 상향조절 된다.

[0175] 추가의 실시 예에서, 단계 (a)는 CD38, CD11b 및 CD33으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, CD38은 상향조절 되고, CD33은 상향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다.

[0176] 추가의 실시 예에서, 단계 (a)는 CD45, CD11b 및 CD117로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, CD45는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD45는 상향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD45는 상향조절 되고 및 CD117은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD45는 상향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 되고 및 CD117은 하향조절 된다.

[0177] 추가의 실시 예에서, 단계 (a)는 CD45의 발현 수준을 결정하고 및 SSC 값을 결정하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 세포는 $CD45^{bright}$ 및 SSC^{high}로서 특징지어진다.

[0178] 특정한 실시 예에서, BCL-2 억제제 ((예를 들어, 베네토클락스 (venetoclax))의 치료이력 (historical treatment) 는 골수 세포에서 CD70 발현을 상향조절시켰다. BCL-2 치료에 실패한 골수 악성 종양 환자는 그 후 CD70에 결합하는 항체 ((예를 들어, 쿠사투주맙 (cusatuzumab)) 또는 이의 항원 결합 단편으로 치료될 수 있다. CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로의 치료는 골수 세포에서 BCl-2 발현을 대신 상향조절시킨다. 그러므로 BCL-2 억제제 (예를 들어, 베네토클락스) 및 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 (예를 들어, 쿠사투주맙)으로 치료는 골수 악성 종양 환자들에서 반대효과를 가지며 및 이 환자들에서 치료 반응을 개선시켰다. 특별한 실시 예에서, 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편이 BCL-2 억제제 치료에 저항적인 환자에서 골수 악성 종양을 치료하는데 사용하기 위하여 BCL-2 억제제와 조합되었다 (동시-투여됨). 어떤 실시 예에서, 단계 (a)는 인간 개체의 악성 골수 세포에서 CD70 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다. 해당하는 발현 수준은, 제한 없이, CD70에 특이적인 검출 가능한 (예를 들어, 형광적으로 라벨 됨) 항체를 사용하여 형광-활성화된 세포 분류기 (fluorescence-activated cell sorting, FACS) 및 형광 현미경을 포함하는, 어느 적절한 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0179] 어떤 실시 예에서, CD70은 BCL-2 억제제 치료 전 및 치료 동안에 측정되었을 때의 CD70 발현에 비교하여 상향조절 되어 있다. 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제 치료는 베네토클락스 (venetoclax)로 치료를 포함한다. 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제 치료는 베네토클락스가 아닌 다른 BCL-2 억제제로 치료를 포함한다.

[0180] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는:

[0181] (a) BCL-2 억제제로 치료, 및

[0182] (b) BCL-2 억제제로 치료에 반응하여 감퇴가 없는 것을 포함하는,

[0183] 임상 병력을 가지고 있다. 어떤 실시 예에서, 감퇴가 없는 것은 완전한 감퇴가 없는 것이다. 다른 실시 예에서, 감퇴가 없는 것은 적어도 부분 감퇴가 없는 것이다. 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 이력은 (historical treatment) 베네토클락스로의 치료이다. 어떤 다른 실시 예에서, BCL-2억제제로의 치료 이력은 베네토클락스가 아닌 다른 BCL-2 억제제로 치료이다.

[0184] 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 이력은 추가로 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)로의 치료를 포함한다. 저메틸화 제제 (hypomethylating agents) 는 DNA 및/또는 RNA의 정상 메틸화를 억제한다. 저메틸화 제제의 비 제한적인 예시는 아자시티딘 (azacitidine), 데시타빈 (decitabine), 및 구아데시타빈 (guadecitabine)이다.

[0185] 아자시티딘(azacitidine)은 시티딘 (cytidine) 유사체 (analogue) 이고, 및 데시타빈(decitabine)은 이의 데옥시 유도체이다. 구아데시타빈(guadecitabine) 은 데시타빈 (decitabine) 의 시티딘 디아미나제-저항성 전구약물 (cytidine deaminase-resistant prodrug) 이다. 아자시티딘 및 데시타빈은 프로모터 저메틸화로 유전자 발현을 상향 조절하는 것으로 알려진 DNA 메틸트란스페라제 (DNA methyltransferases, DNMT)의 억제제이다. 그러한 저메틸화 (hypomethylation) 는 세포 기능을 방해하고, 이로써 세포 독성 효과의 결과가 된다.

[0186] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는:

[0187] (a) BCL-2 억제제로 치료;

[0188] (b) 부분 또는 완전 감퇴 (remission); 및

[0189] (c) 부분 또는 완전 재발을

[0190] 포함하는 임상적 병력을 (clinical history) 을 가진다.

[0191] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 치료; 부분 감퇴; 및 부분 재발을 포함하는 임상적 병력을 가진

다

[0192] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 치료; 부분 감퇴; 및 완전 재발을 포함하는 임상적 병력을 가진다.

[0193] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 치료; 완전 감퇴; 및 부분 재발을 포함하는 임상적 병력을 가진다.

[0194] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 BCL-2 억제제로 치료; 완전 감퇴; 및 완전 재발을 포함하는 임상적 병력을 가진다.

[0195] 추가로 이들 실시 예들에 부합되게, 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 이력에는 추가로 저메틸화 제제(hypomethylating agent, HMA) 로의 치료를 포함한다. 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 이력은 베네토클락스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로의 치료이다. 어떤 다른 실시 예에서, BCL-2 억제제로의 치료 이력은 베네토클락스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 아닌 다른 BCL-2 억제제로의 치료이다. 상기 언급된 대로, 비 제한적인 저메틸화 제제는 아자시티딘(azacitidine), 데시타빈(decitabine), 및 구아데시타빈(guadecitabine)이다.

[0196] 앞선 각 실시 예에 부합되게, 어떤 실시 예에서, 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA) 는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시-투여된다. 어떤 실시 예에서, HMA는 아자시티딘(azacitidine), 데시타빈(decitabine), 구아데시타빈(guadecitabine), 및 이들의 어느 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 어떤 실시 예에서, HMA는 아자시티딘(azacitidine)이다. 어떤 실시 예에서, HMA는 데시타빈(decitabine)이다. 어떤 실시 예에서, HMA는 구아데시타빈(guadecitabine) 이다.

[0197] HMA는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 똑같은 스케줄로 또는 거의 똑같은 스케줄로 투여될 수 있거나, 또는 이는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과는 다른 스케줄로 투여될 수 있다. 더욱이, HMA의 투여 경로는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 경로와 같을 수 있거나, 또는 이는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 경로와 다를 수 있다.

[0198] 앞선 각 실시 예에 부합되게, 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시-투여된다. BCL-2 억제제는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 똑같은 스케줄로 또는 거의 똑같은 스케줄로 투여될 수 있거나, 또는 이는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과는 다른 스케줄로 투여될 수 있다. 더욱이, BCL-2 억제제의 투여 경로는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 경로와 같을 수 있거나, 또는 이는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 경로와 다를 수 있다.

[0199] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BCL-2 억제제 및 저메틸화 제제(hypomethylating agent, HMA)와 동시-투여될 수 있다. 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체는 쿠사투주맙(cusatuzumab)이다. 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스 (venetoclax) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 어떤 실시 예에서, HMA는 아자시티딘(azacitidine)이다. 어떤 실시 예에서, 쿠사투주맙은 베네토클락스 및 아자시티딘과 동시 투여된다.

[0200] 앞선 각 실시 예에 부합되게, 어떤 실시 예에서, 베네토클락스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동시-투여된다. 베네토클락스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 똑같은 스케줄로 또는 거의 똑같은 스케줄로 투여될 수 있거나, 또는 이는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과는 다른 스케줄로 투여될 수 있다. 더욱이, 베네토클락스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여 경로는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 경로와 같을 수 있거나, 또는 이는 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 경로와 다를 수 있다

[0201] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하며, 상기

[0202] HCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 1로 구성되고;

[0203] HCDR2의 아미노산 서열은 서열 번호 2로 구성되고;

[0204] HCDR3의 아미노산 서열은 서열 번호 3으로 구성되고;

[0205] LCDR1 의 아미노산 서열은 서열 번호 4로 구성되고;

[0206] LCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 5로 구성되고; 및

[0207] LCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 6으로 구성된다.

[0208] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain, VH) 을 포함한다.

[0209] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 91% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain, VH)을 포함한다.

[0210] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 92% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 을 포함한다.

[0211] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 93% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 을 포함한다.

[0212] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 94% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 을 포함한다.

[0213] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호7과 적어도 95% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH)을 포함한다.

[0214] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 96% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH)을 포함한다.

[0215] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 97% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 을 포함한다.

[0216] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 98% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 을 포함한다.

[0217] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 99% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 을 포함한다.

[0218] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 100% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 을 포함한다.

[0219] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (variable light chain domain, VL)을 포함한다.

[0220] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 91% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (variable light chain domain, VL)을 포함한다.

[0221] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 92% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0222] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 93% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0223] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 94% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0224] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 95% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0225] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 96% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0226] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 97% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0227] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번 호8과 적어도 98% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0228] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 적어도 99% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0229] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8과 100% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0230] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (variable heavy chain domain, VH) 및 서열 번호 8과 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (variable light chain domain, VL) 을 포함한다.

[0231] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 91% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 91% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL) 을 포함한다.

[0232] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 92% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 92% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL) 을 포함한다.

[0233] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 93% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 93% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0234] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 94% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 94% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0235] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 95% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 95% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0236] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 96% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 96% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0237] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 97% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 97% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0238] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 98% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 98% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0239] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 적어도 99% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 적어도 99% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0240] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7과 100% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 (VH) 및 서열 번호 8과 100% 상동성이 있는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함한다.

[0241] 어떤 실시 예에서, 서열 번호 7로 구성된 VH와 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열은 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3포함하고, 상기

[0242] HCDR1의 아미노산 서열은 서열 번호 1로 구성되고;

[0243] HCDR2의 아미노산 서열은 서열 번호 2로 구성되고; 및

[0244] HCDR3의 아미노산 서열은 서열 번호 3으로 구성되고; 및

[0245] 서열 번호 8로 구성된 VL과 적어도 90% 상동성이 있는 아미노산 서열은 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 상기

[0246] LCDR1 의 아미노산 서열은 서열 번호 4로 구성되고;

[0247] LCDR2 의 아미노산 서열은 서열 번호 5로 구성되고; 및

[0248] LCDR3 의 아미노산 서열은 서열 번호 6으로 구성된다.

[0249] 어떤 실시 예에서, 이 방법은 추가로 하나 또는 그 이상의 추가의 치료제, 예를 들어, 적어도 하나의 추가의 항암제, 바람직하게는 골수 악성 종양을 치료하는 제제, 를 투여하는 것을 포함한다. 어떤 실시 예에서, 추가의 항암제는 급성 골수 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)을 치료하는 제제이다.

[0250] 어떤 실시 예에서, CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 0.1-25 mg/kg 범위의 용량, 바람직하게는 10mg/kg 용량으로 투여된다. 다른 한편으로 또는 추가로, BCL-2 억제제, 바람직하게는 베네토클락스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 100mg-600mg의 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 바람직한 실시 예에서, 여기서 서술된 방법은 추가로 상기 아자시티딘 (azacytidine)이 75mg/m^2의 용량에서 투여되는 아자시티딘을 포함하는 조합 (combination)으로의 투여를 포함한다

[0251] 어떤 실시 예에서, 이 방법은 추가로 환자의 미분화 세포 (blast) 수를 모니터링하는 것을 포함한다. 환자의 말초 혈액 및/또는 골수 수는 감소될 수 있다, 예를 들어 25% 미만으로 감소, 예를 들어, 5%로 감소, 예를 들어 5% 미만으로 감소, 예를 들어, 최소 잔류 질환 수준으로 감소, 예를 들어, 검출될 수 없을 정도로 감소될 수 있다. 어떤 실시 예에서, 골수 미분화 세포 (blast) 수는 5% 내지 25% 사이로 감소될 수 있으며 및 골수 미분화 세포 (blast) 퍼센트는 치료 전에 비교하여 50% 이상으로 감소된다.

[0252] 어떤 실시 예에서, 이 방법은 부분 감퇴(partial remission)를 유도한다. 어떤 실시 예에서, 이 방법은, 선택적으로 혈소판 (platelet) 회복 및/또는 호중구 (neutrophil) 회복과 함께, 완전 감퇴를 유도한다. 이 방법은 적혈구 세포 또는 혈소판, 또는 둘 다의 수혈 독립성을 8주 또는 그 이상, 10주 또는 그 이상, 12주 또는 그 이상 동안 유도할 수 있다. 어떤 실시 예에서, 이 방법은, 30-일 기간 후 또는 60-일 기간 후에 사망율을 감소시킨다.

[0253] 어떤 실시 예에서, 이 방법은 생존력을 향상한다. 예를 들어, 이 방법은 표준 치료 제제 또는 조합으로 치료될 특별한 골수 악성 종양을 치료하는데 사용되는 제제에 대비하여 생존력을 향상시킬 수 있다. 이 방법은 음성인 최소 잔류 질환 상태를 유도할 수 있다.

[0254] 어떤 실시 예에서, 이 방법은 추가로 개체가 골수 수혈을 하게 하는 단계가 포함된다. 다른 한편으로 또는 추가로, 이 방법은 하나 또는 그 이상의 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 추가의 암 제제는 골수 악성 종양, 바람직하게는 AML의 치료에 적절한 어느 제제로부터 선택될 수 있다. 바람직한 제제는 셀렉틴 (selectin) 억제제 (예를 들어, GMI-1271); FMS-유사 타이로신 키나아제 수용체 3(FMS-like tyrosine kinase receptor 3, FLT3) 억제제 ((예를 들어, 미도스타우린(midostaurin)); 사이클린-의존 키나아제 (cyclin-dependent kinase) 억제제; 아미노펩티다제(aminopeptidase) 억제제; JAK/STAT 억제제; 시타라빈(cytarabine); 안트라사이클린 화합물(anthracycline compounds) ((예를 들어, 다우노루비신(daunorubicin), 이다루비신(idarubicin)); 독소루비신(doxorubicin); 하이드록시우레아(hydroxyurea); 비세오스(Vyxeos); 이드히파(Idhifa) ((또는 데나시데닙(Enasidenib)) 또는 팁소보(Tibsovo) ((또는 이보시데닙(ivosidenib))와 같은 IDH1 또는 IDH2 억제제; 글라스데깁(Glasdegib)과 같은 평활화 억제제 (Smoothened inhibitors), BET 브로모도메인 억제제(BET bromodomain inhibitors), CD123 또는 CD33 타겟하는 제제, HDAC 억제제, LSC 타겟하는 제제, AML 골수 니치 (bone marrow niche) 타겟하는 제제, 및 페보네디스테트(Pevonedistat) 와 같은 NEDD8-활성화 효소로부터 선택될 수 있다.

[0255] 여기서 서술된 방법에 부합하는 CD70 항체 또는 항원 결합 단편은 어느 적절한 약제학적 담체, 아주벤트(adjuvants) 및/또는 부형제를 사용하여 제형화할 수 있다. 인간 치료의 용도를 위한 항체를 제형화 하는 기술은 이 분야 기술에 잘 알려져 있으며 및 예를 들어, 왕 등 (Wang et al. (2007) *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96:1-26), 에 리뷰되어 있으며 그 내용은 그 전체가 여기에 병합되어 있다. 항체 조성물을 제형화하기 위하여 사용될 수 있는 약제학적으로 허용할 만한 부형제는, 이것에만 국한하지 않으나, 이온 교환제(ion exchangers), 알루미나(alumina), 알루미늄 스테아레이트(aluminum stearate), 레시틴(lecithin), 인간 혈청

알부민(human serum albumin)과 같은 혈청 단백질(serum proteins), 인산염 (phosphates)과 같은 버퍼 재료 (buffer substances), 글라이신(glycine), 소리빅 에시드(sorbic acid), 포타슘 소르베이트(potassium sorbate), 포화 식물성 지방산 (saturated vegetable fatty acids) 의 부분 글리세라이드 혼합물 (partial glyceride mixtures), 물, 프로타민 설페이트(protamine sulfate) 외 같은 염(salts) 또는 전해질 (electrolytes), 디소듐 하이드로젠 포스페이트(disodium hydrogen phosphate), 포타슘 하이드로젠 포스페이트 (potassium hydrogen phosphate),소듐 클로라이드(sodium chloride), 아연 염(zinc salts), 콜로이달 실리카 (colloidal silica), 마그네슘 트리실리케이트(magnesium trisilicate), 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone), 셀루로즈-기반한 재료(cellulose-based substances) ((예를 들어, 소듐 카복실셀루로오즈 (sodium carboxymethylcellulose)), 폴리에틸렌 글라이콜(polyethylene glycol), 폴리아크릴레이트 (polyacrylates), 왁스(waxes), 폴리에틸-폴리옥시프로필렌-불럭 폴리머 (polyethylene- polyoxypropylene-block polymers), 폴리에틸렌 글라이콜(polyethylene glycol), 울 지방(wool fat) 및 하이알우로이다제 (hyaluronidases) (예를 들어 PH20 효소)를 포함한다.

[0256] BCL-2 억제제 ((바람직하게 베네토클락스(venetoclax) 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염)) 는 어느 적절한 약제학적 담체, 아주번트 및/또는 부형제를 사용하여 제형화될 수 있다. 적절한 제제에는, 예를 들어, 캡슐화 재료 또는 흡수 촉진제 (bsorption accelerators), 항산화제(antioxidants), 결합제(binders), 버퍼 (buffers), 코팅 제제(coating agents), 발색제(coloring agents), 희석제(diluents), 붕해제(disintegrating agents), 유화제(emulsifiers), 확장제(extenders), 충전제(fillers), 향미제(flavoring agents), 보습제 (humectants), 윤활제(lubricants), 향수(perfumes), 방부제(preservatives), 추진제(propellants), 방출제 (releasing agents), 멸균제(sterilizing agents), 감미료(sweeteners), 용해제(solubilizers), 습윤제 (wetting agents) 및 이들의 혼합물과 같은 첨가제를 포함할 수 있다.

[0257] CD70 항체, 특히 ARGX-110, 는 상대적으로 낮은 용량에서 골수 악성 종양, 특히 AML, 의 치료에 효과적이다. 그러므로, 본 발명의 모든 방법의 어떤 실시 예에서, CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 용량당 0.1 mg/kg 내지 30mg/kg의 용량 범위에서 투여된다. 본 발명의 모든 방법의 어떤 실시 예에서, CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 0.1 mg/kg 내지 25mg/kg의 용량 범위, 예를 들어, 0.1 mg/kg 내지 20mg/kg의 용량 범위에서 투여된다. 어떤 실시 예에서, CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 용량당 1mg/kg 내지 20mg/kg의 범위에서 투여된다. 여기서 서술된 범위는 달리 제시되지 않는 한 범위의 끝 지점을 포함한다- 예를 들어, 0.1 mg/kg 내지 25mg/kg의 범위의 용량에서 투여는 0.1mg/kg의 용량에서 투여 및 25mg/kg의 용량에서의 투여는 물론, 이 두 끝 지점 사이의 모든 용량을 포함한다.

[0258] 본 발명의 방법의 어떤 실시 예에서, CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 0.1-15 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 어떤 실시 예에서 CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 0.5-2mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 어떤 실시 예에서 CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 1mg/kg, 3mg/kg, 10mg/kg, 또는 20mg/kg의 용량으로 투여된다. 어떤 실시 예에서 CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 1mg/kg의 용량으로 투여된다. 어떤 실시 예에서 CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 10mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0259] 어떤 실시 예에서, 다수의 용량의 CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다. 어떤 실시 예에서, CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 각 용량은 10-20일 간격으로, 선택적으로, 12-18일 간격이다. 어떤 실시 예에서, CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 각 용량은 14-17일 간격이다.

[0260] BCL-2 억제제, 바람직하게 베네토클락스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 이 화합물에 대해 효과적이라고 결정된 용법에 따른 용량이 될 수 있다. AML을 치료하는 데 벤클렉스타(Venclexta®)를 사용하는 FDA 처방 안내서는 증가시키는 기간 (ramp-up phase)에 이어서 유지 기간 (maintenance phase)을 가지는 스케줄의 용법을 제안하다. 벤클렉스타(Venclexta®)가 아자시티딘(azacytidine) 또는 데시타빈(decitabine)과 조합으로 처방되는 경우에서, 용법 스케줄은: 첫째 날에 100mg 벤클렉스타 (Venclexta®); 둘째 날에 200mg 벤클렉스타 (Venclexta®) ;셋째 날에 400mg 벤클렉스타 (Venclexta®) 및 그 후 질환 진전이 관찰되거나 또는 허용되지 않는 독성이 관찰될 때까지 매일 75mg/m^2 아자시티딘(azacytidine) 또는 20mg/m^2 데시타빈(decitabine)과 조합으로 400mg 벤클렉스타 (Venclexta®)으로 구성된 것으로 추천된다. 벤클렉스타(Venclexta®)가 낮은-용량의 시타라빈 (cytarabine)과 조합으로 처방되는 경우에서, 용법 스케줄은: 첫째 날에 100mg 벤클렉스타 (Venclexta®); 둘째 날에 200mg 벤클렉스타 (Venclexta®) ;셋째 날에 400mg 벤클렉스타 (Venclexta®) 및 그 후 질환 진전이 관찰되거나 또는 허용되지 않는 독성이 관찰될 때까지 매일 20mg/m^2과 조합으로 600mg 벤클렉스타 (Venclexta®)로 구성된 것으로 추천된다.

[0261] 어떤 실시 예에서, 베네토클락스 (venetoclax) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 각 용량, 예를 들어 경구 용량, 은 100mg-600mg 범위이다. 어떤 실시 예에서, 베네토클락스 (venetoclax) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 매일 400mg의 용량으로 투여된다. 어떤 실시 예에서, 베네토클락스 (venetoclax) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 매일 600mg의 용량으로 투여된다. 상기 서술된 대로, 매일 고정된- 용량의 베네토클락스는, 증가시키는 기간 (ramp-up period), 예를 들어, 3일, 이 선행될 수 있으며, 여기서 증가되는 용량의 베네토클락스는 매일의 유지-용량 (maintenance daily dose) 이 도달될 때까지 환자에게 투여될 수 있다.

[0262] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 방법에는 환자의 미분화 세포 수 세기 (blast count), 즉, 미분화 세포의 수를 모니터링하는 것이 포함된다. 여기서 사용된 대로, "모 세포(blast cells)" 또는 "미분화 세포(blasts)"는 골수 내의 골수 전구 세포 (myeloid progenitor cells) 인 골수 미분화 세포 (myeloblast) 또는 골수 미분화 세포(myeloid blasts)를 의미한다. 건강한 개체에서, 미분화 세포는 말초 혈액 순환에서 발견되지 않으며 및 골수에는 5% 미만의 미분화 세포가 있어야 한다. 골수 악성 종양을 가진 환자에서는, 특히 AML 및 MDS에서는, 파괴된 분화 잠재력을 가진 비정상의 미분화 세포(blast)의 생산이 증가하고, 및 이 비정상적인 미분화 세포의 과도한 생산은 환자의 말초 혈액 순환 또는 골수 또는 둘 다에서 미분화 세포 수를 모니터링하여 검출될 수 있다.

[0263] 골수 또는 말초 혈액에서 미분화 세포의 비율은 이 분야 기술에서 알려진 방법, 예를 들어 개체의 골수 생체 검사 (bone marrow biopsy), 또는 말초혈액 도말 (peripheral blood smear) 로부터 얻은 세포의 유동 세포분석 (flow cytometric) 또는 세포 모양 평가로 평가될 수 있다. 미분화 세포의 비율은 샘플의 총 세포 수에 대비하여 결정된다. 예를 들어, 유동세포 분석은 미분화 세포의 비율을 $CD45^{dim}$, SSC^{low} 세포의 수를 사용하여 총 세포 수에 대비하여 결정하기 위하여 사용될 수 있다. 추가의 예시로, 조사되는 관찰 면적 내에서 총 세포 수 대비 모양적으로 동정 된 미분화 세포의 수를 결정하기 위하여 세포 모양 평가가 사용될 수 있다.

[0264] 어떤 실시 예에서 골수에서 미분화 세포 (blasts cells)의 비율을 25% 미만, 20% 미만, 예를 들어 10% 미만으로 감소시키는 방법을 제공한다. 어떤 실시 예에서 골수에서 미분화 세포 (blasts cells)의 비율을 5% 미만으로 감소시키는 방법을 제공한다. 어떤 실시 예에서 골수에서 미분화 세포 (blasts cells)의 비율을 약 5% 및 약 25% 사이로 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 골수 미분화 세포 퍼센트는 이 방법을 수행하기 전(또는 전 치료)의 골수 미분화 세포 퍼센트에 비교하여 50% 이상 또한 감소된다.

[0265] 어떤 실시 예에서 말초 혈액에서 미분화 세포 (blasts cells) 의 비율을 25% 미만, 20% 미만, 예를 들어 10% 미만으로 감소시키는 방법을 제공한다. 어떤 실시 예에서 말초 혈액에서 미분화 세포 (blasts cells) 의 비율을 5% 미만으로 감소시키는 방법을 제공한다. 어떤 실시 예에서 말초 혈액에서 미분화 세포 (blasts cells) 의 비율을 약 5% 및 약 25% 사이로 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 말초 혈액 미분화 세포 퍼센트는 이 방법을 수행하기 전(또는 전 치료)의 말초 혈액 미분화 세포 퍼센트에 비교하여 50% 이상 또한 감소된다.

[0266] 미분화 세포 퍼센트의 임상적 측정에는, 전형적으로 세포 모양 ((또한 세포형태학 (cytomorphology) 으로도 알려짐)) 평가가 바람직하다.

[0267] 특별한 실시 예에서, 여기서 서술된 방법은 완전한 반응 (complete response)을 유도한다. AML 치료의 맥락에서, 완전한 반응 또는 "완전한 감퇴 (complete remission)"는: 골수 미분화 세포 (bone marrow blasts) < 5%; 순환하는 미분화 세포 및 아우어 로드(Auer rods)를 가진 미분화 세포가 없는 것; 골수 외 질환 (extramedullary disease)이 없는 것; ANC $\geq$ 1.0 x 10^9/L (1000 μL); 혈소판 수 (platelet count) $\geq$ 100x 10^9/L (100,000 μL)로서 정의된다 ((Dohner et al. (2017) *Blood* 129(4): 424-447) 참조)).

[0268] 이 방법은 혈소판 회복 (latelet recovery)으로 완전한 반응, 즉 여기서 혈소판 수가 > 100x 10^9/L (100,000/μL)인 반응을 달성할 수 있다. 이 방법은 호중구 회복 (neutrophil recovery)으로 완전한 반응, 즉 여기서 호중구 수가 > 1.0 x 10^9/L (1000/μL) 인 반응을 달성할 수 있다. 다른 한편으로, 또는 추가로, 이 방법은 적혈구 또는 혈소판, 또는 둘 다의 수혈 독립성을 8주 또는 그 이상, 10주 또는 그 이상, 12 주 또는 그 이상 유도할 수 있다.

[0269] 특별한 실시 예에서, 여기서 서술된 방법은 음성인 최소 또는 측정 가능한 잔여 질환 (measurable residual disease) (또는 MRD)상태를 유도한다, 슈루후이스 등 ((Schuurhuis et al. (2018) *Blood.* 131(12): 1275-1291)) 참조.

[0270] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 방법은 최소 잔여 질환 없이 완전한 반응 (complete response without

minimal residual disease, CR_{MRD-})을 유도한다, 도너 등 ((Dohner et al. (2017) *Blood* 129(4): 424-447)) 참조.

[0271] 이 방법은 부분 반응을 성취할 수 있거나 또는 부분 감퇴를 유도할 수 있다. AML 치료 맥락에서, 부분 반응 또는 부분 감퇴는 골수 미분화 세포 퍼센트 5% 내지 25%의 감소 및 전치료 골수 미분화 세포 페센트의 적어도 50% 감소를 포함한다, 도어 등 (Dohner et al. *Ibid.*) 참조.

[0272] 여기서 서술된 방법은 생존 (survival) 을 향상시킬 수 있다. 여기서 사용된 대로 "생존(survival)"이라는 용어는, 전체적인 생존, 1-년 생존, 2-년 생존, 5-년 생존, 사건-없는 생존(event-free survival), 진전-없는 생존(progression-free survival)을 의미할 수 있다. 여기서 서술된 방법은 치료될 특별한 질환 또는 컨디션에 대하여 금본위-표준 치료 (gold-standard treatment) 에 비교하여 생존을 증가시킬 수 있다. 금본위-표준 치료는 가장 좋은 진료 (best practice), 표준 케어(standard of care), 표준 의료 케어(standard medical care) 또는 표준 치료법(standard therapy)으로서 동정될 수 있다. 주어진 어느 질환에 대하여, 다른 임상 진료, 예를 들어, 다른 나라에 따라 하나 또는 그 이상의 금본위-표준 치료가 있을 수 있다. 골수 악성 종양을 위한 이미 사용 가능한 치료는 다양하며 및 화학요법치료 (chemotherapy), 방사선 치료요법(radiation therapy), 줄기세포 이식(stem cell transplant) 및 특정 타켓된 치료요법(certain targeted therapies)이 포함된다. 더욱이, 미국 및 유럽 둘 다에서의 임상 지침(guidline)이 골수 악성 종양, 예를 들어, AML의 표준 치료를 지배한다, 둘 다 참고문헌으로 병합된, 오도넬 등((O'Donnell et al. (2017) *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15(7): 926-957)) 및 도너 등 ((Dohner et al. (2017) *Blood* 129(4): 424-447)) 참조.

[0273] 본 발명의 방법은 골수 악성 종양의 어느 표준 치료를 받은 환자에 비교하여 생존을 증가시키거나 또는 개선시킬 수 있다.

[0274] 여기서 서술된 방법은 환자 또는 개체가 골수 이식을 거치게 하는 추가의 단계를 포함할 수 있다. 여기서 서술된 방법은 골수 악성 종양을 지닌 환자 또는 개체가 골수 이식을 위한 준비를 하기 위하여 사용될 수 있다. 상기 서술된 대로, 본 발명의 방법은 골수 또는 말초 혈액에서 미분화 세포의 절대적인 또는 상대적인 수를 감소시키기 위하여 수행될 수 있다. 어떤 실시 예에서, 이 방법은 이식 전에 골수 및/또는 말초 혈액에서 미분화 세포 수를 감소시키기 위하여 수행된다. 이 방법은 환자 또는 개체가 골수 이식을 위한 준비를 위하여 미분화 세포 수가 5% 미만으로 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0275] 본 발명의 한 관점은 항-CD70 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 치료될 환자를 동정하고 및 치료하는 방법으로, 여기서 환자는 골수 악성 종양을 지니고, 그 방법은:

[0276] (i) 환자의 골수 분화상태를 측정하고;

[0277] (ii) 환자가 분화된 단핵세포 AML을 가졌는지를 결정하고, 상기 분화된 단 핵세포 AML을 가진 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으 로 치료될 환자로서 동정하고; 및

[0278] (iii)항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료될 환자로서 동정된 환자에게 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편을 투여하는

[0279] 단계를 포함한다.

[0280] 어떤 실시 예에서, 단계 (i) 및 (ii) 는 골수 악성 종양을 지닌 환자로부터 얻은 샘플에서 수행된다.

[0281] 어떤 실시 예에서, 환자의 골수 샘플은 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD38^{+}/CD34^{-}/CD33^{+}/CD11b^{+}/CD70^{+}$ 표현형 세포 또는 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD34^{-}/CD117^{-}/CD11b^{+}/CD68^{+}/CD14^{+}/CD64^{+}$ 표현형 세포를 포함한다.

[0282] **C.의학적 용도 (Medical uses)**

[0283] 추가의 관점에서, 본 발명은 치료에 사용을 위한 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 특히, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 용도를 위한 것이다. 특히, CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BCl-2 억제제 치료에 저항적인 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 용도를 위한 것이다.

[0284] 특정한 실시 예에서, 인간 개체는 하나 또는 그 이상의 마커의 차이 나는 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML를 가진 것으로서 동정된다.

[0285] 특정 실시 예에서, 이 치료는

[0286] (i) 인간 개체의 골수 분화 상태를 측정하고, 및

[0287] (ii)인간 개체가 분화된 단핵세포 AML (differentiated monocytic AML)을 가졌는지 아닌지를 결정하고, 및

[0288] 상기 치료적으로 유효 용량의 항-CD70 항체 또는 이의 항-CD70-결합 단편이 분화된 단핵세포 AML을 가진 언급된 인간 개체에게 투여하는,

[0289] 단계를 포함하는 선택이 선행된다.

[0290] 추가의 관점에서, 본 발명은 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법에 사용을 위한 CD70에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 상기 방법은:

[0291] (a) BCL-2 억제제에 감소된 민감도를 가지거나 또는 저항성인 골수 악성 종양을 가진 인간 개체를 선택하고; 및

[0292] (b) 간 개체에게 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는,

[0293] 단계를 포함한다.

[0294] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법에 사용을 위한 CD70에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BCL-2 억제제와 조합으로 투여된다.

[0295] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법에 사용을 위한 CD70에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)와 조합으로 투여된다.

[0296] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법에 사용을 위한 CD70에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BCL-2 억제제 및 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)와 조합으로 투여된다.

[0297] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법에 사용을 위한 CD70에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편 및 BCL-2 억제제의 조합이 제공된다.

[0298] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법에 사용을 위한 CD70에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편 및 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)의 조합이 제공된다.

[0299] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하는 방법에 사용을 위한 CD70에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편, BCL-2 억제제 및 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)의 조합이 제공된다.

[0300] 어떤 실시 예에서, CD70에 결합하는 항체는 쿠사투주맙 (cusatuzumab) 이다. 어떤 실시 예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스(venetoclax) 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염이다. 어떤 실시 예에서, HMA는 아자시티딘 (azacitidine) 이다. 어떤 실시 예에서, 조합은 쿠사투주맙 (cusatuzumab), 베네토클락스(venetoclax) 및 아자시티딘 (azacitidine) 이다.

[0301] 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 AML이다. 어떤 실시 예에서, 골수 악성 종양은 단핵세포 AML이다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는 하나 또는 그 이상의 마커의 차이 나는 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다.

[0302] 어떤 실시 예에서, 인간 개체는: BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 골수 세포에서 차이 나는 발현 수준(들)에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 해당하는 발현 수준은, 제한 없이, 형광-활성화된 세포 분류 (fluorescence-activated cell sorting, FACS), 해당하는 세포 표면 분자(들)에 특이적인 검출 가능한 (예를 들어, 형광적으로 라벨 된) 항체를 사용한 형광 현미경(fluorescence microscopy) 및 mRNA 발현 분석(mRNA expression analysis) 을 포함하는, 어느 적절한 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는: BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 골수 세포에서 차이 나는 발현 수준(들)에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체는: BCL-2, CD117, CD11b, CD68, CD64, BCL2A1, 및 MCL1로 구성된 그

룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 골수 세포에서 차이 나는 발현 수준(들)에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 골수 세포의 BCL-2 발현 수준에 기반하여 인간 개체가 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 골수 세포의 CD117의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 골수 세포의 CD11b의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 골수 세포의 CD68의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 골수 세포의 CD64의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 골수 세포의 BCL2A1의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 골수 세포의 MCL1의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다.

[0303] 어떤 실시 예에서, BCL-2 및 CD117 중 적어도 하나는 하향조절 되고, 및 CD11b, CD68, CD64, CD70, BCL2A1, 및 MCL1 중 적어도 하나는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 CD64는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 BCL2A1은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, BCL-2는 하향조절 되고 및 MCL1은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD11b는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD68은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD64는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 CD70은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 BCL2A1은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117은 하향조절 되고 및 MCL1은 상향조절 된다.

[0304] 추가의 실시 예에서, 인간 개체는: CD117, CD11b 및 CD68로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD117의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD11b의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD68의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, CD117의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b의 발현수준은 상향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다.

[0305] 추가의 실시 예에서, 인간 개체는: CD64, CD34, CD117, CD11b, CD68 및 CD14로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD64의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD34의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD117의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD11b의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD68의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD14의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD34의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD117의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD11b 의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD117의 발현 수준은 은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD11b 의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고

및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD68 의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64는 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD117의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD11b의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD11b의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절되고, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD1의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD11b의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD68의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 하향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상

향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 상향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD64의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD117의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고, CD68의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD14의 발현 수준은 상향조절 된다.

[0306] 추가의 실시 예에서, 인간 개체는: CD34, CD38, CD11b, CD33 및 CD70으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준에 기반하여, 분화된 단핵세포 AML (differentiated monocytic AML) 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD34의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD38의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD11b의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD33의 발현 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서 CD70의 발현 수준 수준에 기반하여 인간 개체는 분화된 단핵세포 AML 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD11b 의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD38 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD33의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD33의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD11b 의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD11b 의 발현 수준은 는 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD34의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD11b 의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD11b 의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD11b 의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD11b 의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고, CD11b 의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b 의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고 및 CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b 의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b 의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b 의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고, CD34의 발현 수준은 하향조절 되고, CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD70의 발현 수준은 상향조절 된다.

[0307] 추가의 실시 예에서, 인간 개체는: CD38, CD11b 및 CD33으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML (differentiated monocytic AML) 을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, CD38의 발현 수준은 상향조절 되고, CD33의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD11b 의 발현 수준은 상향조절 된다.

[0308] 추가의 실시 예에서, 인간 개체는: CD45, CD11b 및 CD117로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 마커의 인간 개체의 악성 종양 골수 세포에서의 발현 수준에 기반하여 분화된 단핵세포 AML (differentiated monocytic AML)을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, CD45의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD45의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD11b의 발현 수준은 상향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD45의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD117의 발현 수준은 하향조절 된다. 어떤 실시 예에서, CD45의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD11b의 발현 수준은 상향조절 되고 및 CD117의 발현 수준은 하향조절 된다.

[0309] 추가의 실시 예에서, CD45의 발현 수준에 기반하고 및 SSC의 값을 결정하여 인간 개체가 분화된 단핵세포 AML을 가진 것으로서 동정 된다. 어떤 실시 예에서, 세포는 $CD45^{bright}$ 및SSC^{high}로서 특징지어진다.

[0310] 특정한 실시 예에서, BCL-2 억제제 ((예를 들어, 베네토클락스 (venetoclax))의 치료 이력(historical treatment) 는 골수 세포에서 CD70 발현을 상향조절시켰다. BCL-2 치료에 실패한 골수 악성 종양 환자는 그 후 CD70에 결합하는 항체 ((예를 들어, 쿠사투주맙 (cusatuzumab)) 또는 이의 항원결합 단편으로 치료될 수 있다. CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원결합 단편으로의 치료는 골수 세포에서 BCl-2 발현을 대신 상향조절시킨다. 그러므로 BCL-2 억제제 (예를 들어, 베네토클락스) 및 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 (예를 들어, 쿠사투주맙)으로 치료는 골수 악성 종양 환자들에서 반대 효과 (reciprocal effect) 를 가지며 및 이 환자들에서 치료 반응을 개선시켰다. 특별한 실시 예에서, 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편이 BCL-2 억제제 치료에 저항적인 환자에서 골수 악성 종양을 치료하는데 사용하기 위하여 BCL-2 억제제와 조합되었다 (동시-투여됨). 어떤 실시 예에서, 인간 개체의 악성 골수 세포에서 CD70 발현 수준이 측정되었다. 해당하는 발현 수준은, 제한 없이, CD70에 특이적인 검출 가능한 (예를 들어, 형광적으로 라벨 됨) 항체를 사용하여 형광-활성화된 세포 분류 (fluorescence-activated cell sorting, FACS) 및 형광 현미경을 포함하는, 어느 적절한 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0311] 어떤 실시 예에서, 환자의 골수 샘플은 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD38^{+}/CD34^{-}/CD33^{+}/CD11b^{+}/CD70^{+}$ 표현형 세포 또는 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD34^{-}/CD117^{-}/CD11b^{+}/CD68^{+}/CD14^{+}/CD64^{+}$ 표현형 세포를 포함한다.

[0312] **D. 약물 제조에의 용도 (Use for manufacture of a medicament)**

[0313] 추가의 관점에서, 본 발명은 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약물 제조로의 용도를 제공한다. 특히, 이 약물은 인간 개체에서 골수 악성 종양을 치료하기 위한 특별한 용도이며, 상기 언급된 개체는 여기서 서술된 방법에 따라 동정 된다.

[0314] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양의 치료를 위한 약물의 제조에서 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 BCL-2 억제제의 조합의 용도를 제공한다.

[0315] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양의 치료를 위한 약물의 제조에서 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)의 조합의 용도를 제공한다.

[0316] 어떤 실시 예에서, 여기서 서술된 대로 인간 개체에서 골수 악성 종양의 치료를 위한 약물의 제조에서 CD70에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, BCL-2 억제제 및 저메틸화 제제 (hypomethylating agent, HMA)의 조합의 용도를 제공한다.

[0317] 본 발명의 앞선 관점에 따른 치료방법 (특히, B 부분 및 C 부분 참조) 에 관련하여 여기서 서술된 모든 실시 예들은 본 발명의 이 추가의 관점 및 실시 예에 똑같이 적용 가능하다.

[0318] **E. 진단 방법 (Diagnostic methods)**

[0319] 본 발명의 추가의 관점은 진단 방법에 있다. 따라서, 한 관점에서, 본 발명은 항-CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료될 환자를 동정하는 방법을 제공하며, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가졌으며 및:

[0320] (i) 환자의 골수 분화 상태를 측정하고, 및

[0321] (ii)환자가 분화된 단핵세포 AML (differentiated monocytic AML)을 가졌는 지 아닌지를 결정하는, 단계를 포함하는 방법에 따라 선택되고,

[0322] 상기 분화된 단핵세포 AML를 가진 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료될 환자로서 동정 된

다.

[0323] 어떤 실시 예에서, 이 방법의 단계 (i) 및 (ii)는 환자로부터 얻은 샘플에서 측정되고 및 결정된다.

[0324] 여기서 사용된 대로, 샘플은 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻기 가능한 어느 조직 또는 액체 (fluid) 샘플을 포함한다. 이 샘플은 환자의 골수 분화 상태를 결정하기 위하여 사용될 수 있다. 이 샘플은 검출 가능한 양의 마커, 바람직하게는 단핵세포 세포 마커를 함유할 수 있다. 샘플이라는 용어는 개체로부터 분리된 조직, 세포 및 생물학적 액체는 물론, 개체 내에 존재하는 조직, 세포 및 액체를 포함한다. 어느 실시 예에서와같이, 이 방법은 환자의 골수 분화 상태를 결정하거나 또는 시험관 내에서 마커를 검출하기 위한 방법이다. 여기서 사용된 대로 "액체(fluid)"는 예를 들어, 침(saliva), 점액(mucus), 뇨(urine), 혈액(blood), 림프액(lymphatic fluid) 및 이와 유사한 것이 포함된다. 어떤 실시 예에서, 샘플은 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 혈액 또는 혈액 혈청(blood serum), 혈액 혈장 (blood plasma), 또는 림프(lymph)와 같은 혈액의 한 분획 또는 한 성분을 포함한다. 다른 실시 예에서, 샘플은 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 골수를 포함한다.

[0325] 그러므로, 추가의 실시 예에서, 항-CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료될 환자를 동정하는 방법을 제공하며, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가졌으며 및:

[0326] (i) 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 샘플의 골수 분화 상태를 측정 하고;

[0327] (ii) 샘플이 분화된 단핵세포 AML (differentiated monocytic AML)을 가졌는 지 아닌지를 결정하고; 및

[0328] 상기 샘플에서 분화된 단핵세포 AML의 존재는 샘플이 얻어진 환자를 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료될 환자로서 동정하는, 단계를 포함하는 방법에 따라 선택된다.

[0329] 어떤 실시 예에서, 골수 분화 상태는 FAB 분류 시스템 (FAB classification system)에 따라 결정된다. FAB 시스템은 잘 서술되어 있으며 및 이들의 분화 상태에 따라 AML을 가진 환자를 분리하는 임상적으로 연관 수단이다. 이 시스템은 AML을 백혈병이 전개되는 세포의 타입 및 얼마나 세포가 성숙되어 있느냐에 따라 분류한다. 어떤 실시 예에서, 골수 분화 상태는 AML-M5이다. 다른 실시 예에서, 골수 분화 상태는 AML-M4이다. 다른 실시 예에서, 골수 분화 상태는 WHO 분류 시스템에 따라 결정된다.

[0330] 추가의 관점에서, 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 샘플에서 분화된 단핵세포 AML의 수준은 분화된 단핵세포 AML의 수준에 대한 미리-결정된 절단 값 (cut-off value)과 비교될 수 있다. 이는 환자에 있는 분화된 단핵세포AML의 수준이 미리-결정된 절단 값보다 더 높은지, 더 낮은지, 더 높지 않은지, 더 낮지 않은지에 관하여 평가가 될 수 있게 한다. 그러한 비교는 환자가 항-CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료를 위하여 선택될 수 있는지 아닌지에 관하여 결정을 내릴 수 있도록 한다.

[0331] 추가의 관점에서, 항-CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료될 환자를 동정하는 방법을 제공하며, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가졌으며 및:

[0332] (i) 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 샘플에서 분화된 단핵세포 AML의 수준을 측정하고;

[0333] (ii) (i)에 있는 분화된 단핵세포 AML의 수준을 분화된 단핵세포 AML 에 대 한 미리-결정된 절단 값 (cut-off value)과 비교하고,

[0334] 상기 만약 환자의 샘플에서 분화된 단핵세포 AML의 수준이 미리-결정된 절단 값 (cut-off value) 보다 더 높으면, 이 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료를 위하여 선택되는,

[0335] 단계를 포함하는 방법에 따라 선택된다.

[0336] 다른 관점에서, 항-CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료될 환자를 동정하는 방법을 제공하며, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가졌으며 및:

[0337] (i) 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 샘플에서 분화된 단핵세포 AML 의 수준을 측정하고;

[0338] (ii)(i)에 있는 분화된 단핵세포 AML의 수준을 분화된 단핵세포 AML 에 대 한 미리-결정된 절단 값 (cut-off value)과 비교하고,

[0339] 상기 만약 환자의 샘플에서 분화된 단핵세포 AML의 수준이 미리-결정된 절단 값 (cut-off value) 보다 더 높지 않으면, 이 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료를 위하여 선택되는,

[0340] 단계를 포함하는 방법에 따라 선택된다.

[0341] 다른 관점에서, 항-CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료될 환자를 동정하는 방법을 제공하며, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가졌으며 및:

[0342] (i) 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 샘플에서 분화된 단핵세포 AML의 수준을 측정하고;

[0343] (ii) (i)에 있는 분화된 단핵세포 AML의 수준을 분화된 단핵세포 AML 에 대한 미리-결정된 절단 값 (cut-off value)과 비교하고,

[0344] 상기 만약 환자의 샘플에서 결정된 분화된 단핵세포 AML의 수준이 미리-결정된 절단 값 (cut-off value) 보다 더 작으면, 이 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료를 위하여 선택되는,

[0345] 단계를 포함하는 방법에 따라 선택된다.

[0346] 추가의 관점에서, 항-CD70 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료될 환자를 동정하는 방법을 제공하며, 상기 환자는 골수 악성 종양을 가졌으며 및:

[0347] (i) 골수 악성 종양을 가진 환자로부터 얻은 샘플에서 분화된 단핵세포 AML 의 수준을 측정하고;

[0348] (ii) (i)에 있는 분화된 단핵세포 AML의 수준을 분화된 단핵세포 AML에 대한 미리-결정된 절단 값 (cut-off value)과 비교하고,

[0349] 상기 만약 환자의 샘플에서 결정된 분화된 단핵세포 AML의 수준이 미리-결정된 절단 값 (cut-off value) 보다 더 작지 않으면, 이 환자는 항-CD70 항체 또는 이의 CD70-결합 단편으로 치료를 위하여 선택되는,

[0350] 단계를 포함하는 방법에 따라 선택된다.

[0351] 어떤 실시 예에서, 분화된 단핵세포 AML의 수준에 대한 미리-결정된 절단 값 (cut-off value)은 AML 환자의 대조군 코호트에 대한 분화된 단핵세포AML의 평균 수준이다. 본 발명의 앞선 관점에 따른 치료 방법 (특히, B 부분 및 C 부분 참조) 에 관련하여 여기서 서술된 모든 실시 예는 본 발명의 추가의 관점 및 실시 예에 똑같이 적용 가능하다.

[0352] **참고문헌 병합 (Incorporation by Reference)**

[0353] 다양한 출판물이 앞선 서술 및 하기의 실시 예를 통하여 인용되었으며, 이들 각각은 그 전문이 여기에 첨고 문헌으로 병합되었다.

[0354] **실시 예시 (EXAMLPLS)**

[0355] **실시 예시 1.** 단핵세포 질환(Monocytic Disease)을 가진 AML 환자는 베네토클락스 (Venetoclax) 플러스 아자시티니딘(Azacitidine) 에 좀 더 불응성일 (refractory) 가능성이 있다

[0356] 분화 상태로 베네토클락스 (Venetoclax) + 아자시티니딘(Azacitidine) (VEN+AZA)에 대한 반응성을 임상에서 예측할 수 있는지 아닌지를 조사하기 위하여, 연속적인, 새로이 진단된, 이전에 치료되지 않고 AML 을 가진 VEN+AZA 를 받은 환자 100명을 소급하여 검토하였다. 유럽 백혈병 네트워크 (European Leukemia Network) 에 의해 정의된 대로 [ELN; 완전한 감퇴 (complete remission, CR)의 부족; 말초 혈액 수의 불완전한 회복을 가진 CR (CRi); 부분 감퇴 (partial remission, PR); 또는 모양적으로 백혈병이 없는 상태 (morphologic leukemia free state, MLFS); 도너 등 (Dohner H et al., *Blood* 2017;129:424-47.)] 치료에 불응적인 질환을 예측하는 각자의 능력을 결정하기 위하여 몇 가지 베이스라인 인자들이 분석되었다. 코호트의 중앙값 나이는 72살이었다; 20명의 환자는 (20%) 증명된 선행 혈액학적 장애를 가졌고; 64명의 환자는 (64%) ELN 기준에 의한 유해 위험 질환을 가졌다.

[0357] 골수 분화와 연관된 특징을 특별하게 조사하기 위하여, FAB ((프랑스 (French) ,미국 (American), 영국 (British)) 분류 시스템이 처음에 적용되었다. 이 시스템은 임상적 목적으로는 더 이상 적용되지는 않으나, 이는 골수 분화 상태를 통해 AML을 가진 환자를 분리하는 잘-서술되고 및 임상적으로 연관된 수단을 제공한다. VEN+AZA-처치된 환자 코호트에서, 13 환자 (13%) 는 FAB-M5 서브타입으로서 동정 되었으며, 이는 단핵세포 AML의 좀 더 분화된 표현형으로서 정의되고, 8 환자(8%)는 FAB-M4이었고, 및 77 환자(77%)는 FAB-M0 또는 M1로, 덜 분화된 표현형임을 제시한다. 단일 변수 분석 (univariate analysis) 은 성별 (P = 0.0495), RAS 경로 돌연변이 (P = 0.0039), 및 FAB-M5 성숙 상태 (P < 0.0001)가 VEN+AZA에 불응적인 질환과 연관되어 있음을 나타냈다 (표 2). 다수변이 분석 (multivariate analysis) 은 단지 FAB-M5 돌연변이 상태 (P = 0.0066) 만 불응성 반응을 예측하는 것으로 나타났다 (표 2). 특별히, FAB-M5 환자의 62%는 VEN+AZA 에 불응적이었고, 반면에 FAB-M4

중 0% 및 비- FAB-M5 환자의 단지 8%만 불응적이었다. 추가로, 비- FAB-M5 환자에서 전체적인 생존 중앙값 518일에 비교하여, FAB-M5 환자에서 전체적인 생존 중앙값은 89일이었다 (P = 0.0039). 이 발견은 골수 분화 상태와 베네토클락스-기반한 치료요법에 대한 저항성 사이에 강한 연관성이 있음을 제시한다.

[0358] 쿠우산마키 등 ((Kuusanmaki et al. (2020) *Haematologica* 105(3): 708-720)) 이, 생체 외 검사에 근거하여, 총 단핵 세포 부분에서 가장 높은 *BCL2/MCL1* 유전자 발현 비율이 M0/1 에서 및 가장 낮은 비율이 M4/5 AML 에서 관찰되었다고 보고한 것을 주목해야 한다. 이 그룹은, 세포 외 성질 규명 및 약물 민감도 검사에 기반하여, 단핵 세포-강화된 AML 샘플의 유전자 발현 데이터는 M4/5 AML은 낮은 *BCL2* 및 높은 *MCL1* 및 *BCL2A1* 발현을 하며, M4/5 샘플의 총 단핵세포 부분에서 관찰된 감소된 베네토클락스 민감도와 일치한다는 것을 제시한다고 추가로 보고하였다.

표 2

[0359] 새로이 진단되고, 이전에 AML 치료를 받지않고 VEN+AZA 을 받은 100명의 연속적인 환자의 기본 성질 및 단일변이 및 다수변이 로지스틱 회귀 분석

		불응성 질환에 대한 예측변수로서의 단일변이 분석		불응성 질환에 대한 예측변수로서의 다수변이 분석
기본 변수	값	OR (95% CI)	*P* 값	OR (95% CI)
나이 (중앙값)	71.5 (22-89)	0.984 (0.947-1.022)	0.4028	
성별 (여성)	51 (51%)	3.401 (1.002-11.539)	0.0495	2.096 (0.417-10.544)
선행 혈액학적 장애	20 (20%)	0.573	0.4884	
복합 세포 유전학	28 (28%)	2.667 (0.863-8.237)	0.0883	
ELN 예후 그룹				
양호(Favorable)	18 (18%)			
중간 (Intermediate)	17 (17%)	4.078 (0.494-33.643)	0.0697	
나쁨(Adverse)	64 (64%)			
NA	1 (1%)			
RAS 경로 돌연변이	14 (14%)	6.417 (1.813-22.708)	0.0039	2.266 (0.201-25.522)
TP53	10 (10%)	1.481 (0.282-7.766	0.6424	
IDH1/IDH2	27 27(%)	NE	0.9521	
NPM1	27 (27%)	0.162 (0.020-1.298)	0.0865	0.488 (0.034-6.966
FLT3-ITD	18 (18%)	0.663 (0.136-3.273)	0.6119	
ASXL1	24 (24%)	1.182 (0.339-4.122)	0.7932	
FAB 분류				
M0/M1	77 (77%)	0.131 (0.040-0.428)	0.0008	
M2	1 (1%)			
M4	8 (8%)	NE	0.9745	
M5	13 (13%)	18.285 (4.701-71.129)	<0.0001	33.481 (2.657-421.90)
M6a	1 (1%)			

[0360] NA, 구할 수 없음 (not available)

[0361] NE, 예측할수 없음 (not estimable)

[0362] **실시 예시 2.** 단핵세포 AML은 본질적으로 VEN+AZA에 저항적이다.

[0363] 단핵세포 AML의 VEN+AZA에 대한 반응의 결여가 본질적인 기전에 의한 것인지 아닌지를 이해하기 위하여, 미세환경 (microenvironment) 이 최소인 것과 같은 외부 인자로부터 보호되는 시험관 내에서, VEN+AZA 민감도가 직접적으로 평가되었다. FAB 시스템이 임상적 목적으로 더 이상 적용되지 않기 때문에, FAB-M5 서브타입의 대용으로서 역할을 할 표현형 마커가 적용되었다. 이전의 연구는 FAB-M5 환자는 원초적인 마커 CD117의 발현은 잃어버리고 및 단핵세포 마커 CD11b, CD68, 및 CD64의 발현은 상향조절된다고 보였다. 주 등 ((Xu Y et al. (2006) *Leukemia* 20: 1321-4)); 가시아 등 ((Garcia C et al. (2008) *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 16: 417-21)); 카스카빌라 등 ((Cascavilla N et al. (1998) *Haematologica* 83: 392-7)); 디 노토 등((Di Noto R et al. (1996) *Br J Haematol* 92: 562-4)); 나에임 (Naeim F., Atlas of Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches. 1st ed. London: Academic Press; 2013. pxi, 743 p). 그러므로, 단핵세포 AML (FAB-M5) 을 가진 환자를 원초적 AML (FAB-M0/M1/M2)로부터 구별하기 위하여 CD117, CD11b, CD68, 및 CD64를 포함하는 다색 유동 세포분석 팬널 (multicolor flow cytometry panel) 이 디자인 되었다. 도 1 에서 보여준 대로, 이 접근 방법은 AML을 가진 환자 내에서 두 개의 우세한 세포 집단을 쉽게 구별할 수 있다. 예를 들어, 환자 51 (Pt-51; 전형적인 FAB-M0/M1/M2) 은 CD45-medium/SSC-low/CD117+/CD11b-/CD68- 로 증명된 것과 같이 표현형 적으로 원초적인 단일 우세한 질환 집단으로 나타났다 **(도 1A)**. 이 환자는 VEN+AZA 처치로 완전한 감퇴 (complete remission, CR) 를 달성하였다. 반대로, Pt-72 (전형적인 FAB-M5) 는 VEN+AZA에 불응적이었으며 및 CD45-bright/SSC-high/CD117-/CD11b+/CD68+ 인 우세한 단핵세포 질환으로 나타났다 (**도 1B**). 추가의 12 일차 AML 표본의 분석으로 원초적 대비 단핵세포 표본의 표현형 프로파일을 확인하였다 (**도 1C**). 이 이후, 이들 AMLs 은 각각 "프라임-AML (prim-AML)" 또는 "모노-AML(mono-AML)," 로서 기록된다.

[0364] 다수의 연구에서 백혈병 줄기세포 (leukemic stem cells, LSC) 가 AML 치료요법에 중요한 타겟임을 제안되었다. 폴레아 등 ((Pollyea DA et al. (2017) *Blood* 129: 1627-35)). 이전의 연구는 낮은 반응성 산소 종 (low reactive oxygen species) 의 표현형 (ROS-low) 이 기능적으로 정의된 LSC에서 강화된다는 것을 보였다. 라가디나우 등 ((Lagadinou ED et al. (2013) *Cell Stem Cell* 12: 329-41)); 페이등 ((Pei S et al. (2018) *Cell Stem Cell* 23: 86-100.e6)). 그러므로, LSC 아 집단 (LSC subpopulation) 에서 약물 반응성을 좀 더 직접적으로 평가하기 위하여, 프라임-AML (prim-AML) 및 모노-AML (mono-AML) 시료로부터 ROS-low 세포가 분리되었다. 모노-AML은 ROS-수준에 의해 직접적으로 성질규명 된 적이 없기 때문에, 콜로니-형성 유니트 에세이 ((colony-forming unit (CFU) assays))는 ROS-low 표현형이 모노-AML에서 줄기/간세포 잠재력이 강화됨이 확인되었다. 이 데이터들은 ROS-low 표현형이 모노-AML에서 줄기/간세포 잠재력에 대하여 강하게 강화됨을 제시하며, 이는 프라임-AML에서 보고된 것과 비슷하다. 프라임-AML 또는 모노-AML 로부터의 ROS-low 아 집단은 그 후 시험관 내에서 VEN+AZA로 처리되었다. 결과는 모노-AML 시료로의 ROS-low LSCs는 프라임-AML 시료로의 그것보다 의미 있게 좀 더 저항적임을 보였으며 **(도 1D)**, FAB-M5 환자에서 보인 불응성 반응은 단핵세포 AML 세포에서 유일하게 나타나는 본질적인 분자 기전에 적어도 부분적으로 기여할 수 있다는 것을 제시한다. 도 1은 페이 등((Pei et al. (2020))으로부터 조정되었다.

[0365] **실시 예 시 3.** 단핵 세포 AML은 베네토클락스 타겟 BCL-2의 반응을 잃는다

[0366] 베네토클락스 (venetoclax) 는 BCL-2-특이 억제제이며, 및 몇몇 연구에서 BCL-2 발현이 시험관 내에서 베네토클락스 민감도와 강하게 연관된다는 것을 보였다. 소우어 등 ((Souers AJ et al. (2013) *Nat Med* 19: 202-8; Pan R et al. (2014) *Cancer Discov* 4: 362-75)). 세포사멸 조절과 관련된 유전자들 중에서, 분석은 프라임-AML과 비교하여(N = 7), 모노-AML에서 (N = 5), BCL-2의 손실이 의미 있고 및 일정하게 보여주었다 **(도 2A)**. TCGA AML 데이터 세트의 분석은 AML의 형태적 성숙의 단계 (FAB-M0에서 FAB-M5)를 통해 *BCL2* 유전자 발현이 점진적으로 상실됨을 또한 보여주었다. 그 결과로서, TCGA AML 데이터 세트에서 FAB-M0/M1/M2에 비교하여 FAB-M5에서 의미 있게 더 낮은 *BCL2* 발현이 관찰되었다 **(도 2B)**. 더욱이, 모노-AML에서 BCL-2의 감소된 발현은 단백질 수준에서 확인되었다 **(도 2C)**. 흥미있게도, BCL-2의 손실은 또한 정상적인 단핵세포 발달 동안에도 일어난다. 노보스턴 등 ((Novershtern N et al. (2011) *Cell* 144: 296-309; Lara-Astiaso D et al. (2014) *Science* 345: 943-9)). BCL-2의 상시적인 손실은 인간 및 설치류 시스템 둘 다에서 단핵세포 단계에서 발견되었다.

[0367] 종합하면, 이들 분석은 BCL-2 손실은 정상 및 악성 단핵세포 둘 다의 발달 동안에 보존된 생물학적 특성이다. 더욱이, 이 데이터는 단핵 세포 AML에서 BCL-2의 손실은 베네토클락스-기반한 치료요법에 저항성을 유도할 수 있음을 제시한다. 도 2는 페이 등 ((Pei et al. (2020))으로부터 조정되었다.

[0368] **실시 예시 4.** 베네토클락스 플러스 아자시티딘 (Venetoclax Plus Azacitidine, VEN+AZA)은 재발시 단핵세포 질

환을 선택한다

[0369] 상기 발견에 기반하여, VEN+AZA 치료요법에 처음에는 반응하나 그 후 재발하는 환자에서 단핵 세포 질환이 확실한 정도가 조사되었다. VEN+AZA 치료 전에 AML을 가진 환자의 분석에서, 대부분의 환자는 실제로 "MMP-AML" ((혼합된 단핵세포/원초적-AML(monocytic/primitive-AML)을 위하여))로 불리는 단핵세포 및 원초적 표현형의 혼합을 보이는 종양을 나타낸다는 것이 주목되었다. MMP-AML (Pt-12, Pt-65)을 가진 두 환자의 특징이 치료 과정 동안에 분석되었다 **(도 3A 및 3B)**. 초기 완전 감퇴 후에 재발되었을 때, 이 두 환자 모두는 원초적 아집단의 거의 완전한 손실을 보였으며 및 우세한 단핵세포 표현형 (CD45-bright/SSC-high/CD117-/CD11b+/CD68+)의 출현을 보였다. 그러므로, VEN+AZA 치료는 각 환자에서 단핵세포 아 집단 (monocytic subpopulation)에 대한 현격한 생체 내 선택을 유도하는 것으로 나타났다 (**도 3A 및 3B).**

[0370] 중요한 것은, 이 단핵세포 선택 표현형은 VEN+AZA 치료요법의 유일한 임상적 특징인 것 같다. 정말로, 전통적인 화합요법치료로 치료한 환자의 이전 분석은 좀 더 원초적 LSC 표현형의 일관성있는 강화를 보였다. 호 등 ((Ho TCP et al. (2016) *Blood* 128: 1671-8)).

[0371] 이 발견을 추가로 확증하기 위하여, 쉬러쉬 및 동료 등에 의한 별도의 연구로부터 전통적인 화학요법치료 후 진단적 및 재발된 시료의 11쌍의 RAN-seq 데이터들이 분석되었다. 쉬러쉬 등 ((Shlush LI et al. (2017) *Nature* 547: 104-8)). 이 세팅에서, LSC 유전자-발현 시그니처의 획득, 및 단핵세포 마커 (CD11b 및 CD68) 의 손실 및 재발시 단핵세포 유전자-발현 시그니처가 관찰되었으며, 이는 화학요법치료 후에 골수 표현형의 억제를 제시한다.

[0372] 마지막으로, 전통적인 화학요법치료로 치료된 AML을 가진 6명의 환자로부터 쌍으로 진단 대비 재발 시료가 비교되었다. 단핵세포 표현형이 재발시 분명한 경우는 없었다. 사실상, 진단시 단핵세포 특성이 있는 2명의 환자에서, 재발시 좀 더 원초적인 표현형으로 전환되는 것이 관찰되었다.

[0373] 종합하면, 이 데이터들은 전통적인 화학요법치료 후 재발은 원초적 표현형 (primitive phenotype) 을 강하게 선호하고, 및 재발시에 단핵세포 표현형의 선택은 VEN+AZA 치료요법의 뚜렷한 특징인 것으로 보인다는 것을 제시한다. 도 3 은 페이 등 ((Pei et al. (2020)) 으로부터 조정되었다.

[0374] **실시 예시 5. 베네토클락스** (Venetoclax)-쿠사투주맙(Cusatuzumab) 단독에 감소된 민감성을 가진 환자의 치료

[0375] 베네토클락스에 감소된 민감도 또는 불응성을 가진 AML 을 지닌 성인 인간 환자 둘 또는 그 이상을 연구를 위하여 선택하였다. 환자는 쿠사투주맙 (cusatuzumab) 약 10mg/kg의 용량으로 매 12-14일마다 한 번씩 정맥 (i.v.)으로 투여되었다. 환자의 미분화 세포 수 (blast counts) 는 쿠사투주맙을 시작하기 이전에 (치료-전 기본라인) 측정되었으며 및 그 후 마지막 쿠사투주맙 용량 또는 가장 최근의 용량 후 적어도 2주에 끝나는 기간 동안 약 매주 모니터 되었다. 총 세포 수에 대비하여 $CD45^{dim}$, SSC^{low} 세포 수를 사용하여 미분화 세포의 비율은 결정하기 위하여 유동 세포분석 (Flow cytometry)이 사용 되었다. 치료-전 베이스라인으로부터 적어도 5%의 미분화 세포 수의 감소는 성공적인 중재를 제시한다.

[0376] **실시 예시 6.** 베네토클락스 (Venetoclax)-쿠사투주맙 (Cusatuzumab) 에 감소된 민감성을 가진 환자를 베네토클락스와 조합으로 치료

[0377] 베네토클락스에 감소된 민감도 또는 불응성을 가진 AML 을 지닌 성인 인간 환자 둘 또는 그 이상을 연구를 위하여 선택하였다. 환자는 쿠사투주맙 (cusatuzumab) 약 10mg/kg의 용량으로 매 12-14일마다 한 번씩 정맥 (i.v)으로 투여되었다. 쿠사투주맙의 두 번째 용량을 시작으로, 환자는 또한 베네토클락스를 400-600mg의 용량으로 매일 경구로 (p.o) 투여되며, 증가 용량 스케줄(ramp-up dosing schedule) 은 100mg의 첫 번째 용량으로 시작하고 및 400-600 mg의 타겟 매일 용량에 도달될 때까지 100mg/일씩 증가시킨다. 환자의 미분화 세포 수 (blast counts) 는 쿠사투주맙을 시작하기 이전에 (치료-전 기본 라인) 측정되며 및 그 후 마지막 쿠사투주맙 용량 또는 가장 최근의 용량 후 적어도 2주에 끝나는 기간 동안 약 매주 모니터 되었다. 총 세포 수에 대비하여 $CD45^{dim}$, SSC^{low} 세포 수를 사용하여 미분화 세포의 비율은 결정하기 위하여 유동 세포분석 (Flow cytometry)이 사용 되었다. 치료-전 베이스라인으로부터 적어도 5%의 미분화 세포 수의 감소는 성공적인 중재를 제시한다.

[0378] **실시 예시 7.** 베네토클락스 (Venetoclax)-쿠사투주맙(Cusatuzumab) 에 감소된 민감성을 가진 환자를 베네토클락스 및 아자시티딘 (Azacitidine)과 조합으로 치료

[0379] 베네토클락스에 감소된 민감도 또는 불응성을 가진 AML 을 지닌 성인 인간 환자 둘 또는 그 이상을 연구를 위하

여 선택하였다. 환자는 쿠사투주맙 (cusatuzumab) 약 10mg/kg의 용량으로 매 12-14일마다 한 번씩 정맥 (i.v)으로 투여되었다. 쿠사투주맙의 두 번째 용량을 시작으로, 환자는 또한 베네토클락스를 400-600mg의 용량으로 매일 경구로 (p.o) 투여되며, 증가 용량 스케줄(ramp-up dosing schedule) 은 100mg의 첫 번째 용량으로 시작하고 및 400-600 mg의 타겟 매일 용량에 도달될 때까지 100mg/일씩 증가시킨다. 또한 쿠사투주맙의 두 번째 용량을 시작으로, 환자는 아자시티딘 (azacitidine) 75mg/m^2을 피하 (subcutaneously, s.c.) 로 또는 i.v.로 매일 7일 동안 투여된다; 반복된 사이클이 4주마다 한 번씩 투여된다. 환자의 미분화 세포 수 (blast counts) 는 쿠사투쥬맵을 시작하기 이전에 (치료-전시 기본 라인) 측정되며 및 그 후 마지막 쿠사투쥬맵 용량 또는 가장 최근의 용량 후 적어도 2주에 끝나는 기간 동안 약 매주 모니터 된다. 총 세포 수에 대비하여 $CD45^{dim}$, SSC^{low} 세포 수를 사용하여 미분화 세포의 비율은 결정하기 위하여 유동 세포분석 (Flow cytometry)이 사용 된다. 치료-전 베이스라인으로부터 적어도 5%의 미분화 세포 수의 감소는 성공적인 중재를 제시한다.

[0380] **실시 예시 8.** 단핵세포AML (monocytic AML) 세포가 덜 분화된 원초적 AML (primitive AML) 세포에 비교하여 의미 있게 더 높은 CD70을 발현한다

[0381] CD70 mRNA 발현 분석은 FAB M5 서브타입을 가진 AML 환자로부터의 골수 샘플에서 평균 적어도 6배 더 높은 CD70 발현을 전사 수준에서 보였으며 **(도 4)**, 단핵세포 세포(monocytic AML)의 방향으로 분화된 세포가 적어도 80%를 함유한다. 단핵세포 AML 세포는 표현형 적으로 덜 분화된 AML 세포 ((원초적 AML (primitive AML) 및 성숙된 AML, FAB M0-M2)와 다르며 및 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD117^{-}/CD11b^{+}/CD68^{+}$ 로서 분류된다. 이는 유동세포 분석에서 $CD45^{medium}/SSC^{low}/CD117^{+}/CD11b^{-}/CD68^{-}$로 보이는 원초적 AML 세포와는 반대이다 (Pei et al. 2020). FAB AML 서브타입에서 VEN+AZA 조합에 대한 반응의 분석은 FAB M5 서브타입으로부터의 단핵세포 미분화 세포는 VEN+AZA 조합에 대한 질환 불응성과 연관됨을 보여주었다. 특별히, FAB M5의 62% 및 단지 8%의 비-FAB M5 환자만이 VEN+AZA 조합에 불응적이었다 ((페이 등(Pei et al 2020)). 흥미있게도, 골수 단핵세포 FAB M4 서브타입은 또한 덜 분화된 서브타입에 비교하였을 때 증가된 수준의 CD70을 가졌다. 다른 저자들은 또한 이 서브타입이 VEN+AZA에 대한 저항성과 연관 있다고 서술하였다 (Zhang et al, 2020, Kuusanmäki et al 2017). FAB M4 서브타입은 혼합된 표현형 백혈병이다, 왜냐하면 이는 골수 분화의 다른 단계를 가진 클론 및 적어도 20%의 단핵세포 미분화 세포의 조합으로 구성되어 있기 때문이다. VEN+AZA 약물 조합은 이 서부그룹에서 더 좋은 효력을 보이나, 그러나 이 서부그룹에 존재하는 단핵세포 AML 세포는 또한 조기 재발의 위험성을 잠재적으로 증가시킬 수 있다 (Zhang et al. 2020). 더욱이, M4 및 M5 서브타입 둘 다는 가장 낮은 BCL2/MCL1 유전자 발현 비율을 가지며, 이는 Bcl-2 억제에 대한 저항성과 연관된다 (Kuusanmäki et al 2020).

[0382] 단핵세포 및 혼합된 표현형 AML을 가진 환자로부터의 골수 샘플이 CD70 발현에 대하여 검사되었으며 및 CD70 양성 세포의 표현형이 유동세포분석으로 확인되었다 **(도 5)**. 유동세포 분석은 악성 종양 세포의 원형질막 (plasma membrane) 에서의 높은 CD70 발현은 $CD45^{bright}/SSC^{high}/CD34^{-}/CD117^{-}/CD11b^{+}/CD68^{+}/CD14^{+}/CD64^{+}$ 표현형을 가진 VEN+AZA 저항적인 단핵세포 AML 세포에 존재한다는 것을 확인하였다 **(도 5).** 전형적으로, 단핵세포 질환 샘플은 가장 높은 CD70 발현을 보였으며 **(도 5A),** 반면에 원초적인 미분화 세포 (primitive blasts) 는 단지 매우 제한적인 CD70 발현을 보였다. 때때로 단핵세포 및 원초적 백혈병 세포로 구성된 혼합된 표현형 샘플은 상대적으로 높은 CD70 발현을 단핵세포 및 원초적 AML 세포 둘 다에서 보였으나, 그러나 일반적으로 원초적 세포는 세포 표면에 낮은 CD70 발현을 보였다. VEN+AZA 불응성 환자로부터 온 원초적 및 단핵세포 AML 세포에서 높은 CD70 발현을 가진 혼합된 표현형 샘플의 실시 예가 도 5B에 있다.

[0383] AML 샘플들은 자주 다른 비율의 원초적 및 단핵세포 악성 종양 세포의 혼합 표현형을 보이기 때문에, 단핵 및 원초적 세포 아 집단에서 CD70 발현의 비교가 수행되었다. 유동 세포 분석은 원초적 AML 세포에 비교하여 단핵세포 AML 세포의 경우에서 6배 더 높은 중앙 형광 강도를 보였다. 이는 단핵세포 AML 세포에서 CD70의 더 높은 발현을 확인하였으며 (**도 6A 왼쪽**) 및 CD70 mRNA 분석으로부터 얻은 데이터에 견줄만하였다 (**도 4**). 샘플당 쌍 분석은 또한 CD70 발현 수준은 같은 환자의 샘플에 존재하는 원초적 AML 세포보다 단핵세포 AML에서 더 높음을 보여주었다 (도 6A 오른쪽). 단지 제한된 수의 샘플만 원초적 및 단핵세포 세포에서 동등하게 높은 CD70 발현을 보였다. CD70 양성 세포의 퍼센트 계산도 또한 단백질 발현 수준으로부터의 데이터를 확인하였다. 평균적으로 샘플에 존재하는 단핵세포 AML 세포의 50% 이상이 높은 CD70 발현을 보였으며, 반면에 10% 미만의 원초적 AML 세포가 CD70 발현을 보였다 (**도 6B 왼쪽**). 더욱이, 95%의 샘플이 원초적 AML 세포의 평균보다 단핵세포 AML 세포에서 더 높은 퍼센트의 CD70 양성 세포를 가졌다. 쌍 분석(paired analysis) 은 또한 원초적 AML 세포보다 좀

더 높은 퍼센트의 CD70 양성 단핵세포 악성 종양 세포가 같은 샘플에 존재한다는 사실을 확인했다 (**도 6B 오른쪽**).

[0384] **실시 예시 9.** CD70 양성 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 세포는 쿠사투쥬맵-매개하는 ADCC에 의해 효과적으로 살상된다

[0385] 쿠사투주맙은 NK-의존적인 항체-의존성 세포 세포독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 을 매개하는 강화된 성질을 가진 아후코실화된 (afucosylated) 항-인간 CD70 항체이다 (Silence et al. 2014). VEN+AZA 저항성 CD70 양성 단핵세포 AML ($CD45^{bright}/SSC^{high}/CD38^{+}/CD34^{-}/CD33^{+}/CD11b^{+}/CD70^{+}$) 및 CD70 양성 단핵세포 세포 ($CD45^{bright}/SSC^{high}/CD38^{+}/CD34^{-}/CD33^{+}/CD11b^{+}/CD70^{+}$) 및 CD70 음성 VEN+AZA 민감한 원초적 세포 ($CD38^{+}$ 및 $CD38^{-}$ 둘 다의 아 집단을 포함하는 $CD45^{medium}/SSC^{low}/CD34^{+}/CD33^{-}/CD11b^{-}/CD70^{-}$) (**도 7A**)를 함유하는 혼합된 표현형 샘플의 쿠사투쥬맵-매개하는 ADCC에 대한 민감도가 테스트 되었다. 두 타입의 일차 골수 샘플이 10㎍/ml 농도의 쿠사투주맙으로 처치되었으며 및 건강한 공여자 PBMCs로부터 음성적 선택에 의해 분리된 인간 NK 세포와 동시-배양되었다. NK 세포는 1:5 및 1:15 타겟 대비 주효 세포(T:E) 비율로 단핵세포 AML 및 혼합된 표현형 골수 샘플 각각에 첨가시켰다. 세포는 24시간 동안 세포 배양 배양기에서 37° C로 동시-배양 되었다. 원초적 및 단핵세포 AML 세포의 수를 측정하고 및 특정한 샘플에서 ADCC 수준을 추정하기 위하여 유동 세포 분석이 수행되었다. 둘 다의 샘플에서 단핵세포 세포는 쿠사투주맙-매개하는 NK 세포-의존성 ADCC에 의해 의미 있게 타겟되었다 (**도 7B 및 7C,** 각각). 감소된 주효제 기능으로 항-CD70 41D12 FcDead 항체 차단이 음성 대조군으로서 사용되었으며 및 차단 항체에 대하여 CD70 양성 단핵세포 세포를 타겟하는데 항체-특이적인 의미 있는 효과는 검출되지 않았다 (**도 7B 및 7C**). 이는 쿠사투주맙-매개하는 효과의 CD70-양성 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 세포를 타겟하는데 있어서의 특이성을 지지한다.

[0386] **실시 예시 10.** 쿠사투주맙은 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 샘플로부터 CD70 양성 LSCs를 효과적으로 타겟한다

[0387] 단핵세포 AML로부터의 ROS-low LSCs는 이들의 생존을 위하여 BCL2 단백질에 덜 의존적이고 및 베네토클락스 (Venetoclax)에 대해 증가된 저항성을 보이기 때문에, 원초적 (primitive) 및 단핵세포 (monocytic) AML로부터의 ROS-low 강화된 백혈병 줄기세포 ((ROS-low enriched leukemic stem cells (LSCs))는 이들의 특성에 있어 의미 있게 다르다 (Pei et al. 2020). 원초적 및 단핵세포 AML로부터의 샘플의 전사체 분석 및, 특히, ROS-low LSCs 강화된 아 집단에서 CD70 발현의 비교는, 단핵세포 질환으로부터의 ROS-low LSCs에서의 CD70의 발현 수준은 원초적 AML 샘플로부터의 ROS-low LSCs에서의 CD70의 발현 수준에 비교하였을 때, 의미 있게 더 높다는 것을 보여주었다. (**도8**).

[0388] VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 골수 샘플로부터의 CD70 양성 LSCs가 쿠사투주맙 (cusatuzumab)에 의해 타겟될 수 있는지 아닌지를 테스트하기 위하여, VEN+AZA 저항성 샘플로부터 온 골수 샘플을 먼저 쿠사투주맙 (10 ㎍/ml) 및 건강한 공여자로부터의 PBMCs로부터 분리된 NK 세포 (1:5 T:E 비율)와 배양시켰다. 24시간 배양 후에 샘플은 메토컬트 배지(methocult medium)로 옮겨졌으며 및 LSC가 쿠사투주맙-매개하는 ADCC에 의해 타겟 되는지를 체크하기 위하여 추가로 배양되었다. 처치 없는, 인간 IgG1 아이소타입 대조군 및 차단 41D12 FcDead 항체가 음성 대조군으로서 사용되었다. 세포는 세포 배양 배양기에서 37° C에서 14일 동안 배양되었으며 및 자라고 있는 콜로니 수를 세어 콜로니 형성 유니트 (colony forming units, CFU) 가 추정되었다. 쿠사투주맙이 사용된 컨디션에서, 자라고 있는 콜로니의 수가 처치하지 않은 대조군에 비교하여 명확하게 저하됨이 관찰되었다 (**도 9).** 아이소타입 대조군 또는 차단 항-CD70 항체의 의미있는 효과는 검출되지 않았다.

[0389] **실시 예시 11.** 쿠사투주맙은 환자-유래 이종이식 생쥐 모델 (patient-derived xenograft mouse model) 에서 NK-의존성 기전을 통하여 CD70 양성 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 세포를 의미있게 감소시킨다

[0390] NSGS 생쥐에 주사된 환자 샘플이 생쥐 골수에 이식된다. 항-백혈병 화합물들의 효력이 환자-유래 샘플의 완전 이식 (full engraftment) 후에 치료적 접근 방법을 사용하고 및 생쥐 골수에서 악성 종양 세포의 감소를 결정하여 엄격하게 측정될 수 있다. NSGS 생쥐 당 VEN+AZA 저항성 단핵세포 AML 로부터의 골수 샘플로부터의 $2x10^{6}$ 세포가 42일 동안 이식되었다. 한 동물 코호트는 운반체 (vehicle), 100mg/kg Ven 및 3mg/kg Aza 또는 10mg/kg 쿠사투주맙 (cusatuzumab)의 조합으로 처치되었다. 두 번째 코호트는 처음에 건강한 공여자로부터의 PBMCs로부터 분리된 $1.5x10^{6}$ NK 세포를 주입시켰으며 및 그 후 첫 번째 코호트와 같이 같은 약물 조합으로 처치되었다. 동물들은 매 3일 마다, 운반체, VEN+AZA 조합 또는 쿠사투주맙으로 처치되었다. 세 번째 용량 동물 후 1일에 동물은 희생시켰으며 및 대퇴골로부터 골수가 분리되었고 및 샘플은 단핵세포 AML 세포의 수를 측정하기 위하여

유동 세포 분석으로 분석되었다. 유동 세포 분석은 인간 NK 세포의 존재하에 쿠사투주맙 (cusatuzumab)으로 처치된 동물에서 악성 종양 인간 $CD45^{+}CD11b^{+}CD117^{-}$ 세포에서 의미 있는 감소를 보였으나, 그러나 VEN+AZA 에서 또는 인간 NK 세포 없이 쿠사투주맙 (cusatuzumab)으로 처치된 동물에서나 또는 NK 세포 존재 하에서 VEN+AZA로 처치된 동물에서 의미 있는 효과가 관찰되지 않았다 (**도 10**). 그러므로 쿠사투주맙은 NSGS 생쥐에서 생체 내 NK-의존성 ADCC를 통하여 VEN+AZA 저항성 CD70 양성 단핵세포 AML 세포를 고갈시키는데 효과적이다.

[0391] ***참고문헌 (References):***

[0392] Silence et al. 2014, ARGX-110, a highly potent antibody targeting CD70, eliminates tumors via both enhanced ADCC and immune checkpoint blockade, MAbs, Mar-Apr 2014;6(2):523-32

[0393] Pei et al. 2020, Monocytic Subclones Confer Resistance to Venetoclax-Based Therapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia, Cancer Discov 2020;10:536-51

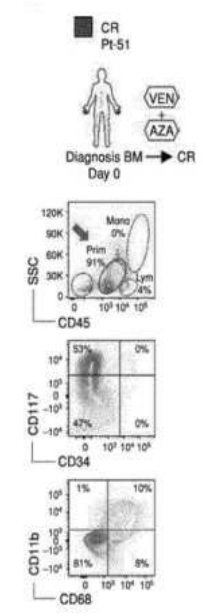
[0394] Zhang et al. 2020, Integrated analysis of patient samples identifies biomarkers for venetoclax efficacy and combination strategies in acute myeloid leukemia, Nature Cancer, Vol 1 Aug 2020: 826-839

[0395] Kuusanmäki et al 2020, Phenotype-based drug screening reveals association between venetoclax response and differentiation stage in acute myeloid leukemia, Haematologica 2020, Vol 105(3):708-720

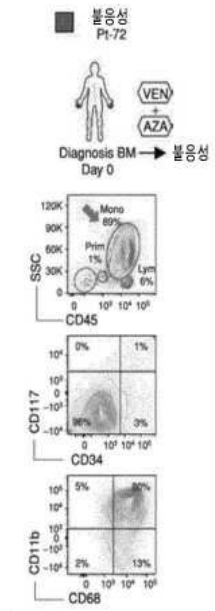
[0396] Kuusanmäki et al 2017, Single-Cell Drug Profiling Reveals Maturation Stage-Dependent Drug Responses in AML, Blood (2017) 130 (Supplement 1): 3821

도면

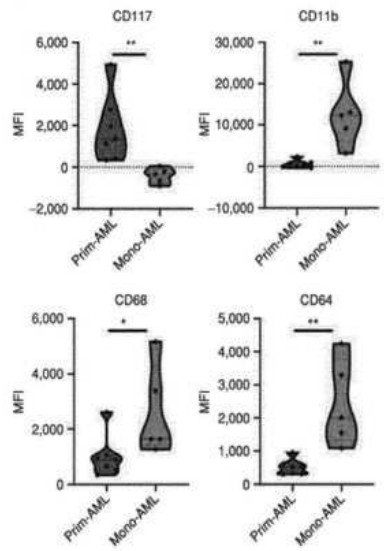
도면1a



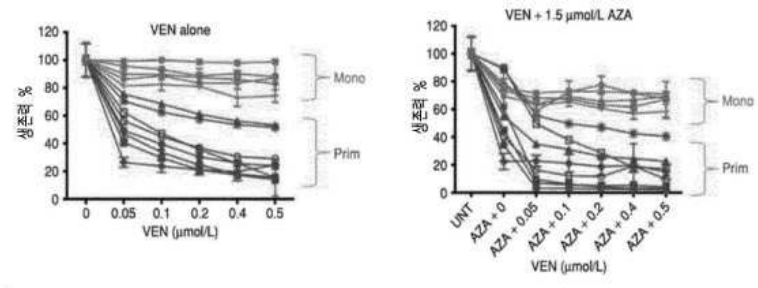
도면1b



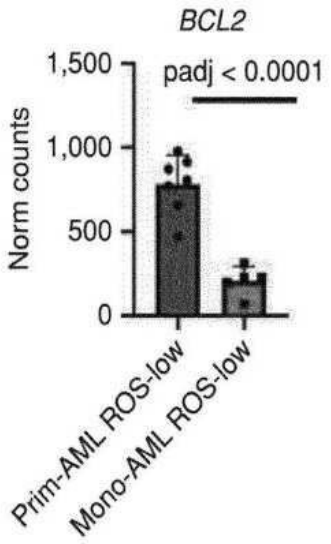
도면1c



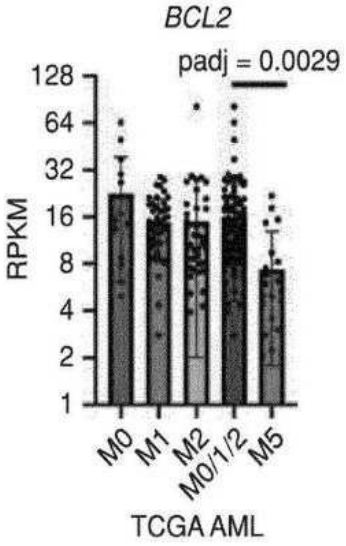
도면1d



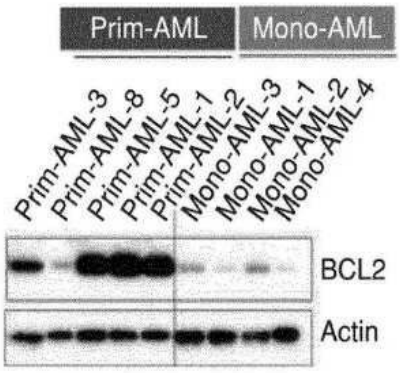
도면2a



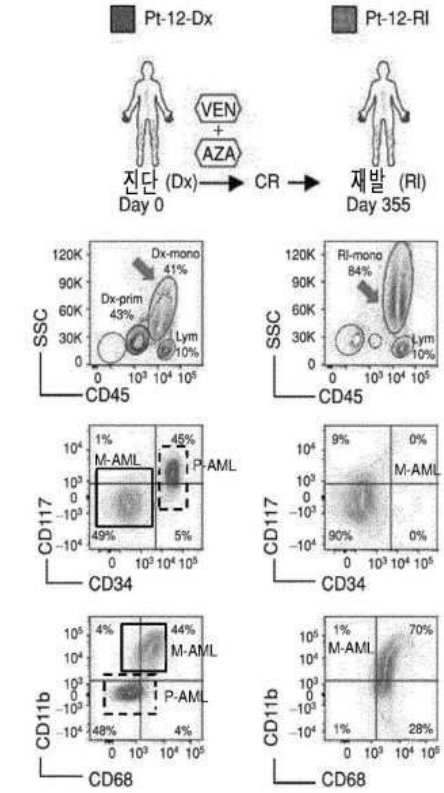
도면2b



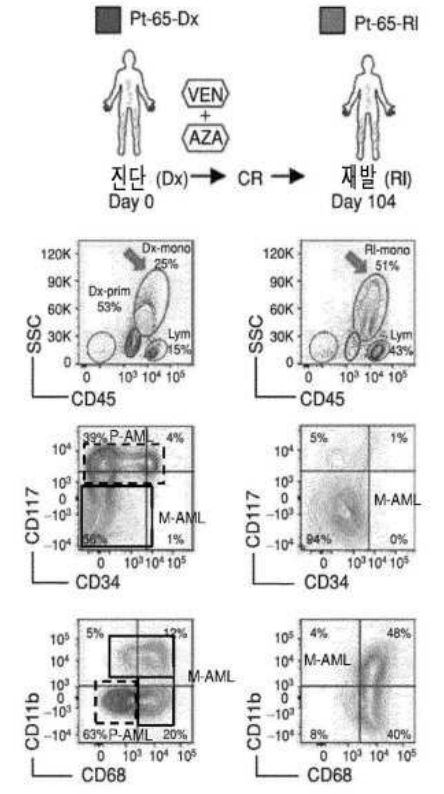
도면2c



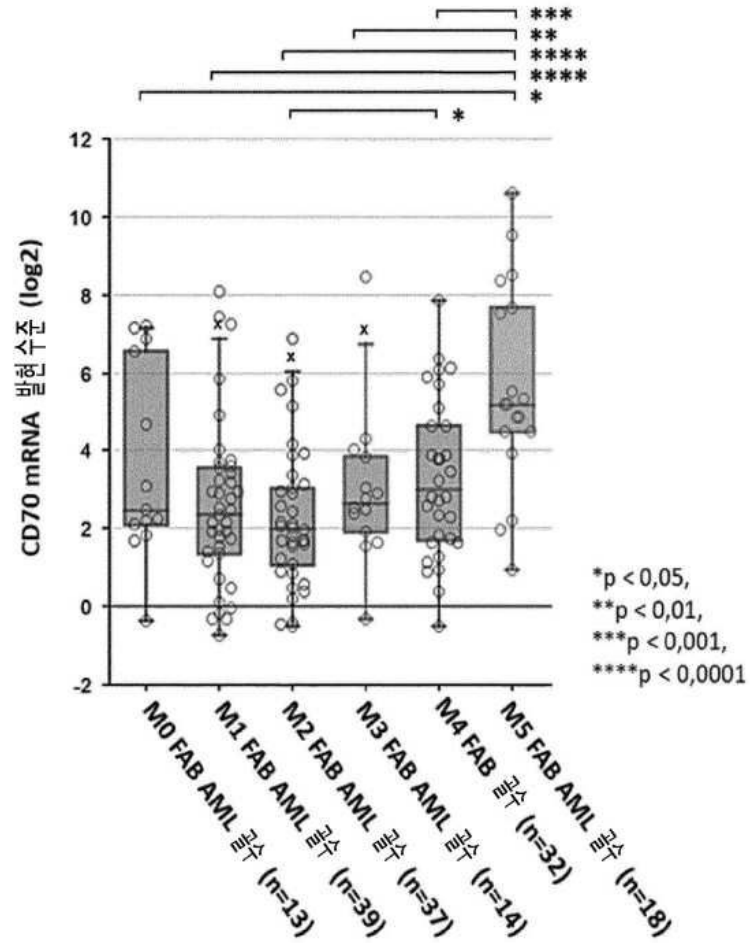
도면3a


Pt-12-Dx
Pt-12-Rl
VEN
+
AZA
진단 (Dx)
Day 0
CR
재발 (Rl)
Day 355
Dx-mono
41%
Dx-prim
43%
Lym
10%
Rl-mono
84%
SSC
CD45
M-AML
P-AML
CD117
CD34
CD11b
CD68

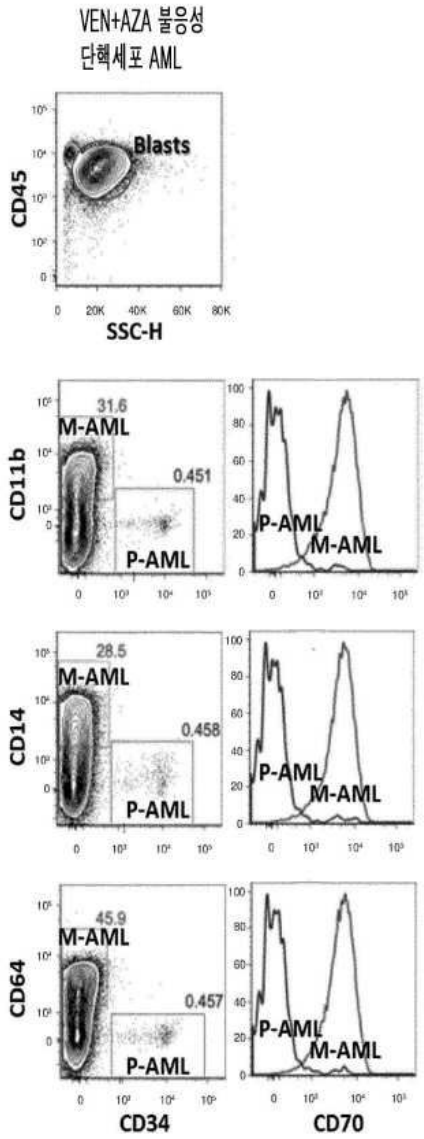
도면3b


Pt-65-Dx
Pt-65-Rl
VEN
+
AZA
진단 (Dx)
Day 0
CR
재발 (Rl)
Day 104
Dx-mono
25%
Dx-prim
53%
Lym
15%
Rl-mono
51%
Lym
43%
SSC
CD45
P-AML
M-AML
CD117
CD34
CD11b
CD68

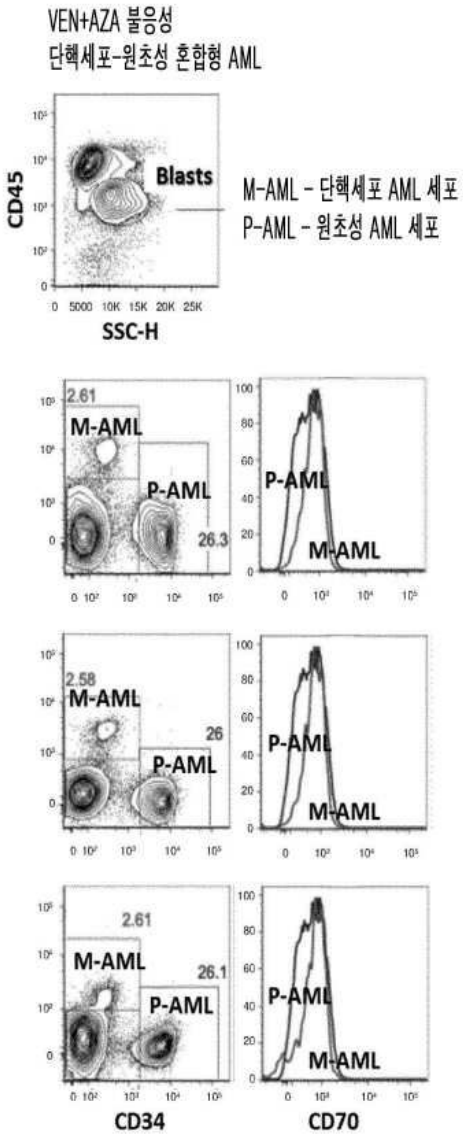
도면4


***
**
****
****
*
*
12
10
8
6
4
2
0
-2
CD70 mRNA 발현수준 (log2)
*p < 0,05,
**p < 0,01,
***p < 0,001,
****p < 0,0001
M0 FAB AML 환자 (n=13)
M1 FAB AML 환자 (n=39)
M2 FAB AML 환자 (n=37)
M3 FAB AML 환자 (n=14)
M4 FAB 환자 (n=32)
M5 FAB AML 환자 (n=18)

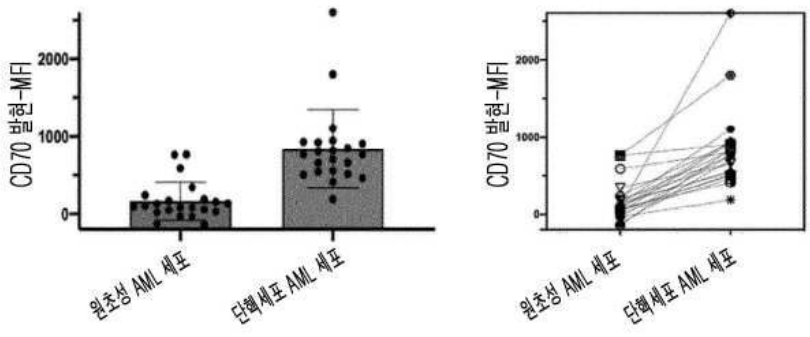
도면5a


VEN+AZA 불응성
단핵세포 AML
CD45
Blasts
SSC-H
CD11b
31.6
M-AML
0.451
P-AML
P-AML
M-AML
CD14
28.5
M-AML
0.458
P-AML
P-AML
M-AML
CD64
45.9
M-AML
0.457
P-AML
P-AML
M-AML
CD34
CD70

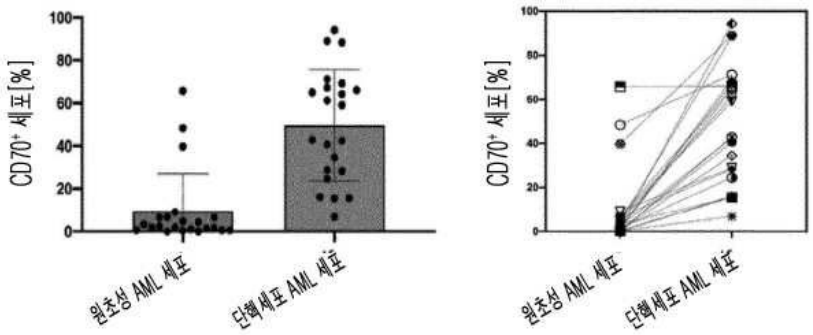
도면5b


VEN+AZA 불응성
단핵세포-원초성 혼합형 AML
CD45
Blasts
SSC-H
M-AML - 단핵세포 AML 세포
P-AML - 원초성 AML 세포
2.61
M-AML
P-AML
26.3
2.58
26
2.61
26.1
CD34
CD70

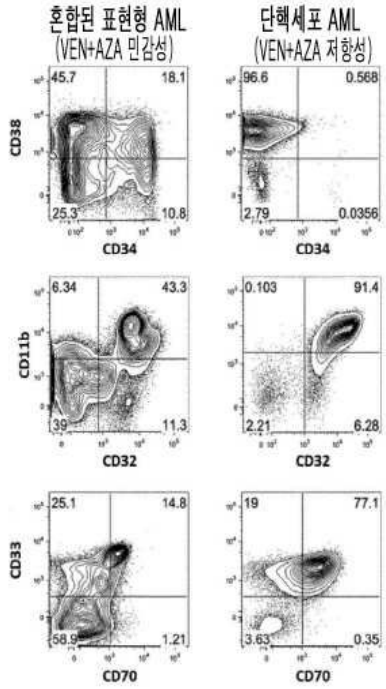
도면6a


CD70 발현-MFI
2000
1000
0
원초성 AML 세포
단핵세포 AML 세포

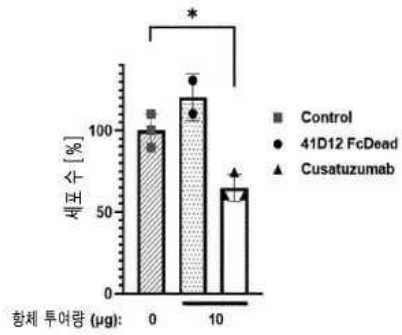
도면6b



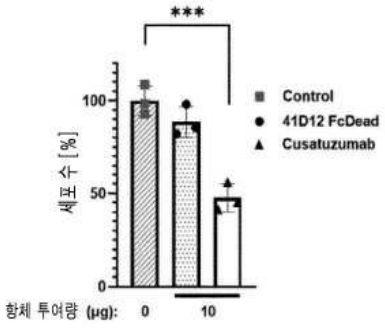
도면7a



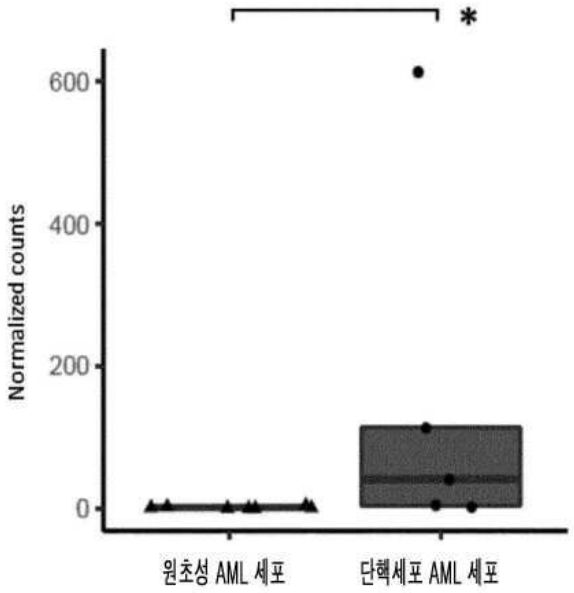
도면7b



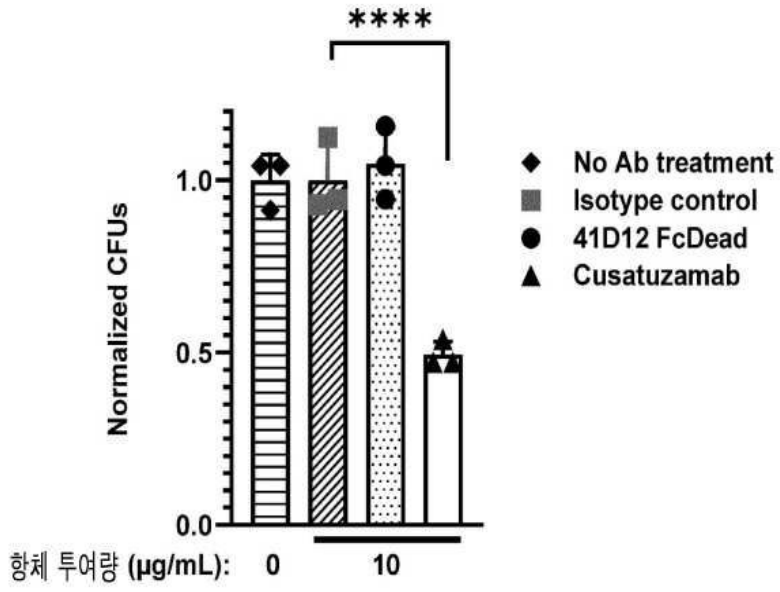
도면7c


***
Control
41D12 FcDead
Cusatuzumab
세포 수 [%]
100
50
0
항체 투여량 (μg):
0
10

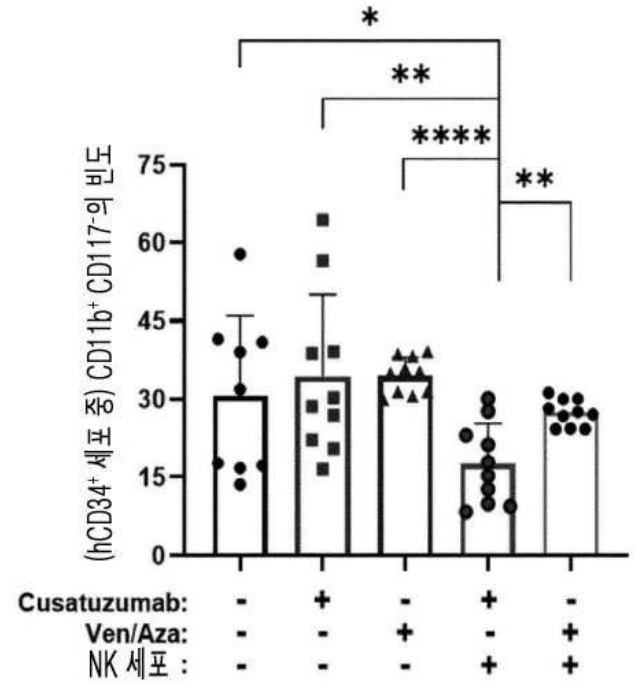
도면8


*
600
400
200
0
Normalized counts
원초성 AML 세포
단핵세포 AML 세포

도면9


****
No Ab treatment
Isotype control
41D12 FcDead
Cusatuzamab
Normalized CFUs
1.0
0.5
0.0
항체 투여량 (μg/mL):
0
10

도면10



서 열 목 록

<110> argenx BV The Regents Of The University Of Colorado

<120> METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS HAVING REDUCED SENSITIVITY TO A BCL-2 INHIBITOR

<130> P216916WO00

<150> US63/072113

<151> 2020-08-29

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 1

Val Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 2

Asp Ile Asn Asn Glu Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 3

Asp Ala Gly Tyr Ser Asn His Val Pro Ile Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 4

Gly Leu Lys Ser Gly Ser Val Thr Ser Asp Asn Phe Pro Thr
1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 5

Asn Thr Asn Thr Arg His Ser
1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 6

Ala Leu Phe Ile Ser Asn Pro Ser Val Glu

1 5 10

<

210> 7

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asp Ile Asn Asn Glu Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Gly Tyr Ser Asn His Val Pro Ile Phe Asp Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 8

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Lys Ser Gly Ser Val Thr Ser Asp
20 25 30

Asn Phe Pro Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asn Thr Asn Thr Arg His Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Phe Ile Ser Asn
85 90 95

Pro Ser Val Glu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110