(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0134347
(43) 공개일자 2018년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) *G01N 33/574* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2018.05)
G01N 33/57496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7029434
(22) 출원일자(국제) 2017년04월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/026941
(87) 국제공개번호 WO 2017/180581
국제공개일자 2017년10월19일
(30) 우선권주장
62/323,210 2016년04월15일 미국(US)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
끼루왁, 다니엘, 크리스토퍼
미합중국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
웨이글, 마리-클레르
미합중국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
후앙, 시-민
미합중국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(74) 대리인
장덕순, 이귀동

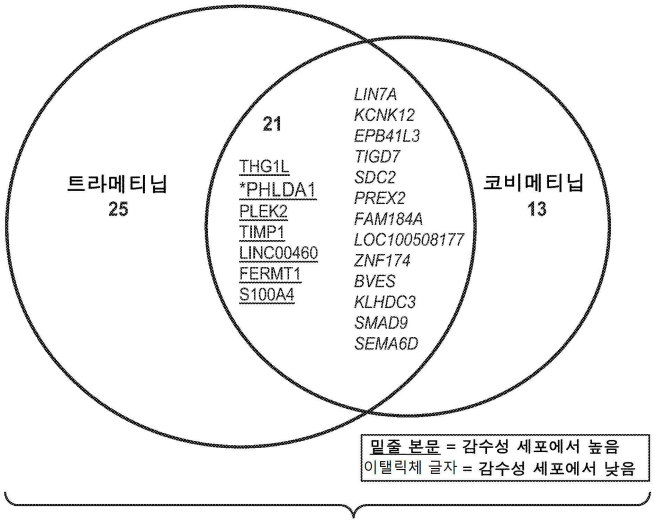
전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 **암의 진단 및 치료 방법**

(57) 요 약

본 발명은 암에 대한 진단 및 치료 방법, 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 암 환자의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 대한 반응 여부를 결정하는 방법, 및 암 환자의 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 대한 반응성을 예측하는 방법, 암 환자를 위한 치료법을 선택하는 방법, 및 본 발명의 바이오마커의 발현 수준(예를 들어, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4의 발현 수준)에 기초한 암 치료 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도2a



(52) CPC특허분류
C12Q 2600/158 (2013.01)
C12Q 2600/16 (2013.01)
G01N 2800/52 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 MAPK (마이토겐-활성화 단백질 키나아제) 신호전달 저해제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 암 환자를 식별하는 방법으로서, 상기 방법은 환자로부터 얻은 샘플 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 샘플 내의 적어도 하나의 유전자의, 참고 수준에 비해 증가한 발현 수준은, 상기 환자를 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 환자로 식별하게 하는, 방법.

청구항 2

암 환자의 치료를 위한 치료 효능을 최적화시키는 방법으로서, 상기 방법은 환자로부터 얻은 샘플 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 샘플 내의 적어도 하나의 유전자의, 참고 수준에 비해 증가한 발현 수준은, 상기 환자가 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 증가한 것을 나타내는, 방법.

청구항 3

하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 대한 암 환자의 반응성을 예측하는 방법으로서, 상기 방법은 환자로부터 얻은 샘플 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 샘플 내의 적어도 하나의 유전자의, 참고 수준에 비해 증가한 발현 수준은, 상기 환자가 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 증가한 것을 나타내는, 방법.

청구항 4

암 환자를 위한 치료를 선택하는 방법으로서, 상기 방법은 환자로부터 얻은 샘플 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 샘플 내의 적어도 하나의 유전자의, 참고 수준에 비해 증가한 발현 수준은, 상기 환자가 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 증가한 것을 나타내는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 4개 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 적어도 4개의 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2 및 SPRY4를 포함하는, 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 5개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 적어도 5개의 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4 및 PHLDA1를 포함하는, 방법.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 6개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 적어도 6개의 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1 및 ETV5를 포함하는, 방법.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 7개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 적어도 7개의 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5 및 DUSP4를 포함하는, 방법.

청구항 13

제5항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 8개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 적어도 8개의 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4 및 CCND1를 포함하는, 방법.

청구항 15

제5항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 9개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 적어도 9개의 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1 및 EPHA2를 포함하는, 방법.

청구항 17

제5항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, MAPK 활성 스코어를 결정하는 단계를 추가로 포함하며,

상기 MAPK 활성 스코어는 알고리즘 $\frac{\sum z_i}{\sqrt{n}}$, 에 의해 결정되며, 상기 z_i은 모든 샘플에 걸쳐서 정상화된 각 유전자 또는 하우스키핑 유전자의 셋트에 대한 z-스코어이고, 상기 n은 상기 세트를 포함하는 유전자의 갯수인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 중위 MAPK 활성 스코어보다 더 큰 MAPK 활성 스코어는 고 MAPK 활성 스코어로서, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 증가하는 환자를 식별하게 하는, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 중위 MAPK 활성 스코어보다 더 적은 MAPK 활성 스코어는 저 MAPK 활성 스코어로서, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 감소한 환자를 식별하게 하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자는 고 MAPK 활성 스코어를 갖고, 상기 방법은 치료 유효량의 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 환자에 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제의 투여는 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정한 후에 이루어지는, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제의 투여는 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정하기 전에 이루어지는, 방법.

청구항 24

암 환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 환자로부터 얻은 샘플 내의, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 유전자의 발현 수준은 참고 수준에 비하여 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 환자 샘플 내에서, 적어도 4개 유전자의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 환자 샘플 내에서, DUSP6, ETV4, SPRY2 및 SPRY4의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 환자 샘플 내에서, 적어도 5개 유전자의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 환자 샘플 내에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4 및 PHLDA1의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서, 환자 샘플 내에서, 적어도 6개 유전자의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 환자 샘플 내에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1 및 ETV5의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, 환자 샘플 내에서, 적어도 7개 유전자의 발현 수준이 참고 수

준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 환자 샘플 내에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5 및 DUSP4의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 33

제25항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, 환자 샘플 내에서, 적어도 8개 유전자의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4 및 CCND1의 발현 수준은 참고 수준에 비해 환자 샘플에서 증가하는 것으로 결정된, 방법.

청구항 35

제25항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 환자 샘플 내의 적어도 9개 유전자의 발현 수준이 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1 및 EPHA2의 발현 수준은 참고 수준에 비해 환자 샘플에서 증가하는 것으로 결정된, 방법.

청구항 37

제25항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 있어서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4의 발현 수준은 참고 수준에 비해 환자 샘플에서 증가하는 것으로 결정된, 방법.

청구항 38

제24항 내지 제37항 중 어느 하나의 항에 있어서, 고 MAPK 활성 스코어는 환자에 대해 알고리즘 $\frac{\sum z_i}{\sqrt{n}}$에 따라 결정되며,

상기 z_i는 모든 샘플에 대해 정상화된 각 유전자 또는 하우스키핑 유전자의 세트에 대한 z-스코어이며, n은 상기 셋트를 포함하는 유전자들의 갯수이며, 상기 고 MAPK 활성 스코어는 중위 MAPK 활성 스코어보다 더 크며, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 증가한 환자를 식별하게 하는, 방법.

청구항 39

제19항 내지 제23항, 및 제38항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 중위 MAPK 활성 스코어는 암에 대해 이전에 정의된 중위 MAPK 활성 스코어인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 이전에 정의된 중위 MAPK 활성 스코어는 암 환자 유래의 복수의 샘플로부터 결정되는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 하나의 항에 있어서, 환자로부터 얻은 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플 또는 혈청 샘플로부터 얻은 샘플인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 조직 샘플은 종양 조직 샘플인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 발현 수준은 mRNA 발현 수준인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 mRNA 발현 수준은 RNA-Seq, PCR, RT-PCR, 유전자 발현 프로파일링, 일련의 유전자 발현 분석, 마이크로어레이 분석 또는 전체 게놈 서열결정에 의해 결정되는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 mRNA 발현 수준 RNA-서열 분석(RNA-Seq)에 의해 결정되는, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 발현 수준은 단백질 발현 수준인, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 암은 폐암, 유방암, 피부암, 직장결장암, 위암, 림프암, 난소암, 자궁경부암, 복막암, 췌장암, 교모세포종, 간암, 방광암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 자궁암, 침샘암, 신장암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 항문암, 음경암 및 두경부암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 암은 폐암, 유방암, 피부암, 직장결장암, 위암, 림프암, 난소암 및 자궁경부암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 암은 폐암, 유방암, 피부암, 직장결장암 또는 위암인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 암은 폐암인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)인, 방법.

청구항 52

제49항에 있어서, 상기 암은 피부암인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 피부암은 흑색종인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 흑색종은 전이성 흑색종인, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 흑색종은 국소 진행형 흑색종인, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제는 MEK 저해제, ERK 저해제, BRAF 저해제, CRAF 저해제, RAF 저해제 또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 MEK 저해제는 코비메티닙, 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 피마세르티닙, 레파메티닙, GDC-0623, PD-0325901 및 BI-847325, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 MEK 저해제는 코비메티닙 또는 코비메티닙 헤미푸마레이트인, 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 상기 ERK 저해제는 라보세르티닙 (GDC-0994), 울리세르티닙 (BVD-523) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 ERK 저해제는 라보세르티닙 또는 라보세르티닙 베실레이트인, 방법.

청구항 61

제56항에 있어서, 상기 BRAF 저해제는 베뮤라페닙, 다브라페닙, 엔코라페닙 (LGX818), GDC-0879, XL281, ARQ736, PLX3603, RAF265 및 소라페닙, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어지는 군에서 선택되는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 BRAF 저해제는 베뮤라페닙인, 방법.

청구항 63

제56항에 있어서, 상기 MAPK 신호전달 억제제는 CRAF 저해제인, 방법.

청구항 64

제56항에 있어서, RAF 저해제는 팬-RAF 저해제인, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 팬-RAF 저해제는 LY-3009120, HM95573, LXH-254, MLN2480, BeiGene-283, RXDX-105, BAL3833, 레고라페닙 및 소라페닙, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어지는 군에서 선택되는, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자에게 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 추가적인 MAPK 신호전달 억제제인, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 MAPK 신호전달 억제제는 공동-투여되는, 방법.

청구항 69

제67항에 있어서, 상기 MAPK 신호전달 억제제는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 70

제67항 내지 제69항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 방법은 코비메티닙 및 베뮤라페닙, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 71

제66항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 항암제인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 항암제 및 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제는 공동-투여되는, 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 항암제 및 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 74

제71항 내지 제73항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항암제는 항암화학치료제, 성장 저해제, 세포독성제, 방사선 치료에 사용되는 제제, 신생혈관 억제제, 세포 사멸제, 항-튜블린제 및 면역치료제로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 항암제는 항암화학치료제인, 방법.

청구항 76

하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 입을 수 있는 환자를 식별하기 위한 키트로서,

(a) DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드; 및

(b) 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 입을 수 있는 환자를 식별하기 위해 상기 폴리펩타이드 또는 상기 폴리뉴클레오타이드를 사용하기 위한 지침;을 포함하는, 키트.

청구항 77

DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 4개의 유전자의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 서열 목록

[0002] 본원은 ASCII 포맷으로 전자 형식으로 제출되어, 그 전체가 참조로 본원에 편입된 서열 목록을 포함한다. 상기 ASCII 카피는 50474-133WO2_Sequence_Listing _4_10_17_ST25라는 명칭으로, 2017년 4월 10일에 생성되었으며, 100,570 바이트 크기이다.

[0003] 본 발명의 기술 분야

[0004] 본 발명은 MAPK (예를 들어, 마이토겐-활성화 단백질 키나아제) 신호전달 저해제를 사용하는, 세포증식 장애 (예를 들어, 암)의 치료를 위한 진단 및 치료 방법, 키트, 및 조성물을 제공한다. 또한, 관련된 키트 및 조성물도 제공된다.

배 경 기 술

[0005] 암은 인간 건강에 가장 치명적인 위협 중 하나로 남아있다. 특정 암은, 시기적절하게 검출 및 치료를 극도로 어렵게 만드는, 조절되지 않는 방식으로 전이할 수 있고 빠르게 성장할 수 있다. 미국에서, 암은 해마다 거의 1.3

백만 신규한 환자를 감염시키고, 4 사망에서 대략 하나를 차지하는, 심장병 다음 사망의 제2 주된 원인이다. 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 (MAPK) 신호전달 경로는 인간 암의 30% 초과에서, 가장 통상적으로 KRAS에서 및/또는 BRAF에서 돌연변이를 통해 경로의 MEK/ERK 암에서 활성화된다. RAS 돌연변이는 췌장 종양에서 90%, 폐 선암종 (비-소 세포 폐 암 (NSCLC)) 종양에서 35%, 결장직장 종양에서 45%, 및 흑색종 종양에서 15%의 빈도로 발생한다. BRAF 돌연변이는 흑색종 종양의 66% 및 결장직장 종양 12%에서 발생한다. KRAS 돌연변이를 가진 종양은 MAPK 신호전달의 활성화로 인해 MEK 억제에 감수성인 것으로 예상되었다. 그러나, 단일요법으로서 또는 화학요법과 조합으로, 다중 임상시험에서 MEK 억제제는, MEK 억제제 감수성의 예측의 바이오마커로서 KRAS 돌연변이 상태 이용의 제한을 나타내는, KRAS 야생형 하위그룹에 비교된 KRAS 돌연변이체 하위그룹에서 우월한 효능을 도시하지 않았다. 게다가, KRAS 돌연변이 상태에 기반된 계층화는, KRAS 돌연변이 상태와 독립적으로, MAPK 신호전달에 탐닉될 수 있는 야생형 KRAS 종양을 우연하게 간과할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 최상의 맞춤화된 환자 모집단의 진단 및 치료용 개선된 대안적인 방법의 개발 요구가 남아 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 발명은 세포증식 장애 (예를 들어, 암)의 치료를 위한 진단 및 치료 방법, 키트, 및 조성물을 제공한다.

[0009] 제1 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 MAPK (마이토겐-활성화 단백질 키나아제) 신호전달 저해제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 암 환자를 식별하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 환자로부터 얻은 샘플 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 유전자 (예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 유전자)의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하며, 상기 샘플 내의 적어도 하나의 유전자의 참고 수준에 비해 증가된 발현 수준은 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 환자를 식별하게 한다.

[0010] 제2 측면에서, 본 발명은 암 환자의 치료에 대한 치료 효능을 최적화하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 환자로부터 얻은 샘플 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 유전자 (예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 유전자)의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하며, 상기 샘플 내의 적어도 하나의 유전자의 참고 수준에 비해 증가된 발현 수준은 상기 환자가 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 가능성이 증가했다는 것을 나타낸다.

[0011] 제3 측면에서, 본 발명은 환자의 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 대한 반응성을 예측하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 환자로부터 얻은 샘플 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 하나의 유전자 (예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 유전자)의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하며, 상기 샘플 내의 적어도 하나의 유전자의 참고 수준에 비해 증가된 발현 수준은 상기 환자가 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 가능성이 증가했다는 것을 나타낸다.

[0012] 제4 측면에서, 본 발명은 암 환자의 치료를 선택하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 환자로부터 얻은 샘플 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 하나의 유전자 (예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 유전자)의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하며, 상기 샘플 내의 적어도 하나의 유전자의 참고 수준에 비해 증가된 발현 수준은 상기 환자가 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 가능성이 증가했다는 것을 나타낸다.

[0013] 상기 제1 측면, 제2 측면, 제3 측면 및 제4 측면 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 4개 유전자 (예를 들어, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 유전자)의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 4개 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, 및 SPRY4를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 5개 유전자의 발현

수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 5개 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, 및 PHLDA1를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 6개 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 6개 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, 및 ETV5를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 7개 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 7개 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, 및 DUSP4를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 8개 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 8개 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, 및 CCND1를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 9개 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 9개 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, 및 EPHA2를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다.

[0014] 상기 제1 측면, 제2 측면, 제3 측면 및 제4 측면 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 방법은 MAPK 활성 스코어를 결정하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 MAPK 활성 스코어는 알고리즘 $\frac{\sum z_i}{\sqrt{n}}$, ($z_i$는 모든 샘플에 대해, 또는 하우스키핑 유전자의 세트에 대해 정상화된 각 유전자의 z-스코어이고, n은 상기 세트를 포함하는 유전자의 갯수임)에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 중위 MAPK 활성 스코어를 초과하는 MAPK 활성 스코어는 고 MAPK 활성 스코어이며, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 증가한 환자를 식별하게 한다. 다른 구현예에서, 중위 MAPK 활성 스코어 미만의 MAPK 활성 스코어는 저 MAPK 활성 스코어이며, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 줄어든 환자를 식별하게 한다. 일부 구현예에서, 환자는 고 MAPK 활성 스코어를 갖고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제는 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정한 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제는, 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 결정하기 전에 투여한다.

[0015] 억제제본 발명은 치료 유효량의 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암 환자의 치료 방법을 특징으로 하며, 환자로부터 얻은 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 상기 유전자 (예를 들어, 1개, 2개, 3개 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 및 10개의 유전자)의 발현 수준은, 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 4개 유전자의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, 및 SPRY4의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 다른 구현예에서, 상기 적어도 5개 유전자의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, 및 PHLDA1의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 다른 구현예에서, 상기 적어도 6개의 유전자의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, 및 ETV5의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 다른 구현예에서, 상기 적어도 7개 유전자의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, 및 DUSP4의 발현 수준은, 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 다른 구현예에서, 적어도 8개 상기 유전자의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, 및 CCND1의 발현 수준은, 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 다른 구현예에서, 상기 적어도 9개 유전자의 발현 수준은 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 일부 구현예에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, 및 EPHA2의 발현 수준은, 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다. 다른 구현예에서, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4의 발현 수준은, 환자 샘플에서 참고 수준에 비해 증가된 것으로 결정되었다.

[0016] 제5 측면의 일부 구현예에서, 고 MAPK 활성 스코어는 환자에 대해 알고리즘 $\frac{\sum z_i}{\sqrt{n}}$에 의해 결정되고, 상기 z_i는 모든 샘플 또는 하우스키핑 유전자의 세트에 대해 정상화된 각 유전자의 z-스코어이고, n은 상기 세트를 포함하는 유전자의 갯수이며, 상기 고 MAPK 활성 스코어는 중위 MAPK 활성 스코어를 초과하며, 하나 이상의 MAPK 신호전

달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 증가한 환자를 식별하게 한다.

[0017] 제1 측면, 제2 측면, 제3 측면, 제4 측면 및 제5 측면 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 중위 MAPK 활성 스코어는 암에 대해 이전에 정의된 중위 MAPK 활성 스코어이다. 일부 구현예에서, 상기 이전에 정의된 중위 MAPK 활성 스코어는 암을 갖는 환자로부터 얻은 복수의 샘플 [예를 들어, 보존(archived) 샘플]로부터 결정된다. 다른 구현예에서, 환자로부터 얻은 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플, 또는 혈청 샘플이다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 종양 조직 샘플이다. 다른 구현예에서, 발현 수준은 mRNA 발현 수준이다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 RNA-Seq, PCR, RT-PCR, 유전자 발현 프로파일링, 유전자 발현의 일련의 분석, 마이크로어레이 분석, 또는 전체 게놈 서열결정에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 RNA-Seq에 의해 결정된다. 다른 구현예에서, 발현 수준은 단백질 발현 수준이다.

[0018] 제1 측면, 제2 측면, 제3 측면, 제4 측면 및 제5 측면 중 어느 하나의 다른 구현예에서, 암은 폐암, 유방암, 피부암, 직장결장암, 위암, 림프암, 난소암, 자궁경부암, 복막암, 췌장암, 교모세포종, 간암, 방광암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 자궁암, 침샘암, 신장암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 항문암, 음경암, 및 두경부암으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 폐암, 유방암, 피부암, 직장결장암, 또는 위암이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이다. 일부 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 암은 피부암이다. 일부 구현예에서, 피부암은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 구현예에서, 흑색종은 국소 진행형 흑색종이다. 일부 구현예에서, 전이성 흑색종 또는 국소 진행형 흑색종은 절제 불가능한 흑색종이다.

[0019] 제1 측면, 제2 측면, 제3 측면, 제4 측면 및 제5 측면 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제는 MEK 저해제, ERK 저해제, BRAF 저해제, CRAF 저해제, RAF 저해제, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, MEK 저해제는 코비메티닙, 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 피마세르티닙, 레파메티닙, GDC-0623, PD-0325901, 및 BI-847325, 또는 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, MEK 저해제는 코비메티닙 또는 코비메티닙 헤미푸마레이트이다. 일부 구현예에서, ERK 저해제는 라보세르티닙 (GDC-0994) 또는 울리세르티닙 (BVD-523), 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다. 일부 구현예에서, ERK 저해제는 라보세르티닙 또는 라보세르티닙 베실레이트이다. 일부 구현예에서, BRAF 저해제는 베뮤라페닙, 다브라페닙, 엔코라페닙 (LGX818), GDC-0879, XL281, ARQ736, PLX3603, RAF265, 및 소라페닙, 또는 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, BRAF 저해제는 베뮤라페닙이다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 CRAF 저해제이다. 일부 구현예에서, RAF 저해제는 팬-RAF 저해제이다. 일부 구현예에서, 팬-RAF 저해제는 LY-3009120, HM95573, LXH-254, MLN2480, BeiGene-283, RXDX-105, BAL3833, 레고라페닙 및 소라페닙, 또는 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0020] 제1 측면, 제2 측면, 제3 측면, 제4 측면 및 제5 측면 중 어느 하나의 다른 측면에서, 상기 방법은 환자에게 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 추가적인 MAPK 신호전달 억제제이다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제들은 공동-투여된다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제들은 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 코비메티닙 및 베뮤라페닙, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 추가적인 치료제는 항암제이다. 일부 구현예에서, 항암제 및 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제가 공동-투여된다. 일부 구현예에서, 항암제 및 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항암제는 항암화학치료제, 성장 저해제, 세포독성제, 방사선 치료에 사용되는 제제, 신생혈관 억제제, 세포 사멸제(apoptotic agent), 항-튜블린제, 및 면역치료제로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 항암제는 항암화학치료제이다.

[0021] 제6 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 환자를 식별하기 위한 키트를 특징으로 하는데, 상기 키트는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 유전자 (예를 들어, 1개, 2개, 3개 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 및 10개의 유전자)의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드, 및 상기 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 환자를 식별하기 위해 상기 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 사용하는 지침을 포함한다.

[0022] 제7 측면에서, 본 발명은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로부터 선택된 적어도 4개 유전자(예를 들어, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 유전자)의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물을 특징으로 한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1a는 MEK 저해제 감수성과 연관된 유전자의 짧은 목록 및 긴 목록이 어떻게 엘라스틱-넷 모델에 의해 유도되는지를 나타내는 그래프이다.

도 1b는 모델을 생성하기 위하여 사용된 세포주의 예측 평균 생존성과 트라메티닙 및 코비메티닙 둘 모두에 대한 실험적으로 유도된 평균 생존성과의 연관 관계에 의해 평가된, 엘라스틱-넷 모델의 교차-검정을 나타내는 그래프이다.

도 1c는 트라메티닙 및 코비메티닙 둘 모두에 대한 예측 평균 생존성 간의 높은 관련성을 나타내는 그래프이다.

도 1d는 트라메티닙 (우측) 및 코비메티닙 (좌측)에 대한 예측 평균 생존성과 40개의 이전에 스크리닝되지 않은 NSCLC 세포주로부터 실험적으로 유도된 평균 생존성과의 연관 관계를 나타내는 일련의 그래프이며, 상기 생존성은 엘라스틱-넷 모델을 유도하는데 사용되지 않았다.

모든 데이터에 대한 R값은 스피어만 상관계수(Spearman correlation coefficient)를 나타낸다.

도 2a는 상기 유전자가 트라메티닙, 코비메티닙, 또는 양쪽 약제 중 어느 하나에 대한 감수성과 관련된 짧은 목록(short-list)에 제시된다는 것을 나타내는 다이어그램이다. 상기 모델은 각 유전자를 유사하게 관련된 유전자에 의해 그룹을 지어, 유전자 특성 세트를 형성하였다. 7개의 밑줄친 유전자 특성 세트 (좌측 컬럼)는 이들의 발현이 높은 MEK 저해제 감수성과 관련있는 유전자를 포함한다. 14개의 이탤릭체로 쓰인 유전자 특성 세트 (우측 컬럼)은 이들의 발현이 MEK 저해제 감수성과 반대로 관련있는 유전자를 포함한다.

도 2b는 감수성 대 내성 세포주에서 발현에 따른 유전자의 집단 형성을 나타내는 히트맵이다. 짧은-목록 계수(Short-list coefficient)는 y-축을 따라 나타나며, 계수가 큰 경우 강한 예측값을 나타낸다. 발현 데이터는 정상화된 가변 전환된 RNA-Seq 데이터(평균= 0 및 표준 편차 = 1)이다.

도 2c는 RNA-Seq 데이터로부터 유도된 PHLDA1 유전자 발현과 매우 관련된 PHLDA1 유전자 특성 세트 중에 존재하는 추가적인 MAPK-특이적 유전자를 나타내는 차트이다.

도 3a는 14일 동안 하루에 한번 경구 투여된, 비히클 (medium chained 트리글리세라이드 (MCT)), 코비메티닙 (5 mg/kg), GDC-0994 (60 mg/kg), 또는 코비메티닙 및 GDC-0994 둘 다의 조합으로 처리된, NSCLC GEM 모델 (LSL-KrasG12D/+, P53FRT/FRT-Adeno-CRE)로부터의 C57B15 마우스에서의 MAPK 유전자 발현 (상부) 및 종양 부피 변화 (하부)를 나타내는 일련의 그래프이다.

종양 부피는 14일차에 변화되었고, RNA는 4일간의 치료 후 6시간 추후-지속된 투여시 수집되었다.

RNA는 MAPK 유전자 발현을 측정하기 위해 나노스트링(Nanostring)에 의해 분석되었다. 데이터는 종양 부피를 기준으로부터의 변화 백분율로서 나타내었다. MAPK 유전자 발현 데이터는 비히클 대조군의 퍼센트로서의 상대적 전사체 양(transcript abundance)으로 나타내었다.

도 3b는 MAPK 활성 스코어를 생성하기 위해 응집되는 10개 MAPK-특이적 유전자로부터의 유전자 발현 데이터 (RNA-Seq)를 나타내는 그래프이다. MAPK 활성 스코어는, 폐, 유방 (BRCA), CRC (결장직장), 및 흑색종 (좌측)을 포함하는 다수의 지표에 대하여, MAPK 경로 저해제 (RAF, MEK 및 ERK 저해제)를 포함하는 95개의 약제에 대한 >1000개 세포주의 감수성 (평균 생존성)과 관련이 있다. 코비메티닙에 대한 평균 생존성에 대한 MAPK 활성 스코어의 역수 관계도 또한 우측 패널에 나타나있다.

도 3c는 코비메티닙 감수성을 분류하기 위한, 정확도(상부), 수신자 조작 특성 (receiver operating characteristics, ROC) 곡선 (아래 좌측), 및 곡선 아래 면적(AUC) (아래 우측) 데이터를 나타내는 일련의 그래프이다. 엘라스틱-넷 모델의 정확도 및 가양성 (FP)/가음성 (FN) 비율 비교, MAPK 활성 스코어, 및 KRAS 돌연변이 상태가 나타났다. "감수성(sensitive)" 대 "내성(resistant)"라 불리는 역치값은 0-100% 바이오마커-양성 세포에서 5% 간격으로 가변되었다. ROC 곡선은 감수성 대 내성 세포주를 호출하고, 각 예측 변수의 각 지점에서의 FP 및 FN 율을 계산하기 위한 역치값을 유사하게 가변시킴으로서 생성되었다.

음성 대조군으로서, 4개 비-MAPK 유전자로부터 계산된 활성 스코어도 또한 비교를 위해 포함되었다. ROC 곡선 데이터는 데이터로부터 제로 예측값 라인을 삭제함으로서 AUC로서 요약되었다.

도 4a는 다수의 지표에 대하여, 코비메티닙에 대한 >1000개 세포주의 감수성 (평균 생존성)에 대한 점수를 구축하는 각각의 개별적인 MAPK-특이적 유전자로부터의 유전자 발현 데이터 (RNA-Seq)의 연관성을 나타내는 히트맵

이다.

도 4b는 MAPK 경로 신호전달 억제제에 대한 >1000개 세포주의 감수성 (평균 생존성)에 대한 MARK 활성 점수를 구축하는 각각의 개별적인 MAPK-특이적 유전자로부터의 유전자 발현 데이터 (RNA-Seq)의 연관성을 나타내는 히트맵이다.

도 5a는 야생형 및 정상 조직에 비교한 돌연변이 상태 (BRAF 돌연변이, RAS 돌연변이, PI3K 돌연변이)로 분류된, 암 게놈 아틀라스(Cancer Genome Atlas, TCGA)에 제시된 상이한 지표들에 대하여, 모든 종양 샘플에 대해 계산한 MAPK 활성 스코어를 나타내는 그래프이다.

도 5b는 조직 유형에 따라 분류된, TCGA로 나타낸 상이한 돌연변이를 갖는 모든 종양 샘플에 대해 계산한 MAPK 활성 스코어를 나타내는 그래프이다.

도 5c는 임상적인 유전자 발현과 코비메티닙에 대한 세포주 약제감수성을 비교한 일련의 그래프이다. 각 조직 유형에 대한 평균 MAPK 활성 스코어는, TCGA에서 측정했을 때, 모든 샘플 (상부 좌측), BRAF-돌연변이 샘플 (상부 우측), RAS-돌연변이 샘플 (하부 좌측), 및 야생형 샘플 (하부 우측)에 대해 동일한 조직 유형의 세포주에 대한 평균 생존성과 관련있다.

도 6a는 각각 MAPK 활성 스코어의 중위값 초과 또는 미만으로 분류되는, MAPK-고 및 MAPK-저 환자의 무진행 생존률(PFS)에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선을 나타내는 그래프이다. 이후, 콕스 비례 위험 회귀 모델(Cox-proportional hazard regression model)이 사용되어, 위험 비율 (HR) 및 관련된 p-값을 계산하기 위한 PFS의 독립 예측 변수로서, MAPK-고 및 MAPK-저을 사용하여, 각각의 치료 암을 별도로 보정하였다.

도 6b는 MAPK-고 및 MAPK-저 환자의 무진행 생존률(PFS)에 대한 카플란-마이어 곡선을 나타내는 그래프이며, 이는 이전에 특성화된 기준 유전자 발현 특징에 따라 추후 분류되었다: 세포 주기 (낮은 면역 침윤을 갖는 고증식성 종양) 및 면역 (더 느린 증식을 하는 더 높은 면역 침윤 종양).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] **본 발명의 상세한 설명**

[0025] **Ⅰ. 서론**

[0026] 본 발명은 세포증식 장애 [예를 들어, 암 (예컨대, 폐암, 유방암, 피부암, 직장결장암, 위암, 림프암, 난소암, 및 자궁경부암)]의 치료를 위한 진단 방법, 치료 방법, 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 적어도 부분적으로는, 특정 MAPK-반응성 유전자 (예를 들어, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 마이토겐-활성화 단백질 키나아제 (MAPK) 발현 수준은, MAPK 신호전달 억제제(들)을 포함하는 치료에 대한 감수성을 예측하는 방법; MAPK 신호전달 억제제(들)을 포함하는 치료의 치료 효능을 최적화하는 방법; 암 환자에 대해 MAPK 신호전달 억제제(들)을 포함하는 치료법을 선택하는 방법; 및 MAPK 신호전달 억제제(들)을 포함하는 치료법으로 암 환자를 치료하는 방법에서의 바이오마커 (예를 들어, 예측성 바이오마커)로서 사용될 수 있다는 발견에 기초하였다. 일부의 경우에, 하나 이상의 MAPK-반응성 유전자의 발현 수준에 기초한 MAPK 활성 스코어는, MAPK 신호전달 억제제(들)를 포함하는 치료에 대한 반응성을 예측하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 진단성 바이오마커로서 MAPK-반응성 유전자의 발현 수준을 사용하는 방법을 제공하기도 하는데, 이는 고 MAPK 활성 스코어를 갖는 환자들이 저 MAPK 활성 스코어를 갖는 환자들보다 더욱 양호한 결과를 갖는 것으로 예측할 수 있기 때문이다.

[0027] **Ⅱ. 정의**

[0028] 본 명세서에서 기재된 발명의 측면 및 구현예가 측면 및 구현예를 "포함하는", 구성되는", 및 "상기로 본질적으로 구성되는" 것을 포함한다는 것이 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an", 및 "the")는 달리 나타내지 않는 한 복수의 참조를 포함한다.

[0029] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "약(about)"은 이 기술 분야에서 숙련가에 쉽게 공지된 각각의 값에 대하여 일반 오차 범위를 지칭한다. 본 명세서에서 "약" 값 또는 파라미터 지칭은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 구현예를 포함한다 (그리고 기재한다).예를 들어, "약 X"를 지칭하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다.

[0030] 용어 "MAPK 신호전달 경로"는 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 신호전달 경로 (예를 들면, RAS/RAF/MEK/ERK 신호전달 경로)를 지칭하고 보존된 세린/트레오닌 단백질 키나아제 (예를 들면, 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 (MAPKs))의 패밀리를 포괄한다. MAPK 경로의 비정상 조절은 조절되지 않는 증식, 침습, 전이, 혈관신생, 및 줄

어든 세포자멸사에 기여한다. GTPases의 RAS 패밀리는 KRAS, HRAS, 및 NRAS를 포함한다. 세린/트레오닌 단백질 키나아제의 RAF 패밀리는 ARAF, BRAF, 및 CRAF (RAF1)을 포함한다. 예시적인 MAPKs는 세포외 신호-조절된 키나아제 1 및 2 (즉, ERK1 및 ERK2), c-Jun N-말단 키나아제 1-3 (즉, JNK1, JNK2, 및 JNK3), p38 동형체 (즉, p38α, p38β, p38γ 및 p38δ), 및 Erk5를 포함한다. 추가의 MAPKs는 네모-유사 키나아제 (NLK), Erk3/4 (즉, ERK3 및 ERK4), 및 Erk7/8 (즉, ERK7 및 ERK8)을 포함한다.

[0031] 용어 "MAPK 신호전달 억제제", "MAPK 신호전달 길항제", "MAPK 경로 억제제", 또는 "MAPK 경로 신호전달 억제제"는 MAPK 경로 (예를 들면, RAS/RAF/MEK/ERK 경로)를 통해 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지, 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 MAPK 신호전달의 활성화에서 관여된 하나 이상의 단백질의 활성을 억제시킬 수 있다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 MAPK 신호전달의 억제에서 관여된 하나 이상의 단백질의 활성을 활성화시킬 수 있다. MAPK 신호전달 억제제는, 비제한적으로, MEK 억제제 (예를 들면, MEK1 억제제, MEK2 억제제, 및 양쪽 MEK1 및 MEK2의 억제제), RAF 억제제 (예를 들면, ARAF 억제제, BRAF 억제제, CRAF 억제제, 및 팬-RAF 억제제 (즉, RAF 패밀리의 1 초과 구성원 (즉, ARAF, BRAF, 및 CRAF의 2개 또는 모두 3개)를 억제시키는 RAF 억제제), 및 ERK 억제제 (예를 들면, ERK1 억제제 및 ERK2 억제제)를 포함한다.

[0032] 용어 "BRAF 저해제" 또는 "BRAF 길항제"는, BRAF 활성화 또는 기능을 감소, 차단, 저해, 중단 또는 방해하는 분자를 말한다. 특정 구현예에서, BRAF 저해제는 약 1,000 nM 이하의 BRAF에 대한 결합 친화도 (해리 상수)를 갖는다. 또 다른 구현예에서, BRAF 저해제는 약 100 nM 이하의 BRAF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, BRAF 저해제는 약 50 nM 이하의 BRAF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, BRAF 저해제는 약 10 nM 이하의 BRAF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, BRAF 저해제는 약 1 nM 이하의 BRAF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 특정 구현예에서, BRAF 저해제는 1,000 nM 이하의 IC50로 BRAF 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, BRAF 저해제는 500 nM 이하의 IC50로 BRAF 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, BRAF 저해제는 50 nM 이하의 IC50로 BRAF 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, BRAF 저해제는 10 nM 이하의 IC50로 BRAF 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, BRAF 저해제는 1 nM 이하의 IC50로 BRAF 신호전달을 저해한다. 본 발명에 의해 사용될 수 있는 BRAF 저해제의 예로서는, 베뮤라페닙 (ZELBORAF®), 다브라페닙, 엔코라페닙 (LGX818), GDC-0879, XL281, ARQ736, PLX3603, RAF265, 및 소라페닙, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. BRAF 억제제는 BRAF만을 억제시킬 수 있거나 BRAF 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다. PCT 특허출원 제 WO 2005/062795, WO 2007/002325, WO 2007/002433, WO 2008/079903, 및 WO 2008/079906(이들의 전문이 본원에 참조로서 포함됨)에 기재된 BRAF 저해제가 바람직하다.

[0033] 용어 "ERK 저해제" 또는 "ERK 길항제"는, ERK (예를 들어, ERK1 및/또는ERK2) 활성화 또는 기능을 감소, 차단, 저해, 중단 또는 방해하는 물질을 말한다. 특정 구현예에서, ERK 저해제는 약 1,000 nM 이하의 ERK에 대한 결합 친화도 (해리 상수)을 갖는다. 또 다른 구현예에서, ERK 저해제는 약 100 nM 이하의 ERK에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, ERK 저해제는 약 50 nM 이하의 ERK에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, ERK 저해제는 약 10 nM 이하의 ERK에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, ERK 저해제는 약 1 nM 이하의 ERK에 대한 결합 친화도를 갖는다. 특정 구현예에서, ERK 저해제는 1,000 nM 이하의 IC50으로 ERK 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, ERK 저해제는 500 nM 이하의 IC50으로 ERK 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, ERK 저해제는 50 nM 이하의 IC50으로 ERK 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, ERK 저해제는 10 nM 이하의 IC50으로 ERK 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, ERK 저해제는 1 nM 이하의 IC50으로 ERK 신호전달을 저해한다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 ERK 저해제의 예로는, 라보세르티닙 (GDC-0994) 및 울리세르티닙 (BVD-523), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예를 들어, 베실레이트 염 (예를 들어, 라보세르티닙의 베실레이트 염))을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. ERK 억제제는 ERK만을 억제시킬 수 있거나 ERK 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다. PCT 특허출원 WO 2013/130976, WO 2012/118850, WO 2013/020062, WO 2015/154674, WO 2015/085007, WO 2015/032840, WO 2014/036015, WO 2014/060395, WO 2015/103137, 및 WO 2015/103133(이들의 전문이 본 명세서에 참조로서 포함됨)에 기재된 ERK 저해제가 바람직하다.

[0034] 용어 "MEK 저해제" 또는 "MEK 길항제"는, MEK (예를 들어, MEK1 및/또는MEK2) 활성화 또는 기능을 감소, 차단, 저해, 중단 또는 방해하는 분자를 말한다. MEK 저해제는 약 1,000 nM 이하의 MEK에 대한 결합 친화도 (해리 상수)를 갖는다. 또 다른 구현예에서, MEK 저해제는 약 100 nM 이하의 MEK에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, MEK 저해제는 약 50 nM 이하의 MEK에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, MEK 저해제는 약 10 nM 이하의 MEK에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, MEK 저해제는 약 1 nM 이하의 MEK

에 대한 결합 친화도를 갖는다. 특정 구현예에서, MEK 저해제는 1,000 nM 이하의 IC50으로 MEK 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, MEK 저해제는 500 nM 이하의 IC50으로 MEK 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, MEK 저해제는 50 nM 이하의 IC50으로 MEK 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, MEK 저해제는 10 nM 이하의 IC50으로 MEK 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, MEK 저해제는 1 nM 이하의 IC50으로 MEK 신호전달을 저해한다. 본 발명에 따라 사용되는 MEK 저해제의 예에는 코비메티닙 (예를 들어, 코비메티닙 헤미푸마레이트; COTELLIC®), 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 피마세르티닙, 레파메티닙, GDC-0623, PD-0325901, 및 BI-847325, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. MEK 억제제는 MEK만을 억제시킬 수 있거나 MEK 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다. PCT 특허출원 WO 2007/044515, WO 2008/024725, WO 2008/024724, WO 2008/067481, WO 2008/157179, WO 2009/085983, WO 2009/085980, WO 2009/082687, WO 2010/003025, 및 WO 2010/003022(이들의 전문이 본원에 참조로서 포함됨)에 기재된 MEK 저해제가 바람직하다.

[0035] 용어 "CRAF 저해제" 또는 "CRAF 길항제"는, CRAF 활성화 또는 기능을 감소, 차단, 저해, 중단 또는 방해하는 분자를 말한다. 특정 구현예에서, CRAF 저해제는 약 1,000 nM 이하의 CRAF에 대한 결합 친화도 (해리 상수)을 갖는다. 또 다른 구현예에서, CRAF 저해제는 약 100 nM 이하의 CRAF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, CRAF 저해제는 약 50 nM 이하의 CRAF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, CRAF 저해제는약 10 nM 이하의 CRAF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, CRAF 저해제는 약 1 nM 이하의 CRAF에 대한 결합 친화도를 갖는다. 특정 구현예에서, CRAF 저해제는 1,000 nM 이하의 IC50으로 CRAF 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, CRAF 저해제는 500 nM 이하의 IC50으로 CRAF 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, CRAF 저해제는 50 nM 이하의 IC50으로 CRAF 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, CRAF 저해제는 10 nM 이하의 IC50으로 CRAF 신호전달을 저해한다. 또 다른 구현예에서, CRAF 저해제는 1 nM 이하의 IC50으로 CRAF 신호전달을 저해한다. 본 발명에 의해 사용될 수 있는 CRAF 저해제의 예에는 소라페닙, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. CRAF 억제제는 CRAF만을 억제시킬 수 있거나 CRAF 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다.

[0036] 용어 "팬(pan)-RAF 억제제" 또는 "팬(pan)-RAF 길항제"는 2 이상 RAF 패밀리 구성원 (예를 들면, ARAF, BRAF, 및 CRAF의 2 이상)의 활성화 또는 기능을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 일 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 모두 3개 RAF 패밀리 구성원 (즉, ARAF, BRAF, 및 CRAF)를 어느 정도까지 억제시킨다. 특정한 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 약 1,000 nM 이하의 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 중 1, 2 또는 3개에 결합 친화도 (해리 상수)를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 약 100 nM 이하의 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 중 1, 2 또는 3개에 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 약 50 nM 이하의 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 중 1, 2 또는 3개에 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 약 10 nM 이하의 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 중 1, 2 또는 3개에 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 약 1 nM 이하의 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 중 1, 2 또는 3개에 결합 친화도를 갖는다. 특정한 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 1,000 nM 이하의 IC50으로 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 신호전달을 억제시킨다. 또 다른 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 500 nM 이하의 IC50으로 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 신호전달을 억제시킨다. 또 다른 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 50 nM 이하의 IC50으로 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 신호전달을 억제시킨다. 또 다른 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 10 nM 이하의 IC50으로 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 신호전달을 억제시킨다. 또 다른 구현예에서, 팬-RAF 억제제는 1 nM 이하의 IC50으로 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 신호전달을 억제시킨다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 팬-RAF 억제제의 예는, 제한 없이, LY-3009120, HM95573, LXH-254, MLN2480, BeiGene-283, RXDX-105, BAL3833, 레고라페닙, 및 소라페닙, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 팬-RAF 억제제는 ARAF, BRAF 및/또는 CRAF 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다. 바람직한 팬-RAF 억제제는 PCT 출원 공개 번호 WO2013/100632, WO2014/151616, 및 WO2015/075483에서 기재되고, 이들 각각은 본 명세서에서 참조로 그 전문이 편입된다.

[0037] 용어 "유전자 특성 세트"는 발현 수준이 서로 직접적으로 상관관계가 있는 유전자 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 세트를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 유전자 특성 세트는 MAPK 신호전달 억제에 예상된 감수성과 관련될 수 있다.

[0038] 용어 "MAPK 활성 스코어"는 MAPK 활성의 측정치 [예를 들면, MAPK 유전자의 발현 수준의 응집물 측정치 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4의 발현 수준의 응집물 측정치)]를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, MAPK 활성 스코어는 알고리즘 $\frac{\Sigma z_i}{\sqrt{n}}$, 에 따라 결정될 수

있고: 여기에서 z_i는, 하우스키핑 유전자의 세트에 또는, 모든 샘플에 걸쳐 정규화된, 각각의 유전자의 z-스코어이고, n은 세트를 포함하는 유전자의 수이고, MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 증가된 유익으로 환자를 확인시키는데 사용될 수 있다. "z-스코어"는 데이터 세트 (예를 들면, 다중 샘플의 모집단 또는 그룹)에 걸쳐 바이오마커의 발현 수준의 평균 값에 대한 개별 바이오마커 (예를 들면, 개별 유전자)의 발현 수준의 통계적인 측정치이다. 일부 경우에서, 제로의 z-스코어는 바이오마커 발현 수준이 평균과 동일한 것을 의미한다. 일부 경우에서, z-스코어는 또한, 바이오마커 발현 수준이 모집단 평균, 각각 위 또는 아래인 것을 나타내는, 양성 또는 음성일 수 있다. 일부 경우에서, 바이오마커의 발현 수준은 안정적인 수준에서 발현되는 유전자의 세트이다. 일부 경우에서, (예를 들면, RNA-Seq에 의한) 각각의 유전자의 z-스코어는 백만 킬로베이스(RPKM) 당 판독에서 측정된다. 일부 경우에서, 사용될 수 있는 하우스키핑 유전자의 세트는 MLH1, SMARCA4, U2AF1, 및 CLTC이다. 일부 경우에서, MAPK 활성 스코어는 샘플 (예를 들면, 암을 갖는 하나 이상의 환자로부터 조직 샘플 (예를 들면, 종양 조직 샘플))의 세트에 대하여 결정된 중위 MAPK 활성 스코어 초과이다. 일부 경우에서, 중위 MAPK 활성 스코어 초과 MAPK 활성 스코어는 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익의 증가된 가능성으로 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 중위 MAPK 활성 코어 미만 MAPK 활성 스코어는 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 혜택을 볼 가능성이 감소된 환자를 식별하게 한다.

[0039] 용어 "PHLDA1"은 플렉스트린 상동성-유사 도메인 패밀리 A 구성원 1을 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. PHLDA1은 또한 당해 분야에서 PHRIP 또는 TDAG51로서 지칭된다. 상기 용어는 전장, 미가공된 PHLDA1, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 PHLDA1의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 PHLDA1의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: PHLDA1 유전자, 인간 PHLDA1의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 1; 유전자은행 등록 번호 NM_007350.3), 및 인간 PHLDA1의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 2; UniProtKB 등록 번호 Q8WV24) 뿐만 아니라 PHLDA1 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0040] 용어 "SPRY2"는 단백질 스프라우티 동족체 2를 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. 상기 용어는 전장, 미가공된 SPRY2, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 SPRY2의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 SPRY2의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: SPRY2 유전자, 인간 SPRY2의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 3; 유전자은행 등록 번호 NM_001318536.1), 및 인간 SPRY2의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 4; UniProtKB 등록 번호 O43597) 뿐만 아니라 SPRY2 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0041] 용어 "SPRY4" 단백질 스프라우티 동족체 4를 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. 상기 용어는 전장, 미가공된 SPRY4, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 SPRY4의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 SPRY4의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: SPRY4 유전자, 인간 SPRY4의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 5; 유전자은행 등록 번호 NM_001127496.1), 및 인간 SPRY4의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 6; UniProtKB 등록 번호 Q9C004) 뿐만 아니라 SPRY4 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0042] 용어 "DUSP4"는 이중 특이성 단백질 포스파타제 4 (예를 들면, 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 포스파타제 2 (예를 들면, MAP 키나아제 포스파타제 2))를 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. DUSP4는 또한 당해 분야에서 MKP2 또는 VH2로서 지칭된다. 상기 용어는 전장, 미가공된 DUSP4, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 DUSP4의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 DUSP4의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: DUSP4 유전자, 인간 DUSP4의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 7; 유전자은행 등록 번호 NM_001394.6), 및 인간 DUSP4의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 8; UniProtKB 등록 번호 Q13115) 뿐만 아니라 DUSP4 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0043] 용어 "DUSP6"은 이중 특이성 단백질 포스파타제 6 (예를 들면, 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 포스파타제 3 (예를 들면, MAP 키나아제 포스파타제 3)을 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. DUSP6은 또한 당해 분야에서 MKP3 또는 PYST1로서 지칭된다. 상기 용어는 전장, 미가공된 DUSP6, 뿐만 아니라 세포에서

가공에서 비롯하는 DUSP6의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 DUSP6의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: DUSP6 유전자, 인간 DUSP6의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 9; 유전자은행 등록 번호 NM_022652.3), 및 인간 DUSP6의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 10; UniProtKB 등록 번호 Q16828) 뿐만 아니라 DUSP6 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0044] 용어 "CCND1"은 G1/S-특이적 사이클린-D1 및 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. CCND1은 또한 당해 분야에서 BCL1 또는 PRAD1로서 지칭된다. 상기 용어는 전장, 미가공된 CCND1, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 CCND1의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 CCND1의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: CCND1 유전자, 인간 CCND1의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 11; 유전자은행 등록 번호 NM_053056.2), 및 인간 CCND1의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 12; UniProtKB 등록 번호 P24385) 뿐만 아니라 CCND1 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0045] 용어 "EPHA2"는 에프린 유형-A 수용체 2를 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. EPHA2는 또한 당해 분야에서 ECK로서 지칭된다. 상기 용어는 전장, 미가공된 EPHA2, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 EPHA2의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 EPHA2의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: EPHA2 유전자, 인간 EPHA2의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 13; 유전자은행 등록 번호 NM_004431.3), 및 인간 EPHA2의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 14; UniProtKB 등록 번호 P29317) 뿐만 아니라 EPHA2 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0046] 용어 "EPHA4"는 에프린 유형-A 수용체 4를 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. EPHA4는 또한 당해 분야에서 HEK8, SEK, 또는 TYRO1로서 지칭된다. 상기 용어는 전장, 미가공된 EPHA4, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 EPHA4의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 EPHA4의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: EPHA4 유전자, 인간 EPHA4의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 15; 유전자은행 등록 번호 NM_001304536.1), 및 인간 EPHA4의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 16; UniProtKB 등록 번호 P54764) 뿐만 아니라 EPHA4 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0047] 용어 "ETV4"는 ETS 전좌 변이체 4를 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. ETV4는 또한 당해 분야에서 E1AF 또는 PEA3으로서 지칭된다. 상기 용어는 전장, 미가공된 ETV4, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 ETV4의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 ETV4의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: ETV4 유전자, 인간 ETV4의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 17; 유전자은행 등록 번호 NM_001261437.1), 및 인간 ETV4의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 18; UniProtKB 등록 번호 P43268) 뿐만 아니라 ETV4 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0048] 용어 "ETV5"는 ETS 전좌 변이체 5를 지칭하고 이의 동족체, 돌연변이, 및 동형체를 포괄한다. ETV5는 또한 당해 분야에서 ERM으로서 지칭된다. 상기 용어는 전장, 미가공된 ETV5, 뿐만 아니라 세포에서 가공에서 비롯하는 ETV5의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 ETV5의 자연적으로 발생하는 변이체 (예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)를 포괄한다. 상기 용어는, 예를 들어, 하기를 포괄한다: ETV5 유전자, 인간 ETV5의 mRNA 서열 (예를 들면, 서열 번호 19; 유전자은행 등록 번호 NM_004454.2), 및 인간 ETV5의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열 번호 20; UniProtKB 등록 번호 P41161) 뿐만 아니라 ETV5 DNA, mRNA, 및 포유동물 예컨대 영장류 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 다른 척추동물 공급원으로부터 아미노산 서열.

[0049] 본 명세서에서 "환자" 또는 "피험체"는, 세포 증식성 질환 또는 장애, 예컨대 암의 하나 이상의 징후, 증상, 또는 다른 지표를 경험하고 있거나, 경험하였거나, 발생의 위험을 갖거나, 상기의 가족력을 갖는 치료에 적격인, (예를 들면, 포유동물, 예컨대 개, 고양이, 말, 토끼, 동물원 동물, 소, 돼지, 양, 비-인간 영장류, 및 인간을

포함하는) 동물을 지칭한다. 환자로서 포함되도록 의도된 것은, 유행병 연구에서 관여된, 또는 일단 대조군으로서 사용된, 질환의 임의의 임상 징후를 보여주지 않는 임상 연구 시험에서 관여된 임의의 환자이다. 상기 환자는 MAPK 신호전달 억제제, 또 다른 약물로 이전에 처리되었을 수 있거나, 이전에 처리되지 않았을 수 있다. 환자는 치료가 개시되는 경우 사용될 추가의 약물(들)에 미접촉일 수 있다, 즉, 환자는 "기준선"에서 (즉, 본 명세서에서 치료 방법에서 MAPK 경로 억제제의 첫 번째 용량의 투여전 세트 시점, 예컨대 치료가 착수되기 전 피험체의 스크리닝의 날에서), 예를 들어, MAPK 신호전달 억제제 (예를 들면, MEK 억제제, BRAF 억제제, ERK 억제제, CRAF 억제제, 또는 RAF 억제제)를 포함하는 것 이외 요법으로 이전에 처리되지 않았을 수 있다. 그와 같은 "미접촉" 환자 또는 피험체는 일반적으로 그와 같은 추가의 약물(들)로 치료용 후보로서 간주된다.

[0050] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미에서 사용되고, 이들이 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한, 비제한적으로 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함하는, 다양한 항체 구조를 포괄한다.

[0051] "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은, 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된 바와 같이, 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 폴리머를 지칭하고 DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기 및/또는 그것의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해, 또는 합성 반응에 의해 폴리머 속에 편입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 따라서, 예를 들면, 본 명세서에서 정의된 바와 같이 폴리뉴클레오타이드는, 제한 없이, 단일- 및 이중-가닥 DNA, 단일- 및 이중-가닥 영역을 포함하는 DNA, 단일- 및 이중-가닥 RNA, 및 단일- 및 이중-가닥 영역을 포함하는 RNA, 단일가닥 또는, 더욱 전형적으로, 이중-가닥일 수 있거나 단일- 및 이중-가닥 영역을 포함하는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자를 포함한다. 게다가, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 RNA 또는 DNA 또는 양쪽 RNA 및 DNA를 포함하는 삼중-가닥 영역을 지칭한다. 그와 같은 영역에서 가득은 동일한 분자 또는 상이한 분자 출신일 수 있다. 영역은 분자의 하나 이상의 모두를 포함할 수 있지만, 더욱 전형적으로 분자의 일부의 영역만을 포함할 수 있다. 삼중-나선 영역의 분자 중 하나는 올리고뉴클레오타이드이다. 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 구체적으로 cDNAs를 포함한다.

[0052] 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오타이드 및 그것의 유사체를 포함할 수 있다. 존재한다면, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 폴리머의 어셈블리 전 또는 후 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 차단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는, 예컨대 표지와 콘주게이션에 의해, 합성 후 추가로 변형될 수 있다. 변형의 다른 유형은, 예를 들어, "캡", 하나 이상의 자연 발생 뉴클레오타이드의 유사체로의 치환, 뉴클레오타이드간 변형 예컨대, 예를 들어, 미하전된 연결기 (예를 들면, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카바메이트, 및 기타 동종) 및 하전된 연결기 (예를 들면, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 및 기타 동종)을 가진 것, 현수 모이어티, 예컨대, 예를 들어, 단백질 (예를 들면, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩타이드, 폴리-L-라이신, 및 기타 동종)을 함유하는 것, 삽입제 (예를 들면, 아크리딘, 소랄렌, 및 기타 동종)을 가진 것, 킬레이터 (예를 들면, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화적 금속, 및 기타 동종)을 함유하는 것, 알킬화제를 함유하는 것, 변형된 연결기 (예를 들면, 알파 아노머성 핵산)을 가진 것, 뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드(들)의 비변형된 형태를 포함한다. 또한, 당류에서 통상적으로 존재하는 임의의 하이드록실 기는, 예를 들어, 포스포네이트 기, 포스페이트 기에 의해 대체될 수 있거나, 표준 보호 기에 의해 보호될 수 있거나, 추가의 뉴클레오타이드에 추가의 연결기를 제조하기 위해 활성화될 수 있거나, 고체 또는 반-고체 지지체에 콘주게이션될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 1 내지 20 탄소 원자의 유기 캡핑 그룹 모이어티 또는 아민으로 치환될 수 있거나 인산화될 수 있다. 다른 하이드록실은 또한 표준 보호 기로 유도될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 예를 들어, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴-, 2'-플루오로-, 또는 2'-아지도-리보오스, 탄소환형 당 유사체, α-아노머성 당, 에피머 당류 예컨대 아라비노오스, 자일로스 또는 릭소스, 파이라노스 당, 푸라노스 당, 세도헵툴로스, 비환형 유사체, 및 무염기성 뉴클레오사이드 유사체 예컨대 메틸 리보사이드를 포함하는, 당해 분야에서 일반적으로 공지되는 리보오스 또는 데옥시리보스 당류의 유사한 형태를 함유할 수 있다. 하나 이상의 포스포디에스테르 결합은 대안적인 연결 기에 의해 대체될 수 있다. 이들 대안적인 연결 기는, 비제한적으로, 포스페이트가 P(O)S ("티오에이트"), P(S)S ("디티오에이트"), "(O)NR_2 ("아미데이트"), P(O)R, P(O)또는', CO 또는 CH_2 ("포름아세탈")에 의해 대체되는 구현예를 포함하고, 여기에서 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H 또는 에테르 (-O-) 연결, 아릴, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 아랄딜을 임의로 함유하는 치환된 또는 비치환된 알킬 (1-20 C)이다. 폴리뉴클레오타이드에서 모든 연결기가 동일할 필요는 없다. 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 하나 이상의 상이한 유형의 변형 및/또는 동일한 유형의 다중 변형을 함유할 수 있다. 이전의 설명은, RNA 및 DNA를 포함하는, 본 명세

서에서 지칭된 모든 폴리뉴클레오타이드에 적용한다.

[0053] "올리고뉴클레오타이드"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 반드시 그렇지는 않지만, 길이 약 250 뉴클레오타이드 미만인, 짧은, 단일가닥, 폴리뉴클레오타이드를 일반적으로 지칭한다. 올리고뉴클레오타이드는 합성일 수 있다. 용어 "올리고뉴클레오타이드" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호 배타적이지 않다. 폴리뉴클레오타이드에 대하여 상기 설명은 올리고뉴클레오타이드에 동등하게 및 완전하게 적용가능하다.

[0054] 용어 "프라이머"는 핵산을 하이브리드화 할 수 있는, 그리고 일반적으로 자유 3'-OH 기 제공에 의해, 상보적 핵산의 중합을 허용할 수 있는 단일가닥 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0055] 용어 "소 분자"는 약 2000 달톤 이하, 바람직하게는 약 500 달톤 이하의 분자량을 가진 임의의 분자를 지칭한다.

[0056] 용어 "검출"은, 직접적인 및 간접적인 검출을 포함하는, 임의의 검출 수단을 포함한다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "바이오마커"는 지표 분자 또는 분자의 세트 (예를 들면, 예측의, 진단 및/또는 예후 지표)를 지칭하고, 이는 샘플에서 검출될 수 있고, 예를 들어, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4를 포함한다. 바이오마커는 예측의 바이오마커일 수 있고 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 대한 특정 질환 또는 장애 (예를 들면, 증식성 세포 장애 (예를 들면, 암))을 갖는 환자의 감수성 또는 유익의 가능성의 지표로서 작용할 수 있다. 바이오마커는, 비제한적으로, 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, DNA 및/또는 RNA (예를 들면, mRNA)), 폴리뉴클레오타이드 카피 수 변경 (예를 들면, DNA 카피 수), 폴리펩타이드들, 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 변형 (예를 들면, 번역후 변형), 탄수화물 및/또는 당지질-기반 분자 마커를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이오마커는 유전자이다.

[0058] 바이오마커의 "양" 또는 "수준"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 생물학적 샘플에서 검출가능한 수준이다. 이들은 당해 분야의 숙련가에 공지된 그리고 본 명세서에서 또한 개시된 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0059] 용어 "발현의 수준" 또는 "발현 수준"은 생물학적 샘플에서 바이오마커의 양을 일반적으로 지칭한다. "발현"은 정보 (예를 들면, 유전자-인코딩된 및/또는 후성유전적 정보)가 세포에서 존재하고 작동하는 구조로 전환되는 과정을 일반적으로 지칭한다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "발현"은 폴리뉴클레오타이드로의 전사, 폴리펩타이드로의 번역, 또는 심지어 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형 (예를 들면, 폴리펩타이드의 후번역 변형)을 지칭할 수 있다. 전사된 폴리뉴클레오타이드, 번역된 폴리펩타이드, 또는 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형 (예를 들면, 폴리펩타이드의 후번역 변형)의 단편은 또한 이들이 대안적인 스플라이싱에 의해 생성된 전사체 또는 분해된 전사체로부터, 또는, 예를 들면, 단백질분해에 의해, 폴리펩타이드의 번역후 가공으로부터 기원하는지 여부가 발현되는 것으로서 간주될 수 있다. "발현된 유전자"는 mRNA로서 폴리뉴클레오타이드로 전사되고 그 다음 폴리펩타이드로 번역되는 것, 그리고 또한 RNA로 전사되지만 폴리펩타이드 (예를 들어, 전달 및 리보솜 RNAs)로 번역되지 않는 것을 포함한다.

[0060] "증가된 발현", "증가된 발현 수준", "증가된 수준", "상승된 발현", "상승된 발현 수준", 또는 "상승된 수준"은 대조군, 예컨대 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)을 갖지 않는 개체 또는 개체들, 내부 대조군 (예를 들면, 하우스키핑 바이오마커)에 비해 개체에서 바이오마커의 증가된 발현 또는 증가된 수준, 또는 환자의 그룹/모집단으로부터 샘플에서 바이오마커의 중위 발현 수준을 지칭한다.

[0061] "감소된 발현", "감소된 발현 수준", "감소된 수준", "감소된 발현", "감소된 발현 수준", 또는 "감소된 수준"은 대조군, 예컨대 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)을 갖지 않는 개체 또는 개체들, 내부 대조군 (예를 들면, 하우스키핑 바이오마커)에 비해 개체에서 바이오마커의 감소 발현 또는 감소된 수준, 또는 환자의 그룹/모집단으로부터 샘플에서 바이오마커의 중위 발현 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, 감소된 발현은 거의 발현이 없다.

[0062] 용어 "하우스키핑 유전자"는 활성이 세포 기능의 유지에 필수적이고 모든 세포 유형에서 전형적으로 유사하게 존재하는 단백질을 인코딩하는 유전자 또는 유전자의 그룹을 본 명세서에서 지칭한다. 일부 구현예에서, 하우스키핑 유전자는 MLH1, SMARCA4, U2AF1 및/또는 CLTC일 수 있다.

[0063] "증폭"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 원하는 서열의 다중 카피의 생산 과정을 일반적으로 지칭한다. "다중 카피"는 적어도 2 카피를 의미한다. "카피"는 주형 서열에 완벽한 서열 상보성 또는 동일성을 반드시 의미하지 않는다. 예를 들어, 카피는 뉴클레오타이드 유사체 예컨대 데옥시이노신, 의도적인 서열 변경 (예컨대 주형에 하이브리드화가능한, 그러나 상보적이지 않은 서열을 포함하는 프라이머를 통해 도입된 서열 변경) 및/또는

증폭 동안 발생하는 서열 오차를 포함할 수 있다.

[0064] 용어 "다중-PCR"은 단일 반응에서 2 이상 DNA 서열 증폭의 목적을 위하여 1 초과 프라이머 세트를 사용하여 단일 공급원 (예를 들면, 개체)로부터 수득된 핵산에서 수행된 단일 PCR 반응을 지칭한다.

[0065] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "중합효소 연쇄 반응" 또는 "PCR"의 기술은 소량의 핵산, RNA 및/또는 DNA의 특정 조각이, 예를 들어, 하기에서 기재된 바와 같이 증폭되는 절차를 일반적으로 지칭한다: 미국특허 번호 4,683,195. 일반적으로, 관심 영역의 단부 또는 그 밖으로부터 서열 정보는 이용가능해질 필요가 있어서, 이로써 올리고뉴클레오타이드 프라이머는 설계될 수 있고; 이들 프라이머는 증폭되는 주형의 반대편 가닥에 서열에서 동일 또는 유사할 것이다. 2개 프라이머의 5' 말단 뉴클레오타이드는 증폭된 물질의 단부와 부합할 수 있다. PCR은 특이적 RNA 서열, 총 게놈 DNA로부터 특이적 DNA 서열, 및 총 세포 RNA, 박테리오파아지, 또는 플라스미드 서열, 등으로부터 전사된 cDNA를 증폭시키는데 사용될 수 있다. 참고 일반적으로 Mullis 등, Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. 51:263 (1987) 및 Erlich, ed., PCR Technology, (Stockton Press, NY, 1989). 본 명세서에서 사용된 바와 같이, PCR은, 프라이머로서 공지된 핵산 (DNA 또는 RNA)의 사용을 포함하는, 핵산 시험 샘플의 증폭용 핵산 폴리머라제 반응 방법의, 하나의, 그러나 유일하지 않은 예인 것으로 간주되고 핵산의 특정 피스를 증폭 또는 생성하기 위해 또는 특정 핵산에 상보적인 핵산의 특정 피스를 증폭 또는 생성하기 위해 핵산 폴리머라제를 사용한다.

[0066] "정량적 실시간 중합효소 연쇄 반응" 또는 "qRT-PCR"은 PCR 생성물의 양이 PCR 반응에서 각각의 단계에 측정되는 PCR의 형태를 지칭한다. 이러한 기술은, 예를 들어, 하기를 포함하는 다양한 공보에서 기재되어 있다: Cronin 등., Am. J. Pathol.164(1):35-42 (2004) 및 Ma 등., Cancer Cell 5:607-616 (2004).

[0067] 용어 "마이크로어레이"는 기질 상에 하이브리드화가능한 어레이 요소, 바람직하게는 폴리뉴클레오타이드 프로브의 정렬된 배열을 지칭한다.

[0068] 용어 "샘플"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 예를 들어, 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리적 특징에 기반하여 특성규명되고/되거나 확인되는 세포 및/또는 다른 분자 독립체를 함유하는 피험체 (예를 들면, 관심 개체)로부터 수득되거나 유래되는 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 어구 "질환 샘플" 및 이의 변화는 특성규명되는 세포 및/또는 분자 독립체를 함유하는 것으로 공지되거나 기대될 관심 피험체로부터 수득된 임의의 샘플을 지칭한다. 샘플은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 조직 샘플 (예를 들면, 종양 조직 샘플), 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주, 세포 상청액, 세포 용해물, 혈소판, 혈청, 혈장, 유리체 유체, 림프액, 활막 유체, 여포성 유체, 정액, 양수, 밀크, 전혈, 혈액-유래된 세포, 소변, 뇌-척수액, 타액, 가래, 눈물, 땀, 점액, 종양 용해물, 및 조직 배양 배지, 조직 추출물 예컨대 균질화된 조직, 종양 조직, 세포 추출물, 및 이의 조합.

[0069] "조직 샘플" 또는 "세포 샘플"은 피험체 또는 개체의 조직으로부터 수득된 유사한 세포의 수집을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 신선한, 냉동된 및/또는 보존된 장기, 조직 샘플, 생검 및/또는 천자액으로부터 고체 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 구성성분 예컨대 혈장; 체액 예컨대 뇌 척수액, 양수, 복막 유체, 또는 간질액; 피험체의 임신 또는 발달에서 임의의 시간으로부터 세포일 수 있다. 조직 샘플은 또한 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 임의로, 조직 또는 세포 샘플은 질환 조직/장기로부터 수득된다. 예를 들면, "종양 샘플"은 종양 또는 다른 암성 조직으로부터 수득된 조직 샘플이다. 조직 샘플은 세포 유형 (예를 들면, 종양 세포 및 비-종양 세포, 암성 세포 및 비-암성 세포)의 혼합된 모집단을 함유할 수 있다. 조직 샘플은 조금도 조직과 자연적으로 상호혼합되지 않는 화합물 예컨대 보존제, 항응고제, 완충액, 정착액, 영양소, 항생제, 또는 기타 동종을 함유할 수 있다.

[0070] "참조 샘플", "참조 세포", "참조 조직", "대조군 샘플", "대조군 세포", 또는 "대조군 조직"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 비교하기 위해 사용되는 샘플, 세포, 조직, 표준, 또는 수준을 지칭한다. 일 구현예에서, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 동일한 피험체 또는 개체의 바디 (예를 들면, 조직 또는 세포)의 건강한 및/또는 비-이환 부분으로부터 수득된다. 예를 들어, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 이환 세포 또는 조직에 인접한 건강한 및/또는 비-이환 세포 또는 조직 (예를 들면, 종양에 인접한 세포 또는 조직)일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 참조 샘플은 동일한 피험체 또는 개체의 바디의 미치료된 조직 및/또는 세포로부터 수득된다. 더욱 또 다른 구현예에서, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 피험체가 아닌 개체, 또는 개체의 신체 (예를 들면, 조직 또는 세포)의 건강한 및/또는 비-이환 부분으로부터 수득된다. 심지어 또 다른 구현예에서, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 피험체가 아닌 개체, 또는 개체의 신체의 미치료된 조직 및/또는 세포로

부터 수득된다.

[0071] 본 명세서에서 목적을 위하여 조직 샘플의 "단편"은 조직 샘플의 단일 부 또는 피스, 예를 들어, 조직 샘플 (예를 들면, 종양 샘플)로부터 조직 또는 세포 커트의 박형 슬라이스를 의미한다. 조직 샘플의 동일한 섹션이 양쪽 형태적 및 분자적 수준에서 분석될 수 있거나, (예를 들면, 면역조직화학에 의해) 폴리펩타이드 및/또는 (예를 들면, 원 위치에서 하이브리드화에 의해) 폴리뉴클레오타이드에 관하여 분석될 수 있다는 것이 이해된다면, 조직 샘플의 다중 섹션이 얻어질 수 있고 분석에 적용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0072] "상관한다" 또는 "상관하는"은, 어떤 식으로든, 제2 분석 또는 프로토콜의 성능 및/또는 결과와 제1 분석 또는 프로토콜의 성능 및/또는 결과의 비교를 의미한다. 예를 들어, 제2 프로토콜 수행에서 제1 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있고/있거나 제2 분석 또는 프로토콜이 수행될 수 있는지 여부를 결정하기 위해 제1 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 폴리펩타이드 분석 또는 프로토콜의 구현예에 관하여, 특정 치료적 레지멘이 수행될 수 있는지 여부를 결정하기 위해 폴리펩타이드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드 분석 또는 프로토콜의 구현예에 관하여, 특정 치료적 레지멘이 수행될 수 있는지 여부를 결정하기 위해 폴리뉴클레오타이드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다.

[0073] "개별 반응" 또는 "반응"은, 제한 없이, 하기를 포함하는, 개체에 유익을 나타내는 임의의 종점을 사용하여 평가될 수 있다: (1) 진정 또는 완전한 정지를 포함하는, 질환 진행 (예를 들면, 암 진행)의, 어느 정도까지, 억제; (2) 종양 크기에서의 감소; (3) 인접한 주변 기관 및/또는 조직 속에 암 세포 침윤의 억제 (즉, 감소, 진정, 또는 완전한 중단); (4) 전이의 억제 (즉 감소, 진정, 또는 완전한 중단); (5) 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)과 관련된 하나 이상의 증상의, 어느 정도까지, 완화; (6) 전반적인 생존 및 무진행 생존을 포함하는, 생존의 기간에서 증가 또는 연장; 및/또는 (7) 치료 이후 주어진 시점에서 감소된 사망률.

[0074] 약제 및 유사한 표현으로 치료에 환자의 "효과적인 반응" 또는 환자의 "반응성"은 질환 또는 장애, 예컨대 암을 갖거나, 위험에 처한 환자에 부여된 임상적 또는 치료적 유익을 지칭한다. 일 구현예에서, 그와 같은 유익은 임의의 하나 이상의 하기를 포함한다: (전반적인 생존 및/또는 무진행 생존을 포함하는) 생존 연장; (완전한 반응 또는 부분적인 반응을 포함하는) 객관적 반응 초래; 또는 암의 징후 또는 증상 개선.일 구현예에서, 적어도 하나의 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및/또는 EPHA4의 발현)은, 적어도 하나의 바이오마커를 발현시키지 않는 환자에 비하여, 약제로 치료 (예를 들면, MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료)에 반응성일 증가된 가능성을 갖는 것으로 예상되는 환자를 식별하게 하는데 사용된다. 일 구현예에서, 적어도 하나의 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및/또는 EPHA4의 발현 수준)은, 동일한 수준에서 적어도 하나의 바이오마커를 발현시키지 않는 환자에 비하여, 약제 (예를 들면, MAPK 신호전달 억제제)로 치료에 반응성일 증가 가능성을 갖는 것으로 예상되는 환자를 식별하게 하는데 사용된다.

[0075] "객관적 반응"은, 완전한 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)을 포함하는, 측정가능한 반응을 지칭한다. 일부 구현예에서, "객관적 반응률 (ORR)"은 완전한 반응 (CR) 률 및 부분적인 반응 (PR) 률의 합계를 지칭한다.

[0076] "완전한 반응" 또는 "CR"은 치료에 반응하여 증식성 세포 장애 예컨대 암의 모든 징후의 사라짐 (예를 들면, 모든 표적 병변의 사라짐)을 의도한다. 이것은 질환 (예를 들면, 암)이 치유되었던 것을 항상 의미하지 않는다.

[0077] "지속된 반응"은 치료의 중단후 종양 성장 감소에서 지속된 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 약제 투여기의 시작에서 크기에 비교된 경우 동일한 크기 또는 더 작을 수 있다. 일부 구현예에서, 지속된 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일한 지속기간, 치료 지속기간의 적어도 1.5×, 2.0×, 2.5× 또는 3.0× 기간, 또는 초과를 갖는다.

[0078] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "암 재발 감소 또는 억제"는 종양 또는 암 재발 또는 종양 또는 암 진행을 감소 또는 억제시키는 것을 의미한다. 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 암 재발 및/또는 암 진행은, 제한 없이, 암 전이를 포함한다.

[0079] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "부분적인 반응" 또는 "PR"은, 치료에 반응하여, 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기에서, 또는 바디에서 암의 정도에서 감소를 지칭한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, PR은, 기준선 SLD를 참조로서 택하여, 표적 병변의 가장 긴 직경의 합계 (SLD)에서 적어도 30% 감소를 지칭한다.

[0080] 용어 "생존"은 여전히 살아있는 환자를 지칭하고, 전반적인 생존 뿐만 아니라 무진행 생존을 포함한다

[0081] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "무진행 생존" 또는 "PFS"는 치료될 질환 (예를 들면, 암)이 악화되지 않는

동안 치료 동안 및 치료 후 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 경험하였던 시간의 합계, 뿐만 아니라 환자가 안정적인 질환을 경험하였던 시간의 합계를 포함할 수 있다.

[0082] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "전반적인 생존" 또는 "OS"는 특정 지속기간후 살아있는 가능성이 있는 그룹에서 개체의 백분율을 지칭한다.

[0083] "생존 연장"은 미치료된 환자에 비해 (즉 약제로 치료되지 않은 환자에 비해), 또는 지정된 수준에서 바이오마커를 발현시키지 않는 환자에 비해 및/또는 항-종양 제제로 치료된 환자에 비해 치료된 환자에서 전반적인 또는 무진행 생존 증가를 의미한다.

[0084] "치료적 유효량"은 포유동물에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 치료제의 양을 지칭한다. 암의 경우에서, 치료제의 치료적 유효량은 암 세포의 수를 감소; 1차 종양 크기를 감소; 주변 기관에 암 세포 침윤을 억제 (즉, 어느 정도까지 둔화 및 바람직하게는 중지); 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도까지 둔화 및 바람직하게는 중지); 어느 정도까지, 종양 성장을 억제; 및/또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 완화시킬 수 있다. 어느 정도까지 약물은 성장을 예방할 수 있고/있거나 현존하는 암 세포를 사멸시킬 수 있고, 세포증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법에 대하여, 생체내 효능은, 예를 들어, 생존의 지속기간, 질환 진행까지의 시간 (TTP), 반응률 (예를 들면, CR 및 PR), 반응의 지속기간 및/또는 삶의 질 평가에 의해 측정될 수 있다.

[0085] "장애"는 문제의 장애에 포유동물을 취약하게 만드는 병리 상태를 포함하는 질환 또는 만성 및 급성 장애를, 비제한적으로, 포함하는 치료로부터 유익할 임의의 병태이다.

[0086] 용어 "암" 및 "암성"은 조절되지 않은 세포 성장을 전형적으로 특징으로 하는 포유동물에서 생리적 병태를 지칭하거나 기재한다. 양성 및 악성 암은 이 정의에서 포함된다. 암의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 암종; 림프종; 모세포종 (수모세포종 및 망막모세포종 포함); 육종 (지방육종 및 활막 세포 육종 포함); 신경내분비 종양 (암양종 종양, 가스트린종, 및 소도 세포 암 포함); 중피종; 신경집종 (청신경종 포함); 수막종; 선암종; 흑색종; 및 백혈병 또는 림프성 악성종양.그와 같은 암의 더욱 특정한 예는 하기를 포함한다: 방광 암 (예를 들면, 요상피 방광 암 (예를 들면, 과도기적 세포 또는 요상피 암종, 비-근육 침습성 방광 암, 근육-침습성 방광 암, 및 전이성 방광 암) 및 비-요상피 방광 암); 편평상피 세포 암 (예를 들면, 상피성 편평상피 세포 암); 소-세포 폐 암 (SCLC), 비-소 세포 폐 암 (NSCLC)를 포함하는, 폐 암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평상피 암종; 복막의 암; 간세포 암; 위장 암을 포함하는, 위 또는 위 암; 췌장 암; 교모세포종; 자궁경부 암; 난소 암; 간 암; 간종양; 유방 암 (전이성 유방 암 포함); 결장 암; 직장 암; 결장직장 암; 자궁내막 또는 자궁 암종; 타액샘 암종; 신장 또는 신장 암; 전립선 암; 외음부 암; 갑상선 암; 간 암종; 항문 암종; 음경 암종; 메르켈 세포 암; 균상식육종; 고환 암; 식도 암; 담관의 종양; 두경부 암; 및 혈액 악성종양.일부 구현예에서, 암은, (국소적으로 재발성 질환이 치유 의도로 절제를 잘 받아들이지 않는 경우) 국소적으로 재발성 또는 전이성 질환과 유방의 임의의 조직학적으로 확인된 삼중-음성 (ER-, PR-, HER2-) 선암종을 포함하는, 삼중-음성 전이성 유방 암이다. 일부 구현예에서, 암은, (국소적으로 재발성 질환이 치유 의도로 절제를 잘 받아들이지 않는 경우) 국소적으로 재발성 또는 전이성 질환과 흑색종을 포함하는, 피부 암이다. 임의의 암은 초기 단계에서 또는 후기 단계에서 될 수 있다. "초기 단계 암" 또는 "초기 단계 종양"은 침습성 또는 전이성이 아니거나 0, 1, 또는 2 기 암으로서 분류되는 암을 의미한다.

[0087] 용어 "종양"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 악성 또는 양성이든, 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 그리고 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암성", 및 "종양"은 본 명세서에서 언급된 바와 같이 상호 배타적이지 않다.

[0088] 용어 "약제학적 제형"은 그안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 하기 위한 그와 같은 형태인, 그리고 제형이 투여될 피험체에 허용불가능한 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0089] "약제학적으로 허용가능한 부형제"는, 피험체에 비독성인, 활성 성분 이외, 약제학적 제형에서 성분을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는, 비제한적으로, 완충제, 담체, 안정화제, 또는 보존제를 포함한다.

[0090] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직한 염을 언급한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 양쪽 산 및 염기 부가 염을 포함한다. 어구 "약제학적으로 허용가능한"은 물질 또는 조성물이, 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 그와 함께 치료될 포유동물과, 화학적으로 및/또는 독물학적으로 양립가능해야 하는 것을 나타낸다.

[0091] 용어 "약제학적으로 허용가능한 산 부가 염"은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 카본산, 인산, 및 유기 산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산 "메실레이트", 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리시클릭 산의 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 복소환형, 카복실, 및 설폰 부류로부터 선택된 유기 산으로 형성된 약제학적으로 허용가능한 염을 언급한다.

[0092] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염"은 유기 또는 무기 염기로 형성된 약제학적으로 허용가능한 염을 언급한다. 허용가능한 무기 염기의 예는 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 및 알루미늄 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기에서 유래된 염은, 자연적으로 발생하는 치환된 아민, 환형 아민, 및 염기성 이온교환수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트리메타민, 디사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 및 폴리아민 수지를 포함하는, 1차, 2차, 및 3차 아민, 치환된 아민의 염을 포함한다.

[0093] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료" (및 이의 문법적 변화형, 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")은 치료될 개체의 자연 과정을 변경하기 위한 시도에서 임상 개입을 지칭하고, 임상 병리학의 과정 동안 또는 예방을 위하여 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는, 비제한적으로, 질환의 발생 또는 재발 예방, 증상의 경감, 질환의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리적 결과의 약화, 전이 예방, 질환 진행의 속도 감소, 질환 상태의 완화 또는 일시적 처방, 및 차도 또는 개선된 예후를 포함한다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제 (예를 들면, MEK 억제제, BRAF 억제제, ERK 억제제, CRAF 억제제 및/또는 RAF 억제제)는 질환의 진행을 지연시키는데 또는 질환의 진행을 둔화시키는데 사용된다.

[0094] 용어 "항-암 요법"은 암 치료에서 유용한 요법을 지칭한다. 항-암 치료제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 세포독성제, 화학치료제, 성장 억제성 제제, 방사선 요법에서 사용된 제제, 항-혈관신생 제제, 세포자멸적 제제, 항-튜불린 제제, 및 암을 치료하기 위한 다른 제제, 예를 들어, 항-CD20 항체, 혈소판 유래된 성장 인자 억제제 (예를 들면, GLEEVEC™ (이마티닙 메실레이트)), COX-2 억제제 (예를 들면, 셀레콕십), 인터페론, 사이토카인, 하나 이상의 하기 표적 PDGFR-β, BlyS, APRIL, BCMA 수용체(들), TRAIL/Apo2에 결합하는 길항제 (예를 들면, 중화 항체), 다른 생물활성 및 유기 화학 제제, 및 기타 동종.이의 조합은 본 발명에서 또한 포함된다.

[0095] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "세포독성제"는 세포의 기능을 억제 또는 예방 및/또는 세포의 파괴를 야기하는 물질를 지칭한다. 상기 용어는 방사성 동위원소 (예를 들면, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, 및 Lu의 방사성 동위원소), 화학치료제, 예를 들면, 메토트렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알카로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로르암부실, 다우노루비신 또는 다른 개재 물질, 효소 및 이의 단편 예컨대 핵산분해 효소, 항생제, 및 독소 예컨대, 단편 및/또는 이의 변이체를 포함하는, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소 분자 독소 또는 효소 활성 독소, 및 아래에 개시된 다양한 항종양 또는 항암제를 포함하기 위해 의도된다. 다른 세포독성제는 아래에 기재된다. 종양억제성 제제는 종양 세포의 파괴를 야기시킨다.

[0096] "화학치료제"는 암의 치료에서 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 예는 하기를 포함한다: 알킬화제 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 사이클로스포스파마이드; 알킬 설포네이트 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에티일렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 델타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콘; 콜히친; 베툴린산; 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 (HYCAMTIN®), CPT-11 (이리노테칸, CAMPTOSAR®), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그것의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로르나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파

마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 항생제 예컨대 엔디인 항생제 (예를 들면, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 γ1I 및 칼리키아마이신 ω1I (참고, 예를 들면, Nicolaou 등.,.Angew.Chem Intl.Ed. Engl., 33:183-186 (1994)); 다이네마이신 A를 포함하는, 다이네마이신; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔디인 안티오바이오틱 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® 독소루비신 (모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벌린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산; 라이족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신 (ELDISINE®, FILDESIN®); 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 하기를 포함하는 탁산: TAXOL® 파클리탁셀 (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.),ABRAXANE™ 파클리탁셀의 크레모포어 없는, 알부민-조작된 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois), 및 TAXOTERE® 도세탁셀 (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로란부실; 젬시타빈 (GEMZAR®); 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 또는 백금계 화학요법 제제 및 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴 (ELOXATIN™), 사트라플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 트라이플라틴, 및 리포플라틴; 빈블라스틴 (VELBAN®); 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴 (ONCOVIN®); 옥살리플라틴; 류코보빈; 비노렐빈 (NAVELBINE®); 노반트론; 데다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레틴산; 카페시타빈 (XELODA®); 상기의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 산; 뿐만 아니라 상기의 2 이상의 조합 예컨대 CHOP, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 조합된 요법용 약어, 및 FOLFOX, 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATIN™)으로 치료 레지멘용 약어. 추가의 화학치료제는 항체 약물 콘주게이트로서 유용한 세포독성제, 예컨대 메이탄시노이드 (DM1, 예를 들어) 및 아우리스타틴 MMAE 및 MMAF를, 예를 들어, 포함한다.

[0097] "화학치료제"는 또한 암의 성장을 촉진시킬 수 있는 호르몬의 효과를 조절, 감소, 차단, 또는 억제시키는, 그리고 종종 시스템의 형태, 또는 전신 치료인 "항-호르몬제" 또는 "내분비 치료제"를 포함한다. 이들은 호르몬 자체일 수 있다. 예는 하기를 포함한다: 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 모듈레이터 (SERMs), 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX® 타목시펜 포함), EVISTA® 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케녹시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® 토레미펜 포함; 항-프로게스테론; 에스트로겐 수용체 하향-조절자 (ERDs); 난소를 억압 또는 폐쇄시키는 기능을 하는 제제, 예를 들어, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 효능제 예컨대 LUPRON® 및 ELIGARD® 류프롤라이드 아세테이트, 고세렐린 아세테이트, 부세렐린 아세테이트 및 트립테렐린; 다른 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타마이드 및 바이칼루타마이드; 및 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는, 효소 아로마타제를 억제시키는 아로마타제 억제제, 예컨대, 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® 메게스트롤 아세테이트, AROMASIN® 엑세메스탄, 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® 보로졸, FEMARA® 레트로졸, 및 ARIMIDEX® 아나스트로졸.게다가, 화학치료제의 그와 같은 정의는 하기를 포함한다: 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들어, BONEFOS® 또는 OSTAC®), DIDROCAL® 에티드로네이트, NE-58095, ZOMETA® 졸레드론산/졸레드로네이트, FOSAMAX® 알렌드로네이트, AREDIA® 팔미드로

네이트, SKELID® 틸루드로네이트, 또는 ACTONEL® 리센드로네이트; 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 들러붙는 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제시키는 것, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 표피 성장 인자 수용체 (EGFR); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신 및 유전자 요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN® 백신, LEUVECTIN® 백신, 및 VAXID® 백신; LURTOTECAN® 토포이소머라제 1 억제제; ABARELIX® rmRH; 라파티닙 디토실레이트 (GW572016으로서 또한 공지된 ErbB-2 및 EGFR 이중 티로신 키나아제 소-분자 억제제); 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 산.

[0098] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 항체 예컨대 알렘투주맙 (캄파쓰), 베바시주맙 (AVASTIN®, Genentech); 세툭시맙 (ERBITUX®, Imclone); 파니투무맙 (VECTIBIX®, Amgen), 리툭시맙 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 페르투주맙 (OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맙 (HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맙 (벡사르, 코릭시아), 및 항체 약물 콘주게이트, 젬투주맙 오조가마이신 (MYLOTARG®, Wyeth).본 발명의 화합물과 조합으로 제제로서 치료적 잠재력을 가진 추가의 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세델리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 젬투주맙 오조가마이신, 이노투주맙 오조가마이신, 이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로벨리주맙, 루플리주맙, 시브로투주맙, 시플리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 및 인터류킨-12 p40 단백질을 인식하기 위해 유전자적으로 변형된 재조합 배타적으로 인간-서열, 전장 IgG1 λ 항체인, 항-인터류킨-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories).

[0099] 화학치료제는, EGFR에 결합하거나 달리 직접적으로 상기와 상호작용하는 그리고 그것의 신호전달 활성을 예방하거나 감소시키는 화합물을 지칭하는, 그리고 대안적으로 "EGFR 길항제"로서 지칭되는, "EGFR 억제제"를 또한 포함한다. 그와 같은 제제의 예는 EGFR에 결합하는 항체 및 소 분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예는 하기를 포함한다: MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (참고, 미국 특허 번호. 4,943, 533, Mendelsohn 등.) 및 이의 변이체, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세툭시맙; ERBUTIX®) 및 재형상화된 인간 225 (H225) (참고, WO 96/40210, Imclone Systems Inc.);IMC-11F8, 완전하게 인간, EGFR-표적화된 항체 (Imclone); 유형 II 돌연변이체 EGFR을 결합시키는 항체 (미국 특허 번호. 5,212,290); 미국 특허 번호 5,891,996에서 기재된 바와 같이 EGFR을 결합시키는 인간화된 및 키메라성 항체; 및 EGFR, 예컨대 ABX-EGF 또는 파니투무맙을 결합시키는 인간 항체 (참고 WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto 등. Eur.J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EGFR 결합에 대하여 양쪽 EGF 및 TGF-알파와 경쟁하는 EGFR에 관한 EMD7200 (마투주맙) 인간화된 EGFR 항체 (EMD/Merck); 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); 하기로서 공지된 완전한 인간 항체: E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3, 및 E7.6.3 및 US 6,235,883; MDX-447 (Medarex Inc)에서 기재된; 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806 (Johns 등., J. Biol. Chem.279(29):30375-30384 (2004)).항-EGFR 항체는 세포독성제와 콘주게이션될 수 있고, 따라서 면역접합체를 생성한다 (참고, 예를 들면, EP 659,439A2, Merck Patent GmbH).EGFR 길항제는 소 분자 예컨대 하기에 기재된 화합물을 포함한다: 미국 특허 번호:5,616,582, 5,457,105, 5,475,001, 5,654,307, 5,679,683, 6,084,095, 6,265,410, 6,455,534, 6,521,620, 6,596,726, 6,713,484, 5,770,599, 6,140,332, 5,866,572, 6,399,602, 6,344,459, 6,602,863, 6,391,874, 6,344,455, 5,760,041, 6,002,008, 및 5,747,498, 뿐만 아니라 하기 PCT 공개:WO 98/14451, WO 98/50038, WO 99/09016, 및 WO 99/24037. 특정한 소 분자 EGFR 길항제는 하기를 포함한다: OSI-774 (CP-358774, 에를로티닙, TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디하이드로클로라이드, Pfizer Inc.);ZD1839, 게피티닙 (IRESSA®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부틴아미드); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-

부텐아미드) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 및 이중 EGFR/HER2 티로신 키나아제 억제제 예컨대 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3 플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[5[[[2메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸린아민).

[0100] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 이전의 단락에서 언급된 EGFR-표적화된 약물을 포함하는 "티로신 키나아제 억제제"; 소 분자 HER2 티로신 키나아제 억제제 예컨대 Takeda 사제의 TAK165; CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나아제의 경구 선택적 억제제 (Pfizer 및 OSI); EGFR을 우선적으로 결합시키지만 양쪽 HER2 및 EGFR-과발현 세포를 억제시키는 이중-HER 억제제, 예컨대 EKB-569 (Wyeth 사); 라파티닙 (GSK572016; Glaxo-SmithKline 사), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나아제 억제제; PKI-166 (Novartis 사); 팬-HER 억제제 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; Pharmacia 사); Raf-1 신호전달을 억제시키는 ISIS Pharmaceuticals 사제의 Raf-1 억제제, 예컨대 안티센스 제제 ISIS-5132; 비-HER 표적화된 TK 억제제, 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline 사); 다중-표적화된 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 수니티닙 (SUTENT®, Pfizer 사); VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG 사); MAPK 세포외 조절된 키나아제 I 억제제 CI-1040 (Pharmacia 사); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035,4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 쿠르쿠민 (디페룰로일 메탄, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 니트로티오펜 모이어티를 함유하는 타이르포스틴; PD-0183805 (Warner-Lamber); 안티센스 분자 (예를 들면, HER-인코딩 핵산에 결합하는 것); 퀴녹살린 (미국 특허 번호 5,804,396); 트리포스틴 (미국 특허 번호 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 팬-HER 억제제, 예컨대 CI-1033 (Pfizer); 아피니탁 (ISIS 3521; Isis/Lilly); 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); 세막시닙 (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®); 또는 임의의 하기 특허 공보에 기재된 것: 미국 특허 번호 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) 및 WO 1996/33980 (Zeneca).

[0101] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 덱사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 사이클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 아미포스틴, 삼산화 비소, 아스파라기나제, BCG 라이브, 베바쿠지맙, 벡사로텐, 클라드리빈, 클로파라빈, 다르베포에틴 알파, 데닐류킨, 덱스라족산, 에포에틴 알파, 엘로티닙, 필그라스팀, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도마이드, 레바미솔, 메스나, 메톡스살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투모맙, 오프렐베킨, 팔리페르민, 팔미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가스, 페그필그라스팀, 페메트렉세드 디나트륨, 플리카마이신, 포르피머 나트륨, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라모스팀, 테모졸로마이드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트, 및 졸레드론산, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0102] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 틱소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노나이드, 부데소니드, 데소나이드, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 베타메타손, 베타메타손 인산나트륨, 덱사메타손, 덱사메타손 인산나트륨, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발레레이트, 아클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니덴 아세테이트; 면역 선택적 항-염증성 펩타이드 (ImSAIDs) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 그것의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN 생물학적 치료제, LLC); 항-류마티스성 약물 예컨대 아자티오프린, 사이클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실아민, 금 염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드미노사이클린, 설파살라진, 종양 괴사 인자 알파 (TNFα) 차단제 예컨대 에타네르셉트 (ENBREL®), 인플릭시맙 (REMICADE®), 아달리무맙 (HUMIRA®), 세르톨리주맙 페골 (CIMZIA®), 골리무맙 (SIMPONI®), 인터류킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (KINERET®), T-세포 공동-자극 차단제, 예컨대 아바타셉트 (ORENCIA®), 인터류킨 6 (IL-6) 차단제, 예컨대 토실리주맙 (ACTEMERA®); 인터류킨 13 (IL-13) 차단제, 예컨대 레브리키주맙; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 론탈리주맙; 베타 7 인테그린 차단제, 예컨대 rhuMAb 베타7; IgE 경로 차단제, 예컨대 항-M1 프라임; 분비된 동형삼량체 LTa3 및 막 결합된 헤테로트리머 LTa1/β2 차단제, 예컨대 항-림프독소 알파 (LTa); 여러 종류 조사적 제제 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH3, 및 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀, 예컨대 쿠에르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에

피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베툴린산; 자가포식 억제제 예컨대 클로로퀸; 델타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콘; 콜히친; 베툴린산; 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신); 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 벡사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들어, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 팔미드로네이트 (AREDIA®), 틸루드로네이트 (SKELID®), 또는 리센드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예를 들면, 셀레콕십 또는 에토리콕십), 프로테오좀 억제제 (예를 들면, PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제 예컨대 오블리메르센 나트륨 (GENASENSE®); 픽산트론; 파르네실전달효소 억제제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASAR™); 및 상기의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 산; 뿐만 아니라 상기의 2 이상의 조합.

[0103] 본 명세서에서 사용된 용어 "전구약물"은, 모 약물에 비교된 종양 세포에 덜 세포독성이고 더욱 활성인 모 형태로 전환 또는 효소적으로 활성화될 수 있는 약제학적으로 활성 물질의 전구체 형태를 지칭한다. 참고, 예를 들어, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) 및 Stella 등, "Prodrugs:A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt 등., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985).본 발명의 전구약물은, 비제한적으로, 더욱 활성 세포독성 자유 약물로 전환될 수 있는 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 설페이트-함유 전구약물, 펩타이드-함유 전구약물, D-아미노산-변형된 전구약물, 당화된 전구약물, β-락탐-함유 전구약물, 임의로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 전구약물 또는 임의로 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 5-플루오로시토신 및 다른 5-플루오로우리딘 전구약물을 포함한다. 본 발명에서 사용을 위하여 전구약물 형태로 유도될 수 있는 세포독성 약물의 예는, 비제한적으로, 상기에 기재된 화학치료제를 포함한다.

[0104] 본 명세서에서 사용된 "성장 억제성 제제"는, 어느 한쪽 시험관내 또는 생체내 세포 (예를 들면, 성장이 MAPK 경로 신호전달에 의존적인 세포)의 성장 및/또는 증식을 억제시키는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 따라서, 성장 억제성 제제는 S 상에서 세포의 백분율을 상당히 감소시키는 것일 수 있다. 성장 억제성 제제의 예는 (S 상 이외 곳에서) 세포 사이클 진행을 차단시키는 제제, 예컨대 G1 정지 및 M-상 정지를 유도하는 제제를 포함한다. 고전적 M-기 차단제는 하기를 포함한다: 빈카 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산, 및 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 안트라사이클린 항생제 독소루비신 ((8S-시스)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시-α-L-럭소-헥사피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라하이드로-6,8,11-트리하이드록시-8-(하이드록시아세틸)-1-메톡시-5,12-나프타센디온), 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신.G1을 정지시키는 제제, 예를 들어, DNA 알킬화제 예컨대 타목시펜, 프레드니손, 다카바진, 메클로르에타민, 시스플라틴, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 및 ara-C는 S-상 정지로 또한 넘쳐 나왔다. 추가 정보는 아래에 발견될 수 있다: "The Molecular Basis of Cancer," Mendelsohn and Israel, eds., Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami 등. (WB Saunders:Philadelphia, 1995), 특히 p. 13.탁산 (파클리탁셀 및 도세탁셀)은 주목 나무에서 모두 유래된 항암 약물이다. 유럽 주목에서 유래된, 도세탁셀 (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)는 파클리탁셀의 반합성 유사체 (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb)이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀은, 세포에서 유사분열의 억제를 초래하는, 해중합 예방에 의해 미세소관을 안정화시키고 튜불린 이량체로부터 미세소관의 어셈블리를 촉진시킨다.

[0105] "방사선 요법"은 정상적으로 기능하는 또는 전적으로 세포를 파괴하는 그것의 능력을 제한하기 위해 세포에 충분한 손상을 유도하는 지향된 감마선 또는 베타선의 사용을 의미한다. 치료의 투약량 및 지속기간을 결정하기 위해 당해 분야에서 공지된 많은 방식이 있다는 것이 인정될 것이다. 전형적인 치료는 1회용 투여로서 주어지고 전형적인 투약량은 10 내지 200 단위 (Grays) / 일 범위이다.

[0106] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "투여하는"은 피험체 (예를 들면, 환자)에 화합물 (예를 들면, 억제제 또는 길항제) 또는 약제학적 조성물 (예를 들면, 억제제 또는 길항제를 포함하는 약제학적 조성물)의 투약량의 제공 방법을 의미한다. 투여는 비경구, 폐내, 및 비강내, 및, 요망하는 경우 국부 치료용, 병소내 투여를 포함하는, 임의의 적당한 수단에 의한 것일 수 있다. 비경구 주입은, 예를 들어, 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 투약은, 투여가 짧거나 만성인지에 부분적으로 의존하여, 임의의 적합한 경로, 예를 들면, 주사로, 예컨대 정맥내 또는 피하 주사에 의한 것일 수 있다. 다양한 시점 동안 단일 또는 다중 투여, 볼러스 투여, 및 펄스 주입을 비제한적으로 포함하는 다양한 투약 계획은 본 명세서에서 고려된다.

[0107] 용어 "공동-투여된"은, 투여의 적어도 일부가 늦지 않게 중첩하는 경우, 2 이상 치료적 제제의 투여를 지칭하기

위해 본 명세서에서 사용된다. 따라서, 동반 투여는 하나 이상의 다른 제제(들)의 투여 중단 후 하나 이상의 제제(들)의 투여가 계속하는 경우 투약 레지멘을 포함한다.

[0108] "감소한다 또는 억제시킨다"는 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 초과의 전반적인 감소를 야기시키는 능력을 의미한다. 감소한다 또는 억제시킨다는, 예를 들어, MAPK 경로에서 단백질의 활성 및/또는 기능의 수준 (예를 들면, MAPK 경로를 통해 신호 형질도입의 수준)을 지칭할 수 있다. 추가로, 감소한다 또는 억제시킨다는, 예를 들어, 치료될 장애의 증상, 전이의 존재 또는 크기, 또는 1차 종양의 크기를 지칭할 수 있다.

[0109] 용어 "포장 삽입물"은, 그와 같은 치료적 생성물의 사용에 관한 징후, 용법, 투약량, 투여, 조합 요법, 사용금지사유 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는, 치료적 생성물의 상업적 패키지에서 관례상 포함된 지침을 지칭하는데 사용된다.

[0110] "제조 물품"은 적어도 하나의 시약, 예를 들면, 질환 또는 장애 (예를 들면, 암) 치료용 약제, 또는 본 명세서에서 기재된 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 구체적으로 검출용 프로브를 포함하는 임의의 제조물 (예를 들면, 패키지 또는 컨테이너) 또는 키트이다. 특정 구현예에서, 제조물 또는 키트는 본 명세서에서 기재된 방법 수용행 단위로서 촉진, 분포, 또는 판매된다.

[0111] 본 명세서에서 사용된 어구 "에 기반된"은 하나 이상의 바이오마커에 대한 정보가 진단 결정, 치료 결정, 포장 삽입물에서 제공된 정보, 또는 시판/판촉 지침, 등을 정보제공하는데 사용되는 것을 의미한다.

[0112] **III. 방법**

[0113] A. MAPK 신호전달 바이오마커의 발현 수준에 기반된 진단 방법

[0114] 본 발명은 하나 이상의 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 (MAPK) 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익할 수 있는 암 (예를 들면, 폐암, 유방암, 피부암, 결장직장 암, 위암, 림프성 암, 난소암 및 자궁경부암)을 갖는 환자의 확인 및/또는 모니터링 방법을 제공한다. 본 방법은 환자로부터 샘플 (예를 들면, 조직 샘플 (예를 들면, 종양 조직 샘플))에서 하나 이상의 바이오마커의 발현 검출을 포함하고, 여기서 하나 이상의 그와 같은 바이오마커의 발현은 환자가 MAPK 신호전달 억제제, 예컨대 MEK 억제제, BRAF 억제제, ERK 억제제 및 CRAF 억제제에 감수성 또는 반응성인지를 나타낸다. 암을 갖는 환자의 치료를 위하여 치료적 효능의 최적화 방법이 또한 제공되고, 여기서 상기 치료는 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함한다. 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료로 암을 갖는 환자의 반응성 예측 방법이 본 명세서에서 추가로 제공된다. 또한, 암을 갖는 환자용 요법의 선택 방법이 본 명세서에서 제공된다. 임의의 방법은 추가로 MAPK 활성 스코어 및/또는 기준선 유전자 발현 시그니처의 결정에 기반될 수 있다. 임의의 방법은 추가로 환자에 MAPK 신호전달 억제제의 치료적 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 게다가, 임의의 방법은 추가로 환자에 추가의 치료적 제제 (예를 들면, 제2 제제)의 유효량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0115] 본 발명은 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익할 수 있는 암을 갖는 환자의 확인 방법, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 암을 갖는 환자의 반응성의 예측 방법, 및 환자로부터 수득된 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개) 유전자의 발현 수준 결정에 기반된, 암을 갖는 환자용 요법의 선택 방법을 제공하고, 여기서 참조 수준에 비교된 경우 샘플에서 적어도 하나의 유전자의 증가된 발현 수준은 환자가 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는다는 것을 나타낸다. 더 상세하게는, 임의의 이전의 방법은 본 명세서에서 제공된 바이오마커의 적어도 하나의 발현 수준 결정, 예를 들어, 환자가 MAPK 신호전달 억제에 반응성 또는 감수성인지의 모니터링에 유용한 환자로부터 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4의 적어도 하나의 (예를 들면, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 10개)의 발현 수준 결정에 기반될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 임의의 방법을 위하여, 예를 들어, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 바이오마커 (예를 들면, 유전자)로부터 선택된 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 유전자의 임의의 조합의 발현 수준을 결정할 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에서 기재된 임의의 방법을 위하여, 모두 10개 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4)의 발현 수준은 결정될 수 있다.

[0116] 상기 개시된 방법 및 검정은 환자 치료용 적절한 또는 유효한 요법의 평가에서 유용한 데이터 및 정보를 얻기

위해 편리한, 효율적인, 및 잠재적으로 비용-유효한 수단을 제공한다. 예를 들어, 환자는 MAPK 신호전달 억제제로 치료 전 및/또는 후 조직 샘플 (예를 들면, 종양 생검 또는 혈액 샘플)을 제공할 수 있고 상기 샘플은 환자의 세포가 MAPK 신호전달 억제제, 예컨대 MEK 억제제, BRAF 억제제, ERK 억제제, 및 CRAF 억제제에 감수성인지를 결정하기 위해 다양한 시험관내 검정의 방식으로 검사될 수 있다.

[0117] 본 발명은 MAPK 신호전달 억제제에 환자의 감수성 또는 반응성의 모니터링 방법을 또한 제공한다. 상기 방법은, 유전적 또는 단백질 발현 수준을 검출하는 검정 그리고 적절한 활성을 검출하는 생화학적 검정을 포함하는, 다양한 검정 포맷에서 수행될 수 있다. 환자 샘플에서 그와 같은 바이오마커의 존재 또는 발현의 결정은 환자가 MAPK 신호전달 억제제의 생물학적 효과에 감수성인지 여부를 예측한다. 참조 수준 (예를 들면, MAPK 신호전달 억제제에 반응성에 대하여 시험될 환자의 그룹/모집단으로부터 샘플에서 바이오마커의 중위 발현 수준 또는 특정 암을 갖는 환자의 그룹/모집단으로부터 샘플에서 바이오마커의 중위 발현 수준)에 비해 암을 갖는 환자로부터 샘플에서 본 발명의 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4)의 적어도 하나 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개)의 발현에서 차이 또는 변화 (즉, 증가)는 MAPK 신호전달 억제제로 그와 같은 환자의 치료 효능과 상관관계가 있다.

[0118] 일 측면에서, 본 발명은 암을 갖는 환자가 (i) 임의의 MAPK 신호전달 억제제가 환자에 투여되기 전, (ii) 임의의 MAPK 신호전달 억제제가 환자에 투여된 후, 또는 (iii) 그와 같은 치료 전 및 후 수득된 환자로부터 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 바이오마커의 적어도 하나 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개)의 발현 수준의 결정을 포함하는 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 반응할지 여부의 결정 방법을 제공한다. 참조 수준에 비해 적어도 하나 이상의 바이오마커의 발현에서 변화 (예를 들면, 증가)는 환자가 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 반응할 가능성이 있다는 것을 나타낸다. 환자는 이들이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 반응의 증가된 가능성을 갖는다는 것을 통지받을 수 있고/있거나 항-암 요법이 MAPK 신호전달 억제제를 포함한다는 권고가 제공될 수 있다.

[0119] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 임의의 MAPK 신호전달 억제제가 환자에 투여되기 전, (ii) 임의의 MAPK 신호전달 억제제가 환자에 투여된 후, 또는 (iii) 그와 같은 치료 전 및 후 수득된 환자로부터 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 유전자의 적어도 하나 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개)의 발현을, 바이오마커로서, 검출하는 것을 포함하는, 환자용 항-암 요법의 치료적 효능의 최적화 방법을 제공한다. 참조 수준에 비해 바이오마커의 적어도 하나의 발현에서 변화 (예를 들면, 증가)는 환자가 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 반응할 가능성이 있다는 것을 나타낸다. 환자는 이들이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 반응의 증가된 가능성을 갖는다는 것을 통지받을 수 있고/있거나 항-암 요법이 MAPK 신호전달 억제제를 포함한다는 권고가 제공될 수 있다.

[0120] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 임의의 MAPK 신호전달 억제제가 환자에 투여되기 전, (ii) 임의의 MAPK 신호전달 억제제가 환자에 투여된 후, 또는 (iii) 그와 같은 치료 전 및 후 수득된 환자로부터 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 유전자의 적어도 하나 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 발현을, 바이오마커로서, 검출하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자용 요법의 선택 방법을 제공한다. 참조 수준에 비해 바이오마커의 적어도 하나의 발현에서 변화 (예를 들면, 증가)는 환자가 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 반응할 가능성이 있다는 것을 나타낸다. 환자는 이들이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 반응의 증가된 가능성을 갖는다는 것을 통지받을 수 있고/있거나 항-암 요법이 MAPK 신호전달 억제제를 포함한다는 권고가 제공될 수 있다.

[0121] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 MAPK 신호전달 억제제에 환자의 감수성 또는 반응성의 모니터링 방법을 제공한다. 이 방법은 환자 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 바이오마커의 적어도 하나의 발현 평가 그리고 MAPK 신호전달 억제제에 환자의 감수성 또는 반응성 예측을 포함하고, 여기서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 바이오마커의 적어도 하나의 발현에서 변화 (예를 들면, 증가)는 MAPK 신호전달 억제제로 효과적인 치료에 환자의 감수성 또는 반응성과 상관관계가 있다. 이 방법의 일 구현예에 따르면, 생물학적 샘플은 임의의 MAPK 신호전달 억제제의 투여 전 환자로부터 수득되고 샘플에서 적어도 하나의 바이오마커의 발현 생성물의 수준을 평가하기 위한 검정에 적용된다. DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로부터 선택된 유전자의 적어도 하나의 발현이 참조 수준에 비해 변화하였다면 (즉, 증가하였다면), 환자는 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 감수성 또는 반응성인 것으로 결정된다. 환자는 이들이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에 반응의 증가된 가능성을 갖는다는 것을 통지받을 수 있고/있거나 항-암 요법이 MAPK 신호전달 억제제를 포함한다는 권고가 제공될 수 있다. 이 방법의 또 다른 구현예에서, 생물학적 샘플은, 본 명세서에서 기재된 바와 같

이, MAPK 신호전달 억제제의 투여 전 및 후 환자로부터 수득된다.

[0122] 상기 방법들 중 어느 것에서, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 하나의 발현 수준은, 상기 적어도 하나의 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다. 일부의 경우에, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 2개의 발현 수준은, 상기 적어도 2개의 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다. 일부의 경우, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 3개의 발현 수준은, 상기 적어도 3개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우에, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 4개의 발현 수준은, 상기 적어도 4개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는(예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다. 일부의 경우에, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 5개의 발현 수준은, 상기 적어도 5개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는(예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다. 일부의 경우에, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 6개의 발현 수준은, 상기 적어도 6개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는(예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다. 일부의 경우에, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 7개의 발현 수준은, 상기 적어도 7개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는(예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다. 일부의 경우에, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 8개의 발현 수준은, 상기 적어도 8개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는(예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다. 일부의 경우에, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 9개의 발현 수준은, 상기 적어도 9개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15%

이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는(예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다. 일부의 경우에, 환자에서 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4 중 적어도 10개의 발현 수준은, 상기 10개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는(예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되었다.

[0123] 임의의 이전의 방법에서, 참조 수준에 비해 PHLDA1, EPHA2, CCND1, SPRY2, SPRY4, ETV4, DUSP4 및/또는 DUSP6의 증가된 발현 수준은 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 폐암을 갖는 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 참조 수준에 비해 PHLDA1, SPRY2, ETV4, EPHA2, ETV5 및/또는 SPRY4의 증가된 발현 수준은 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 유방 암을 갖는 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 참조 수준에 비해 DUSP4, SPRY4 및/또는 ETV4의 증가된 발현 수준은 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 피부암을 갖는 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 참조 수준에 비해 PHLDA1, DUSP6, SPRY4 및/또는 SPRY2의 증가된 발현 수준은 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 결장직장 암을 갖는 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 참조 수준에 비해 DUSP4의 증가된 발현 수준은 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 위암을 갖는 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 참조 수준에 비해 DUSP6, ETV5, SPRY2, SPRY4 및/또는 ETV4의 증가된 발현 수준은 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 림프성 암을 갖는 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 참조 수준에 비해 SPRY2 및/또는 DUSP6의 증가된 발현 수준은 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 난소 암을 갖는 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 참조 수준에 비해 DUSP6의 증가된 발현 수준은 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 자궁경부 암을 갖는 환자를 확인시킨다.

[0124] 샘플에서 본 명세서에서 기재된 다양한 바이오마커의 존재 및/또는 발현 수준 (양)은 수많은 방법론에 의해 분석될 수 있고, 다수의 이들은 당해 기술에 공지되어 있고, 비제한적으로, 면역조직화학 ("IHC"), 웨스턴 블랏 분석, 면역침강, 분자 결합 검정, 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA), 효소-결합 면역여과 검정 (ELIFA), 형광 활성화된 세포 분류 ("FACS"), MassARRAY, 프로테오믹스, 정량적 혈액 기반 검정 (예를 들면, 혈청 ELISA), 생화학적 효소 활성 검정, 원 위치에서 하이브리드화, 형광 원 위치에서 하이브리드화 (FISH), 서던 분석, 노던 분석, 전체의 게놈 서열분석, 중합효소 연쇄 반응 (PCR) (정량적 실시간 PCR (qRT-PCR) 및 다른 증폭 유형 검출 방법, 예컨대, 예를 들어, 분지형 DNA, SISBA, TMA 및 기타 동종 포함), RNA-Seq, 마이크로어레이 분석, 유전자 발현 프로파일링 및/또는 유전자 발현의 연속 분석 ("SAGE"), 뿐만 아니라 단백질, 유전자 및/또는 조직 어레이 분석에 의해 수행될 수 있는 광범위한 검정 중 어느 하나를 포함하여, 숙련가에 의해 이해된다유전자 및 유전자 생성물의 상태 평가를 위한 전형적인 프로토콜은, 예를 들어 하기에서 밝혀진다: Ausubel 등., eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology, Units 2 (노던 블랏팅), 4 (서던 블랏팅), 15 (면역블랏팅) 및 18 (PCR 분석).다중화된 면역검정 예컨대 Rules Based Medicine 또는 Meso Scale Discovery ("MSD")로부터 이용가능한 것은 또한 사용될 수 있다.

[0125] 임의의 이전의 방법에서, 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 존재 및/또는 발현 수준 (양)은 핵산 발현 수준일 수 있다. 일부 경우에서, 핵산 발현 수준은 qPCR, rtPCR, RNA-Seq, 다중x qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, 또는 원 위치에서 하이브리드화 (예를 들면, FISH)를 이용하여 결정된다. 일부 경우에서, 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 발현 수준은 종양 세포, 종양 침윤 면역 세포, 기질 세포, 또는 이의 조합에서 결정된다.

[0126] 특정 사례에서, 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 발현 수준은 mRNA 발현 수준이다. 세포에서 mRNAs의 평가 방법은 잘 알려지고, 예를 들어, 하기를 포함한다: 차세대 서열분석 기술을 사용하는 RNA-Seq (예를 들면, 전체의 전사체 샷건 서열분석), 상보적 DNA 프로브를 사용하는 하이브리드화 검정 (예컨대 하나 이상의 유전자, 노던 블랏 및 관련된 기술에 특이적인 표지된 리보프로브를 사용하는 원 위치에서 하이브리드화) 및 다양한 핵산 증폭 검정 (예컨대 하나 이상의 유전자, 및 다른 증폭 유형 검출 방법에 특이적인 상보적 프라이머를 사용하는 RT-PCR, 예컨대, 예를 들어, 분지형 DNA, SISBA, TMA 및 기타 동종).게다가, 그와 같은 방법은 (예를 들면, "하우스키핑" 유전자 예컨대 액틴 패밀리 구성원의 비교 대조군 mRNA 서열 수준의 동시 시험에 의해) 생물학적 샘플에서 표적 mRNA의 수준을 결정하도록 하

는 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다. 임의로, 증폭된 표적 cDNA의 서열은 결정될 수 있다. 선택적 방법은, 마이크로어레이 기술에 의해 조직 또는 세포 샘플에서, mRNAs, 예컨대 표적 mRNAs를 시험 또는 검출하는 프로토콜을 포함한다. 핵산 마이크로어레이를 사용하여 시험 및 대조군 조직 샘플로부터 시험 및 대조군 mRNA 샘플은 역전사되고 표지되어 cDNA 프로브를 생성한다. 프로브는 그 다음 고형 지지체 상에 고정된 다수의 핵산에 하이브리드화된다. 어레이는 어레이의 각각의 구성원의 서열 및 위치가 공지되도록 구성된다. 예를 들어, 발현이 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료의 증가된 또는 감소된 임상 유익과 상관관계가 있는 유전자의 선택은 고형 지지체상에 어레이될 수 있다. 특정 어레이 구성원을 가진 표지된 프로브의 하이브리드화는 프로브가 유래되었던 샘플이 그 유전자를 발현시킨다는 것을 나타낸다.

[0127] 임의의 이전의 방법에서, 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 존재 및/또는 발현 수준 (양)은 바이오마커의 단백질 발현 수준 결정에 의해 측정된다. 특정 경우에서, 본 방법은 바이오마커의 결합에 대하여 허용된 조건 하에 본 명세서에서 기재된 바이오마커에 특이적으로 결합하는 항체와 생물학적 샘플의 접촉, 그리고 항체와 바이오마커 사이 복합체가 형성되는지 여부의 검출을 포함한다. 그와 같은 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다. 당해 분야에서 공지된 단백질 발현 수준의 임의의 측정 방법은 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에서, 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4)의 단백질 발현 수준은 유세포측정 (예를 들면, 형광-활성화된 세포 분류 (FACS™)), 웨스턴 블랏, ELISA, ELIFA, 면역침강, 면역조직화학 (IHC), 면역형광, 방사선면역검정, 닷 블랏팅, 면역검출 방법, HPLC, 표면 플라즈몬 공명, 광학 분광법, 질량 분광분석법, 및 HPLC로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법을 사용하여 결정된다. 일부 경우에서, 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및/또는 EPHA4)의 단백질 발현 수준은 종양 세포에서 결정된다.

[0128] 특정 경우에서, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 시험 샘플이 시험되는 경우보다 하나 이상의 상이한 시점에서 수득되는 동일한 피험체 또는 개체로부터 단일 샘플 또는 다중 샘플의 조합이다. 예를 들어, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 시험 샘플이 수득되는 경우보다 동일한 피험체 또는 개체로부터 초기 시점에서 수득된다. 그와 같은 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 참조 샘플이 암의 초기 진단 동안 수득되면 유용할 수 있고 시험 샘플은 암이 전이성이 되는 경우 나중에 수득된다.

[0129] 특정 구현예에서, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 환자가 아닌 하나 이상의 건강한 개체로부터 다중 샘플의 조합이다. 특정 구현예에서, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 환자 또는 개체가 아닌 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)을 가진 하나 이상의 개체로부터 다중 샘플의 조합이다. 특정 구현예에서, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 환자가 아닌 하나 이상의 개체로부터 풀링된 혈장 또는 혈청 샘플 또는 정상 조직으로부터 풀링된 RNA 샘플이다. 특정 구현예에서, 참조 수준, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직은 환자가 아닌 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)을 가진 하나 이상의 개체로부터 풀링된 혈장 또는 혈청 샘플 또는 종양 조직으로부터 풀링된 RNA 샘플이다. 특정 구현예에서, 참조 수준은 샘플의 세트 (예를 들면, 조직 샘플의 세트 (예를 들면, 종양 조직 샘플의 세트))에 걸쳐 바이오마커의 발현의 중위 수준이다. 특정 구현예에서, 참조 수준은 특정 질환 또는 장애 (예를 들면, 증식성 세포 장애 (예를 들면, 암))을 갖는 환자의 모집단에 걸쳐 바이오마커의 발현의 중위 수준이다.

[0130] 상기 방법 중 어느 것의 일부 구현예에서, 상승된(elevated) 또는 증가된(increased) 발현은 본원에서 기재한 방법과 같은 표준 당업계의 방법에 의해 탐지한 경우, 참고 수준, 참고 샘플, 참고 세포, 참고 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에 비해, 바이오마커 (예를 들어, 단백질 또는 핵산 (예를 들어, 유전자 또는 mRNA))의 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 중 어느 것의 총 증가를 말한다. 특정 구현예에서, 상승된 또는 증가된 발현은 샘플 내의 바이오마커의 발현 수준(양)의 증가를 말하며, 상기 증가된 발현은 참고 수준, 참고 샘플, 참고 세포, 참고 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서, 각각의 바이오마커의 발현 수준 (양)의 적어도 약 1.5×, 1.75×, 2×, 3×, 4×, 5×, 6×, 7×, 8×, 9×, 10×, 25×, 50×, 75×, 또는 100× 중 어느 것이다. 일부 구현예에서, 상승된 발현은 참고 샘플, 참고 세포, 참고 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 대조군 조직, 또는 내부 대조군 (예를 들어, 하우스키핑 유전자)에 비해, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약

3.0-배, 또는 약 3.25-배를 초과하는 전체적인 증가를 말한다.

[0131] 상기 방법 중 어느 것의 일부 구현예에서, 참고 샘플, 참고 세포, 참고 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서, 줄어든 또는 감소된 발현은, 본원에서 기재된 방법과 같은 공지의 표준 방법으로 탐지한 경우, 참고 수준에 비해, 바이오마커 (예를 들어, 단백질 또는 핵산 (예를 들어, 유전자 또는 mRNA))의 수준에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 중 어느 것의 총 감소를 말한다. 특정 구현예에서, 감소된 발현은 샘플 내의 바이오마커의 발현 수준(양)의 감소를 말하며, 상기 감소는 참고 수준, 참고 샘플, 참고 세포, 참고 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 각각의 바이오마커의 발현 수준(양)의 적어도 약 0.9×, 0.8×, 0.7×, 0.6×, 0.5×, 0.4×, 0.3×, 0.2×, 0.1×, 0.05×, 또는 0.01× 중 어느 것이다.

[0132] 본 발명은 또한 본 명세서에서 기재된 방법과 관련하여 진단 및/또는 치료를 통지하기 위한 MAPK 활성 스코어의 사용 방법을 제공한다. 일 구현예에서, MAPK 활성 스코어는 알고리즘 $\frac{\sum z_i}{\sqrt{n}}$, 에 따라 결정되고: 여기에서 z_i는, 하우스키핑 유전자의 세트에 또는 모든 샘플에 걸쳐 정규화된, 각각의 유전자의 z-스코어이고, n은 세트에서 포함된 유전자의 수이다. 일부 경우에서, MAPK 활성 스코어를 결정하는데 사용된 세트에서 포함된 유전자는 하나 이상의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4이다. 예를 들어, MAPK 활성 스코어를 결정하는데 사용된 세트를 포함하는 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4일 수 있다. MAPK 활성 스코어는 샘플 (예를 들면, 조직 샘플 (예를 들면, 종양 조직 샘플))의 모집단에 걸쳐 결정될 수 있다. 일부 경우에서, 샘플의 모집단에 걸쳐 중위 MAPK 활성 스코어는 특정 암 (예를 들면, 폐암, 피부암, 유방암, 위암)을 앓고 있는 환자의 모집단에 걸쳐 MAPK 활성 스코어를 나타낸다. 일부 경우에서, 중위 MAPK 활성 스코어는 암에 대하여 이전에 정의된 MAPK 활성 스코어이다. 이전에 정의된 중위 MAPK 활성 스코어는, 예를 들어, 암 환자로부터의 복수 (예를 들면, 적어도 100)의 샘플 (예를 들면, 보관된 샘플)로부터 결정될 수 있다. 중위 MAPK 활성 스코어 초과 MAPK 활성 스코어는 고 MAPK 활성 스코어 (MAPK-고)이고 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익할 가능성이 있는 환자를 확인시킬 수 있다. 일부 경우에서, 고 MAPK 활성 스코어는 중위 MAPK 활성 스코어의 1% 이상 (예를 들면, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 초과이다. 일부 경우에서, 중위 MAPK 활성 스코어 미만 MAPK 활성 스코어는 저 MAPK 활성 스코어 (MAPK-저)이고 더 많은 MAPK 신호전달 억제제 중 하나를 포함하는 치료에서 유익의 감소된 가능성으로 환자를 확인시킬 수 있다. 일부 경우에서, 저 MAPK 활성 스코어는 중위 MAPK 활성 스코어의 1% 이상 (예를 들면, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 미만이다.

[0133] 일부 경우에서, MAPK 활성 스코어는 기준선 유전자 시그니처 (예를 들면, 세포 사이클 또는 면역 유전자 시그니처)의 결정과 조합될 수 있다. 일부 경우에서, 기준선 유전자 시그니처는 세포 사이클 기준선 유전자 시그니처 하위그룹 속에 증식에서 관여되는 당해 분야에서 공지된 유전자의 다중 샘플 (예를 들면, 환자 샘플의 그룹 (예를 들면, 암 환자 샘플의 그룹))으로부터 전체의-전사체 RNA-Seq 발현 데이터 클러스터링에 의해 결정될 수 있다. 일부 경우에서, 면역 세포상에 표현되는 당해 분야에서 공지된 유전자의 다중 샘플 (예를 들면, 환자 샘플의 그룹 (예를 들면, 암 환자 샘플의 그룹))으로부터 전체의-전사체 RNA-Seq 발현 데이터는 면역 기준선 유전자 시그니처 하위그룹 속에 클러스터링될 수 있다. 일부 경우에서, "세포 사이클/MAPK-고" 결정은 "세포 사이클/MAPK-저" 결정에 비해 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익의 증가된 가능성으로 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, "면역/MAPK-고" 결정은 "면역/ MAPK-저" 결정에 비해 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익의 증가된 가능성으로 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 세포 사이클 시그니처의 결정은, MEK 억제제 및 BRAF 억제제의 조합, 예컨대 코비메티닙 및 베무라페닙의 조합을 포함하는, MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 반응의 증가된 가능성으로 환자를 확인시킨다.

[0134] B. MAPK 신호전달 억제제로 치료

[0135] 본 발명은 암 (예를 들면, 폐암, 유방암, 피부암, 결장직장 암, 위암, 림프성 암, 난소암, 및 자궁경부암)을 갖는 환자의 치료 방법을 제공한다. 일부 경우에서, 본 발명의 방법은 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 또는 당해 분야에서 공지된 임의의 MAPK 신호전달 억제제는 본 방법과 관련하여 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 본 방법은 환자로부터 수득된 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및/또는 EPHA4의 발현 수준 결정 그리고 참조 수준에 비교된 경우 샘플에서 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및/또는 EPHA4의 증가된 발현 수준에 기반

하여 환자에 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 요법 투여를 포함한다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제 투여는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및/또는 EPHA4의 적어도 하나의 발현 수준이 참조 수준에 비해 증가되도록 결정된 후이다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제로 현재 치료될 환자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및/또는 EPHA4의 적어도 하나의 발현 수준이 참조 수준에 비해 증가되는 결정 이후 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료를 계속 받도록 할 수 있다.

[0136] 상기 방법들 중 어느 것에서, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 하나의 발현 수준이 상기 적어도 하나의 유전자의 참고 수준에 비해 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변화하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정되는 경우, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제가 투여될 수 있다. 일부의 경우에, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 2개의 발현 수준은, 상기 적어도 2개 유전자의 참고 수준에 비해 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변화하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 3개의 발현 수준은, 상기 적어도 3개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우에, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 4개의 발현 수준은 상기 적어도 4개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우에, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 5개의 발현 수준은 상기 적어도 5개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우에, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 6개의 발현 수준은 상기 적어도 6개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우에, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 7개의 발현 수준은 상기 적어도 7개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우에, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 8개의 발현 수준은 상기 적어도 8개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상,

약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우에, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 9개의 발현 수준은 상기 적어도 9개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다. 일부의 경우에, 환자로부터 얻은 샘플 [예를 들어, 조직 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)] 내의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4 중 적어도 10개의 발현 수준은 상기 적어도 10개 유전자의 참고 수준에 비해, 약 1% 이상 (예를 들어, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 11% 이상, 약 12% 이상, 약 13% 이상, 약 14% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 또는 약 50% 이상) 변하는 (예를 들어, 증가하는) 것으로 결정된다.

[0137] 특정 구현예에서, 본 방법은 참조 수준에 비해 PHLDA1, EPHA2, CCND1, SPRY2, SPRY4, ETV4, DUSP4 및/또는 DUSP6의 증가된 발현 수준이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 환자를 확인시키는 경우 폐 암 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 본 방법은 참조 수준에 비해 PHLDA1, SPRY2, ETV4, EPHA2, ETV5 및/또는 SPRY4의 증가된 발현 수준이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 환자를 확인시키는 경우 유방암 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 본 방법은 참조 수준에 비해 DUSP4, SPRY4 및/또는 ETV4의 증가된 발현 수준이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 환자를 확인시키는 경우 피부암 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 본 방법은 참조 수준에 비해 PHLDA1, DUSP6, SPRY4 및/또는 SPRY2의 증가된 발현 수준이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 환자를 확인시키는 경우 결장직장 암 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 본 방법은 참조 수준에 비해 DUSP4의 증가된 발현 수준이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 환자를 확인시키는 경우 위 암 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 본 방법은 참조 수준에 비해 DUSP6, ETV5, SPRY2, SPRY4 및/또는 ETV4의 증가된 발현 수준이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 환자를 확인시키는 경우 림프성 암 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 본 방법은 참조 수준에 비해 SPRY2 및/또는 DUSP6의 증가된 발현 수준이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 환자를 확인시키는 경우 난소 암 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 본 방법은 참조 수준에 비해 DUSP6의 증가된 발현 수준이 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 환자를 확인시키는 경우 자궁경부암 환자에 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0138] 본 발명은, 환자로부터 수득된 종양 샘플로부터 고 MAPK 활성 스코어의 결정에 기반된, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제의 치료적 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자의 치료 방법을 추가로 제공한다. 본 발명은 환자로부터 수득된 종양 샘플로부터 세포 사이클/MAPK-고 활성 스코어의 결정에 기반하여 치료적 유효량 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 환자에 투여하는 것을 포함하는 암을 갖는 환자의 치료 방법을 추가로 제공한다. MAPK 활성 스코어는 알고리즘 $\frac{\sum z_i}{\sqrt{n}}$, 에 따라 결정되고: 여기에서 z_i는, 하우스키핑 유전자의 세트에 또는 모든 샘플에 걸쳐 정규화된, 각각의 유전자의 z-스코어이고, n은 세트에서 포함된 유전자의 수이다. 일부 경우에서, MAPK 활성 스코어를 결정하는데 사용된 세트를 포함하는 유전자는 하나 이상의 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4이다. 예를 들어, MAPK 활성 스코어를 결정하는데 사용된 세트를 포함하는 유전자는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4일 수 있다. MAPK 활성 스코어는 샘플 [예를 들면, 조직 샘플 (예를 들면, 종양 조직 샘플)]의 모집단에 걸쳐 결정될 수 있다. 일부 경우에서, 샘플의 모집단에 걸쳐 중위 MAPK 활성 스코어는 특정 암 (예를 들면, 폐암, 피부암, 유방암, 위암)을 앓고 있는 환자의 모집단에 걸쳐 MAPK 활성 스코어를 나타낸다. 중위 MAPK 활성 스코어 초과 MAPK 활성 스코어는 고 MAPK 활성 스코어 (MAPK-고)이고 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익할 가능성이 있는 환자를 확인시킬 수 있다. 일부 경우에서, 고 MAPK 활성 스코어는 중위 MAPK 활성 스코어의 1% 이상 (예를 들면, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%,

90% 이상) 초과이다. 일부 경우에서, 중위 MAPK 활성 스코어 미만 MAPK 활성 스코어는 저 MAPK 활성 스코어(MAPK-저)이고 더 많은 MAPK 신호전달 억제제 중 하나를 포함하는 치료에서 유익의 감소된 가능성으로 환자를 확인시킬 수 있다. 일부 경우에서, 저 MAPK 활성 스코어는 중위 MAPK 활성 스코어의 1% 이상 (예를 들면, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 미만이다. 일부 경우에서, MAPK 활성 스코어는 기준선 유전자 시그니처 (예를 들면, 세포 사이클 또는 면역 유전자 시그니처)의 결정과 조합될 수 있다. 일부 경우에서, "세포 사이클/MAPK-고" 결정은 "세포 사이클/MAPK-저" 결정에 비해 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익의 증가된 가능성으로 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, "면역/MAPK-고" 결정은 "면역/MAPK-저" 결정에 비해 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에서 유익의 증가된 가능성으로 환자를 확인시킨다.

[0139] 일부 경우에서, MAPK 활성 스코어는 MAPK 신호전달 억제제의 투여 전 결정된다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제로 현재 치료될 환자는 고 MAPK 활성 스코어의 결정 이후 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료를 계속 받을 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제 조합 (예를 들면, MEK 억제제 및 BRAF 억제제의 조합, 예컨대 코비메티닙 및 베무라페닙의 조합)은 세포 사이클 시그니처를 갖도록 결정된 그리고 2 이상 MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 치료에 반응의 증가된 가능성을 갖는 것으로서 확인된 환자에 투여된다.

[0140] 임의의 상기 방법에서, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제의 투여는 세포 또는 생물학적 반응, 완전한 반응, 부분적인 반응, (진행 또는 재발 없이) 안정적인 질환, 또는 MAPK 신호전달 억제제로 치료의 결과로부터 또는 결과로서 환자의 후기 재발이 있는 반응의 치료적 효과 (즉, 유익)을 가질 수 있다. 예를 들어, 효과적인 반응은 (예를 들면, 시험될 환자의 그룹/모집단으로부터 샘플에서 바이오마커의 중위 발현 수준; 특정 암을 갖는 환자의 그룹/모집단으로부터 샘플에서 바이오마커의 중위 발현 수준; 이전 시간에서 개체로부터 이전에 수득된 샘플에서 수준; 또는 MAPK 신호전달 억제제로 사전 치료를 받았던 환자로부터 샘플에서 수준을 포함하는) 참조 수준에 비교된 하나 이상의 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 더 높은 수준을 발현시키는 것으로서 진단된 환자에서 감소된 종양 크기 (용적), 증가된 무진행 생존 (PFS) 및/또는 증가된 전반적인 생존 (OS)일 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제의 투여는 1% 이상 (예를 들면, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상)만큼 종양 크기 (용적)에서 감소의 치료적 효과를 갖는다. 바이오마커 (예를 들면, DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4)의 적어도 하나 증가된 발현은 그와 같은 치료적 효능을 예측한다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제의 투여는 1 일 이상만큼 (예를 들면, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 1년 이상만큼) 무진행 생존 (PFS) 증가의 치료적 효과를 갖는다.

[0141] *본 발명의 방법에서 사용을 위한 MAPK 신호전달 억제제*

[0142] 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제의 치료적 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함하는 환자에서 증식성 세포 장애 (예를 들면, 암 (예를 들면, 폐암, 유방암, 피부암, 결장직장암, 위암, 림프성암, 난소암, 및 자궁경부암))의 진행의 지연 또는 치료 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0143] MAPK 신호전달 억제제는 MAPK 경로 (예를 들면, RAS/RAF/MEK/ERK 경로)를 통해 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지, 또는 방해하는 분자이다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 MAPK 신호전달의 활성화에서 관여된 하나 이상의 단백질의 활성을 억제시킬 수 있다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 MAPK 신호전달의 억제에서 관여된 하나 이상의 단백질의 활성을 활성화시킬 수 있다. MAPK 신호전달 억제제는, 비제한적으로, MEK 억제제, BRAF 억제제, ERK 억제제, CRAF 억제제, 및 RAF 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 소 분자이다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 단백질 (예를 들면, 펩타이드)일 수 있다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 또는 올리고펩타이드일 수 있다.

[0144] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 BRAF 억제제의 예는, 제한 없이, 베무라페닙 (ZELBORAF®), 다브라페닙, 엔코라페닙 (LGX818), GDC-0879, XL281, ARQ736, PLX3603, RAF265, 및 소라페닙, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. BRAF 억제제는 BRAF만을 억제시킬 수 있거나 BRAF 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다. PCT 출원 공개 번호 WO 2005/062795, WO 2007/002325, WO 2007/002433, WO 2008/079903, 및 WO 2008/079906에서 기재된 바와 같은 바람직한 BRAF 억제제, 이들 각각은 본 명세서에서 참조로 그 전문이 편입된다.

[0145] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 ERK 억제제의 예는, 제한 없이, 라복서티닙 (GDC-0994) 및 울릭세르티닙 (BVD-

523), 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 베실레이트 염 (예를 들면, 라복서티닙의 베실레이트 염))을 포함한다. ERK 억제제는 ERK만을 억제시킬 수 있거나 ERK 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다. PCT 출원 공개 번호 WO 2013/130976, WO 2012/118850, WO 2013/020062, WO 2015/154674, WO 2015/085007, WO 2015/032840, WO 2014/036015, WO 2014/060395, WO 2015/103137, 및 WO 2015/103133에서 기재된 바와 같은 바람직한 ERK 억제제, 이들 각각은 본 명세서에서 참조로 그 전문이 편입된다.

[0146] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 MEK 억제제의 예는, 제한 없이, 코비메티닙 (예를 들면, 코비메티닙 헤미푸마레이트; COTELLIC®), 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 피마서티닙, 레파메티닙, GDC-0623, PD-0325901, 및 BI-847325, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. MEK 억제제는 MEK만을 억제시킬 수 있거나 MEK 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다. PCT 출원 공개 번호 WO 2007/044515, WO 2008/024725, WO 2008/024724, WO 2008/067481, WO 2008/157179, WO 2009/085983, WO 2009/085980, WO 2009/082687, WO 2010/003025, 및 WO 2010/003022에서 기재된 바와 같은 바람직한 MEK 억제제, 이들 각각은 본 명세서에서 참조로 그 전문이 편입된다.

[0147] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 CRAF 억제제의 예는, 제한 없이, 소라페닙, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. CRAF 억제제는 CRAF만을 억제시킬 수 있거나 CRAF 및 하나 이상의 추가의 표적을 억제시킬 수 있다.

[0148] MAPK 신호전달 억제제

[0149] 일단 MARK 신호전달 저해제에 의한 치료에 반응하거나 또는 민감성인 환자가 식별된 경우, MARK 신호전달 저해제에 의한 치료는 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 실시될 수 있다. 그와 같은 치료는, 예를 들어, 종양 크기에서 감소 또는 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전반적인 생존 (OS)에서 증가를 초래할 수 있다. 또한, MAPK 신호전달 억제제 및 적어도 하나의 추가의 치료적 제제의 조합으로 치료는 바람직하게는 환자에 부가적, 더 바람직하게는 상승작용적 (또는 부가적 초과), 치료적 유익을 초래한다. 바람직하게는, 이러한 조합 방법에서 MAPK 신호전달 억제제 및 적어도 하나의 추가의 치료적 제제의 적어도 하나의 투여 사이 타이밍은 약 1개월 이하, 및 더 바람직하게는, 약 2주 이하이다.

[0150] MAPK 신호전달 억제제에 그것의 가능한 반응성의 진단 이후 환자에 MAPK 신호전달 억제제의 치료적 유효량의 정확한 투여 방식이 주치의의 재량에 있을 것이 당해 분야의 숙련가에 의해 인정될 것이다. 투약량, 다른 제제와 조합, 투여의 타이밍 및 빈도, 및 기타 동종을 포함하는, 투여의 방식은 그와 같은 MAPK 신호전달 억제제에 환자의 가능한 반응성의 진단, 뿐만 아니라 환자의 병태 및 이력에 의해 영향받을 수 있다. 따라서, 심지어 MAPK 신호전달 억제제에 상대적으로 비감수성인 것으로 예상되는 암을 갖는 환자는 그와 함께, 특히, 길항제에 환자의 반응성을 변경시킬 수 있는 제제를 포함하는, 다른 제제와 조합으로, 치료에서 여전히 유익할 수 있다.

[0151] MAPK 신호전달 억제제를 포함하는 조성물은 양호한 의료 실시와 일치하는 방식으로 제형화, 투약, 및 투여될 것이다. 이러한 문맥에서 고려용 인자는 하기를 포함한다: 치료될 암 (예를 들면, 폐암, 유방암, 피부암, 결장직장암, 위암, 림프성암, 난소암, 및 자궁경부암)의 특정한 유형, 치료될 특정한 포유동물 (예를 들면, 인간), 개별 환자의 임상 조건, 암의 원인, 제제의 전달 부위, 가능한 부작용, 억제제의 유형, 투여의 방법, 투여의 스케줄, 및 개업의에 공지된 다른 인자.투여되는 MAPK 신호전달 억제제의 유효량은 그와 같은 고려사항들에 의해 지배될 것이다.

[0152] 당해 분야에서 통상적인 기술을 갖는 의사는, 특정한 길항제 유형으로서 그와 같은 인자에 의존하여, 요구된 약제학적 조성물의 유효량을 쉽게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사는, 원하는 효과가 달성되는 때까지 투약량을 서서히 증가시키기 위해 그리고 원하는 치료적 효과를 달성하기 위해 요구된 것보다 더 낮은 수준으로 약제학적 조성물에서 이용된, 그와 같은 MAPK 신호전달 억제제의 용량으로 시작할 수 있다. 길항제의 주어진 용량 또는 치료 레지멘의 유효성은, 예를 들어, 효능의 표준 측정을 사용하는 환자에서 징후 및 증상 평가에 의해 결정될 수 있다.

[0153] 특정 예에서, MAPK 신호전달 억제제는 (즉, 단일요법으로서) 피험체에 투여된 유일한 제제일 수 있다.

[0154] 특정 예에서, 환자는 동일한 MAPK 신호전달 억제제로 적어도 2회 치료된다. 따라서, 초기 및 제2 MAPK 신호전달 억제제 노출은 바람직하게는 동일한 억제제로이고, 더 바람직하게는 모든 MAPK 신호전달 억제제 노출은 동일한 MAPK 신호전달 억제제로이다, 즉, 제1, 2 노출, 및 바람직하게는 모든 노출에 대한 치료는 MAPK 신호전달 억제제의 하나의 유형으로이다.

[0155] MAPK 신호전달 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 치료는, 표준 방법에 따라 수행될 수 있다.

코비메티닙 (예를 들면, 코비메티닙 푸마레이트 (COTELLIC®))의 예시적인 투여 방법은 하기에서 코비메티닙 푸마레이트 (COTELLIC®)용 처방 정보에서 기재된다: 미국, Genentech, Inc.(2015년 11월 10일) (본 명세서에서 참조로 그 전문이 편입됨).베무라페닙 (ZELBORAF®)의 예시적인 투여 방법은 하기에서 베무라페닙 (ZELBORAF®)용 처방 정보에서 기재된다: 미국, Hoffmann La Roche, Inc.(2015년 8월 11일) (본 명세서에서 참조로 그 전문이 편입됨).

[0156] MAPK 신호전달 억제제의 다중 노출이 제공되면, 각각의 노출은 동일한 또는 상이한 투여 수단을 사용하여 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 각각의 노출은 경구 투여에 의해 제공된다. 일 구현예에서, 각각의 노출은 정맥내 투여에 의한 것이다. 또 다른 구현예에서, 각각의 노출은 피하 투여에 의해 제공된다. 더욱 또 다른 구현예에서, 노출은 양쪽 정맥내 및 피하 투여에 의해 제공된다.

[0157] 요법의 지속기간은 의료적으로 지시되는 한 또는 원하는 치료적 효과 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 것)이 달성되는 때까지 계속될 수 있다. 특정 구현예에서, 요법은 1개월, 2개월, 4개월, 6개월, 8개월, 10개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 동안, 또는 피험체의 최대 수명 나이의 기간 동안 계속된다.

[0158] 전술한 바와 같이, 그러나, 이들 제안된 양의 MAPK 신호전달 억제제는 상당한 치료적 재량에 적용된다. 적절한 용량 선택 및 일정관리의 핵심 인자는, 상기에서 나타낸 바와 같이, 수득된 결과이다. 일부 구현예에서, MAPK 신호전달 억제제는 가능한 한 증식성 세포 장애 (예를 들면, 암)의 제1 징후, 진단, 외관, 또는 발생에 가깝게 투여된다.

[0159] 1. 투여 경로

[0160] MAPK 신호 전달 저해제 및 임의의 다른 치료제가 양호한 의학적 경험과 일관된 경향으로 제형화, 투약 및 투여될 수도 있다. 이러한 문맥에서 고려용 인자는 치료될 특정한 장애 (예를 들면, 암), 치료될 특정한 포유동물, 개별 환자의 임상 조건, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여의 방법, 투여의 일정관리, 및 개업의에 공지된 다른 인자를 포함한다. MAPK 신호전달 억제제는 그럴 필요는 없지만, 문제의 장애 (예를 들면, 암)을 예방 또는 치료하는데 현재 사용된 하나 이상의 제제로 임의로 제형화되고/되거나 이와 동시에 투여된다.

[0161] 암의 예방 또는 치료를 위하여, (단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가의 치료적 제제와 조합으로 사용된 경우) 본 명세서에서 기재된 MAPK 신호전달 억제제의 적절한 투약량은 치료받는 질환의 유형, 질환의 중증도 및 과정, MAPK 신호전달 억제제가 예방적 또는 치료적 목적으로 투여되는지 여부, 이전의 요법, MAPK 신호전달 억제제에 대한 환자의 임상 이력 및 반응, 그리고 주치의의 재량에 의존할 것이다. MAPK 신호전달 억제제는 한꺼번에 또는 일련의 치료 동안 환자에 적합하게 투여된다. 수 일 또는 그 이상에 걸친 반복된 투여의 경우, 병태에 따라, 치료는 일반적으로 질환 증상의 목적하는 억제가 일어날 때까지 지속될 것이다. 그와 같은 용량은 (예를 들면, 환자가, 예를 들어, 약 2 내지 약 20회, 또는 예를 들면, 약 6회 용량의 MAPK 신호전달 억제제를 받도록) 간헐적으로, 예를 들면, 매주 또는 매 3주 투여될 수 있다. 최초의 더 많은 부하 용량에 이어, 하나 이상의 더 적은 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투약 요법이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행은 통상적인 기법 및 분석에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0162] MAPK 신호전달 억제제는 경구, 비경구, 국소, 피하, 복강내, 폐, 비강내, 및/또는 병소내(intralesional) 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 척추강내(intrathecal) 투여도 또한 고려된다. 게다가, MAPK 신호전달 억제제는 펄스 주입에 의해, 예를 들면, MAPK 신호전달 억제제의 감소 용량으로 적합하게 투여될 수 있다. 가장 바람직하게는, 투약은 경구 투여에 의해 제공된다.

[0163] MAPK 신호전달 억제제의 다중 노출이 제공되면, 각각의 노출은 동일한 또는 상이한 투여 수단을 사용하여 제공될 수 있다. 일 구현예에서, 각각의 노출은 경구 투여에 의한 것이다. 예를 들어, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제, 예컨대 코비메티닙, 베무라페닙 및/또는 라복서티닙은 정제 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 MAPK 신호전달 억제제, 예컨대 코비메티닙, 베무라페닙 및/또는 라복서티닙은 1일 2회 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 각각의 노출은 정맥내로 (i.v.) 제공된다. 또 다른 구현예에서, 각각의 노출은 피하 (s.c.) 투여에 의해 제공된다. 더욱 또 다른 구현예에서, 노출은 양쪽 i.v. 및 s.c. 투여에 의해 제공된다.

[0164] 2. 병용 요법

[0165] 방법은 유효량의 MARK 신호전달 억제제와 추가적인 치료제를 조합하여 환자에 투여하는 것과 관련된다. 일부 경우에서, 추가의 치료적 제제는 추가의 MAPK 신호전달 억제제이다. 일부 경우에서, 추가의 치료적 제제는 항-암 제제, 예컨대 화학치료제, 성장-억제성 제제, 생물요법, 면역요법, 또는 방사선 요법 제제이다. 게다가, 세포독

성제, 항-혈관신생제, 및 항-증식성 제제는 MAPK 신호전달 억제제와 조합으로 사용될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 항-암 요법, 예컨대 수술과 조합으로 사용된다.

[0166] 병용 요법은 "상승효과"를 제공할 수 있고 "상승작용"을 증명할 수 있다, 즉, 활성 성분이 함께 사용된 경우 달성된 효과는 별도로 화합물 사용에서 비롯하는 효과의 합계 초과이다. 상승작용 효과는 활성 성분이 하기인 경우 획득될 수 있다:(1) 합치된, 단위 복용량 제형으로 공-제형화된 및 투여된 또는 동시에 전달된 경우; (2) 분리 제형으로서 대안으로 또는 병렬적으로 전달된 경우; 또는 (3) 일부 다른 레지멘에 의한 경우. 교번 요법으로 전달된 경우, 상승작용 효과는 화합물이 순차적으로 투여 또는 전달되는 때 획득될 수 있다. 일반적으로, 대체 요법 동안, 각 활성 성분의 유효한 복용량은 순차적으로, 즉, 연속으로 투여되고, 반면에 조합 요법에서, 2 이상의 활성 성분의 유효한 복용량은 함께 투여된다.

[0167] 상기에서 기재한 바와 같이, 치료 방법은 둘 이상 (예를 들어, 셋 이상)의 MAPK 신호전달 억제제들의 조합이 투여되는 것을 포함할 수 있다. 일부의 경우에, MEK 저해제는 적어도 하나의 BRAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, MEK 저해제는 적어도 하나의 ERK 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, MEK 저해제는 적어도 하나의 CRAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, MEK 저해제는 적어도 하나의 RAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, MEK 저해제는 적어도 하나의 RAS 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, MEK 저해제는 적어도 하나의 KRAS 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, BRAF 저해제는 적어도 하나의 MEK 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, BRAF 저해제는 적어도 하나의 ERK 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, BRAF 저해제는 적어도 하나의 CRAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, BRAF 저해제는 적어도 하나의 RAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, BRAF 저해제는 적어도 하나의 RAS 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, BRAF 저해제는 적어도 하나의 KRAS 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, ERK 저해제는 적어도 하나의 MEK 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, ERK 저해제는 적어도 하나의 BRAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, ERK 저해제는 적어도 하나의 CRAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, ERK 저해제는 적어도 하나의 RAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, ERK 저해제는 적어도 하나의 RAS 저해제와 함께 투여된다. 일부의 경우에, ERK 저해제는 적어도 하나의 KRAS 저해제와 함께 투여된다. 일부의 경우에, CRAF 저해제는 적어도 하나의 MEK 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, CRAF 저해제는 적어도 하나의 ERK 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, CRAF 저해제는 적어도 하나의 RAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, CRAF 저해제는 적어도 하나의 BRAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, CRAF 저해제는 적어도 하나의 RAS 저해제와 함께 투여된다. 일부의 경우에, CRAF 저해제는 적어도 하나의 KRAS 저해제와 함께 투여된다. 일부의 경우에, RAF 저해제는 적어도 하나의 MEK 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, RAF 저해제는 적어도 하나의 ERK 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, RAF 저해제는 적어도 하나의 CRAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, RAF 저해제는 적어도 하나의 BRAF 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, RAF 저해제는 적어도 하나의 RAS 저해제와 조합하여 투여된다. 일부의 경우에, RAF 저해제는 적어도 하나의 KRAS 저해제와 조합하여 투여된다.

[0168] 본 방법은 화학치료제, 예컨대 사이클로포스파마이드, 하이드록시다우노루비신, 아드리아마이신, 독소루빈신, 빈크리스틴 (ONCOVIN™), 프레드니솔론, CHOP, CVP 또는 COP와 조합으로 MAPK 신호전달 억제제의 유효량을 환자에 투여하는 것을 또한 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 조합은 도세탁셀, 독소루비신, 및 사이클로포스파마이드를 포함한다.

[0169] 다른 경우에서, 본 방법은 면역치료적, 예컨대 치료적 항체와 조합으로 MAPK 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료적 항체는 암 세포 표면 마커 또는 종양 관련된-항원 (TAA)를 결합시키는 항체이다. 일 구현예에서, 치료적 항체는 항-HER2 항체, 트라스투주맙 (예를 들면, HERCEPTIN®)이다. 일 구현예에서, 치료적 항체는 항-HER2 항체, 페르투주맙 (OMNITARG™)이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 항체 어느 한쪽 네이키드 항체 또는 항체-약물 콘주게이트 (ADC)이다.

[0170] 이론에 구속되기를 바라지 않으면서, 활성화 공동-자극 분자 촉진에 의해 또는 음성 공동-자극 분자 억제에 의해, T-세포 자극 향상이 종양 세포 사망을 촉진시킬 수 있고 그렇게 함으로써 암을 치료하거나 암의 진행을 지연시킨다고 생각된다. 따라서, 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 활성화 공동-자극 분자에 관한 효능제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, 활성화 공동-자극 분자는 CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 활성화 공동-자극 분자에 관한 효능제는 CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127에 결합하는 효능제 항체이다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 억제성 공동-자극 분자에 관한 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, 억제성 공동-자극 분자는 (또한, CD152로도 공지된) CTLA-4, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, MICA/B, 또

는 아르기나제를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 억제성 공동-자극 분자에 관한 길항제는 CTLA-4, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, MICA/B, 또는 아르기나제에 결합하는 길항제 항체이다.

[0171] 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, CD152로도 공지된) CTLA-4에 관한 길항제, 예를 들면, 차단화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, MDX-010, MDX-101, 또는 YERVOY®로도 공지된) 이필리무맙과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, 틸실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지된) 트레멜리무맙과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, CD276으로도 공지된) B7-H3에 관한 길항제, 예를 들면, 차단화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 MGA271과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 TGF-베타에 관한 길항제, 예를 들면, (또한, CAT-192로도 공지된) 메텔리무맙, (또한, GC1008로도 공지된) 프레솔리무맙, 또는 LY2157299와 함께 투여될 수 있다.

[0172] 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 키메라성 항원 수용체 (CAR)을 발현시키는 T-세포 (예를 들면, 세포독성 T-세포 또는 CTL)의 입양 전달을 포함하는 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 우세한-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들면, 우세한-음성 TGF 베타 유형 II 수용체를 포함하는 T-세포의 입양 전달을 포함하는 치료와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 HERCREEM 프로토콜을 포함하는 치료와 함께 투여될 수 있다 (참고, 예를 들면, ClinicalTrials.gov 식별자 NCT00889954).

[0173] 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA로도 공지된) CD137에 관한 효능제, 예를 들면, 활성화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, BMS-663513으로도 공지된) 우렐루맙과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 CD40에 관한 효능제, 예를 들면, 활성화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 CP-870893과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, CD134로도 공지된) OX40에 관한 효능제, 예를 들면, 활성화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 항-OX40 항체 (예를 들면, AgonOX)와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 CD27에 관한 효능제, 예를 들면, 활성화 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 CDX-1127과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO)에 관한 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, IDO를 갖는다면 길항제는 (또한, 1-D-MT로도 공지된) 1-메틸-D-트립토판이다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 PD-1 축 결합 길항제와 콘주게이션으로 투여될 수 있다. 일부 경우에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 항체이다.

[0174] 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 항체-약물 콘주게이트와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, 항체-약물 콘주게이트는 메르탄신 또는 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)를 포함한다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, DNIB0600A 또는 RG7599로도 공지된) 항-NaPi2b 항체-MMAE 콘주게이트와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, T-DM1, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 또는 KADCYLA®, Genentech으로도 공지된) 트라스투주맙 엠탄신과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 DMUC5754A와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 엔도텔린 B 수용체 (EDNBR), 예를 들면, MMAE와 콘주게이션된 EDNBR에 관한 항체를 표적하는 항체-약물 콘주게이트와 함께 투여될 수 있다.

[0175] 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 항-혈관신생 제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 VEGF, 예를 들면, VEGF-A에 관한 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, AVASTIN®, Genentech으로도 공지된) 베바시주맙과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, Ang2로도 공지된) 안지오포이에틴 2에 관한 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 MEDI3617과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 항신생물성 제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, M-CSFR 또는 CD115로도 공지된) CSF-1R을 표적하는 제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, IMC-CS4로도 공지된) 항-CSF-1R과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 인터페론, 예를 들어 인터페론 알파 또는 인터페론 감마와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, 재조합 인터페론 알파-2a로도 공지된) 로페론-A와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, 재조합 인간 과립구 대식세포 집락 자극 인자, rhu GM-CSF, 사르그라모스팀, 또는 LEUKINE®로도 공지된) GM-CSF와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 (또한, 알데스류킨 또는 PROLEUKIN®로도 공지된) IL-2와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 IL-12와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 항체 표적화 CD20과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, 항체 표적화 CD20은 (또한, GA101 또는 GAZYVA®로도 공지된) 오비누투주맙 또는 리툭시맙이다. 일부 경

우에서, MAPK 신호전달 억제제는 항체 표적화 GITR과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, 항체 표적화 GITR은 TRX518이다.

[0176] 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 암 백신과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, 암 백신은, 일부 경우에서 개인화된 펩타이드 백신인, 펩타이드 암 백신이다. 일부 경우에서 펩타이드 암 백신은 다가 긴 펩타이드, 다중-펩타이드, 펩타이드 칵테일, 하이브리드 펩타이드, 또는 펩타이드-펄스 수지상 세포 백신이다 (참고, 예를 들면, Yamada 등., Cancer Sci. 104:14-21, 2013).일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 아쥬반트와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 TLR 효능제, 예를 들면, (또한, HILTONOL®로도 공지된) Poly-ICLC, LPS, MPL, 또는 CpG ODN과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 종양 괴사 인자 (TNF) 알파와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 IL-1과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 HMGB1과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 IL-10 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 IL-4 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 IL-13 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 HVEM 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는, 예를 들면, ICOS-L의 투여에 의해, ICOS 효능제, 또는 ICOS에 관한 효능적 항체와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 치료 표적화 CX3CL1과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 치료 표적화 CXCL9와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 치료 표적화 CXCL10과 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 치료 표적화 CCL5와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 LFA-1 또는 ICAM1 효능제와 함께 투여될 수 있다. 일부 경우에서, MAPK 신호전달 억제제는 셀렉틴 효능제와 함께 투여될 수 있다.

[0177] 일반적으로, 질환의 예방 또는 치료를 위하여, 추가의 치료적 제제의 적절한 투약량은 치료되는 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 과정, MAPK 신호전달 억제제 및 추가의 제제 (예를 들면, TMZ)가 예방적 또는 치료적 목적으로 투여되는지 여부, 이전의 요법, MAPK 신호전달 억제제 및 추가의 제제에 대한 환자의 임상 이력 및 반응, 그리고 주치의의 재량에 좌우될 것이다. MAPK 신호전달 억제제 및 추가의 제제는 한꺼번에 또는 일련의 치료 동안 환자에 적합하게 투여된다. MAPK 신호전달 억제제는 상기에 제시된 바와 같이 전형적으로 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 의존하여, 추가의 제제의 약 20 mg/m^2 내지 600 mg/m^2은, 예를 들어, 하나 이상의 별개의 투여, 또는 연속 주입에 의한 것이든, 환자에 투여를 위한 초기 후보 투약량이다. 하나의 전형적인 1일 투약량은, 상기에 언급된 인자에 의존하여, 약 또는 약 20 mg/m^2, 85 mg/m^2, 90 mg/m^2, 125 mg/m^2, 200 mg/m^2, 400 mg/m^2, 500 mg/m^2 이상 범위일 수 있다. 며칠 이상 동안 반복된 투여를 위하여, 병태에 의존하여, 질환 증상의 원하는 억제가 발생하는 때까지 치료는 지속된다. 따라서, 약 20 mg/m^2, 85 mg/m^2, 90 mg/m^2, 125 mg/m^2, 200 mg/m^2, 400 mg/m^2, 500 mg/m^2, 600 mg/m^2 (또는 이의 임의의 조합)의 하나 이상의 용량은 환자에 투여될 수 있다. 그와 같은 용량은 (예를 들면, 환자가 약 2 내지 약 20, 예를 들면, 약 6 용량의 추가의 제제를 받도록) 간헐적으로, 예를 들면, 매주 또는 매 2, 3, 4, 5, 또는 6 주마다 투여될 수 있다. 최초의 더 많은 부하 용량에 이어, 하나 이상의 더 적은 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투약 요법이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행은 통상적인 기법 및 분석에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0178] 일 구현예에서, 피험체는 암을 치료하기 위해 임의의 약물(들)이 이전에 투여되지 않았다. 또 다른 구현예에서, 피험체 또는 환자는 암을 치료하기 위해 하나 이상의 약제(들)이 이전에 투여되지 않았다. 추가 구현예에서, 피험체 또는 환자는 이전에 투여된 하나 이상의 약제에 반응성이 아니었다. 피험체가 비-반응성일 수 있는 그와 같은 약물은, 예를 들어, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 세포독성제 및/또는 성장 억제성 제제를 포함한다.

[0179] **VI. 진단 키트 및 조성물**

[0180] 질환 또는 장애 (예를 들면, 증식성 세포 장애 (예를 들면, 암 (예를 들면, 폐암, 유방암, 피부암, 결장직장암, 위암, 림프성암, 난소암, 및 자궁경부암)))을 가진 개체 또는 환자로부터 샘플에서 바이오마커 (예를 들면, PHLDA1, SPRY2, SPRY4, DUSP4, DUSP6, CCND1, EPHA2, EPHA4, ETV4, 및 ETV5)의 존재 검출을 위하여 하나 이상의 시약 (예를 들면, 폴리펩타이드들 또는 폴리뉴클레오타이드)를 포함하는 진단 키트가 본 명세서에서 제공된다. 일부 경우에서, 샘플에서 바이오마커의 존재는 MAPK 신호전달 억제제로 치료에서 유익의 더 높은 가능성으로 환자를 확인시킨다. 일부 경우에서, 샘플에서 바이오마커의 존재는 개체가 MAPK 신호전달 억제제로 치료된 경우 효능의 더 높은 가능성을 나타낸다. 일부 경우에서, 샘플에서 바이오마커의 부재는 질환을 가진 개체가 MAPK 신호전달 억제제로 치료되는 경우 효능의 더 낮은 가능성을 나타낸다. 임의로, 본 키트는 MAPK 신호전달

억제제로 치료에서 유익의 더 높은 가능성으로 환자를 확인시키기 위해 키트의 사용 지침을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 사례에서, 본 키트는 개체가 샘플에서 바이오마커를 발현시키면 (예를 들면, 증가된 수준으로 바이오마커를 발현시키면) 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)의 치료를 위하여 약제 (예를 들면, MAPK 신호전달 억제제, 예컨대 MEK 억제제, ERK 억제제, BRAF 억제제, CRAF 억제제, RAF 억제제, 또는 이의 조합을 포함하는 약제)를 선택하는 키트의 사용 지침을 추가로 포함할 수 있다.

[0181] 본 발명의 임의의 방법에 따라 사용되는 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2, 및 EPHA4로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물이 또한 본 명세서에서 제공된다. 일부 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 4개 유전자의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 4개 유전자의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 4개 유전자의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2 및 SPRY4의 발현 수준을 결정할 수 있다. 또 다른 사례에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 또는 제10 유전자의 발현 수준을 결정할 수 있는 폴리펩타이드 및/또는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, 및 PHLDA1의 발현 수준을 결정할 수 있다. 다른 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1 및 ETV5의 발현 수준을 결정할 수 있다. 다른 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5 및 DUSP4의 발현 수준을 결정할 수 있다. 다른 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, 및 CCND1의 발현 수준을 결정할 수 있다. 다른 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1 및 EPHA2의 발현 수준을 결정할 수 있다. 다른 경우에서, 조성물은 DUSP6, ETV4, SPRY2, SPRY4, PHLDA1, ETV5, DUSP4, CCND1, EPHA2 및 EPHA4의 발현 수준을 결정할 수 있다.

[0182] **실시예**

[0183] 하기 실시예는, 현재 청구된 발명을 제한하지 않고, 설명하기 위해 제공된다.

[0184] 실시예 1: MAPK 신호전달 억제제 감수성을 예측하기 위한 엘라스틱-넷 회귀 모델

[0185] 엘라스틱-넷 회귀 모델 (예를 들면, 엘라스틱-넷 모델)은 환자의 MAPK 신호전달 억제제 (예를 들면, MEK 억제제) 감수성을 정확하게 예측하는데 사용되었다 (Barretina 등. Nature. 483:603-607, 2012). 코비메티닙 (COTELLIC®) 또는 트라메티닙 치료된 세포로부터 세포 생존력 데이터 그리고 수반되는 유전자 발현 데이터 (예를 들면, RNA-Seq 발현 데이터)는 46개 결장 세포주, 106개 폐 세포주, 및 37개 췌장 세포주로부터 26,255 유전자에 대하여 수집되었다. 발현 데이터 (예를 들면, 유전자 발현 피쳐 데이터) 및 생존력 데이터는 5-배 교차-검증에 의해 선택된 최적의 람다 및 알파=0.5를 가진 엘라스틱-넷 모델을 유도하는데 사용되었다 (Barretina 등. Nature. 483:603-607, 2012).

[0186] 엘라스틱-넷 모델로부터, 2개의 구별되는 예측의 유전자 목록은 확립되었다: (1) 최저 교차-검증 오류에 상응하는 유전자의 목록 (긴 목록) 및 (2) 교차 검증 오류가 여전히 최저 오류의 1 표준 편차내에 있었던 유전자의 최단 목록 (짧은 목록) (도 1a). 엘라스틱-넷 모델의 분석은 상기 모델이 양쪽 트라메티닙 및 코비메티닙으로 치료에 실험적으로 유래된 평균 생존력과 엘라스틱-넷 모델을 창출하는데 사용된 세포주의 예상된 평균 생존력으로 높은 교차-검증 정확도를 가졌다는 것을 실증하였다 (도 1b 및 1c). 트라메티닙 (도 1d, 우측)로 그리고 코비메티닙 (도 1d, 좌측)로 치료에 엘라스틱-넷 모델을 훈련시키는데 사용된 세포주의 예상된 평균 생존력은 40개의 이전에 미선별된 NSCLC 세포주 (예를 들면, 엘라스틱-넷 모델을 유도하는데 사용되지 않은 세포주)로부터 실험적으로 유래된 평균 생존력과 상관관계가 있었다.

[0187] 다중 유전자 특성 세트는 MAPK 신호전달 억제제 감수성과 관련되는 것으로 밝혀졌다. 짧은 목록에서 존재하였던, PHLDA1 유전자 세트 (도 2c)를 포함하는, 유전자 특성 세트는 트라메티닙, 코비메티닙, 또는 양쪽 약물에 대한 감수성과 관련되었다(도 2a). 엘라스틱-넷 모델은 유전자 특성 세트 (예를 들면, 도 2b에서 나타낸 바와 같이 PHLDA1 유전자 특성 세트)를 형성하기 위해 발현 수준 및 평균 세포 생존력 (예를 들면, MAPK 신호전달 억제제 감수성 대 저항)에 기반하여 다른 유사하게 상관된 유전자로 각각의 유전자를 그룹화한다. 도 2a (좌측 컬럼)에서 7 유전자 특성 세트는 발현이 고 MEK 억제제 감수성과 상관관계가 있는 유전자를 함유한다. 도 2a

(우측 컬럼)에서 14개의 유전자 특성 세트는 발현이 MEK 억제제 감수성과 역으로 상관관계가 있는 유전자 특성 세트를 함유한다.

[0188] 실시예 2: MAPK 신호전달 억제제 감수성 예측용 MAPK 활성 스코어

[0189] 엘라스틱-넷 모델에 의해 확인된 PHLDA1 유전자 특성 세트는 MAPK 신호전달과 관련된 수많은 MAPK-특이적 유전자를 함유하였다 (도 2c).예측의 바이오마커로서 이들 MAPK-특이적 유전자의 발현을 사용하기 위해, 유전자 특성 세트는 추가의 MAPK-특이적 유전자 (예를 들면, DUSP4, EPHA4, ETV4, 및 ETV5)를 포함시키기 위해 제1 팽창되었다. MAPK-특이적 유전자 특성 세트 (즉, PHLDA1, SPRY2, SPRY4, DUSP4, DUSP6, CCND1, EPHA2, EPHA4, ETV4, 및 ETV5)의 발현 데이터로부터, 샘플 내에 MAPK 신호전달의 수준을 반영하는, 응집된 MAPK 활성 스코어는 알고리즘 $\frac{\Sigma z_i}{\sqrt{n}}$, 에 따라 계산되었고: 여기에서 z_i는, 하우스키핑 유전자의 세트에 또는, 모든 샘플에 걸쳐 정규화된, 백만 킬로베이스당 각각의 유전자 판독 (RPKM)의 z-스코어이고, n은 세트를 포함하는 유전자의 수이다.

[0190] *NSCLC GEM 모델*

[0191] 10개의 강력한 MAPK-반응성 유전자 (예를 들면, PHLDA1, SPRY2, SPRY4, DUSP4, DUSP6, CCND1, EPHA2, EPHA4, ETV4, 및 ETV5)의 세트는 NSCLC GEM 마우스 모델에서 MEK 억제제 감수성(도 3a) (C57B15 마우스에서 LSL-KrasG12D/+, P53FRT/FRT-아데노-CRE)를 예측하는데 사용되었다. NSCLC GEM 마우스는 14일 동안 1일 1회 경구로 투여된 5 mg/kg 코비메티닙, 60 mg/kg GDC-0994, 또는 양쪽의 조합으로 치료되었다. 마이크로-전산화단층촬영법으로 측정된, 종양 용적 변화, 및 종양 샘플로부터 RNA는 3일의 치료 이후 마지막 용량 6-시간 후 수집되었다. RNA는 나노스트링에 의해 분석되어 MAPK 유전자 발현을 측정하였다. MAPK 신호전달 억제제로 치료후 MAPK 유전자 발현의 조절 (예를 들면, 감소)의 정도는 종양 성장 반응 [예를 들면, 종양 용적에서 변화 (예를 들면, 종양의 크기에서 감소)]와 상관관계가 있었다 (도 3a).

[0192] *약물치료에 반응하는 세포주의 평균 생존력 및 MAPK 활성 스코어의 상관관계*

[0193] 10개의 MAPK-특이적 유전자 (예를 들면, PHLDA1, SPRY2, SPRY4, DUSP4, DUSP6, CCND1, EPHA2, EPHA4, ETV4, 및 ETV5)의 세트로부터 유전자 발현 데이터 (예를 들면, RNA-Seq 발현 데이터)는, 폐, 유방 (BRCA), CRC (결장직장), 및 흑색종을 포함하는, 다중 징후에 걸쳐 조직 유형 및 돌연변이 상태 (예를 들면, BRAF-mut, RAS-mut (HRAS, KRAS, NRAS), 및 RAF/RAS 야생형 (WT))에 의해 분류된, >1000 세포주에 대하여, 상기 기재된 바와 같이, MAPK 활성 스코어를 계산하는데 사용되었다. MAPK 활성 스코어는 감수성 (예를 들면, 평균 생존력)에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다 (도 3b). 스피어만 등급 상관 계수는 각각의 징후 (예를 들면, 폐, 유방 (BRCA), CRC (결장직장), 및 흑색종)에 대하여 그리고 모든 세포주 (팬-암) (도 3b, 우측 패널)에 걸쳐 MAPK 활성 스코어 및 평균 생존력 데이터 (예를 들면, 95회 시험된 약물 치료에 대한 감수성)으로부터 또한 계산되었다. 상관관계는 MAPK 유전자 세트를 포함하는 각각의 10개 유전자에 대하여 유사하게 계산되었다.

[0194] *각각의 예측변수의 정확도 비교*

[0195] 정확도 및 거짓 양성 (FP)/거짓 음성(FN)율은 MAPK 신호전달 억제제 감수성을 결정하기 위해 엘라스틱-넷 모델, MAPK 활성 스코어, 및 KRAS 돌연변이 상태 능력의 비교에서 평가되었다 (도 3c).각각의 예측변수 (예를 들면, 엘라스틱 넷 모델, MAPK 활성 스코어, 및 KRAS 상태)가 코비메티닙-감수성 (IC_{50}< 1μM) 대 저항성 (IC_{50}> 1μM)로서 40 NSCLC 세포주를 얼마나 양호하게 분류하였는지를 평가하기 위해, 감수성 대 저항성 판정용 역치는 5% 간격에 대해 0-100% 바이오마커 양성 세포로 다양하였다. MAPK 활성 스코어는 MAPK 코비메티닙 감수성 예측에서 엘라스틱-넷 모델보다 더욱 정확한 것으로 밝혀졌다 (도 3c, 최상부).수신자 조작 특성 (ROC) 곡선은 감수성 대 저항성 세포주용 역치의 유사하게 다양화 그리고 각각의 예측변수용 각각의 지점에서 FP 및 FN 율의 계산에 의해 생성되었다 (도 3c, 바닥 좌측).음성 대조군으로서, 4개의 비-MAPK 유전자로부터 계산된 활성 스코어는 비교에서 또한 포함되었다. ROC 곡선 데이터는 데이터로부터 제로 예측의 값 라인 삭감에 의해 곡선하 면적 (AUC)로서 요약된다 (도 3c, 최하부 우측).

[0196] 실시예 3: 다중 암 유형에 걸쳐 MAPK 활성 스코어 및 MAPK 억제제 감수성

[0197] *NSCLC 세포주 검증 세트*

[0198] 엘라스틱-넷 모델 훈련에서 사용되지 않았던 40개 NSCLC 세포주는 코비메티닙 및 트라메티닙에 감수성에 대하여 시험되었다. 세포는 5000 세포/웰로 씨딩되었고 72 시간 동안 0-10 mM의 각각의 약물 (예를 들면, 코비메티닙

및 트라메티닙)으로 치료되었다. 세포 생존력은 CellTiter-Glo를 사용하여 측정되었다. 평균 생존력은 각각의 세포주에 대하여 용량 범위에 걸쳐 계산되었다. 다중 징후에 걸쳐 코비메티닙에 >1000 세포주의 감수성 (예를 들면, 평균 생존력)으로 MAPK 활성 스코어를 구성하는 각각의 개별 MAPK-특이적 유전자 (즉, PHLDA1, SPRY2, SPRY4, DUSP4, DUSP6, CCND1, EPHA2, EPHA4, ETV4 및 ETV5)로부터 유전자 발현 데이터 (RNA-Seq)의 상관관계는 개별 MAPK 유전자 발현이 MEK 감수성을 예측할 수 있고 MAPK 억제에 감수성과 역으로 상관관계가 있을 수 있다는 것을 실증하였다 (도 4a). MAPK 활성 스코어를 구성하는 개별 MAPK 유전자의 발현은, PI3K/AKT 억제제가 아닌 다중 MAPK 경로 억제제에 감수성과 상관관계가 있다 (도 4b).

[0199] *MAPK 억제에 세포주의 평균 생존력 및 종양에서 유래된 MAPK 활성 스코어의 상관관계*

[0200] MAPK 활성 스코어는, 돌연변이 상태 (예를 들면, BRAF-돌연변이체, RAS-돌연변이체 및 야생형)에 의해 분류된, MAPK 신호전달 억제제 (TCGA)에서 표시되는 상이한 징후에 걸쳐 모든 종양 샘플에 대하여 계산되었다 (도 5a 및 5b. MAPK 활성 스코어는 종양에서 최고이었고, 이는 돌연변이 상태 (예를 들면, BRAF 돌연변이체) (도 5a)로 인해 그리고 조직 공급원 (예를 들면, 피부) (도 5b)로 인해 MAPK 신호전달에서 최고 의존을 갖는 것으로 공지된다. 코비메티닙에 세포주 약물 감수성과 임상 유전자 발현을 비교하여, TCGA에서 측정된 바와 같이 각각의 조직 유형에 대하여 평균 MAPK 활성 스코어는 모든 샘플 (도 5c, 최상부 좌), BRAF-돌연변이체 샘플 (도 5c, 최상부 우), RAS-돌연변이체 샘플 (도 5c, 최하부 좌), 및 야생형 샘플 (도 5c, 최하부 우)용 동일한 조직 유형의 세포주에 대하여 산술 평균 생존력과 상관관계가 있었다.

[0201] 실시예 4: MAPK 신호전달 억제제 감수성 예측용 MAPK 활성 스코어의 임상 검증

[0202] *연구 설계 및 치료*

[0203] coBRIM 시험은, 절제불가능한 국소적으로 진전된 또는 전이성 흑색종을 가진 이전에 미치료된 BRAF V600 돌연변이-양성 환자에서, 베무라페닙 단독 (예를 들면, BRAF 억제제 단독) 및 코비메티닙 (GDC-0973)과 조합으로 베무라페닙 (예를 들면, MEK 억제제와 조합으로 BRAF 억제제), 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 (MEK) 억제제 (예를 들면, MAPK 신호전달 억제제)의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 다중중심, 무작위화된, 이중맹검, 위약 대조된 III 기 연구이다. 환자는 2 치료 암 중 하나로 무작위 추출되었다. 아암 A: 베무라페닙 960mg 1일 2회 (일 1-28회의 각각의 사이클) 및 위약 (일 1-21회의 각각의 사이클); 아암 B: 베무라페닙 960mg 1일 2회 (일 1-28회의 각각의 사이클) 및 코비메티닙 (GDC-0973) 60mg 1일 1회 (일 1-21회의 각각의 사이클).환자는, 질환 진행, 허용될 수 없는 독성, 또는 승낙 철회까지, 정제로서 공급된, 치료를 받았다.

[0204] 이 연구에 대한 1차 결과는, 어느 것이 먼저 나왔든, 고체 종양에서 반응 평가 기준 v1.1, 또는 임의의 원인으로부터 사망을 사용하여 조사자에 의해 결정된 바와 같이, 무작위화부터 질환 진행의 최초 발생까지 시간으로서 정의된, 무진행 생존이었다. 질환 진행은 아래와 같이 정의되었다: (1) 연구 동안 최소 합계를 참조로 하여, 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 20% 증가율 (합계에서 증가는 적어도 5㎜이어야 한다); (2) 현존하는 비-표적 병변의 명백한 진행; 또는 (3) 1 이상 신규한 병변의 외관. 이 연구의 2차 결과는 전반적인 생존, 객관적 반응을 가진 참가자의 백분율, 및 고체 종양에서 반응 평가 기준 v1.1 및 안전성에 의해 평가된 반응의 지속기간이었다.

[0205] 예후적 바이오마커 MAPK 활성 스코어는 흑색종에서 coBRIM III 기 임상시험의 베무라페닙 암에서 등록된 각각의 환자에 대하여 계산되었다. 무진행 생존 (예를 들면, PFS)용 카플란-마이어 곡선은 MAPK-고 또는 MAPK-저로서 환자를 분류하기 위해 MAPK 활성 스코어의 중위 값을 사용하여 플롯팅되었다. 콕스-비례 위험 회귀 모델은 그 다음, 위험 비율 및 관련된 p-값을 계산하기 위한 PFS의 독립적인 예측변수로서, 세포 사이클 또는 면역 기준선 유전자 발현 시그니처에 따른 추가 분류와 무관하게, MAPK-고 및 MAPK-저를 사용하여, 각각의 치료 암을 별도로 맞춤화하는데 사용되었다.

[0206] *환자*

[0207] 환자는 이들이, 미국 암 연합 위원회 제7판에 의해 정의된 바와 같이, 조직학적으로 확인된 흑색종, 어느 한쪽 절제불가능한 IIIc 기 또는 IV 기 전이성 흑색종을 가진 18세 이상이었다면 연구에서 등록에 적격이었다. IIIc 기 질환의 비절제가능성은 외과 종양학자에 의해 확인되었다. 적격 환자는 국소적으로 발달한 절제불가능하거나 또는 전이성 질병에 대한 치료에 대해서는 처음이지만(진행된 질병: IIIc기 또는 IV기에 대한 이전의 전신 항암 치료가 없었음), 이전의 (이필리무맙을 포함하는) 보조제 면역치료는 허용하였다. 적격 환자는 cobas 4800 BRAF V600 돌연변이 시험을 사용하여 흑색종 종양 조직 (보존 또는 새로 수득된 종양 샘플)에서 BRAF V600 돌연변이-양성 상태의 문서화를 제공할 수 있다. 적격 환자는 고체 종양에서 반응 평가 기준 (RECIST) v1.1 및 0 또는 1

의 동양 임상 종양학 그룹 성능 상태에 따라 측정가능한 질환을 가졌다. 적격 환자는 바이오마커 분석용 기록을 제공하기 위해 그리고 바이오마커 분석용 종양 생검을 경험하기 위해 승낙을 제공하였다. 적격 환자는 기대 수명 ≥12주 및 적절한 혈액성 및 단부 장기 기능을 가졌다.

[0208] 환자 제외 기준은 사전 빠르게 가속화된 섬유육종 (예를 들면, RAF) 또는 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 경로 억제제 치료, 연구 치료의 첫 번째 용량에 앞서 14 일 이내 일시적 처방 방사선요법, 연구 치료의 첫 번째 용량에 앞서 14일 이내 주요 수술 또는 외상성 손상, 또는 효능 측정의 해석을 잠재적으로 방해할 수 있는 흑색종 이외 활성 악성종양의 이력을 포함하였다. 지난 3년 내에 이전의 악성종양을 가졌던 환자는 피부의 절제된 기저 세포 암종 (BCC) 또는 편평상피 세포 암종 (SCC), 상피내 흑색종, 자궁경부의 상피내 암종, 및 유방의 상피내 암종을 가진 환자를 제외하고 제외되었다. 신경감각 망막 탈착, 망막 정맥 폐색 (RVO), 또는 신생혈관 황반 변성에 대하여 위험 인자로 간주되는 안과적 시험에서 망막 병리학의 증거 또는 이의 이력을 가진 환자는 제외되었다. 안구내 압력이 있는 조절되지 않는 녹내장, 혈청 콜레스테롤 ≥등급 2, 고중성지질혈증 ≥등급 2, 고혈당증 (공복) ≥등급 2, 임상적으로 상당한 심장 기능이상의 이력을 가진 환자. (암성 수막염을 포함하는) 활성 중추신경계 (CNS) 병변을 가진 환자는 제외되었다. 그러나, 모든 공지된 CNS 병변이 뇌정위적 요법 또는 수술로 치료되었다면, 그리고 방사선요법 또는 수술후 ≥3주 동안 CNS에서 임상 및 방사선 사진 질환 진행의 증거가 없었다면 환자는 적격이었다.

[0209] *결과*

[0210] 총 495명의 환자 (표 1)는, 치료될 아암 A (예를 들면, 위약 + 베무라페닙)에서 총 247명의 환자 그리고 아암 B (예를 들면, 코비메티닙 + 베무라페닙)에서 246명의 환자로, 2013년 1월 시작하는 연구에서 등록되었다. 데이터 컷오프의 시간에서 (즉, 2014년 5월 9일; 연구는 여전히 진행중임) 아암 A (예를 들면, 위약 + 베무라페닙)에서 총 181명의 환자 그리고 아암 B (예를 들면, 코비메티닙 + 베무라페닙) 199명의 환자는 연구를 완료하였다. 표 2는 환자의 기준선 특징을 요약한다. 모든 평가가능한 환자에 대하여 아암 A (예를 들면, 위약 + 베무라페닙; 분석된 248명의 참가자)에서 중위 무진행 생존은 6.21 (5.55 내지 7.39) 개월이었고 아암 B (예를 들면, 코비메티닙 + 베무라페닙; 분석된 247명의 참가자)에서 9.89이었다. 아암 A (예를 들면, 위약 + 베무라페닙; 분석된 248명의 참가자)에서 객관적 반응률 (ORR)을 가진 환자의 백분율은 44.8 (38.46 내지 51.18) 퍼센트이었고 아암 B (예를 들면, 코비메티닙 + 베무라페닙; 분석된 247명의 참가자)에서 67.39 (61.39 내지 73.41) 퍼센트이었다. 연구가 진행 중임에 따라, 전반적인 생존 및 반응의 지속기간은 아직 결정되지 않았다.

[0211] 고 MAPK 활성 스코어를 가진 환자는 저 MAPK 활성 스코어를 가진 이들보다 베무라페닙에 더 긴 PFS쪽으로 기운다(도 6a). 이전에 특성규명된 기준선 유전자 발현 시그니처, 세포 사이클 (저 면역 침윤물을 가진 고도로 증식성 종양) 및 면역 (더 높은 면역 침윤물 및 더 낮은 증식)에 따른 이들 샘플의 추가 분류는 세포 사이클/고 MAPK 활성 스코어 그룹에서 환자가 세포 사이클/저 MAPK 활성 스코어 그룹에서 이들보다 더 양호하다는 것을 보여준다 (도 6b).

표 1

[0212]

총 연구		
	아암 A: 플라시보 + 베뮤라페닙	아암 B: 코비메티닙 + 베뮤라페닙
개시	248	247
치료 받음	247	246
종결	181	199
미종결	67	48
사망	51	34
추적 상실	3	1
기권 환자	13	10
의사 판정	0	3

표 2

[0213]

참가자들의 기준 특성			
	플라시보 + 베뮤라페닙	코비메티닙 + 베뮤라페닙	전체
참가자의 수	248	247	495
연령 (나이) 평균 (표준 편차)	55.3 (13.8)	54.9 (14.0)	55.1 (13.9)

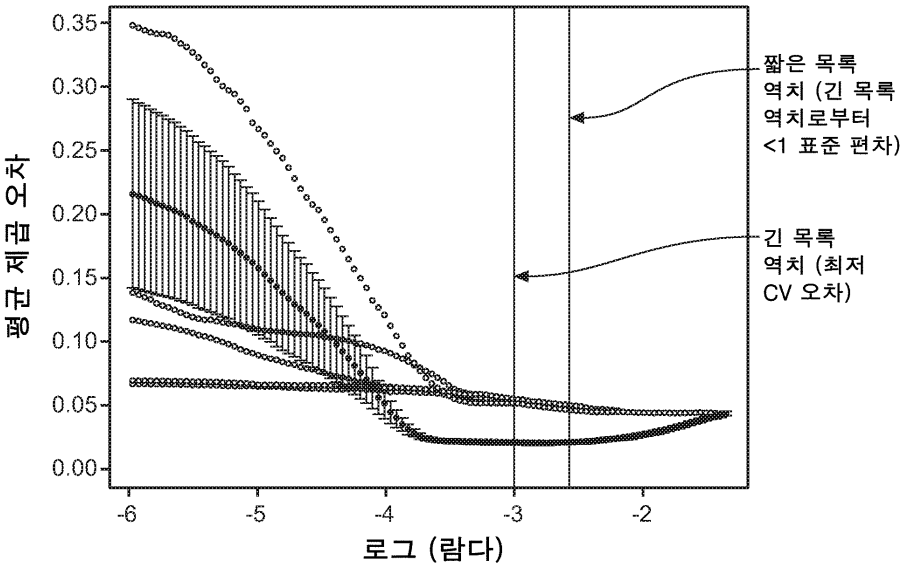
여성	108	101	209
남성	140	146	286

[0214] 다른 구현예

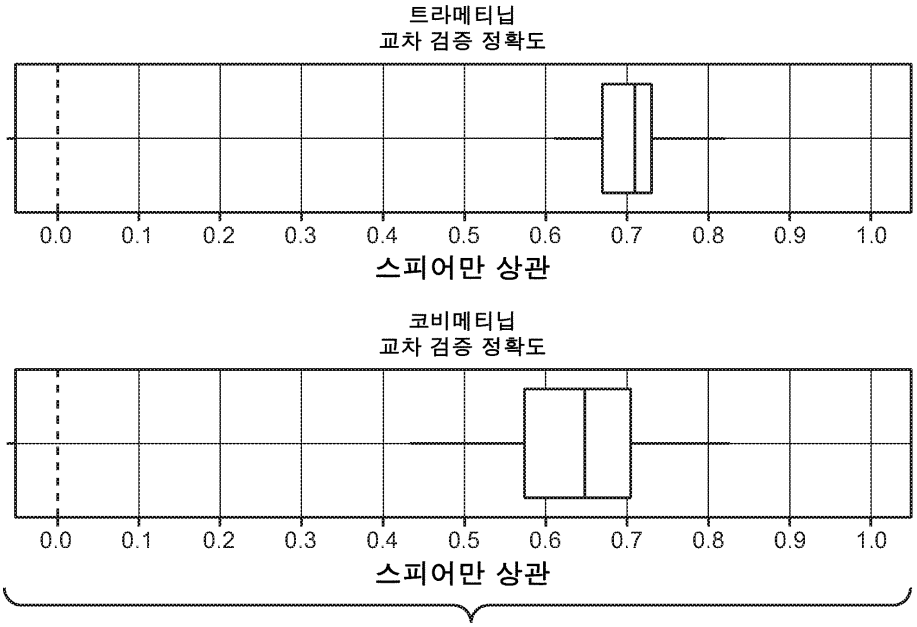
[0215] 전술된 발명은 이해의 명료성을 위해 예시 및 실시예에 의해 일부 상세하게 설명되었지만, 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 전술된 발명은 이해의 명료성을 위해 예시 및 예에 의해 일부 상세하게 설명되었지만, 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

도면

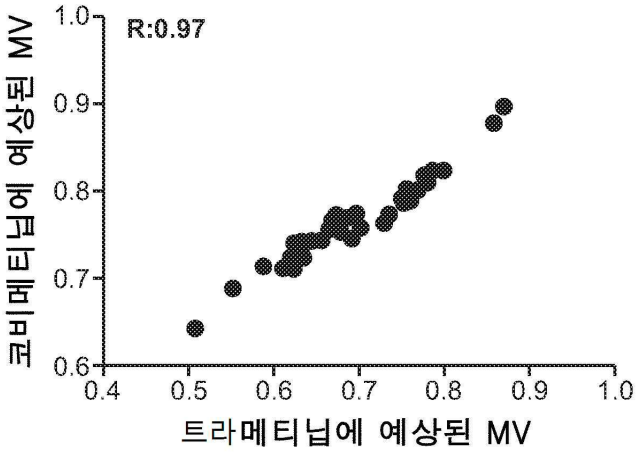
도면1a



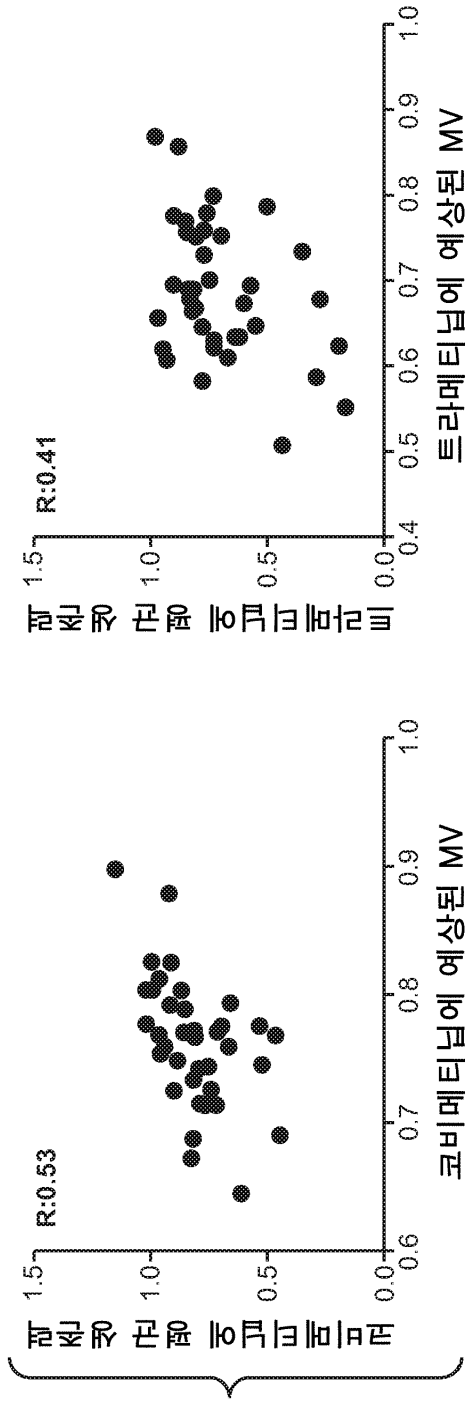
도면1b



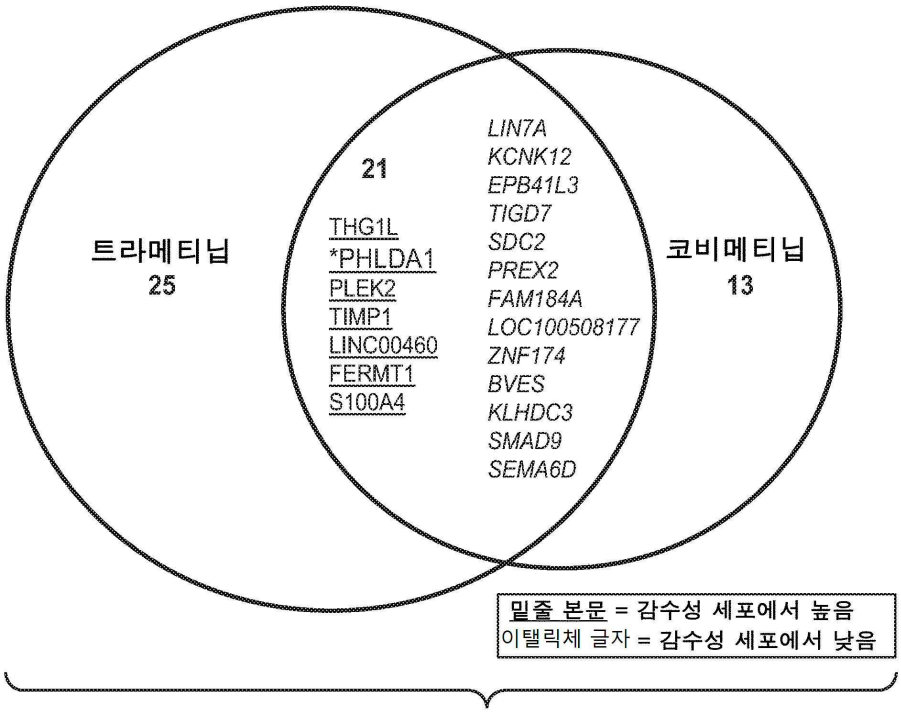
도면1c


R:0.97
코비메티닙에 예상된 MV
트라메티닙에 예상된 MV
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0

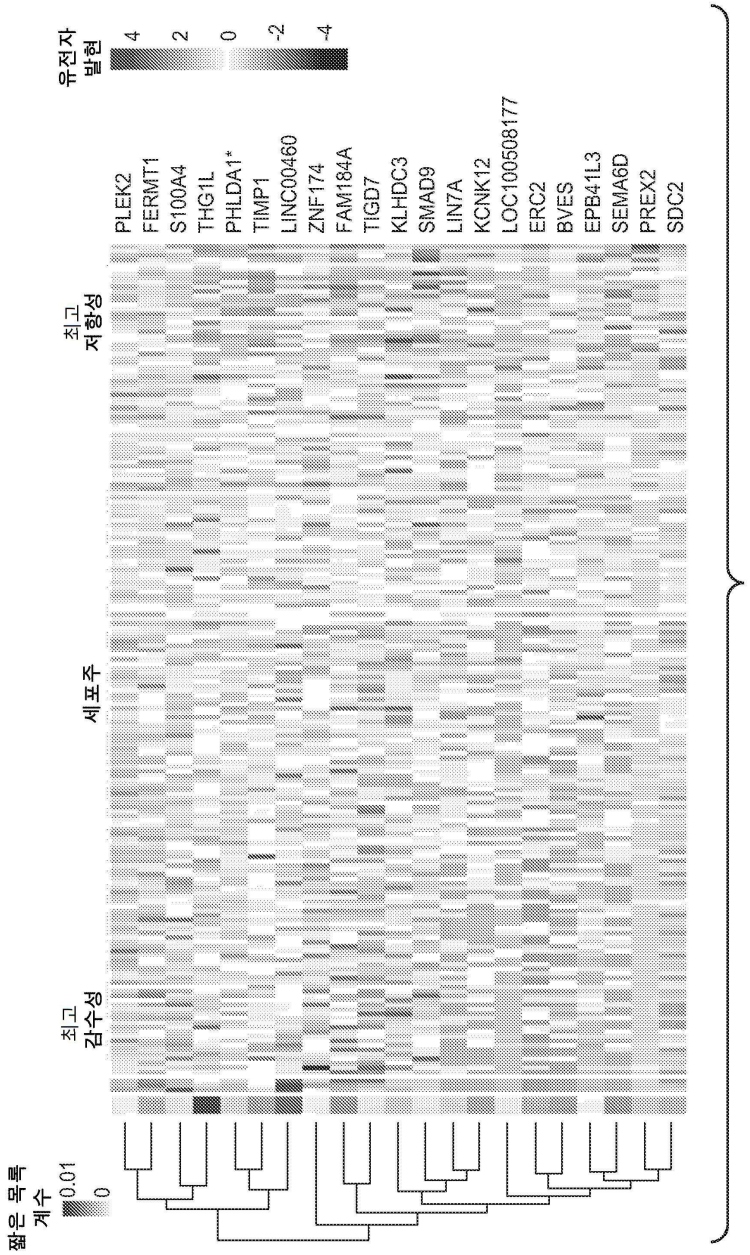
도면1d


R:0.41
트라메티닙에 평균 생존력
트라메티닙에 예상된 MV
R:0.53
코비메티닙에 평균 생존력
코비메티닙에 예상된 MV

도면2a


트라메티닙
25
21
THG1L
*PHLDA1
PLEK2
TIMP1
LINC00460
FERMT1
S100A4
LIN7A
KCNK12
EPB41L3
TIGD7
SDC2
PREX2
FAM184A
LOC100508177
ZNF174
BVES
KLHDC3
SMAD9
SEMA6D
코비메티닙
13
밑줄 본문 = 감수성 세포에서 높음
이탤릭체 글자 = 감수성 세포에서 낮음

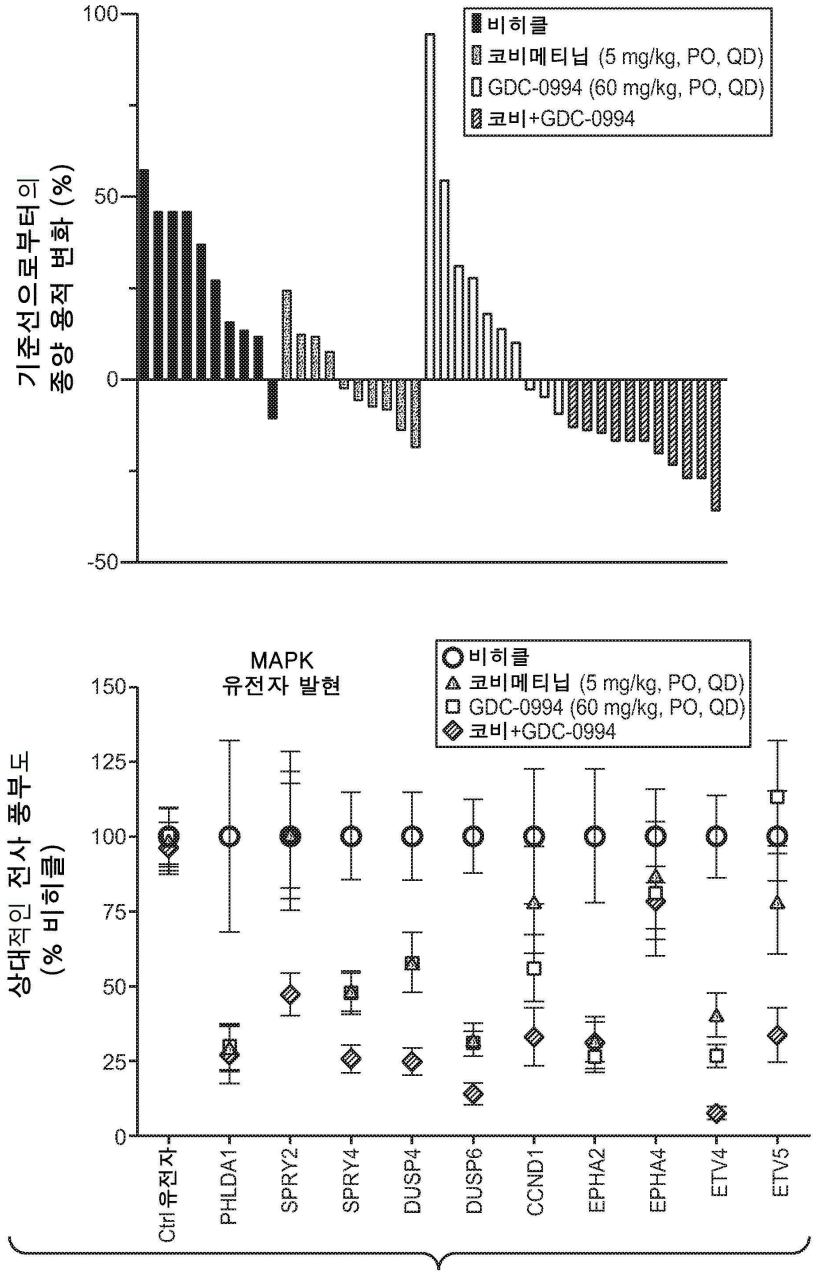
도면2b



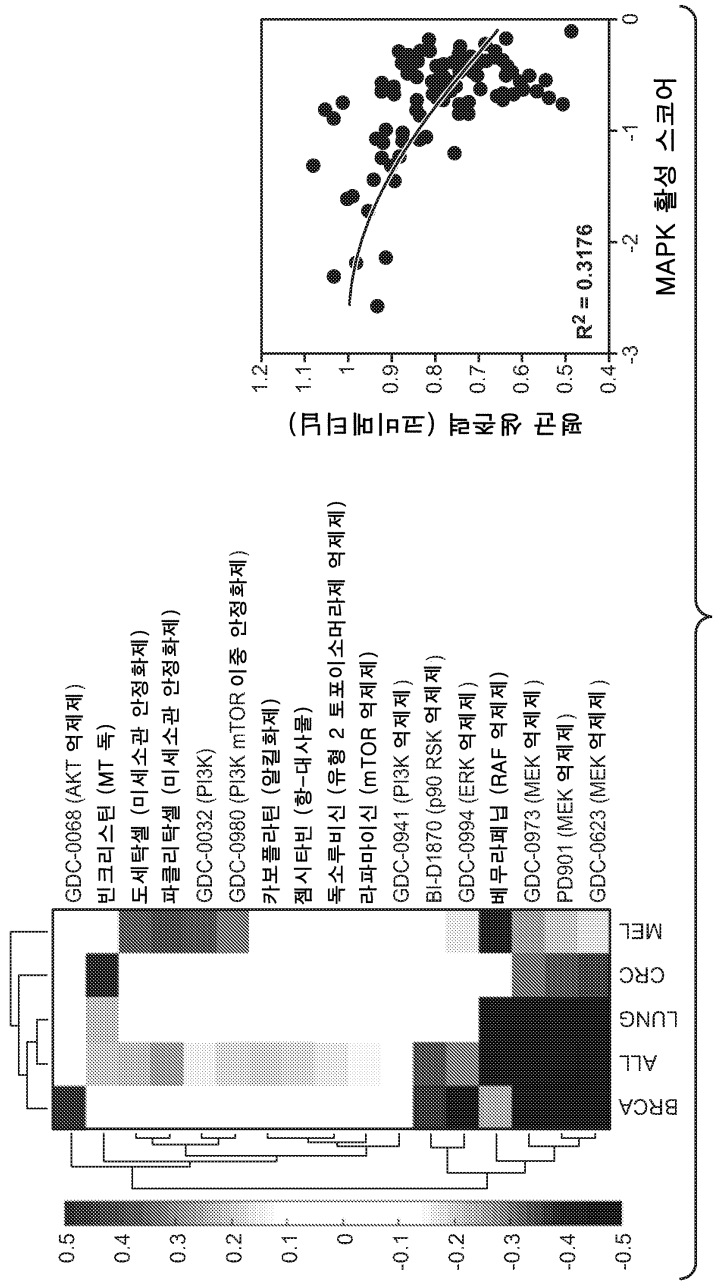
도면2c

등록 유전자 ID	유전자 명칭	PHLDA1 RNAseq에 대한 피어슨 상관
22822	PHLDA1	1.00
8061	FOSL1	0.71
1969	EPHA2	0.68
595	CCND1	0.66
81848	SPRY4	0.62
1848	DUSP6	0.53
10253	SPRY2	0.58

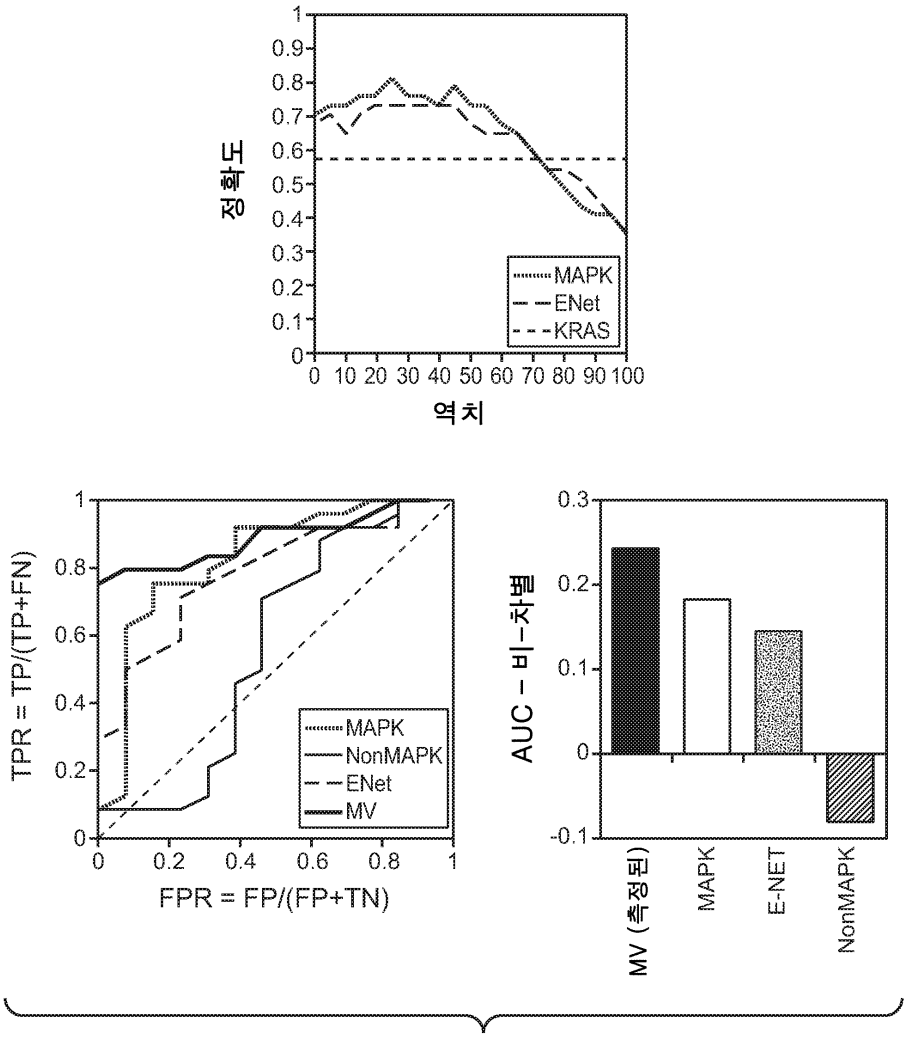
도면3a


비히클
코비메티닙 (5 mg/kg, PO, QD)
GDC-0994 (60 mg/kg, PO, QD)
코비+GDC-0994
기준선으로부터의 종양 용적 변화 (%)
100
50
0
-50
MAPK 유전자 발현
상대적인 전사 풍부도 (% 비히클)
150
125
100
75
50
25
0
Ctrl 유전자
PHLDA1
SPRY2
SPRY4
DUSP4
DUSP6
CCND1
EPHA2
EPHA4
ETV4
ETV5

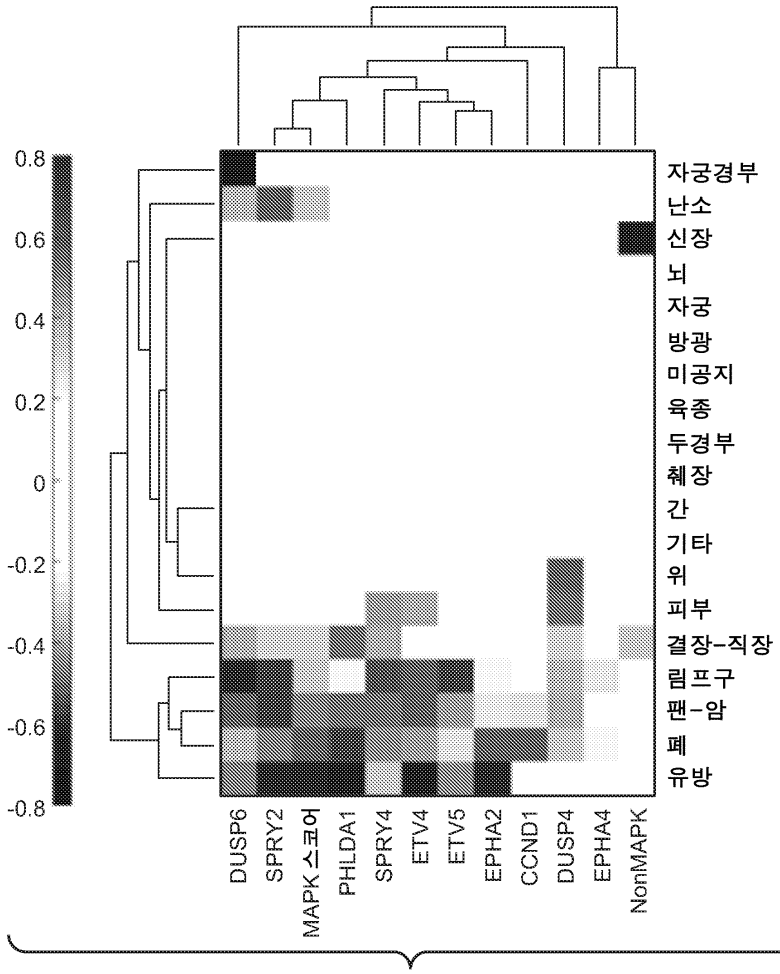
도면3b


BRCA
ALL
LUNG
CRC
MEL
GDC-0068 (AKT 억제제)
빈크리스틴 (MT 독)
도세탁셀 (미세소관 안정화제)
파클리탁셀 (미세소관 안정화제)
GDC-0032 (PI3K)
GDC-0980 (PI3K mTOR 이중 안정화제)
카보플라틴 (알킬화제)
젬시타빈 (항-대사물)
독소루비신 (유형 2 토포이소머라제 억제제)
라파마이신 (mTOR 억제제)
GDC-0941 (PI3K 억제제)
BI-D1870 (p90 RSK 억제제)
GDC-0994 (ERK 억제제)
베무라페닙 (RAF 억제제)
GDC-0973 (MEK 억제제)
PD901 (MEK 억제제)
GDC-0623 (MEK 억제제)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
평균 상관관계 (피어슨 R)
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
$R^2 = 0.3176$
0
-1
-2
-3
MAPK 활성 스코어

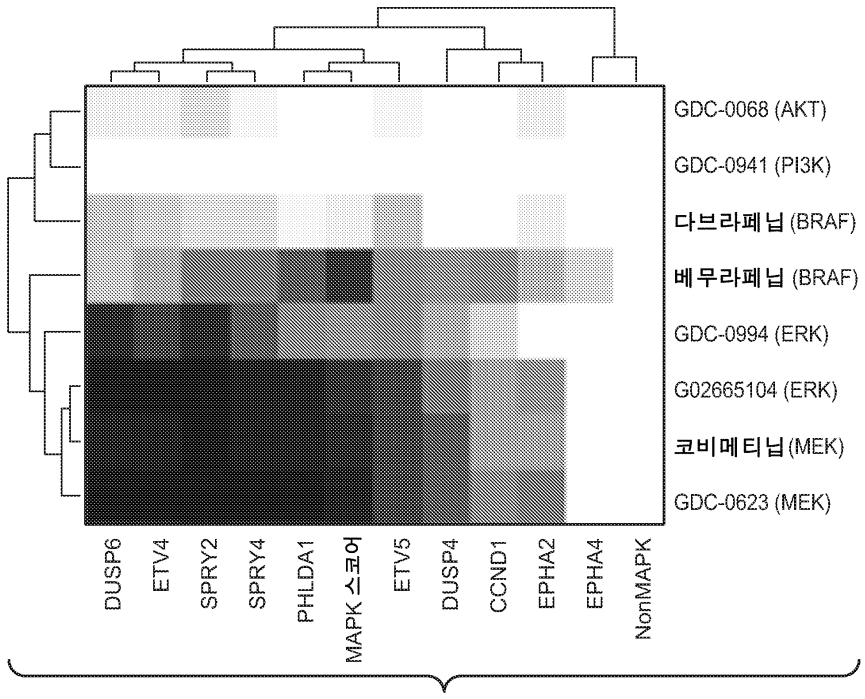
도면3c


정확도
역치
MAPK
ENet
KRAS
TPR = TP/(TP+FN)
FPR = FP/(FP+TN)
MAPK
NonMAPK
ENet
MV
AUC – 비-차별
MV (측정됨)
MAPK
E-NET
NonMAPK

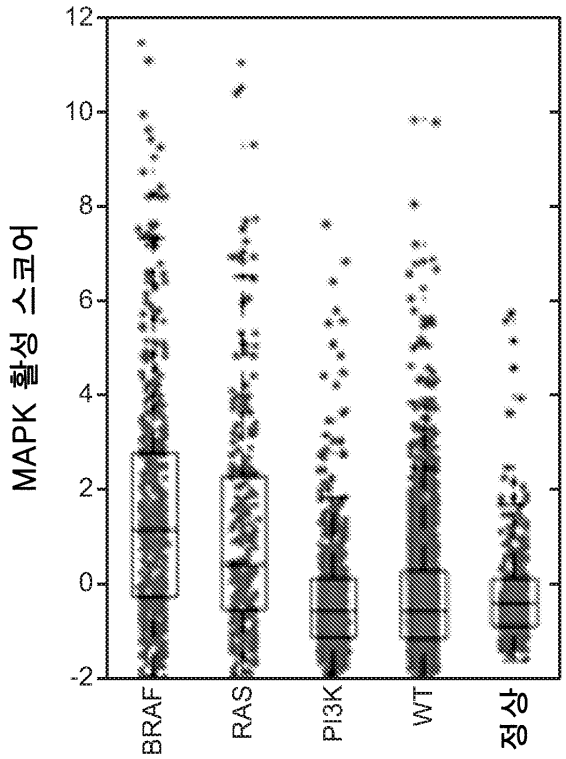
도면4a


0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
자궁경부
난소
신장
뇌
자궁
방광
미공지
육종
두경부
췌장
간
기타
위
피부
결장-직장
림프구
팬-암
폐
유방
DUSP6
SPRY2
MAPK 스코어
PHLDA1
SPRY4
ETV4
ETV5
EPHA2
CCND1
DUSP4
EPHA4
NonMAPK

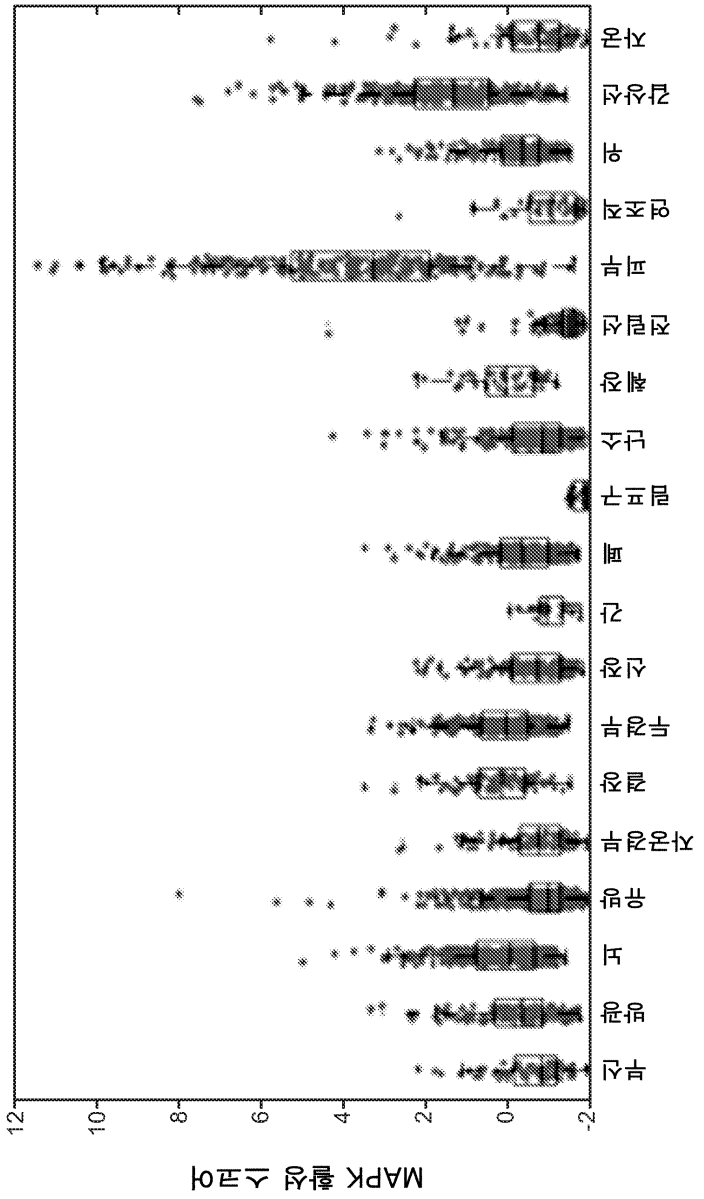
도면4b


GDC-0068 (AKT)
GDC-0941 (PI3K)
다브라페닙 (BRAF)
베무라페닙 (BRAF)
GDC-0994 (ERK)
G02665104 (ERK)
코비메티닙 (MEK)
GDC-0623 (MEK)
DUSP6
ETV4
SPRY2
SPRY4
PHLDA1
MAPK 스코어
ETV5
DUSP4
CCND1
EPHA2
EPHA4
NonMAPK

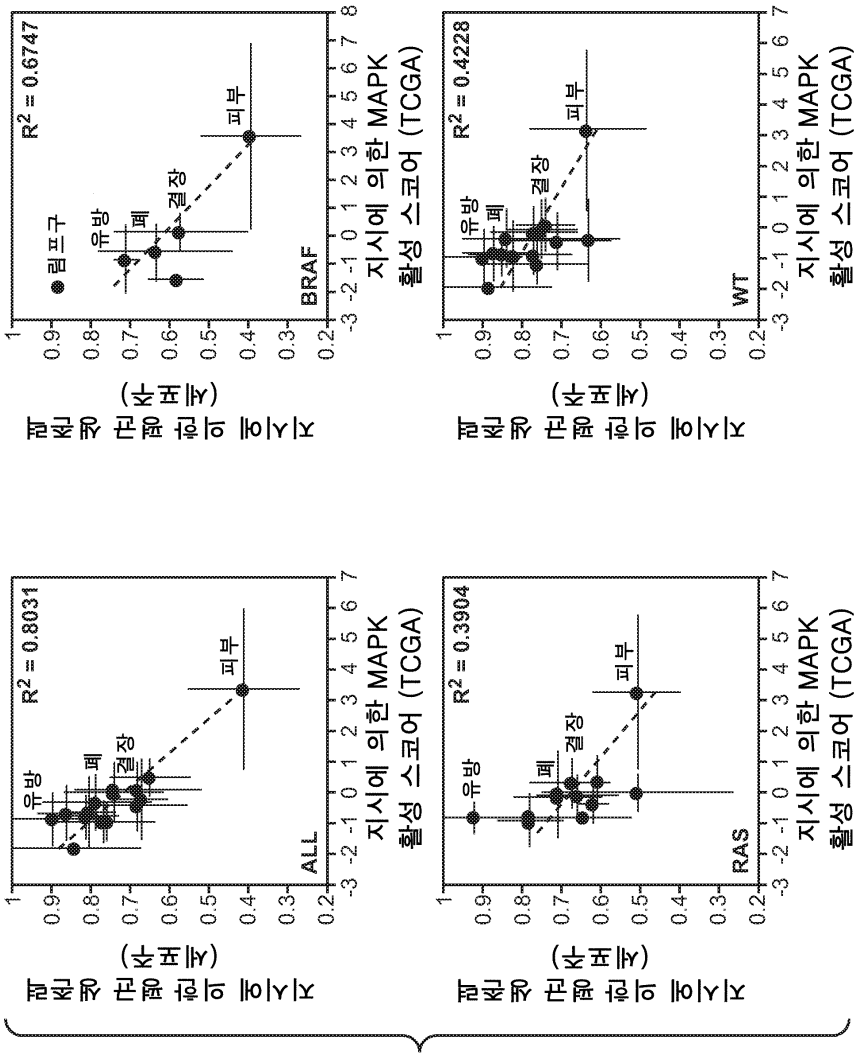
도면5a



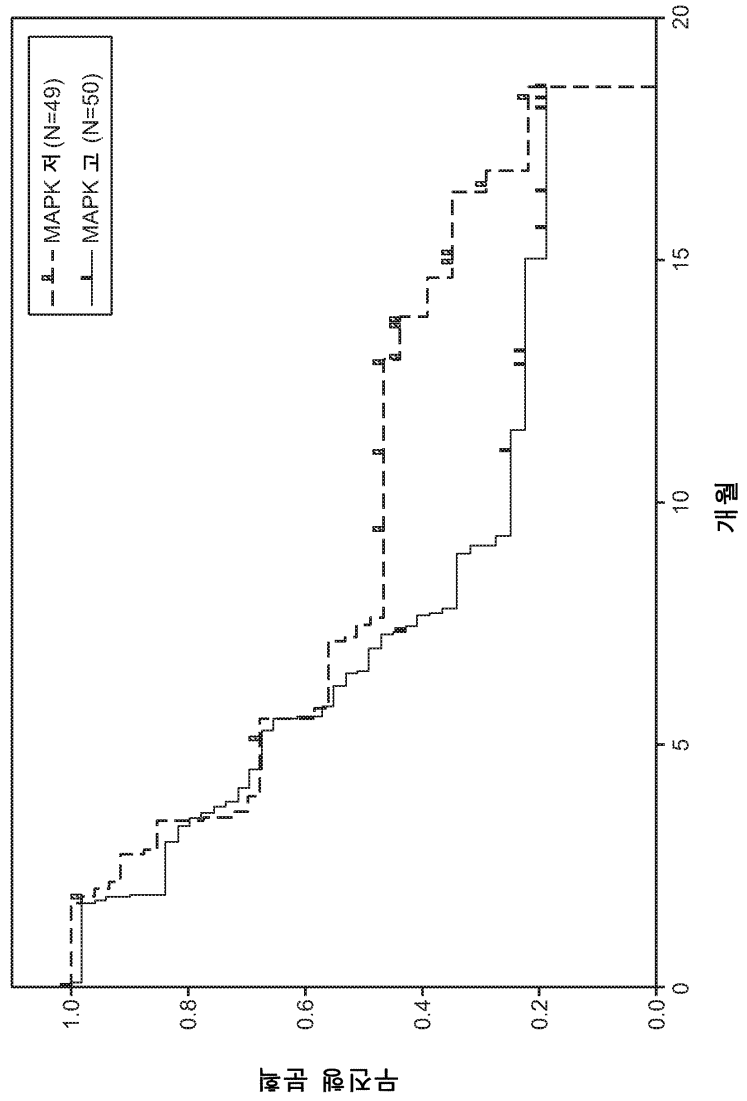
도면5b


부신
방광
뇌
유방
자궁경부
결장
두경부
신장
간
폐
림프구
난소
췌장
전립선
피부
연조직
위
갑상선
자궁
-2
0
2
4
6
8
10
12
MAPK 활성 스코어

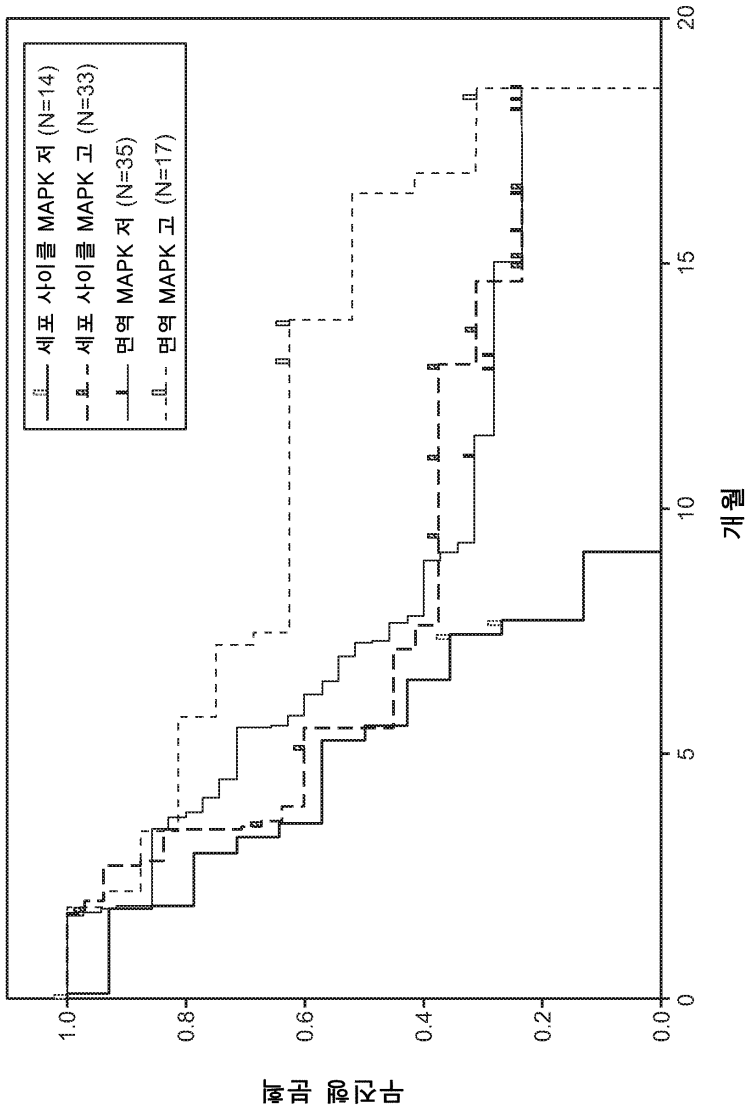
도면5c


지시에 의한 평균 생존력
(세포주)
지시에 의한 MAPK
활성 스코어 (TCGA)
R^2 = 0.8031
ALL
R^2 = 0.3904
RAS
R^2 = 0.4228
WT
R^2 = 0.6747
BRAF
유방
폐
결장
피부
림프구

도면6a



도면6b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Genentech, Inc.

F. Hoffmann-La Roche AG

<120> DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS FOR CANCER

<130> 50474-133WO2

<150> US 62/323,210

<151> 2016-04-15

<160> 20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5913

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

guggacgcag cgggcuuugg aaaggcccca aguuaaugag gcgugcgccg gcugccgagc 60

gccucuugga gcugggcuuu cccccgcggu gcgggcgcca ggagccgccu uuuccgcugg 120

gugucacucg gggguggga agauggccca uucaaaagcg ccgcgagggg gcccggccag 180

ugcccuucag ugagcgcucg caagaggacg gcagaggccc ggcagcucgg agcuccggga 240

ccuuguggcg caucaggacg cggcuguccc ucugccggga cccagagccg ccgccgccgc 300

ucugccuccu gcguguuagc cuccucugcg cgcuccgggc aggcggccgu gggagccgcu 360

ggggcgagga cggcgcgagg cugcugcugc ugccccccggc ccgcgcggcu ggaaacggag 420

aggccgagcc aagcggcggc cccucuuaug cugggaggau gcuggagagu agcggcugca 480

aagcgcugaa ggagggcgug cuggagaagc gcagcgacgg guuguugcag cucuggaaga 540

aaaaguguug cauccucacc gaggaagggc ugcugcuuau cccgcccaag cagcugcaac 600

accagcagca gcagcagcaa cagcagcagc agcagcagca acaacagccc gggcaggggc 660

cggccgagcc gucccaaccc aguggccccg cugucgccag ccucgagccg ccggucaagc 720

ucaaggaacu gcacuucucc aacaugaaga ccguggacug uguggagcgc aagggcaagu 780

acauguacuu cacuguggug auggcagagg gcaaggagau cgacuuucgg ugcccgcaag 840

accagggcug gaacgccgag aucacgcugc agauggugca guacaagaau cgucaggcca 900

uccuggcggu caaauccacg cggcagaagc agcagcaccu gguccagcag cagccccccu 960

cgcagccgca gccgcagccg cagcuccagc cccaacccca gccucagccu cagccgcaac 1020

cccagcccca aucacaaccc cagccucagc cccaacccaa gccucagccc cagcagcucc 1080

acccguaucc gcauccacau ccacauccac acucucaucc ucacucgcac ccacacccuc 1140

acccgcaccc gcauccgcac caaauaccgc acccacaccc acagccgcac ucgcagccgc 1200

acgggcaccg gcuucuccgc agcaccucca acucugccug aaaggggcag cucccgggca 1260

agacaagguu uugaggacuu gaggaagugg gacgagcaca uuucuauugu cuucacuugg 1320

aucaaaagca aaacagucuc uccgccccgc accagaucaa guaguuugga caucacccua 1380

cugaaaacuu gcgauucuuc uuaguuuucu gcauacuuuu caucacgaug caggaaacga 1440

uuucgaguca agaagacuuu uauuuaugaa ccuuugaaag gaucgucuug uauggugaau 1500

uuucuaggag cgaugaugua cuguaauuuu auuuuaaugu auuuugauuu augauuauuu 1560

auuaguuuuu uuuuaaaugc uuguucuaag acauuucuga auguagacca uuuuccaaaa 1620

aggaaacuuu auuuucaaaa accuaauccg uaguaauucc uaaucuugga gaauaaaaaa 1680

gggcggugga ggggaaaaca uuaagaauuu auucauuauu ucucgaguac uuucagaaag 1740

ucugacacuu ucauuguugu gccagcuggu ugaaauuaaa acucugauau uacuuuuuuu 1800

gaggauuuuu auuuuuguuu uugcuuaaac auauaguuug ucuagaaguu uaaaaagcua 1860

aaaguuaaaa augguguaau uaugaaaauc uaacacucaa gauaguuucu aaaaggaaau 1920

caguaguuaa ggauaccuga uuucaaaaua uuuaaagcau aaccuaacug augguaggau 1980

gauuguaucu ugaauaugug guagggccac aucuauugua ggaaaaccuu gcuuuuauca 2040

ucugugugua aagggcuuaa uaaggagaag aggccuuuug acugauuugu gaguauaaau 2100

gcauuugcug uuucauuuca aaaauguugu ggaggaaaag aguacauuua acuuguauaa 2160

gagaauauuu guacuccugu ccaggcugca ggaccuuucu ucgagagcuu ugcacacuug 2220

acuugaacca cauuuucuga ucccuuuacu uuguuuuaga agcacacuga aaaaucucgu 2280

uguuuaaagu acaauuugua aauauuucaa aggucuagga gucauaacuu uuguuuucau 2340

acugaaaaug auguugauca gagaaaccaa cuguuuugcu uuucauugcu cugugagaaa 2400

uuugaggauu cuguuuugcu guuagguaag cuaaacucag aaauugaaaa ggaaaagacu 2460

ggauaaacac aggauuuuca guaagaaaac aaccccaguc uugucuuaga agccacuugu 2520

ugaggagucu guugggggaa aaaagaggau augcuuuuaa agguagaaca aaccuucuuc 2580

uguguuaaau caaaaggaug uucaaaaucc accaggacag augcuacuug gguuuaaaug 2640

gagccauaga ugauacaaag uccucuuggg gcugaaaauc acuuccuauu ugcauggcuu 2700

uacuaacugg uuucuguuuu ccauuaucuu uuucacagaa agucuugguc aguauuuuuc 2760

cagcauuuaa auugaaacgg ucaguauuag accacugcua gguuauguag ucaagaaaua 2820

aaaauagaau uacaugcuac agaugucuuu auucuccuuc caucuagaaa ggaguuccaa 2880

ggucaaauua cuuuuuagug caauaguuaa augacauuuu gagaucauaa cucauaucca 2940

aaaaguugca gggaaaauua aaauagcuuu ccccuauuaa gcuaauggca aacaaaacuu 3000

aaguggaccc ccacuuccag ugguuguuua gguugcaguu gugaaaauau gcugccaaca 3060

uuuaaaaacu uguuucauau guauauaugu auacacauau augaauaugu auguauauau 3120

acauauauga gaacaugugu guacacauau augaauaugu auauaugugu auguauguau 3180

auauguauau gaaaugagag ccacaucuaa agauuucuua aaucaaguuu gguucagcuu 3240

ccuuagaacu guggcuguac uuuuugagga guaccucaua guacuauauu uuuaaugcau 3300

gcaaaucaua auagcuccaa augaaccaca guuuuuuccc aauggaggau uuuuuuuuaa 3360

uucuuguacu aaaaaaaaaa aauccauacc aaauauuuuu acaaauuaag auugauguag 3420

guuuuaaaaa aggcauuugu auguuguuag cuuacauaug gggcuaggua auuucauugc 3480

uuaaaaagau gcgccuaggc ucccucuugg uggcuggauu ucuuuuucuu cgcccguggu 3540

ggccaugguu cuuaauaggg ccaccggaau caugguuucu uuuuuuuuuu uuuuuuuuga 3600
gauggagucu cgcccuguga cccaggcugg agugcagugg cacgaucucg gcucacugca 3660
accucugccu ccuggguuca cgccauucuc cugucucagc cuccugagua gcugggacua 3720
caggugaaug ccaccacgcc cggcugauuu uuguauuuuu aguagagaug ggguuucacc 3780
auaguggguca ggcuguucuc gaacuccuga ccucagguga uccaccugcc uuggccuccc 3840
aaagugcuag gauuacaggu gugagccacc acacccggcc ccagaauaau gguuucuuga 3900
cuuucuguag cccuuguucc uuagucugcu gugauauuua uguugaccuu uaucauuuuc 3960

uauucugaac cccucuuagc auuuaaugug aaaucuaaga aauuagaagu agaauggcuu 4020
uuauuguuuu gacaccuuug aaauuauuau uaauaauuuu uccagagcaa aaaagcaaac 4080
acgcucaaua agacuaaaca aaacaaaaua uaaauguaca ucauuuaaug ucccaguggc 4140
ucuauucuac cuguaagaaa augauacaaa accaccuaag auauuuugaa gccugacaaa 4200
ucagcuucau ggaaaaaggu aaaaaaugca uuuuucaacc gaaagggcag auccaauaga 4260
agacccgcuc cuuaaauaaa cauaaaaugu aaaaaguugg aaaauuaaga guaauguucc 4320
aucuggaaac ugaacuuuug uccuugaacu uguguuggca ccaagccuca uacacaguga 4380

gcucaauaac uguugggaca aaggaaggaa ggacaaaaug uguaacuucc cagcaucugg 4440
gagaugcugu cucuugccuc acugaguguu ccuuuucuuu gcucucaugu cauucccuga 4500
gaacaaugaa uucugggaca ggcuaaacau caugaugaag uuucuuaaac agacuuucuu 4560
aguggaaauc cauuuagauc ugggugugcu cuaugggggag ugcugacguc aaagagcaaa 4620
ugucuauaag gggcccuuuu aaaaugaaca uuuuccucau ugagcaagcu gggauucucu 4680
aauguagaaa ucaagccauc uuuauaauuu cacuucagau guuuauguuu uuguuuuuuu 4740
ugucuccaau gaugguaaaa auaaaaacua cgcauuacuu aaaggaguuu cccucacaug 4800

uaaacacugu uaggaagucu ggauuaaguu gaaaguccug uuuuaacuuu uuuucucuca 4860
uauaccaaac acucuguauu ucucuuaaag aagcccuuua agagaaagcc cuaauuuuau 4920
aucugacagu aaaguuugcu gcaaguguau gaguucaaac acaucccuug uuuucugucc 4980
cuaggggaaa agucauguag uuuuagcuug gcuccagugu uaauauuaua uucaguagca 5040
gccuuagaag aguggucuaa gacuugaacc uggagcaauu uuauagcaca gaauccuacg 5100
aagauaggac ugugaacauu uguuuucuuu uucgugugug ucaaacuaac ugguuuuugc 5160
uuuaccaaua aaauguccuc ggcagaguaa auuuuaaacg ugaaaauuau agaucuugau 5220

auugaaucca ucagugauuc aagagauaca ccuauuugcc uaaaacaacc uaagauguau 5280

ugguuaugga aucauguguu ggauagguuc uuaagaccug uuuccucaaa ucuugacaca 5340

guuuucaagg guggcuuauu gacuugcacg guuggggcaga uaauccagau uuaccuaaga 5400

uuggguaaaa aagucaucug ugacuuugcu ggcagggcau uugcuaagug gaguacagga 5460

ucuaaaaggg uuuucuuaga aagggcaaua uuguccaaug aaguaagcag aaggacucug 5520

gguuagaagc aucugcacaa aaacugguga gaccuacucu ccacugcucu gcagcuggau 5580

ggcugauggc aggcugagca gugggggaagc agguuuuaac aacagggagu ccuuccaggu 5640

cacuguauau ugagaagaaa cauaaaacua uugucuguua cauuccgagg ucagccuucu 5700

ucuuaacguu uuauaauaug caaaugccag cuucuggaaa gcaaguauca ucauguacca 5760

aaugcuuuau acaccaucac auucaugaau uuuuuagcau ggucagaacu uguguaaaua 5820

ugucucuuag augauuuugg ggagauguga uuuauuuuuc auauuuucaa aaugcauuuc 5880

auuucaaaua aaguuaucua uugagacaac cga 5913

<210> 2

<211> 401

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Arg Arg Ala Pro Ala Ala Glu Arg Leu Leu Glu Leu Gly Phe Pro

1 5 10 15

Pro Arg Cys Gly Arg Gln Glu Pro Pro Phe Pro Leu Gly Val Thr Arg

20 25 30

Gly Trp Gly Arg Trp Pro Ile Gln Lys Arg Arg Glu Gly Ala Arg Pro

35 40 45

Val Pro Phe Ser Glu Arg Ser Gln Glu Asp Gly Arg Gly Pro Ala Ala

50 55 60

Arg Ser Ser Gly Thr Leu Trp Arg Ile Arg Thr Arg Leu Ser Leu Cys

65 70 75 80

Arg Asp Pro Glu Pro Pro Pro Pro Leu Cys Leu Leu Arg Val Ser Leu

85 90 95

Leu Cys Ala Leu Arg Ala Gly Gly Arg Gly Ser Arg Trp Gly Glu Asp

100 105 110

Gly Ala Arg Leu Leu Leu Leu Pro Pro Ala Arg Ala Ala Gly Asn Gly

115 120 125

Glu Ala Glu Pro Ser Gly Gly Pro Ser Tyr Ala Gly Arg Met Leu Glu

130 135 140

Ser Ser Gly Cys Lys Ala Leu Lys Glu Gly Val Leu Glu Lys Arg Ser

145 150 155 160

Asp Gly Leu Leu Gln Leu Trp Lys Lys Lys Cys Cys Ile Leu Thr Glu

165 170 175

Glu Gly Leu Leu Leu Ile Pro Pro Lys Gln Leu Gln His Gln Gln Gln

180 185 190

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Pro Gly Gln Gly

195 200 205

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

210 215 220

Pro Pro Val Lys Leu Lys Glu Leu His Phe Ser Asn Met Lys Thr Val

225 230 235 240

Asp Cys Val Glu Arg Lys Gly Lys Tyr Met Tyr Phe Thr Val Val Met

245 250 255

Ala Glu Gly Lys Glu Ile Asp Phe Arg Cys Pro Gln Asp Gln Gly Trp

260 265 270

Asn Ala Glu Ile Thr Leu Gln Met Val Gln Tyr Lys Asn Arg Gln Ala

275 280 285

Ile Leu Ala Val Lys Ser Thr Arg Gln Lys Gln Gln His Leu Val Gln

290 295 300

Gln Gln Pro Pro Ser Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln

305 310 315 320

Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Ser Gln Pro Gln

325 330 335

Pro Gln Pro Gln Pro Lys Pro Gln Pro Gln Gln Leu His Pro Tyr Pro

340 345 350

His Pro His Pro His Pro His Ser His Pro His Ser His Pro His Pro

355 360 365

His Pro His Pro His Pro His Gln Ile Pro His Pro His Pro Gln Pro

370 375 380

His Ser Gln Pro His Gly His Arg Leu Leu Arg Ser Thr Ser Asn Ser

385 390 395 400

Ala

<210> 3

<211> 2032

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

agggugagaa aaaggcaggg ugccgggugg agggagugcc cgccucugcu ccguguggac 60

agucuagccc ggagcgggug ggagcgucgc ccugccuggc gccgggucuc ugcgguucgg 120

aagugcagcu cucucucuuc cguucuucgu ggucagccug ggucacacuu auuuuauuuu 180

uggaagcucg ggcugaccca gcgcaggaag aaagucauca agcggucgcg aucauuuucc 240

auuaccugaa agaguucaga uguguucuaa gccugcugga gugaccacac uuccaagacc 300

ugauggaggc cagagcucag aguggcaacg ggucgcagcc cuugcugcag acgccccgug 360

acgguggcag acagcguggg gagcccgacc ccagagacgc ccucacccag cagguacaug 420

ucuugucucu ggaucagauc agagccaucc gaaacaccaa ugaguacaca gaggggccua 480

cugucguccc aagaccuggg cucaagccug cuccucgccc cuccacucag cacaaacacg 540

agagacucca cggucugccu gagcaccgcc agccuccuag gcuccagcac ucgcaggucc 600

auucuucugc acgagccccu cuguccagau ccauaagcac ggucagcuca gggucgcgga 660

gcaguacgag gacaaguacc agcagcagcu ccucugaaca gagacugcua ggaucauccu 720

ucuccuccgg gccuguugcu gauggcauaa uccgggugca acccaaaucu gagcucaagc 780

caggugagcu uaagccacug agcaaggaag auuugggccu gcacgccuac agguguгagg 840

acuguggcaa gugcaaaugu aaggagugca ccuacccaag gccucugcca ucagacugga 900

ucugcgacaa gcagugccuu ugcucggccc agaacgugau ugacuauggg acuuguguau 960

gcugugugaa aggucucuuc uaucacuguu cuaaugauga ugaggacaac ugugcugaca 1020

acccauguuc uugcagccag ucucacuguu guacacgaug gucagccaug gugucaugu 1080

cccucuuuuu gccuuguuua ugguguuacc uuccagccaa ggguugccuu aaauugugcc 1140

agggguguua ugaccggguu aacaggccug guugccgcug uaaaaacuca aacacaguuu 1200

gcugcaaagu ucccacuguc cccccuagga acuuugaaaa accaacauag caucauuaau 1260

caggaauauu acaguaauga ggauuuuuuc uuucuuuuuu uaauacacau augcaaccaa 1320

cuaaacaguu auaaucuugg cacuguuaau agaaaggugg gauagucuuu gcuguuugcg 1380

gugaaaugcu uuuuguccau gugccguuuu aacugauaug cuuguuagaa cucagcuaau 1440

ggagcucaaa guaugagaua cagaacuugg ugacccaugu auugcauaag cuaaagcaac 1500

acagacacuc cuaggcaaag uuuuuguuug ugaauaguac uugcaaaacu uguaaauuag 1560

cagaugacuu uuuuccauug uuuucuccag agagaaugug cuauauuuuu guauauacaa 1620

uaauauuugc aacugugaaa aacaaguugu gccauacuac auggcacaga cacaaaauau 1680

uauacuaaua uguuguacau ucggaagaau gugaaucaau caguauguuu uuagauugua 1740

uuuugccuua cagaaagccu uuauuguaag acucugauuu cccuuuggac uucauguaua 1800

uuguacaguu acaguaaaau ucaaccuuua uuuucuaauu uuuucaacau auuguuuagu 1860

guaaagaaua uuuauuugaa guuuuauuau uuuauaaaaa agaauauuua uuuuaagagg 1920

caucuuacaa auuuugcccc uuuuaugagg augugauagu ugcugcaaau gaggggguac 1980

agaugcauau guccaauaua aaauagaaaa uauauuaacg uuugaaauua aa 2032

<210> 4

<211> 315

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Glu Ala Arg Ala Gln Ser Gly Asn Gly Ser Gln Pro Leu Leu Gln
1 5 10 15

Thr Pro Arg Asp Gly Gly Arg Gln Arg Gly Glu Pro Asp Pro Arg Asp
20 25 30

Ala Leu Thr Gln Gln Val His Val Leu Ser Leu Asp Gln Ile Arg Ala
35 40 45

Ile Arg Asn Thr Asn Glu Tyr Thr Glu Gly Pro Thr Val Val Pro Arg
50 55 60

Pro Gly Leu Lys Pro Ala Pro Arg Pro Ser Thr Gln His Lys His Glu
65 70 75 80

Arg Leu His Gly Leu Pro Glu His Arg Gln Pro Pro Arg Leu Gln His
85 90 95

Ser Gln Val His Ser Ser Ala Arg Ala Pro Leu Ser Arg Ser Ile Ser

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Ser Arg Ser Ser Thr Arg Thr Ser Thr Ser Ser
115 120 125
Ser Ser Ser Glu Gln Arg Leu Leu Gly Ser Ser Phe Ser Ser Gly Pro
130 135 140
Val Ala Asp Gly Ile Ile Arg Val Gln Pro Lys Ser Glu Leu Lys Pro
145 150 155 160
Gly Glu Leu Lys Pro Leu Ser Lys Glu Asp Leu Gly Leu His Ala Tyr
165 170 175

Arg Cys Glu Asp Cys Gly Lys Cys Lys Cys Lys Glu Cys Thr Tyr Pro
180 185 190
Arg Pro Leu Pro Ser Asp Trp Ile Cys Asp Lys Gln Cys Leu Cys Ser
195 200 205
Ala Gln Asn Val Ile Asp Tyr Gly Thr Cys Val Cys Cys Val Lys Gly
210 215 220
Leu Phe Tyr His Cys Ser Asn Asp Asp Glu Asp Asn Cys Ala Asp Asn
225 230 235 240

Pro Cys Ser Cys Ser Gln Ser His Cys Cys Thr Arg Trp Ser Ala Met
245 250 255
Gly Val Met Ser Leu Phe Leu Pro Cys Leu Trp Cys Tyr Leu Pro Ala
260 265 270
Lys Gly Cys Leu Lys Leu Cys Gln Gly Cys Tyr Asp Arg Val Asn Arg
275 280 285
Pro Gly Cys Arg Cys Lys Asn Ser Asn Thr Val Cys Cys Lys Val Pro
290 295 300

Thr Val Pro Pro Arg Asn Phe Glu Lys Pro Thr
305 310 315

<210> 5
<211> 4941
<212> RNA
<213> Homo sapiens

<400> 5

auucauaaaa aagccauuuu cccaggcagu gguugcaaca ucgccgcgga gguagcgagc 60

ugagcugaca gcgcggagcu ggcgcugugg agcgcaggga gccuugccgg uuccuccgac 120

cggcgucugc gaguacagcg gcggcuaacc ugccccggcu ucaggauuua cacagacgug 180

gggcgaugcu ugugacccug cagcuccuca aaggccccua gaagccuguu ucuccguaca 240

guccaggacc uccagcccca uggagccccc gaucccacag agcgcccccu ugacucccaa 300

cucagucaug guccagcccc uucuugacag ccggaugucc cacagccggc uccagcaccc 360

acucaccauc cuacccauug accaggugaa gaccagccau guggagaaug acuacauaga 420

caacccuagc cuggcccuga ccaccggccc aaagcggacc cggggcgggg ccccagagcu 480

ggccccgacg cccgcccgcu gugaccagga ugucacccac cauuggaucu ccuucagcgg 540

gcgccccagc ucugugagca gcagcagcag cacauccucu gaccaacggc ucuuagacca 600

cauggcacca ccacccgugg cugaccaggc cucaccaagg gcugugcgca uccagcccaa 660

ggugguccac ugccagccgc uggaccucaa gggcccggcg gucccacccg agcuggacaa 720

gcacuucuug cugugcgagg ccugugggaa guguaaaugc aaggagugug caucccccg 780

gacguugccu uccugcuggg ucugcaacca ggagugccug ugcucagccc agacucuggu 840

caacuauggc acgugcaugu guuuggugca gggcaucuuc uaccacugca cgaaugagga 900

cgaugagggc uccugcgcug accaccccug cuccugcucc cgcuccaacu gcugcgcccg 960

cugguccuuc augggugcuc ucuccguggu gcugcccugc cugcucugcu accugccugc 1020

caccggcugc gugaagcugg cccagcgugg cuacgaccgu cugcgccgcc cugguugccg 1080

cugcaagcac acgaacagcg ucaucugcaa agcagccagc ggggaugcca agaccagcag 1140

gcccgacaag ccuuucugac aguuuguguc gaagccccag ugcucugccu ggaaaccugg 1200

uucucuucug acaucuaaga agacugcagc aaggucagag guuuuagccu ccugaggcug 1260

accuugcuag ucugcccacu cccuaccccc agcuucggaa aauacagaga ccaccaccac 1320

guacccugua uuccccaagg ugaugaagaa gcacuuuggg gcuuuuuuuc aggguccuga 1380

aacuuugugu caaacagaca augcaggggc aggguguggu uuggggggaa auuuuucuuu 1440

uucagaagac agaacacaga uguggacaca uauccggaaa cugcagcugc uugaaugccu 1500

ucccagcccc uccuucuccc ucccucccuc cgcccccccc cccuuccucu uuuccauugu 1560

cuuuggcucu cacaggagcu agcugccugg gaggaauugu uaacugagua ccaggguacc 1620

uuuaaagaag acccuuggag ucuucuauac cuucuucucc uuccccaucu cacuccaccc 1680

cacuuugucc cugaugucuu ggggaaggug uagaacaccc uagcaguucc uauuguauau 1740

acuugggagc cacugagaac agaggacggc cagugagucc aagccucguu ccuccuucug 1800

ccucccccgga gccacaggau ggauuuagga gccacugcuc agugcacuuc ucccuuccaa 1860

cugcaucaac uaacucucgg ggguguucug cucaccacac cguccuucgg uucuuacuga 1920

gucacagacu cgccugccca cuacgugucc uggguucucu cuacucagau cccuuccaga 1980

aacuuuauau ggguagagga agccagggcg gcaaaugcga gaccaaauau cauuuugcca 2040

augagucuga ggcugugguc ucuggaucca gucauuaugu uuuuauagaa uaauuaaacc 2100

ggaugcuaac gguguuuuaa aaaauaauaa uaaaacaacu uguuuccuuu uggccacccc 2160

caggaagggc ugauuucaaa aucugggggc gagcaaccuc aaggaacaca auuucccucc 2220

cuaucaacaa gaggauuuua acagcaaaga agagaggcag caccucccau uggcagaaug 2280

accgcugagc caggcugggu uuggguuucu ucucuucuga uucugcugcu cacugucaua 2340

gccuuuugug uauagugaug ugucuguauc uuuaauguaa auagagagau gaugaaaaaa 2400

gagucuauuu uaguguuagg aagccccagc aggggagucg gaagagcuug gaagagcugg 2460

ggagagggua ggggaaaggu uuuuccaggg gccacugggu uugagcccug cuucugugca 2520

cagccacacc acccucuccc gacagcccuc aaagacguag caacucuuuc ucucaaggug 2580

cuaaaggacu cagaaggugc agcacgucca gugggguaggu acuuguugca ugcaaaagcu 2640

guaguguauc uggcccuucc uccccagcuu uuguggggg uucuugcuuu gugugguauu 2700

uuguuuuccc cucuaaugag agggcauggc cugagucaga agagcuaccc caggugaaac 2760

uggaagugca ugaggcagag cguccguagc auuuccaguu uguucuguau aggaacagag 2820

gugccuccgg gaaggaggca gcgagguagg uagcuaugau aggcaccuaa ugcuucucaa 2880

ggacuuauuu uuuccuucuu gaagacuagu aguaacaucu uaugauuuag aguaaguuga 2940

uuguaaccau agguauuuau ugauuggagg aagggagggu cauauuauuu ucggcuuuau 3000

uuauguaaca uuugcuagcu uguaaaaggc gaaugugaaa uauugcaucu gcauuuucca 3060

aggcugauuc guguagcuac ccuugccaca guugugacgg auguauggau guucuugaac 3120

auuucagaag gagugguaga aaaaaacaca cauucagcca accacuuaua ugaauugaau 3180

guaucagaag uguacugaag ggacuggaga ugguuuuccu cagaugaggg ggccccaaaa 3240

uugauagugc acaucugcac gcuuucugcg aggccucaga acuucccagg gccccucccu 3300

caaauugucu ccaugggaaa cuugacccag uggcaaguug cacuuuggug aucuuggugg 3360

ucuacacacc cguucugugg agagucgauu uacauaagcu guguauacac acacacacac 3420

acacacacac accccuaccc cacacugacu gucuaccgac aaagacccua uuuccuggca 3480

aacggccucc ugaacccuga cuuuuugugu acauacuugu aaacacggau uuuucugggu 3540

uuugguuugc uuuuuccuuu uuuccccccug ccccuguucu agcuuguucu ucuugguuug 3600

cuuucaaccu gcuugaugga ugucugcaga gugcucucua agaguccacc ucagugccuc 3660

gugugcucag uggucauggg aaaggagcga aggaaccauc cuugguucuc ccagcuuggu 3720
uguguagcaa ucccucagca uuguuuuucu cagcuucuug gcaaaaauua aaacaacaac 3780
aacaacaaca acaacaacaa caaacagaag gauaaacugg cuugccugug gacccucccc 3840
ggcucugggg ccagucgaga gccacugagg gacccagcac ucagagacac aacacacaug 3900
uguagcugcu ucuggcugag uguguuuccu gucaccaaug gccuguuugg cuggacgaug 3960
ccucggcuug accuuuuuug aaaagugcug guuaguuccc gccccuggua aaccuggggu 4020
aggugggggu ucugucuuaa cucgaggggc accugggauc caggacgcuu cuagggggcu 4080

cuggcugccc guguuaauga aggacagcgc uuccgcgagc acccugggaa cugggucuug 4140
gguagcaaag cccucccaga gaaaagauug ggcacaacua aggcuuuccu gagcaggaag 4200
ggggugaaga ccaaucccuu ccuuuggucc uuugguacgc acccccucag agcugagaug 4260
gaagacaugg cuaguucuuu ucagccuugu ggagccuguc agucgccauc auaccucgag 4320
ugaggcccag cuagauaaug acuuguccaa gauggcacac guggaaaguu gaucugcacc 4380
agaacccgga ugacugucac cuugaagcau ccuguucucc uucugugcug ucccaggaag 4440
ugucuggcgg gcgugggcag cacagcucua cacuguacga uucacuaggg cauccugcga 4500

gccucacuag ccuucugguu caugccuuug acaagcauuu uugugccccc ucugcuuacu 4560
gugacagucg augaugaauc uugcguugcc auuuucugcu guggguaacu gcgugcagug 4620
ucuugccuug cuuucucuuc uuacuguccc acagcuuggu uucauguuac aaacagaaaa 4680
gcucgaggcu cccaccccgc cacaucccaa cuucauuucc cccucacugu agcccauuuc 4740
caccccacca caaaguugcc acagguuuuc uuuguauaga auauuuauuu ugaagcucua 4800
uuuuaauagu auuuauuuua gaaagucuac uauuguaaga guucuucugu uugugaagaa 4860
aaaaacaagu uaaaaacuga auguacugau uuagaaaaua uauauaaaua uauauuguua 4920

aauauacacg ggacugccgu u 4941

<210> 6

<211> 299

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Glu Pro Pro Ile Pro Gln Ser Ala Pro Leu Thr Pro Asn Ser Val
1 5 10 15

Met Val Gln Pro Leu Leu Asp Ser Arg Met Ser His Ser Arg Leu Gln

20 25 30

His Pro Leu Thr Ile Leu Pro Ile Asp Gln Val Lys Thr Ser His Val

35 40 45

Glu Asn Asp Tyr Ile Asp Asn Pro Ser Leu Ala Leu Thr Thr Gly Pro

50 55 60

Lys Arg Thr Arg Gly Gly Ala Pro Glu Leu Ala Pro Thr Pro Ala Arg

65 70 75 80

Cys Asp Gln Asp Val Thr His His Trp Ile Ser Phe Ser Gly Arg Pro

85 90 95

Ser Ser Val Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ser Ser Asp Gln Arg Leu Leu

100 105 110

Asp His Met Ala Pro Pro Pro Val Ala Asp Gln Ala Ser Pro Arg Ala

115 120 125

Val Arg Ile Gln Pro Lys Val Val His Cys Gln Pro Leu Asp Leu Lys

130 135 140

Gly Pro Ala Val Pro Pro Glu Leu Asp Lys His Phe Leu Leu Cys Glu

145 150 155 160

Ala Cys Gly Lys Cys Lys Cys Lys Glu Cys Ala Ser Pro Arg Thr Leu

165 170 175

Pro Ser Cys Trp Val Cys Asn Gln Glu Cys Leu Cys Ser Ala Gln Thr

180 185 190

Leu Val Asn Tyr Gly Thr Cys Met Cys Leu Val Gln Gly Ile Phe Tyr

195 200 205

His Cys Thr Asn Glu Asp Asp Glu Gly Ser Cys Ala Asp His Pro Cys

210 215 220

Ser Cys Ser Arg Ser Asn Cys Cys Ala Arg Trp Ser Phe Met Gly Ala

225 230 235 240

Leu Ser Val Val Leu Pro Cys Leu Leu Cys Tyr Leu Pro Ala Thr Gly

245 250 255

Cys Val Lys Leu Ala Gln Arg Gly Tyr Asp Arg Leu Arg Arg Pro Gly

260 265 270

Cys Arg Cys Lys His Thr Asn Ser Val Ile Cys Lys Ala Ala Ser Gly

275 280 285

Asp Ala Lys Thr Ser Arg Pro Asp Lys Pro Phe

290 295

<210> 7

<211> 5625

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

accuagcgcc cccucccccg ggagcgcgga ggagcauuaa uaaaccucua agccgaggag 60

aaaacucugg cuggggcagu gcgcugagcg ccggaggagc guaggcaggg cagcgcuggc 120

gccaguggcg acaggagccg cgcgaccggc aaaaauacac gggaggccgu cgccgaaaag 180

aguccgcggu ccucucucgu aaacacacuc uccuccaccg gcgccucccc cuccgcucug 240

cgcgccgccc ggcuggggcgc ccgaggccgc uccgacugcu augugaccgc gaggcugcgg 300

gaggaagggg acagggaaga agaggcucuc ccgcgggagc ccuugaggac caaguuugcg 360

gccacuucug caggcguccc uucuuagcuc ucgcccgccc cuuucugcag ccuaggcggc 420

ccggguucuc uucucuuccu cgcgcgccca gccgccucgg uucccggcga ccauggugac 480

gauggaggag cugcgggaga uggacugcag ugugcucaaa aggcugauga accgggacga 540

gaauggcggc ggcgcgggcg gcagcggcag ccacggcacc cuggggcugc cgagcggcgg 600

caagugccug cugcuggacu gcagaccguu ccuggcgcac agcgcgggcu acauccuagg 660

uucggucaac gugcgcugua acaccaucgu gcggcggcgg gcuaagggcu ccgugagccu 720

ggagcagauc cugcccgccg aggaggaggu acgcgcccgc uugcgcuccg gccucuacuc 780

ggcggucauc gucuacgacg agcgcagccc gcgcgccgag agccuccgcg aggacagcac 840

cgugucgcug guggugcagg cgcugcgccg caacgccgag cgcaccgaca ucugccugcu 900

caaaggcggc uaugagaggu uuuccuccga guacccagaa uucuguucua aaaccaaggc 960

ccuggcagcc aucccacccc cgguuccccc cagugccaca gagcccuugg accugggcug 1020

cagcuccugu gggaccccac uacacgacca gggggguccu guggagaucc uucccuuccu 1080

cuaccucggc agugccuacc augcugcccg gagagacaug cuggacgccc ugggcaucac 1140

ggcucuguug aaugucuccu cggacugccc aaaccacuuu gaaggacacu aucaguacaa 1200

gugcauccca guggaagaua accacaaggc cgacaucagc uccugguuca uggaagccau 1260

agaguacauc gaugccguga aggacugccg ugggcgcgug cuggugcacu gccaggcggg 1320

caucucgcgg ucggccacca ucugccuggc cuaccugaug augaagaaac gggugaggcu 1380

ggaggaggcc uucgaguucg uuaagcagcg ccgcagcauc aucucgccca acuucagcuu 1440

cauggggcag cugcugcagu ucgaguccca ggugcuggcc acguccugug cugcggaggc 1500

ugcuagcccc ucgggacccc ugcgggagcg gggcaagacc cccgccaccc ccaccucgca 1560

guucgucuuc agcuuuccgg ucuccguggg cgugcacucg gccccagca gccugcccua 1620

ccugcacagc cccaucacca ccucucccag cuguuagagc cgcccuggggg gccccagaac 1680

cagagcuggc ucccagcaag gguaggacgg gccgcaugcg ggcagaaagu ugggacugag 1740

cagcugggag caggcgaccg agcuccuucc ccaucauuuc uccuuggcca acgacgaggc 1800

cagccagaau ggcaauaagg acuccgaaua cauaauaaaa gcaaacagaa cacuccaacu 1860

uagagcaaua acggcugccg cagcagccag ggaagaccuu gguuugguuu augugucagu 1920

uucacuuuuc cgauagaaau uucuuaccuc auuuuuuuaa gcaguaaggc uugaagugau 1980

gaaacccaca gauccuagca aaugugccca accagcuuua cuaaaggggg aggaagggag 2040

ggcaaagga ugagaagaca aguuucccag aagugccugg uucuguguac uuguccuuu 2100

guugucguug uuguaguuaa aggaauuuca uuuuuuaaaa gaaaucuucg aagguguggu 2160

uuucauuucu cagucaccaa cagaugaaua auuaugcuua auaauaaagu auuuauuaag 2220

acuuucuuca gaguaugaaa guacaaaaag ucuaguuaca guggauuuag aauauauuua 2280

uguugauguc aaacagcuga gcaccguagc augcagaugu caaggcaguu aggaaguaaa 2340

uggugucuug uagauaugug caagguagca ugaugagcaa cuugaguuug uugccacuga 2400

gaagcaggcg gguugggugg gaggaggaag aaagggaaga auuagguuug aauugcuuuu 2460

uaaaaaaaaa agaaaagaaa aagacagcau cucacuaugu ugccaaggcu caucuugaga 2520

agcaggcggg uuggguggga ggaggaagaa agggaagaau uagguuugaa uugcuuuuuu 2580

aaaaaaaaag aaaagaaaaa aaaagacagc aucucacuau guugccaagg cucaucucaa 2640

gcucuugggc ucaagagauc cucccaccuc ggccuccuga guagcuggga cugcaggugu 2700

gugucaucau gaccaaugug aauugcuuuu gaagcugguu caugggcaug uaggccaccg 2760

aagcaauuuu agaccacagu aagucaagcu uuuuucccuc cgaugaucac ugggugguug 2820

cagcauuuuu ugcauaaacc ugccuaagac uugucuaucg ucugugauca auaugccaua 2880

uuacacuaag gugcuccugg aaaauugggu gcaguucaaa uuuuccuaca gcaaaucauu 2940

uggcaaggcc agccauuggg gaaaccagac aacuagagau aacccugaaa ugaauccuuu 3000

uguaaauuga agcaccaucu uuucuuuuuu ugcauaaauu ggagguuuua auuuuagggc 3060

aguuaccuga agugaaauau accaacaauu ucuuguguuc uuuaaauucc uaguuaggug 3120

aauauuuuug aagguccucu uuugaauaaa gaggggaaug gacaccacau uucaggucuu 3180

cucgaagugu ggaagggcaa gagagcauca gugagcugau gguggauugc uuacaucgga 3240

uuccauuggu augaauuucc caaacuggaa aucaaagcgc cagggugggg uuggggcuga 3300

cugcugguga gggggcuggc cgcuggcucc cgugacgugc gucaugggca cgcaggcgcc 3360

auuuugaauc uaucgucggc acgugggugc cauuuugaau ccuuaguugg gccuuucuaa 3420

auggagaaug gcuuuggagg gagacacguu uucuguggggg aggguuuggg ggggagggag 3480

gagggaacaa gcuacaugcu auuuuguuug uaguauugug gaacagucuu guuauggagu 3540

gccagcuuag agguuguugc aaacuugucu agaagugaga gcaugguuuu uuuuagcccu 3600

uugagagucu acaucuaaug aacauucuug cucacccaua aauaacguca agccucaaug 3660

ucaccgucac guuggggauac ucuuucucau cuggcauccu agacaggaca agguugguua 3720

ccuuuccuuc caugaaccau gaaccuguga cggcaucauu cauccugacu ucaccaagcu 3780

ccgccugugg gugaggccag agcucccacu ggcaauuuuu agaagagcca gaggcucccu 3840

gcuuccucua gaaauaacag uucaggguga agcauggagg guuucaguuc ccagacaaug 3900

gaaccauuua gagacaacac aguuggacau uuccacuuuu uccuugauuc cuggaagucc 3960

agugggguucu gcagcugaaa aagcccuggg ucccagcagc agagagacag gacagagggg 4020

augcuuggggc ggggagggac gguaaccugc agaacagauu ccauuuuuau agaacgagua 4080

cacguuugcu aaaacagucc ugcuuuccca gacuggauuc ccaccacagg gacagucgga 4140

acucaggacu agcuccagcg acaucuuucc uccgaauuca agccuucuau cacaauguca 4200

aaacagcuau uuauaaagcc auuuucauug uacuugauaa cagcacgagu cccaaaacuu 4260

uuagaaauaa aauaggacau uggcuugauu gaaaagaggg acuuuuuaaa aauuguucuu 4320

ucgucagaag ccuuuuggau gacuuacaau agcucugaug aagauaccac cccagcguca 4380

guccaauagg ucagugaguu ucaacaggca uccaucccuc ccaugaaggg auucugguga 4440

ugggaaguuu cuguaaugac aggaaagcau ugacccucau ugauugucaa cuuugguauu 4500

agccaugaaa gacaggaugc ucauugggug uucuguagag ugaggaaugc ugccuauucc 4560

cucccagaac gucugaccca ggggugugug uugaggagcc cuggggggaaa uggaccaagu 4620

uuucccacag agcaguauua ggcugaagag caggugacug guaggcccca gcucccauca 4680

uucccuccca aagccauuuu guucaguugc ucauccacgc uggauuccag agaguuuucc 4740

aauuugggaa gccaugagaa agguuuuuaa aucuugggaa gauggagaga gggacauagg 4800

auaguugacu ccaacaugac aggaagaggc uggagauugg gaauuggcca ucaaccaagc 4860

cuguaguagu aaagccaugg ucccgcauug gaauuacuug gggaacuuau acaguucuga 4920

uacccaggcu cuccuagacc aguucaacca auucuaggug ggggacucag gcaucagugu 4980

guuucguagc uccccgggug uuuucccugu gcagccgagc uugggaaacu gccaugcuuu 5040

uuggauguca aggcgcuguu ggaggcuggg ugugacagca cagagccagg uugucuugug 5100
gaaaccacag ccacggguuu gccacuggcu cagcauggcc ucacugccag ucccagccug 5160
gcugagggac aagaugguuu cucuugggag uuccugagug gagcacccuu ccaggcuuuu 5220
ugaaagccag cugaucugug gagccuuguu aagggacuca auacgguguu uggauauuga 5280
uguuuuuccu ugagacuguc uuguccauca auaaagaugg aggaugucuc cucuuugaac 5340
cccgcuuccc caccaguacu cucucucccu uagaguuuau gaguuauuca aggaggagac 5400
uucuuaaaga cagcaacgca auucuuguaa cuuguguaaa uagccccauc uuucagagug 5460

auaccauuuc uacauuugau aaugccugua uuccuguagg auguauauag uuuaggggau 5520
uuuuuuuuug uuugguuuug uuuuuuagaa gucaauaugu cugguuuuau uuauugcuug 5580
aaaaagauca uuugaaaaaa auaaauacau uuucaaccac uaaaa 5625

<210> 8
<211> 394
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 8

Met Val Thr Met Glu Glu Leu Arg Glu Met Asp Cys Ser Val Leu Lys
1 5 10 15
Arg Leu Met Asn Arg Asp Glu Asn Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Ser His Gly Thr Leu Gly Leu Pro Ser Gly Gly Lys Cys Leu Leu Leu
35 40 45
Asp Cys Arg Pro Phe Leu Ala His Ser Ala Gly Tyr Ile Leu Gly Ser
50 55 60
Val Asn Val Arg Cys Asn Thr Ile Val Arg Arg Arg Ala Lys Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Glu Gln Ile Leu Pro Ala Glu Glu Glu Val Arg Ala Arg
85 90 95

Leu Arg Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Val Ile Val Tyr Asp Glu Arg Ser
100 105 110
Pro Arg Ala Glu Ser Leu Arg Glu Asp Ser Thr Val Ser Leu Val Val

```
        115                 120                 125
Gln Ala Leu Arg Arg Asn Ala Glu Arg Thr Asp Ile Cys Leu Leu Lys
    130                 135                 140
Gly Gly Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Glu Tyr Pro Glu Phe Cys Ser Lys
145                 150                 155                 160

Thr Lys Ala Leu Ala Ala Ile Pro Pro Pro Val Pro Pro Ser Ala Thr
                165                 170                 175
Glu Pro Leu Asp Leu Gly Cys Ser Ser Cys Gly Thr Pro Leu His Asp
            180                 185                 190
Gln Gly Gly Pro Val Glu Ile Leu Pro Phe Leu Tyr Leu Gly Ser Ala
        195                 200                 205
Tyr His Ala Ala Arg Arg Asp Met Leu Asp Ala Leu Gly Ile Thr Ala
    210                 215                 220

Leu Leu Asn Val Ser Ser Asp Cys Pro Asn His Phe Glu Gly His Tyr
225                 230                 235                 240
Gln Tyr Lys Cys Ile Pro Val Glu Asp Asn His Lys Ala Asp Ile Ser
                245                 250                 255
Ser Trp Phe Met Glu Ala Ile Glu Tyr Ile Asp Ala Val Lys Asp Cys
            260                 265                 270
Arg Gly Arg Val Leu Val His Cys Gln Ala Gly Ile Ser Arg Ser Ala
        275                 280                 285

Thr Ile Cys Leu Ala Tyr Leu Met Met Lys Lys Arg Val Arg Leu Glu
    290                 295                 300
Glu Ala Phe Glu Phe Val Lys Gln Arg Arg Ser Ile Ile Ser Pro Asn
305                 310                 315                 320
Phe Ser Phe Met Gly Gln Leu Leu Gln Phe Glu Ser Gln Val Leu Ala
                325                 330                 335
Thr Ser Cys Ala Ala Glu Ala Ala Ser Pro Ser Gly Pro Leu Arg Glu
            340                 345                 350

Arg Gly Lys Thr Pro Ala Thr Pro Thr Ser Gln Phe Val Phe Ser Phe
        355                 360                 365
```

Pro Val Ser Val Gly Val His Ser Ala Pro Ser Ser Leu Pro Tyr Leu

370 375 380

His Ser Pro Ile Thr Thr Ser Pro Ser Cys

385 390

<210> 9

<211> 2957

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

agggcuuuug ugcaugcuaa uugcgccauu ggugcgcaaa aguuccgacg cgaaguguga 60

acucucaaca gaaggaaaca ugagacaacu gaagugcccu gguuuaugug cccugcuccu 120

ccuccgcugc cgccuccccu ucuuucuccu uccucccgcc gagcccgcug uugcagcuug 180

uuugcacugg ggcuuauccg gagcggaaau uccuuuccgu uuuugugaau gacaaacuca 240

uuaacaauuc aucaacacaa ccuguuccag ccggcccguc cccacggcaa cagccccuuc 300

cgcagcacgc ucauuggcug gcccggagaa uguauccauu gagacgcucg cuguuuguau 360

ccauugagga gcugccucgc gcagggggug ugcgaggcug aguccaagag auagcaaauc 420

gagucuuaaa uaauccgggg agaaagacgc ccggguagau uugaggugca gccuuggagg 480

gagggauuag aagccgcuag acuuuuuuuc cucccccucuc aguagcacgg aguccgaauu 540

aauuggauuu cauucacugg ggaggaacaa aaacuaucug ggcagcuuca uugagagaga 600

uucauugaca cuaagagcca gcggcugcag cugggugcag agagaaccuc cggcuuuacu 660

ucugucucgu cugccccaac cgcuagccuc ggcuugggua aggcgaggcg gaauuaaacc 720

ccgcuccgag agcggcagcu ucgcgcgcgg ugcgcucggc cuaugccugc cccgaggggc 780

gucugguagg caccccgccc ucucccgcag cucgaccccc augauagaua cgcucagacc 840

cgugcccuuc gcgucggaaa uggcgaucag caagacggug gcguggcuca acgagcagcu 900

ggagcugggc aacgagcggc ugcugcugau ggacugccgg ccgcaggagc uauacgaguc 960

gucgcacauc gagucggcca ucaacguggc caucccgggc aucaugcugc ggcgccugca 1020

gaaggguaac cugccggugc gcgcgcucuu cacgcgcggc gaggaccggg accgcuucac 1080

ccggcgcugu ggcaccgaca caguggugcu cuacgacgag agcagcagcg acuggaacga 1140

gaauacgggc ggcgagucgg ugcucgggcu gcugcucaag aagcucaagg acgagggcug 1200

ccgggcguuc uaccuggaag augaagcccg gggcaagaac uguggugucu ugguacauug 1260

cuuggcuggc auuagccgcu cagucacugu gacuguggcu uaccuuaugc agaagcucaa 1320

ucugucgaug aacgaugccu augacauugu caaaaugaaa aaauccaaca uaucccc uaa 1380

cuucaacuuc augggucagc ugcuggacuu cgagaggacg cugggacuca gcagcccaug 1440

ugacaacagg guuccagcac agcagcugua uuuuaccacc ccuuccaacc agaauguaua 1500

ccagguggac ucucugcaau cuacgugaaa gaccccacac cccuccuugc uggaaugugu 1560

cuggcccuuc agcaguuucu cuuggcagca ucagcugggc ugcuuucuuu gugugguggcc 1620

ccagguguca aaaugacacc agcugucugu acuagacaag guuaccaagu gcggaauugg 1680

uuaauacuaa cagagagauu ugcuccauuc ucuuuggaau aacaggacau gcuguauaga 1740

uacaggcagu agguuugcuc uguacccaug uguacagccu acccaugcag ggacugggau 1800

ucgaggacuu ccaggcgcau aggguagaac caaaugauag gguaggagca uguguucuuu 1860

agggccuugu aaggcuguuu ccuuuugcau cuggaacuga cuauauaauu gucuucaaug 1920

aagacuaauu caauuuugca uauagaggag ccaaagagag auuucagcuc uguauuugug 1980

guaucaguuu ggaaaaaaaa aucugauacu ccauuugauu auuguaaaua uuugaucuug 2040

aaucacuuga caguguuugu uugaauugug uuuguuuuuu ccuuugaugg gcuuaaaaga 2100

aauuauccaa agggagaaag agcaguaugc cacuucuuaa aacagaacaa aacaaaaaaa 2160

gaaaauugug cucuuuucua auccaaaggg uauauuugca gcaugcuuga cuuuaccaau 2220

ucugaugaca ucuuuacgga cacuauuauc acuaagaccu uguuauggcg aagucuuuag 2280

ucuuuuucau guauuuuccu caugauuuuu ucucuuuaug uaguuugacu augccuuacc 2340

uuuguaaaua uuuuugcuug uguugucgca aaggggauaa ucugggaaag acaccaaauc 2400

augggcucac uuuaaaaaaa gaaagaauaa aaaaaccuuc agcugugcua aacaguauau 2460

uaccucugua uaaaauucuu cagggagugu caccucaaau gcaauacuuu ggguugguuu 2520

cuuuccuuua aaaaaauuug uauaaaacug gaagugugug ugugugagca uggguaccca 2580

uuugauaaga gaaaugcauu ugauugugaa gaagggagag uuaaauucuc cauuauguuc 2640

gugguguaaa guuuagagcu ggaauuuauu auaagaaugu aaaaccuuaa auuauuaaua 2700

aauaacuauu uuggcuauug aauguguguu uuuaaaaacu caguuauacc uaugugugaa 2760

gugacacauu uuagaacuuu uucauucagg gauugauuuu gacuuguagg cauaguaggg 2820

caagguucuu uuaagcuuuu ccuagaacgu uuuucagcag caguuuauga aauucaucgu 2880

uugccacgaa uaaagaugac auccuagaau ggaccgacug uaccguguau augaacaaua 2940

ccucuuauga guauagu 2957

<210> 10

<211> 381

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Ile Asp Thr Leu Arg Pro Val Pro Phe Ala Ser Glu Met Ala Ile
1 5 10 15
Ser Lys Thr Val Ala Trp Leu Asn Glu Gln Leu Glu Leu Gly Asn Glu
20 25 30
Arg Leu Leu Leu Met Asp Cys Arg Pro Gln Glu Leu Tyr Glu Ser Ser
35 40 45
His Ile Glu Ser Ala Ile Asn Val Ala Ile Pro Gly Ile Met Leu Arg
50 55 60

Arg Leu Gln Lys Gly Asn Leu Pro Val Arg Ala Leu Phe Thr Arg Gly
65 70 75 80
Glu Asp Arg Asp Arg Phe Thr Arg Arg Cys Gly Thr Asp Thr Val Val
85 90 95
Leu Tyr Asp Glu Ser Ser Ser Asp Trp Asn Glu Asn Thr Gly Gly Glu
100 105 110
Ser Val Leu Gly Leu Leu Leu Lys Lys Leu Lys Asp Glu Gly Cys Arg
115 120 125

Ala Phe Tyr Leu Glu Gly Gly Phe Ser Lys Phe Gln Ala Glu Phe Ser
130 135 140
Leu His Cys Glu Thr Asn Leu Asp Gly Ser Cys Ser Ser Ser Ser Pro
145 150 155 160
Pro Leu Pro Val Leu Gly Leu Gly Gly Leu Arg Ile Ser Ser Asp Ser
165 170 175
Ser Ser Asp Ile Glu Ser Asp Leu Asp Arg Asp Pro Asn Ser Ala Thr
180 185 190

Asp Ser Asp Gly Ser Pro Leu Ser Asn Ser Gln Pro Ser Phe Pro Val
195 200 205
Glu Ile Leu Pro Phe Leu Tyr Leu Gly Cys Ala Lys Asp Ser Thr Asn
210 215 220
Leu Asp Val Leu Glu Glu Phe Gly Ile Lys Tyr Ile Leu Asn Val Thr

225 230 235 240

Pro Asn Leu Pro Asn Leu Phe Glu Asn Ala Gly Glu Phe Lys Tyr Lys

245 250 255

Gln Ile Pro Ile Ser Asp His Trp Ser Gln Asn Leu Ser Gln Phe Phe

260 265 270

Pro Glu Ala Ile Ser Phe Ile Asp Glu Ala Arg Gly Lys Asn Cys Gly

275 280 285

Val Leu Val His Cys Leu Ala Gly Ile Ser Arg Ser Val Thr Val Thr

290 295 300

Val Ala Tyr Leu Met Gln Lys Leu Asn Leu Ser Met Asn Asp Ala Tyr

305 310 315 320

Asp Ile Val Lys Met Lys Lys Ser Asn Ile Ser Pro Asn Phe Asn Phe

325 330 335

Met Gly Gln Leu Leu Asp Phe Glu Arg Thr Leu Gly Leu Ser Ser Pro

340 345 350

Cys Asp Asn Arg Val Pro Ala Gln Gln Leu Tyr Phe Thr Thr Pro Ser

355 360 365

Asn Gln Asn Val Tyr Gln Val Asp Ser Leu Gln Ser Thr

370 375 380

<210>

11

<211> 4304

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

cacacggacu acaggggagu uuuguugaag uugcaaaguc cuggagccuc cagagggcug 60

ucggcgcagu agcagcgagc agcagagucc gcacgcuccg gcgaggggca gaagagcgcg 120

agggagcgcg gggcagcaga agcgagagcc gagcgcggac ccagccagga cccacagccc 180

uccccagcug cccaggaaga gccccagcca uggaacacca gcuccugugc ugcgaagugg 240

aaaccauccg ccgcgcguac cccgaugcca accuccucaa cgaccgggug cugcgggcca 300

ugcugaaggc ggaggagacc ugcgcgcccu cgguguccua cuucaaaugu gugcagaagg 360

agguccugcc guccaugcgg aagaucgucg ccaccuggau gcuggagguc ugcgaggaac 420

agaagugcga ggaggagguc uucccgcugg ccaugaacua ccuggaccgc uuccugucgc 480

uggagcccgu gaaaaagagc cgccugcagc ugcuggggggc cacuugcaug uucguggccu 540

cuaagaugaa ggagaccauc ccccugacgg ccgagaagcu gugcaucuac accgacaacu 600

ccauccggcc cgaggagcug cugcaaaugg agcugcuccu ggugaacaag cucaagugga 660

accuggccgc aaugacccCg cacgauuuca uugaacacuu ccucuccaaa augccagagg 720

cggaggagaa caaacagauc auccgcaaac acgcgcagac cuucguugcc cucugugcca 780

cagaugugaa guucauuucc aauccgcccu ccaugguggc agcggggagc gugguggccg 840

cagugcaagg ccugaaccug aggagcccca acaacuuccu guccuacuac cgccucacac 900

gcuuccucuc cagagugauc aaguugugacc cggacugccu ccgggccugc caggagcaga 960

ucgaagcccu gcuggaguca agccugcgcc aggcccagca gaacauggac cccaaggccg 1020

ccgaggagga ggaagaggag gaggaggagg uggaccuggc uugcacaccc accgacgugc 1080

gggacgugga caucugaggg cgccaggcag gcgggcgcca ccgccacccg cagcgagggc 1140

ggagccggcc ccaggugcuc cccugacagu cccuccucuc cggagcauuu ugauaccaga 1200

agggaaagcu ucauucuccu uguuguuggu uguuuuuucc uuugcucuuu cccccuucca 1260

ucucugacuu aagcaaaaga aaaagauuac ccaaaaacug ucuuuaaaag agagagagag 1320

aaaaaaaaaa uaguauuugc auaacccuga gcgguggggg aggaggguug ugcuacagau 1380

gauagaggau uuuauacccc aauaaucaac ucguuuuuau auuaauguac uuguuucucu 1440

guuguaagaa uaggcauuaa cacaaaggag gcgucucggg agaggauuag guuccauccu 1500

uuacguguuu aaaaaaaagc auaaaaacau uuuaaaaaca uagaaaaauu cagcaaacca 1560

uuuuuaaagu agaagagggu uuuagguaga aaaacauauu cuugugcuuu uccugauaaa 1620

gcacagcugu agugggguuc uaggcaucuc uguacuuugc uugcucauau gcauguaguc 1680

acuuuauaag ucauuguaug uuauuauauu ccguagguag auguguaacc ucuucaccuu 1740

auucauggcu gaagucaccu cuugguuaca guagcguagc gugcccgugu gcauguccuu 1800

ugcgccugug accaccaccc caacaaacca uccagugaca aaccauccag uggagguuug 1860

ucgggcacca gccagcguag cagggucggg aaaggccacc ugucccacuc cuacgauacg 1920

cuacuauaaa gagaagacga aauagugaca uaauauauuc uauuuuuaua cucuuccuau 1980

uuuuguagug accuguuuau gagaugcugg uuuucuaccc aacggcccug cagccagcuc 2040

acguccaggu ucaacccaca gcuacuuggu uuguguucuu cuucauauuc uaaaaccauu 2100

ccauuuccaa gcacuuucag uccaauaggu guaggaaaua gcgcuguuuu uguugugugu 2160

gcagggaggg caguuuucua auggaauggu uugggaauau ccauguacuu guuugcaagc 2220

aggacuuuga ggcaagugug ggccacugug guggcagugg aggugggggug uuugggaggc 2280

ugcgugccag ucaagaagaa aaagguuugc auucucacau ugccaggaug auaaguuccu 2340

uuccuuuucu uuaaagaagu ugaaguuuag gaauccuuug gugccaacug guguuugaaa 2400

guagggaccu cagagguuua ccuagagaac aggugguuuu uaaggguuau cuuagauguu 2460

ucacaccgga agguuuuuaa acacuaaaau auauaauuua uaguuaaggc uaaaaaguau 2520

auuuauugca gaggauguuc auaaggccag uaugauuuau aaaugcaauc uccccuugau 2580

uuaaacacac agauacacac acacacacac acacacacaa accuucugcc uuugauguua 2640

cagauuuaau acaguuuauu uuuaaagaua gauccuuuua uaggugagaa aaaaacaauc 2700

uggaagaaaa aaaccacaca aagacauuga uucagccugu uuggcguuuc ccagagucau 2760

cugauuggac aggcaugggu gcaaggaaaa uuaggguacu caaccuaagu ucgguuccga 2820

ugaauucuua uccccugccc cuuccuuuaa aaaacuuagu gacaaaauag acaauuugca 2880

caucuuggcu auguaauucu uguaauuuuu auuuaggaag uguugaaggg agguggcaag 2940

aguguggagg cugacgugug agggaggaca ggcgggagga ggugugagga ggaggcuccc 3000

gaggggaagg ggcggugccc acaccgggga caggccgcag cuccauuuuc uuauugcgcu 3060

gcuaccguug acuuccaggc acgguuugga aauauucaca ucgcuucugu guaucucuuu 3120

cacauuguuu gcugcuauug gaggaucagu uuuuuguuuu acaaugucau auacugccau 3180

guacuaguuu uaguuuucuc uuagaacauu guauuacaga ugccuuuuuu guaguuuuuu 3240

uuuuuuuuau gugaucaauu uugacuuaau gugauuacug cucuauucca aaaagguugc 3300

uguuucacaa uaccucaugc uucacuuagc caugguggac ccagcgggca gguucugccu 3360

gcuuuggcgg gcagacacgc gggcgcgauc ccacacaggc uggcgggggc cggccccgag 3420

gccgcgugcg ugagaaccgc gccggugucc ccagagacca ggcugugucc cucuucucuu 3480

cccugcgccu gugaugcugg gcacuucauc ugaucggggg cguagcauca uaguaguuuu 3540

uacagcugug uuauucuuug cguguagcua uggaaguugc auaauuauua uuauuauuau 3600

uauaacaagu gugucuuacg ugccaccacg gcguuguacc uguaggacuc ucauucggga 3660

ugauuggaau agcuucugga auuuguucaa guuuugggua uguuuaaucu guuauguacu 3720

aguguucugu uuguuauugu uuuguuaauu acaccauaau gcuaauuuaa agagacucca 3780

aaucucaaug aagccagcuc acagugcugu gugccccggu caccuagcaa gcugccgaac 3840

caaaagaauu ugcaccccgc ugcgggccca cgugguuggg gcccugcccu ggcaggguca 3900

uccugugcuc ggaggccauc ucgggcacag gcccaccccg ccccaccccu ccagaacacg 3960

gcucacgcuu accucaacca uccuggcugc ggcgucuguc ugaaccacgc gggggccuug 4020

agggacgcuu ugucugucgu gaugggggcaa gggcacaagu ccuggauguu guguguaucg 4080

agaggccaaa ggcugguggc aagugcacgg ggcacagcgg agucuguccu gugacgcgca 4140

agucugaggg ucugggcggc gggcggcugg gucugugcau uucugguugc accgcggcgc 4200

uucccagcac caacauguaa ccggcauguu uccagcagaa gacaaaaaga caaacaugaa 4260

agucuagaaa uaaaacuggu aaaaccccaa aaaaaaaaaa aaaa 4304

<210> 12

<211> 295

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Glu His Gln Leu Leu Cys Cys Glu Val Glu Thr Ile Arg Arg Ala
1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ala Asn Leu Leu Asn Asp Arg Val Leu Arg Ala Met Leu
20 25 30

Lys Ala Glu Glu Thr Cys Ala Pro Ser Val Ser Tyr Phe Lys Cys Val
35 40 45

Gln Lys Glu Val Leu Pro Ser Met Arg Lys Ile Val Ala Thr Trp Met
50 55 60

Leu Glu Val Cys Glu Glu Gln Lys Cys Glu Glu Glu Val Phe Pro Leu
65 70 75 80

Ala Met Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Leu Ser Leu Glu Pro Val Lys Lys
85 90 95

Ser Arg Leu Gln Leu Leu Gly Ala Thr Cys Met Phe Val Ala Ser Lys
100 105 110

Met Lys Glu Thr Ile Pro Leu Thr Ala Glu Lys Leu Cys Ile Tyr Thr
115 120 125

Asp Asn Ser Ile Arg Pro Glu Glu Leu Leu Gln Met Glu Leu Leu Leu
130 135 140

Val Asn Lys Leu Lys Trp Asn Leu Ala Ala Met Thr Pro His Asp Phe
145 150 155 160

Ile Glu His Phe Leu Ser Lys Met Pro Glu Ala Glu Glu Asn Lys Gln
165 170 175

Ile Ile Arg Lys His Ala Gln Thr Phe Val Ala Leu Cys Ala Thr Asp
180 185 190

Val Lys Phe Ile Ser Asn Pro Pro Ser Met Val Ala Ala Gly Ser Val
195 200 205

Val Ala Ala Val Gln Gly Leu Asn Leu Arg Ser Pro Asn Asn Phe Leu
210 215 220

Ser Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu Ser Arg Val Ile Lys Cys Asp
225 230 235 240

Pro Asp Cys Leu Arg Ala Cys Gln Glu Gln Ile Glu Ala Leu Leu Glu
245 250 255

Ser Ser Leu Arg Gln Ala Gln Gln Asn Met Asp Pro Lys Ala Ala Glu
260 265 270

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Asp Leu Ala Cys Thr Pro Thr
275 280 285

Asp Val Arg Asp Val Asp Ile
290 295

<210> 13

<211> 3970

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

gguucucacc caacuuccau uaaggacucg gggcaggagg ggcagaaguu gcgcgcaggc 60

cggcgggcgg gagcggacac cgaggccggc gugcaggcgu gcgggugugc gggagccggg 120

cucgggggga ucggaccgag agcgagaagc gcggcaugga gcuccaggca gcccgcgccu 180

gcuucgcccu gcuguggggc ugugcgcugg ccgcggccgc ggcggcgcag ggcaaggaag 240

ugguacugcu ggacuuugcu gcagcuggag gggagcucgg cuggcucaca cacccguaug 300

gcaaagggug ggaccugaug cagaacauca ugaaugacau gccgaucuac auguacuccg 360

ugugcaacgu gaugucuggc gaccaggaca acuggcuccg caccaacugg guguaccgag 420

gagaggcuga gcguaucuuc auugagcuca aguuuacugu acgugacugc aacagcuucc 480

cugguggcgc cagcuccugc aaggagacuu ucaaccucua cuaugccgag ucggaccugg 540

acuacggcac caacuuccag aagcgccugu ucaccaagau ugacaccauu gcgcccgaug 600

agaucaccgu cagcagcgac uucgaggcac gccacgugaa gcugaacgug gaggagcgcu 660

ccgugggggcc gcucacccgc aaaggcuucu accuggccuu ccaggauauc ggugccugug 720

uggcgcugcu cuccguccgu gucuacuaca agaagugccc cgagcugcug cagggccugg 780
cccacuuccc ugagaccauc gccggcucug augcaccuuc ccuggccacu guggccggca 840
ccugugugga ccaugccgug gugccaccgg ggggugaaga gccccguaug cacugugcag 900
uggauggcga guggcuggug cccauuggggc agugccugug ccaggcaggc uacgagaagg 960
uggaggaugc cugccaggcc ugcucgccug gauuuuuuaa guuugaggca ucugagagcc 1020
ccugcuugga gugcccugag cacacgcugc caucccccuga gggugccacc uccugcgagu 1080
gugaggaagg cuucuuccgg gcaccucagg acccagcguc gaugccuugc acacgacccc 1140

ccuccgcccc acacuaccuc acagccgugg gcaugggugc caagguggag cugcgcugga 1200
cgccccccuca ggacagcggg ggccgcgagg acauugucua cagcgucacc ugcgaacagu 1260
gcuggcccga gucuggggaa ugcgggccgu gugaggccag ugugcgcuac ucggagccuc 1320
cucacggacu gacccgcacc agugugacag ugagcgaccu ggagccccac augaacuaca 1380
ccuucaccgu ggaggcccgc aauggcgucu caggccuggu aaccagccgc agcuuccgua 1440
cugccagugu cagcaucaac cagacagagc cccccaaggu gaggcuggag ggccgcagca 1500
ccaccucgcu uagcgucucc uggagcaucc ccccgccgca gcagagccga guguggaagu 1560

acgaggucac uuaccgcaag aagggagacu ccaacagcua caaugugcgc cgcaccgagg 1620
guuucuccgu gacccuggac gaccuggccc cagacaccac cuaccugguc caggugcagg 1680
cacugacgca ggagggccag ggggccggca gcaaggugca cgaauuccag acgcuguccc 1740
cggagggauc uggcaacuug gcggugauug gcggcguggc ugucggugug guccugcuuc 1800
uggugcuggc aggaguuggc uucuuuaucc accgcaggag gaagaaccag cgugcccgcc 1860
agucccccgga ggacguuuac uucuccaagu cagaacaacu gaagccccug aagacauacg 1920
uggacccccca cacauaugag gaccccaacc aggcuguguu gaaguucacu accgagaucc 1980

auccauccug ugucacucgg cagaagguga ucggagcagg agaguuuggg gagguguaca 2040
agggcaugcu gaagacaucc ucggggaaga aggaggugcc gguggccauc aagacgcuga 2100
aagccggcua cacagagaag cagcgagugg acuuccucgg cgaggccggc aucaugggcc 2160
aguucagcca ccacaacauc auccgccuag agggcgucau cuccaaauac aagcccauga 2220
ugaucaucac ugaguacaug gagaaugggg cccuggacaa guuccuucgg gagaaggaug 2280
gcgaguucag cgugcugcag cuggugggca ugcugcgggg caucgcagcu ggcaugaagu 2340
accuggccaa caugaacuau gugcaccgug accuggcugc ccgcaacauc cucgucaaca 2400

gcaaccuggu cugcaaggug ucugacuuug gccugucccg cgugcuggag gacgaccccg 2460

aggccaccua caccaccagu ggcggcaaga ucccccauccg cuggaccgcc ccggaggcca 2520

uuuccuaccg gaaguucacc ucugccagcg acguguggag cuuuggcauu gucauguggg 2580

aggugaugac cuauggcgag cggcccuacu gggaguuguc caaccacgag gugaugaaag 2640

ccaucaauga uggcuuccgg cuccccacac ccauggacug ccccuccgcc aucuaccagc 2700

ucaugaugca gugcuggcag caggagcgug cccgccgccc caaguucgcu gacaucguca 2760

gcauccugga caagcucauu cgugccccug acucccucaa gacccuggcu gacuuugacc 2820

cccgcguguc uauccggcuc cccagcacga gcggcucgga gggggugccc uuccgcacgg 2880

uguccgagug gcuggagucc aucaagaugc agcaguauac ggagcacuuc auggcggccg 2940

gcuacacugc caucgagaag guggugcaga ugaccaacga cgacaucaag aggauugggg 3000

ugcggcugcc cggccaccag aagcgcaucg ccuacagccu gcugggacuc aaggaccagg 3060

ugaacacugu ggggaucccc aucugagccu cgacagggcc uggagcccca ucggccaaga 3120

auacuugaag aaacagagug gccucccugc ugugccaugc uggggccacug gggacuuuau 3180

uuauuucuag uucuuuccuc ccccugcaac uuccgcugag gggucucgga ugacacccug 3240

gccugaacug aggagaugac cagggaugcu gggcugggcc cucuuucccu gcgagacgca 3300

cacagcugag cacuuagcag gcaccgccac gucccagcau cccuggagca ggagccccgc 3360

cacagccuuc ggacagacau augggauauu cccaagccga ccuucccucc gccuucuccc 3420

acaugaggcc aucucaggag auggagggcu uggcccagcg ccaaguaaac aggguaccuc 3480

aagccccauu uccucacacu aagagggcag acugugaacu ugacugggug agacccaaag 3540

cggucccugu cccucuagug ccuucuuuag acccucgggc cccauccuca ucccugacug 3600

gccaaacccu ugcuuuccug ggccuuugca agaugcuugg uuguguugag guuuuuaaau 3660

auauauuuug uacuuugugg agagaaugug uguguguggc agggggcccc gccagggcug 3720

gggacagagg gugucaaaca uucgugagcu ggggacucag ggaccggugc ugcaggagug 3780

uccugcccau gccccagucg gccccaucuc ucauccuuuu ggauaaguuu cuauucuguc 3840

aguguuaaag auuuuguuuu guuggacauu uuuuucgaau cuuaauuuau uauuuuuuuu 3900

auauuuauug uuagaaaaug acuuauuucu gcucuggaau aaaguugcag augauucaaa 3960

ccgaaaaaaa 3970

<210> 14

<211> 976

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Glu Leu Gln Ala Ala Arg Ala Cys Phe Ala Leu Leu Trp Gly Cys
1 5 10 15
Ala Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gln Gly Lys Glu Val Val Leu Leu
20 25 30
Asp Phe Ala Ala Ala Gly Gly Glu Leu Gly Trp Leu Thr His Pro Tyr
35 40 45
Gly Lys Gly Trp Asp Leu Met Gln Asn Ile Met Asn Asp Met Pro Ile
50 55 60

Tyr Met Tyr Ser Val Cys Asn Val Met Ser Gly Asp Gln Asp Asn Trp
65 70 75 80
Leu Arg Thr Asn Trp Val Tyr Arg Gly Glu Ala Glu Arg Ile Phe Ile
85 90 95
Glu Leu Lys Phe Thr Val Arg Asp Cys Asn Ser Phe Pro Gly Gly Ala
100 105 110
Ser Ser Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Ala Glu Ser Asp Leu
115 120 125

Asp Tyr Gly Thr Asn Phe Gln Lys Arg Leu Phe Thr Lys Ile Asp Thr
130 135 140
Ile Ala Pro Asp Glu Ile Thr Val Ser Ser Asp Phe Glu Ala Arg His
145 150 155 160
Val Lys Leu Asn Val Glu Glu Arg Ser Val Gly Pro Leu Thr Arg Lys
165 170 175
Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Ile Gly Ala Cys Val Ala Leu Leu
180 185 190

Ser Val Arg Val Tyr Tyr Lys Lys Cys Pro Glu Leu Leu Gln Gly Leu
195 200 205
Ala His Phe Pro Glu Thr Ile Ala Gly Ser Asp Ala Pro Ser Leu Ala
210 215 220
Thr Val Ala Gly Thr Cys Val Asp His Ala Val Val Pro Pro Gly Gly
225 230 235 240
Glu Glu Pro Arg Met His Cys Ala Val Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro

245 250 255

Ile Gly Gln Cys Leu Cys Gln Ala Gly Tyr Glu Lys Val Glu Asp Ala
260 265 270
Cys Gln Ala Cys Ser Pro Gly Phe Phe Lys Phe Glu Ala Ser Glu Ser
275 280 285
Pro Cys Leu Glu Cys Pro Glu His Thr Leu Pro Ser Pro Glu Gly Ala
290 295 300
Thr Ser Cys Glu Cys Glu Glu Gly Phe Phe Arg Ala Pro Gln Asp Pro
305 310 315 320

Ala Ser Met Pro Cys Thr Arg Pro Pro Ser Ala Pro His Tyr Leu Thr
325 330 335
Ala Val Gly Met Gly Ala Lys Val Glu Leu Arg Trp Thr Pro Pro Gln
340 345 350
Asp Ser Gly Gly Arg Glu Asp Ile Val Tyr Ser Val Thr Cys Glu Gln
355 360 365
Cys Trp Pro Glu Ser Gly Glu Cys Gly Pro Cys Glu Ala Ser Val Arg
370 375 380

Tyr Ser Glu Pro Pro His Gly Leu Thr Arg Thr Ser Val Thr Val Ser
385 390 395 400
Asp Leu Glu Pro His Met Asn Tyr Thr Phe Thr Val Glu Ala Arg Asn
405 410 415
Gly Val Ser Gly Leu Val Thr Ser Arg Ser Phe Arg Thr Ala Ser Val
420 425 430
Ser Ile Asn Gln Thr Glu Pro Pro Lys Val Arg Leu Glu Gly Arg Ser
435 440 445

Thr Thr Ser Leu Ser Val Ser Trp Ser Ile Pro Pro Pro Gln Gln Ser
450 455 460
Arg Val Trp Lys Tyr Glu Val Thr Tyr Arg Lys Lys Gly Asp Ser Asn
465 470 475 480
Ser Tyr Asn Val Arg Arg Thr Glu Gly Phe Ser Val Thr Leu Asp Asp
485 490 495

Leu Ala Pro Asp Thr Thr Tyr Leu Val Gln Val Gln Ala Leu Thr Gln
500 505 510

Glu Gly Gln Gly Ala Gly Ser Lys Val His Glu Phe Gln Thr Leu Ser
515 520 525

Pro Glu Gly Ser Gly Asn Leu Ala Val Ile Gly Gly Val Ala Val Gly
530 535 540

Val Val Leu Leu Leu Val Leu Ala Gly Val Gly Phe Phe Ile His Arg
545 550 555 560

Arg Arg Lys Asn Gln Arg Ala Arg Gln Ser Pro Glu Asp Val Tyr Phe
565 570 575

Ser Lys Ser Glu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Thr Tyr Val Asp Pro His
580 585 590

Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala Val Leu Lys Phe Thr Thr Glu Ile
595 600 605

His Pro Ser Cys Val Thr Arg Gln Lys Val Ile Gly Ala Gly Glu Phe
610 615 620

Gly Glu Val Tyr Lys Gly Met Leu Lys Thr Ser Ser Gly Lys Lys Glu
625 630 635 640

Val Pro Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Ala Gly Tyr Thr Glu Lys Gln
645 650 655

Arg Val Asp Phe Leu Gly Glu Ala Gly Ile Met Gly Gln Phe Ser His
660 665 670

His Asn Ile Ile Arg Leu Glu Gly Val Ile Ser Lys Tyr Lys Pro Met
675 680 685

Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ala Leu Asp Lys Phe Leu
690 695 700

Arg Glu Lys Asp Gly Glu Phe Ser Val Leu Gln Leu Val Gly Met Leu
705 710 715 720

Arg Gly Ile Ala Ala Gly Met Lys Tyr Leu Ala Asn Met Asn Tyr Val
725 730 735

His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val

740 745 750

Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro

755 760 765

Glu Ala Thr Tyr Thr Thr Ser Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr

770 775 780

Ala Pro Glu Ala Ile Ser Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val

785 790 795 800

Trp Ser Phe Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Thr Tyr Gly Glu Arg

805 810 815

Pro Tyr Trp Glu Leu Ser Asn His Glu Val Met Lys Ala Ile Asn Asp

820 825 830

Gly Phe Arg Leu Pro Thr Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala Ile Tyr Gln

835 840 845

Leu Met Met Gln Cys Trp Gln Gln Glu Arg Ala Arg Arg Pro Lys Phe

850 855 860

Ala Asp Ile Val Ser Ile Leu Asp Lys Leu Ile Arg Ala Pro Asp Ser

865 870 875 880

Leu Lys Thr Leu Ala Asp Phe Asp Pro Arg Val Ser Ile Arg Leu Pro

885 890 895

Ser Thr Ser Gly Ser Glu Gly Val Pro Phe Arg Thr Val Ser Glu Trp

900 905 910

Leu Glu Ser Ile Lys Met Gln Gln Tyr Thr Glu His Phe Met Ala Ala

915 920 925

Gly Tyr Thr Ala Ile Glu Lys Val Val Gln Met Thr Asn Asp Asp Ile

930 935 940

Lys Arg Ile Gly Val Arg Leu Pro Gly His Gln Lys Arg Ile Ala Tyr

945 950 955 960

Ser Leu Leu Gly Leu Lys Asp Gln Val Asn Thr Val Gly Ile Pro Ile

965 970 975

<210> 15

<211> 6597

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

acgcgugcuc aucuugugua aaaguaaaag uugcucaugu cauuagcucg gcucugaguu 60

ugcaugagaa accagcgcag cucucgagcc acgggagaaa acacgaucug cugcggagcc 120

cagugaccug aaacuguagc agugacucga gaccuguccu cuccucgacg ucgcccuaua 180

acccucccgc uuuauuuagg auccgcuuuu ccgagagcag ccacucaggc aacccccgga 240

agaagcggca ggagcagcgu uggcaccggc gaaccauggc ugggauuuuc uauuucgccc 300

uauuuucgug ucucuucggg auuugcgacg cugucacagg uuccagggua uaccccgcga 360

augaaguuac cuuauuggau uccagaucug uucagggaga acuugggugg auagcaagcc 420

cucuggaagg agggugggag gaagugagua ucauggauga aaaaaauaca ccaauccgaa 480

ccuaccaagu gugcaaugug auggaaccca gccagaauaa cuggcuacga acugauugga 540

ucacccgaga aggggcucag aggguguaua uugagauuaa auucaccuug agggacugca 600

auagucuucc gggcgucaug gggacuugca aggagacguu uaaccuguac uacuaugaau 660

cagacaacga caaagagcgu uucaucagag agaaccaguu ugucaaaauu gacaccauug 720

cugcugauga gagcuucacc caaguggaca uuggugacag aaucaugaag cugaacaccg 780

agauccggga uguagggcca uuaagcaaaa agggguuuua ccuggcuuuu caggaugugg 840

gggccugcau cgcccuggua ucaguccgug uguucuauaa aaagugucca cucacagucc 900

gcaaucuggc ccaguuuccu gacaccauca caggggcuga uacgucuucc cugguggaag 960

uucgaggcuc cugugucaac aacucagaag agaaagaugu gccaaaaaug uacugugggg 1020

cagaugguga auggcuggua cccauuggca acugccuaug caacgcuggg caugaggagc 1080

ggagcggaga augccaagcu ugcaaaauug gauauuacaa ggcucucucc acggaugcca 1140

ccugugccaa gugcccaccc cacagcuacu cugucuggga aggagccacc ucgugcaccu 1200

gugaccgagg cuuuuucaga gcugacaacg augcugccuc uaugcccugc acccguccac 1260

caucugcucc ccugaacuug auuucaaaug ucaacgagac aucugugaac uuggaaugga 1320

guagcccuca gaauacaggu ggccgccagg acauuuccua uaauguggua ugcaagaaau 1380

guggagcugg ugaccccagc aagugccgac ccuguggaag ugggguccac uacaccccac 1440

agcagaaugg cuugaagacc accaaagucu ccaucacuga ccuccuagcu cauaccaauu 1500

acaccuuuga aaucugggcu gugaauggag uguccaaaua uaacccuaac ccagaccaau 1560

caguuucugu cacugugacc accaaccaag cagcaccauc auccauugcu uugguccagg 1620

cuaaagaagu cacaagauac aguguggcac uggcuuggcu ggaaccagau cggcccaaug 1680

ggguaauccu ggaauaugaa gucaaguauu augagaagga ucagaaugag cgaagcuauc 1740

guauaguucg gacagcugcc aggaacacag auaucaaagg ccugaacccu cucacuuccu 1800

auguuuucca cgugcgagcc aggacagcag cuggcuaugg agacuucagu gagcccuugg 1860

agguuacaac caacacagug ccuucccgga ucauuggaga uggggcuaac uccacagucc 1920

uucuggucuc ugucucgggc aguguggugc ugguggguaau ucucauugca gcuuuuguca 1980

ucagccggag acggaguaaa uacaguaaag ccaaacaaga agcggaugaa gagaaacauu 2040

ugaaucaagg uguaagaaca uauguggacc ccuuuacgua cgaagauccc aaccaagcag 2100

ugcgagaguu ugccaaagaa auugacgcau ccugcauuaa gauugaaaaa guuauaggag 2160

uuggugaauu uggugaggua ugcaguggggc gucucaaagu gccuggcaag agagagaucu 2220

guguggcuau caagacucug aaagcugguu auacagacaa acagaggaga gacuuccuga 2280

gugaggccag caucauggga caguuugacc auccgaacau cauucacuug gaaggcgugg 2340

ucacuaaaug uaaaccagua augaucauaa cagaguacau ggagaauggc uccuuggaug 2400

cauuccucag gaaaaaugau ggcagauuua cagucauuca gcuggugggc augcuucgug 2460

gcauuggguc ugggaugaag uauuuaucug auaugagcua ugugcaucgu gaucuggccg 2520

cacggaacau ccuggugaac agcaacuugg ucugcaaagu gucugauuuu ggcauguccc 2580

gagugcuuga ggaugauccg gaagcagcuu acaccaccag ggguggcaag auuccuaucc 2640

gguggacugc gccagaagca auugccuauc guaaauucac aucagcaagu gauguaugga 2700

gcuauggaau cguuaugugg gaagugaugu cguacgggga gaggcccuau ugggauaugu 2760

ccaaucaaga ugugauuaaa gccauugagg aaggcuaucg guuacccccu ccaauggacu 2820

gccccauugc gcuccaccag cugaugcuag acugcuggca gaaggagagg agcgacaggc 2880

cuaaauuugg gcagauuguc aacauguugg acaaacucau ccgcaacccc aacagcuuga 2940

agaggacagg gacggagagc uccagaccua acacugccuu guuggaucca agcucccug 3000

aauucucugc ugugguauca gugggcgauu ggcuccaggc cauuaaaaug gaccgguaua 3060

aggauaacuu cacagcugcu gguuauacca cacuagaggc uguggugcac gugaaccagg 3120

aggaccuggc aagaauuggu aucacagcca ucacgcacca gaauaagauu uugagcagug 3180

uccaggcaau gcgaacccaa augcagcaga ugcacggcag aaugguuccc gucugagcca 3240

guacugaaua aacucaaaac ucuugaaauu aguuuaccuc auccaugcac uuuaauugaa 3300

gaacugcacu uuuuuuacuu cgucuucgcc cucugaaauu aaagaaauga aaaaaaaaaa 3360

caauaucugc agcguugcuu ggugcacaga uugcugaaac ugugggggcuu acagaaauga 3420

cugccgguca uuugaaugag accuggaaca aaucguuucu cagaaguacu uuucuguuca 3480

ucaccagucu guaaaauaca uguaccuaua gaaauagaac acugccucug aguuuugaug 3540

cuguauuugc ugccagacac ugagcuucug agacaucccu gauucucucu ccauuuggaa 3600

uuacaaccau uguauuuugu uuguggcaua aauuacaguc aucugucuuu cacuggaaug 3660
aagaccaugc cuaggaacau uuuuuaagga cucagcugug gcuuuuaggg cuugguucau 3720
accaugggg aaaaaaaagu ccuaggagaa agcgacgugg cucauuagug uugccucuuc 3780
agugcucaag ccgccuggug gauuccuaug acacaggggg ccuggaaaga aagggaaagu 3840
ggauuuaaaa uauauauaua cguaacccaa gccccauaac cccuaacugg acaaaugagg 3900
ucuguuucuu ugggccugag gcugugccau auaaagucuu auuuugggac uuuacaaacu 3960
uguccuaacu aucuugugga uaggggcug ugacaaucug gaauagagaa cguucacacu 4020

ucgcuccuuu aaagaagcga ccccagaucu gcaagggagu agauucugcu aucuuggccu 4080
cacagcccuu ccuguugauu acaaagcccg uggaagaaaa cagaacacac ccuccucagu 4140
uccgucuaaa uguguuucuu cugcuucaau uacaccaguu cuggggcaaa gacacugaug 4200
aaacaacacc cauaccugaa aagaauaaau gugugacuuu caaaucccu uucgcaguga 4260
aagaaacagc aaacacuuaa gauucagcau cuguucucca guugcacuga ggaaugcacu 4320
gucucgcagc accagcucug cagagcccuu gccccagacu cuuugcgguu uuauuuauau 4380
guauuuccau auuucauucc uguguucac ugcugcauug guguggcagc aagugaccaa 4440

augcuacagg ucuuacuaug gacaccaggu caggugcaac cacacaaaac aaagccaguu 4500
ccaugagcug ccuaugauau gcauugcgga aguaacauuu uacccagggu gugccauugc 4560
agugauauaa auauauuuuu uucuuagacu aaauaugagc ugacuaucuc uuuugaugug 4620
uguacauagg ugugagugug ucuguaugcg ugccugucug ugugcgggug uguguaugug 4680
cguagccuca ugcuuaggac uacccaugaa uguuguggaa ugcuacaccu ggagaguucu 4740
gguuuuccac caguuucaag augaagaacu acaugauaca guggaccugg agaccauccc 4800
cuuggaaaga caacccagag auguucagca uccuguaucu acacgcaucc uguaucuaca 4860

cguguauuuu guagcuguca cacuaaccuu aauaagaauu cuacagcuuu ggacagaggc 4920
auuuucaccu uaauggugaa guaauuuaaa auauaaaucc auucagguga caacccauca 4980
ucaaaauuac aaauuuucug auugaacuca ucugaaucau caguuccuug auggagagag 5040
agaaggagau ggaauguguc ugguaacccc aaauggagua caaguagccu uuguuuuccu 5100
gcauaaaugg acuuguugaa ugcgaacgaa uauaugcaau ucauauacuu uuggagauga 5160
acguagauau gugugucagc uuugagaugg uguguccugg auuaauacuu ugucucccaa 5220
uaucacagaa aaauacaugc cagugacucu ugagguuaag guaguuggga ugaaauggcc 5280

ucaggcaauu ucacauuccc uaauuaccug gaaaguucua caguaauuaa uaugcagcua 5340

acuccuguug cccucacaag agcaucagcc uucuagaauc ggagcuccgg agugugaaga 5400

uucaguauug auaugauaug uauaccaaac uccagccaac uuacugccau uuuucauaau 5460

cugaguggcu gccuugcuua uccuaagcug ugguugcaga aaccguggcc auuuauauaa 5520

gcuauaacau caaaucaggg aaaaaugagg aaaaaaaaua gauucugaac cauuuauugu 5580

ugaauaagua gagaaaauca ucaauaaaua uuuauuacau ucugacaggg uguguggcau 5640

uguguucuau gccagaguga caaaguugau ucaccccuuu uuggggaccu uaauauauuu 5700

uuuaagggau gugccuaugc auugaugccu gaaaaauaug uauaaagaaa ugagguugac 5760

ucuucugagc aguucaucuu uuccagaggu aaggguagga ggccaacuuc agggucuggg 5820

ucugagcccg ugggcaagcc cuggccgagu gagcuccaau gcuaacucau gugccgaucu 5880

cuagagcagu gggaaacuac cccgcugcac caaaucaagu agcuucaccu uguguaugca 5940

ggccccaagu uauuuuuuag caaucuuacg agugaaaugu ucuggugggu ugaaaaacgu 6000

ucuuauuuua aagaaagguu gugcucgcua cacugcuggu gugugcauuc ugagaccucu 6060

uguauucaau cugugaagga uauguguauu aauccguaca cccguauagc cucaauauuu 6120

gucugaagac acuuaaauuc ugacccauaa aggaaaguuc uagaagcaau auuuucacuu 6180

auuuaacauu cuccaaacaa caucaagcau ugauacacac ugaagagugc guuuauuuuu 6240

uguaucacuc uaaguauguu ggaauaugca aggacugugg uucaaauuag aauguauaag 6300

gcauauuaua auuuaguuca uacugaauaa gaaauuaaca gaacauuguu cgguucacac 6360

guuccaaacu uugagugauu ucuggaguua gacauagauu uucuauuuug uuuuaauuug 6420

ucaagguauu uuucuucccu ucaugaacuu uagguacaca uaacuuaugu cauuuauuua 6480

uggucuuuua uaccuaguuu guaaaauugu aaaauagcaa acuaaaugca aagaguuugc 6540

auuugaaaau aauaaaguag uugccguaua caacccugca aaaaaaaaaa aaaaaaa 6597

<210> 16

<211> 986

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Ala Gly Ile Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile

1 5 10 15

Cys Asp Ala Val Thr Gly Ser Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr

20 25 30

Leu Leu Asp Ser Arg Ser Val Gln Gly Glu Leu Gly Trp Ile Ala Ser

35 40 45

Pro Leu Glu Gly Gly Trp Glu Glu Val Ser Ile Met Asp Glu Lys Asn
50 55 60
Thr Pro Ile Arg Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val Met Glu Pro Ser Gln
65 70 75 80
Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asp Trp Ile Thr Arg Glu Gly Ala Gln Arg
85 90 95
Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu Pro
100 105 110

Gly Val Met Gly Thr Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Tyr Glu
115 120 125
Ser Asp Asn Asp Lys Glu Arg Phe Ile Arg Glu Asn Gln Phe Val Lys
130 135 140
Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp Glu Ser Phe Thr Gln Val Asp Ile Gly
145 150 155 160
Asp Arg Ile Met Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Asp Val Gly Pro Leu
165 170 175

Ser Lys Lys Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile
180 185 190
Ala Leu Val Ser Val Arg Val Phe Tyr Lys Lys Cys Pro Leu Thr Val
195 200 205
Arg Asn Leu Ala Gln Phe Pro Asp Thr Ile Thr Gly Ala Asp Thr Ser
210 215 220
Ser Leu Val Glu Val Arg Gly Ser Cys Val Asn Asn Ser Glu Glu Lys
225 230 235 240

Asp Val Pro Lys Met Tyr Cys Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro
245 250 255
Ile Gly Asn Cys Leu Cys Asn Ala Gly His Glu Glu Arg Ser Gly Glu
260 265 270
Cys Gln Ala Cys Lys Ile Gly Tyr Tyr Lys Ala Leu Ser Thr Asp Ala
275 280 285

Thr Cys Ala Lys Cys Pro Pro His Ser Tyr Ser Val Trp Glu Gly Ala
290 295 300

Thr Ser Cys Thr Cys Asp Arg Gly Phe Phe Arg Ala Asp Asn Asp Ala
305 310 315 320
Ala Ser Met Pro Cys Thr Arg Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu Ile
325 330 335
Ser Asn Val Asn Glu Thr Ser Val Asn Leu Glu Trp Ser Ser Pro Gln
340 345 350
Asn Thr Gly Gly Arg Gln Asp Ile Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys
355 360 365

Cys Gly Ala Gly Asp Pro Ser Lys Cys Arg Pro Cys Gly Ser Gly Val
370 375 380
His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn Gly Leu Lys Thr Thr Lys Val Ser Ile
385 390 395 400
Thr Asp Leu Leu Ala His Thr Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Trp Ala Val
405 410 415
Asn Gly Val Ser Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val Ser Val
420 425 430

Thr Val Thr Thr Asn Gln Ala Ala Pro Ser Ser Ile Ala Leu Val Gln
435 440 445
Ala Lys Glu Val Thr Arg Tyr Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu Glu Pro
450 455 460
Asp Arg Pro Asn Gly Val Ile Leu Glu Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu
465 470 475 480
Lys Asp Gln Asn Glu Arg Ser Tyr Arg Ile Val Arg Thr Ala Ala Arg
485 490 495

Asn Thr Asp Ile Lys Gly Leu Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val Phe His
500 505 510
Val Arg Ala Arg Thr Ala Ala Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu
515 520 525
Glu Val Thr Thr Asn Thr Val Pro Ser Arg Ile Ile Gly Asp Gly Ala

530 535 540

Asn Ser Thr Val Leu Leu Val Ser Val Ser Gly Ser Val Val Leu Val
545 550 555 560

Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val Ile Ser Arg Arg Arg Ser Lys Tyr
565 570 575

Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala Asp Glu Glu Lys His Leu Asn Gln Gly
580 585 590

Val Arg Thr Tyr Val Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala
595 600 605

Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Ala Ser Cys Ile Lys Ile Glu
610 615 620

Lys Val Ile Gly Val Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu
625 630 635 640

Lys Val Pro Gly Lys Arg Glu Ile Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys
645 650 655

Ala Gly Tyr Thr Asp Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala Ser
660 665 670

Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu Glu Gly Val
675 680 685

Val Thr Lys Cys Lys Pro Val Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn
690 695 700

Gly Ser Leu Asp Ala Phe Leu Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe Thr Val
705 710 715 720

Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr
725 730 735

Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
740 745 750

Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ser
755 760 765

Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly
770 775 780

Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys
785 790 795 800
Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu
805 810 815

Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Ser Asn Gln Asp
820 825 830
Val Ile Lys Ala Ile Glu Glu Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp
835 840 845
Cys Pro Ile Ala Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Glu
850 855 860
Arg Ser Asp Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Met Leu Asp Lys
865 870 875 880

Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Arg Thr Gly Thr Glu Ser Ser
885 890 895
Arg Pro Asn Thr Ala Leu Leu Asp Pro Ser Ser Pro Glu Phe Ser Ala
900 905 910
Val Val Ser Val Gly Asp Trp Leu Gln Ala Ile Lys Met Asp Arg Tyr
915 920 925
Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu Glu Ala Val Val
930 935 940

His Val Asn Gln Glu Asp Leu Ala Arg Ile Gly Ile Thr Ala Ile Thr
945 950 955 960
His Gln Asn Lys Ile Leu Ser Ser Val Gln Ala Met Arg Thr Gln Met
965 970 975
Gln Gln Met His Gly Arg Met Val Pro Val
980 985

<210> 17
<211> 2358
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 17
gaaacaaagg gaaacggggg gcgguguggc ggggcggggg guggagagcu gaggccgagc 60

gaaggaaaug caccaaucag cugcuccccc gggcucacaa cugucugcug cgcccgaaaa 120

acaagucggu gcgcugggga cccggggccg gggccgccuu acuccggccu agccccgcgg 180
cccucggugc gggcuccagg gcaugcucgg gacccccccgc ggcuccagcc cagacgcccc 240
ggccucagaa aucgcccgga aaugggagcu ugcgcgaagc gcugaucggc ccgcugggga 300
agcucaugga cccgggcucc cugccgcccc ucgacucuga agaucucuuc caggaucuaa 360
gucacuucca ggagacgugg cucgcugaag cucagguacc agacagugau gagcaguuug 420
uuccugauuu ccauucagaa aaccuagcuu uccacagccc caccaccagg aucaagaagg 480
agccccagag uccccgcaca gacccggccc uguccugcag caggaagccg ccacuccccu 540

accaccaugg cgagcagugc cuuuacucca gugccuauga ccccccccaga caaaucgcca 600
ucaagucccc ugccccuggu gcccuuggac agucgccccu acagcccuuu ccccgggcag 660
agcaacggaa uuuccugaga uccucuggca ccucccagcc ccacccuggc cauggguacc 720
ucggggaaca uagcuccguc uuccagcagc cccuggacau uugccacucc uucacaucuc 780
agggaggggg ccgggaaccc cucccagccc ccuaccaaca ccagcugucg gagcccugcc 840
cacccuaucc ccagcagagc uuuaagcaag aauaccauga uccccuguau gaacaggcgg 900
gccagccagc cguggaccag ggugggguca augggcacag guacccaggg gcgggggugg 960

ugaucaaaca ggaacagacg gacuucgccu acgacucaga ugucaccggg ugcgcaucaa 1020
uguaccucca cacagagggc uucucugggc ccucuccagg ugacggggcc augggcuaug 1080
gcuaugagaa accucugcga ccauucccag augaugucug cguugucccu gagaaauuug 1140
aaggagacau caagcaggaa ggggucggug cauuucgaga ggggccgccc uaccagcgcc 1200
ggggugcccu gcagcugugg caauuucugg uggccuugcu ggaugaccca acaaaugccc 1260
auuucauugc cuggacgggc cggggaaugg aguucaagcu cauugagccu gaggaggucg 1320
ccaggcucug gggcauccag aagaaccggc cagccaugaa uuacgacaag cugagccgcu 1380

cgcuccgaua cuauuaugag aaaggcauca ugcagaaggu ggcuggugag cguuacgugu 1440
acaaguuugu gugugagccc gaggcccucu ucucuuuggc cuucccggac aaucagcguc 1500
cagcucucaa ggcugaguuu gaccggccug ucagugagga ggacacaguc ccuuuguccc 1560
acuuggauga gagccccgcc uaccucccag agcuggcugg ccccgcccag ccauuuggcc 1620
ccaagggugg cuacucuuac uagcccccag cggcuguucc cccugccgca gguggggugcu 1680
gcccugugua cauauaaaug aaucuggugu uggggaaacc uucaucugaa acccacagau 1740
gucucugggg cagaucccca cuguccuacc aguugcccua gcccagacuc ugagcugcuc 1800

accggaguca uugggaagga aaaguggaga aauggcaagu cuagagucuc agaaacuccc 1860

cuggggguuu caccugggcc cuggaggaau ucagcucagc uucuuccuag guccaagccc 1920

cccacaccuu uucccc aacc acagagaaca agaguuuguu cuguucuggg ggacagagaa 1980

ggcgcuuccc aacuucauac uggcaggagg gugaggaggu ucacugagcu ccccagaucu 2040

cccacugcgg ggagacagaa gccuggacuc ugccccacgc uguggcccug gagggucccg 2100

guuugucagu ucuuggugcu cuguguuccc agaggcaggc ggagguugaa gaaaggaacc 2160

ugggaugagg ggugcugggu auaagcagag agggaugggu uccugcucca agggacccuu 2220

ugccuuucuu cugcccuuuc cuaggcccag gccuggguuu guacuuccac cuccaccaca 2280

ucugccagac cuuaauaaag gcccccacuu cucccauuaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2358

<210> 18

<211> 484

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Glu Arg Arg Met Lys Ala Gly Tyr Leu Asp Gln Gln Val Pro Tyr
1 5 10 15

Thr Phe Ser Ser Lys Ser Pro Gly Asn Gly Ser Leu Arg Glu Ala Leu
20 25 30

Ile Gly Pro Leu Gly Lys Leu Met Asp Pro Gly Ser Leu Pro Pro Leu
35 40 45

Asp Ser Glu Asp Leu Phe Gln Asp Leu Ser His Phe Gln Glu Thr Trp
50 55 60

Leu Ala Glu Ala Gln Val Pro Asp Ser Asp Glu Gln Phe Val Pro Asp
65 70 75 80

Phe His Ser Glu Asn Leu Ala Phe His Ser Pro Thr Thr Arg Ile Lys
85 90 95

Lys Glu Pro Gln Ser Pro Arg Thr Asp Pro Ala Leu Ser Cys Ser Arg
100 105 110

Lys Pro Pro Leu Pro Tyr His His Gly Glu Gln Cys Leu Tyr Ser Ser
115 120 125

Ala Tyr Asp Pro Pro Arg Gln Ile Ala Ile Lys Ser Pro Ala Pro Gly

130 135 140

Ala Leu Gly Gln Ser Pro Leu Gln Pro Phe Pro Arg Ala Glu Gln Arg
145 150 155 160

Asn Phe Leu Arg Ser Ser Gly Thr Ser Gln Pro His Pro Gly His Gly
165 170 175

Tyr Leu Gly Glu His Ser Ser Val Phe Gln Gln Pro Leu Asp Ile Cys
180 185 190

His Ser Phe Thr Ser Gln Gly Gly Gly Arg Glu Pro Leu Pro Ala Pro
195 200 205

Tyr Gln His Gln Leu Ser Glu Pro Cys Pro Pro Tyr Pro Gln Gln Ser
210 215 220

Phe Lys Gln Glu Tyr His Asp Pro Leu Tyr Glu Gln Ala Gly Gln Pro
225 230 235 240

Ala Val Asp Gln Gly Gly Val Asn Gly His Arg Tyr Pro Gly Ala Gly
245 250 255

Val Val Ile Lys Gln Glu Gln Thr Asp Phe Ala Tyr Asp Ser Asp Val
260 265 270

Thr Gly Cys Ala Ser Met Tyr Leu His Thr Glu Gly Phe Ser Gly Pro
275 280 285

Ser Pro Gly Asp Gly Ala Met Gly Tyr Gly Tyr Glu Lys Pro Leu Arg
290 295 300

Pro Phe Pro Asp Asp Val Cys Val Val Pro Glu Lys Phe Glu Gly Asp
305 310 315 320

Ile Lys Gln Glu Gly Val Gly Ala Phe Arg Glu Gly Pro Pro Tyr Gln
325 330 335

Arg Arg Gly Ala Leu Gln Leu Trp Gln Phe Leu Val Ala Leu Leu Asp
340 345 350

Asp Pro Thr Asn Ala His Phe Ile Ala Trp Thr Gly Arg Gly Met Glu
355 360 365

Phe Lys Leu Ile Glu Pro Glu Glu Val Ala Arg Leu Trp Gly Ile Gln
370 375 380

Lys Asn Arg Pro Ala Met Asn Tyr Asp Lys Leu Ser Arg Ser Leu Arg
385 390 395 400
Tyr Tyr Tyr Glu Lys Gly Ile Met Gln Lys Val Ala Gly Glu Arg Tyr
405 410 415

Val Tyr Lys Phe Val Cys Glu Pro Glu Ala Leu Phe Ser Leu Ala Phe
420 425 430
Pro Asp Asn Gln Arg Pro Ala Leu Lys Ala Glu Phe Asp Arg Pro Val
435 440 445
Ser Glu Glu Asp Thr Val Pro Leu Ser His Leu Asp Glu Ser Pro Ala
450 455 460
Tyr Leu Pro Glu Leu Ala Gly Pro Ala Gln Pro Phe Gly Pro Lys Gly
465 470 475 480

Gly Tyr Ser Tyr

<210> 19
<211> 4102
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 19
agccugguug gcagcugcgg cgcagagucc agccgcuggu gcgcggagcg guucaccguc 60
uucggagcgg uucggcccag ccuuucgccc aggcgcccag gcccgcugcg cgcgugcgug 120
agcgcgccug cgccgccggg gccgcugcaa ggggaggaga gaggccgccu caggaggauc 180
ccuuuucccc cagaaauuac ucaaugcuga aaccucucaa agugguauua gagacgcuga 240
aagcaccaug gacggguuuu augaucagca agucccuuuu auggucccag ggaaaucucg 300
aucugaggaa ugcagagggc ggccugugau ugacagaaag aggaaguuuu uggacacaga 360

ucuggcucac gauucugaag agcuauuuca ggaucucagu caacuucaag aggcuugguu 420
agcugaagca caaguuccug augaugaaca guuuguccca gauuuucagu cugauaaccu 480
ggugcuucau gccccaccuc caaccaagau caaacgggag cugcacagcc ccuccucuga 540
gcugucgucu uguagccaug agcaggcucu uggugcuaac uauggagaaa agugccucua 600
caacuauugu gccuaugaua ggaagccucc cucuggguuc aagccauuaa ccccuccuac 660
aaccccccuc ucacccaccc aucagaaucc ccuauuuccc ccaccucagg caacucugcc 720

caccucaggg caugccccug cagcuggccc aguucaaggu gugggccccg cccccgcccc 780

ccauucgcuu ccagagccug gaccacagca gcaaacauuu gcgguccccc gaccaccaca 840

ucagccccug cagaugccaa agaugaugcc ugaaaaccag uauccaucag aacagagauu 900

ucagagacaa cugucugaac ccugccaccc cuucccuccu cagccaggag uuccuggaga 960

uaaucgcccc aguuaccauc ggcaaauguc agaaccuauu gucccugcag cucccccgcc 1020

cccucaggga uucaaacaag aauaccauga cccacucuau gaacaugggg ucccgggcau 1080

gccagggccc ccagcacacg gguuccaguc accaauggga aucaagcagg agccucggga 1140

uuacugcguc gauucagaag ugccuaacug ccagucaucc uacaugagag gggguuauuu 1200

cuccagcagc caugaagguu uuucauauga aaaagauccc cgauuauacu uugacgacac 1260

uuguguugug ccugagagac uggaaggcaa agucaaacag gagccuacca uguaucgaga 1320

ggggcccccu uaccagaggc gagguucccu ucagcugugg caguuccugg ucacccuucu 1380

ugaugaccca gccaaugccc acuucauugc cuggacaggu cgaggcaugg aguucaagcu 1440

gauagaaccg gaagagguug cucggcgcug gggcauccag aagaaccggc cagccaugaa 1500

cuaugacaag cugagccgcu cucuccgcua uuacuaugaa aagggcauca ugcagaaggu 1560

ggcuggagag cgauacgucu acaaauuugu cugugaccca gaugcccucu ucuccauggc 1620

uuucccggau aaccagcguc cguuccugaa ggcagagucc gagugccacc ucagcgagga 1680

ggacacccug ccgcugaccc acuuugaaga cagccccgcu uaccuccugg acauggaccg 1740

cugcagcagc cucccccuaug ccgaaggcuu ugcuuacuaa guuucugagu ggcggagugg 1800

ccaaacccua gagcuagcag uucccauuca ggcaaacaag ggcagugguu uuguuugugu 1860

uuuugguugu uccuaaagcu ugcccuuuga guauuaucug gagaacccaa gcugucucug 1920

gauuggcacc cuuaaagaca gauacauugg cuggggagug ggaacaggga ggggcagaaa 1980

accaccaaaa ggccagugcc ucaacucuug auucugauga gguuucuggg aagagaucaa 2040

aauggagucu ccuuaccaug gacaauacau gcaaagcaau aucuuguuca gguuaguacc 2100

cgcaaaacgg gacauaguau gugacaaucu gcaucgauca uggacuacua aaugccuuua 2160

cauagaaggg cucugauuug cacaauuugu ugaaaaauca caaacccaua gaaaaguaag 2220

uaggcuaagu uggggaggcu caaaccauua aggguuaaaa auacaucuua aacauuggaa 2280

agcucuucua gcugaaucug aaauauuacc ccuugucuag aaaaaggggg gcagucagaa 2340

cagcuguucc ccacuccgug guucucaaaa ucauaaacca uggcuacucu ugggaaccac 2400

ccggccaugu ggucgccaag uagagcaagc ccccuuucuc uucccaauca cguggcugag 2460

uguggaugac uuuuauuuua ggagaagggc gauuaacacu uuugacagua uuuuguuuug 2520

cccugauuug ggggauuguu uuguuuuggu gguuguuuug gaaaaacagu uuauaaacug 2580

auuuuuguag uuuugguauu uaaagcaaaa aaacgaaaaa caaaaaacaa aaacaaaccu 2640

uuugguaacu gugcacugug uccuuuagcc agggccgugc caacuuauga agacacugca 2700

gcuugagagg ggcuuugcug aggcuucccc uuggccaugu gaaagcccgc cuuguugccu 2760

gcuuugugcu uucugcacca gacaaccuga uggaacauuu gcaccugagu uguacauuuu 2820

ugaagugugc agggcagccu ggacacaagc uuagauucuc uauguauagu uccccguguu 2880

cacuaacaug cccucucugg aaagcauaug uauauaacau gugucauguc cuuuggaaac 2940

cuggucaccu ggugaaaacc cuugggauuc uucccugggc augacugaug acaauuucca 3000

uuucaucagu uuguuuuguu uuccuuuuuc uuuaaaaucuu ggacuuuaaa cccuaccugu 3060

gugauucagu aggguuugag acuuacgugu gauacugaca gguaagcaac agugcuagca 3120

uucuagauuc cugccuuuuu uuaaaaagaa auuauucuca uugcuguauu auauuggaaa 3180

aguuuuaaac aaccaagcua aagcuaugug aaaguugagc ucaaaguaga ggaaaaguua 3240

cuggugguac cuugcugccu gcucugcugg uagaauucug ugcucccgu gacacuuagu 3300

acauuaagaa ugacuacacu guuccucgua ugugaaggag gcagugcuga cuccgugagu 3360

gugagacacg ugcuuugaac ugcuuuucua uucauggagc acuccauagu cucaaacugu 3420

cccccuuaug accaacagca cauuugugaa gagguucgca gggauaaggg gugcacuuua 3480

uagcuaugga aacaugagau ucuccucuau uggaagcuaa uuagcccaca aaggugguaa 3540

accuguagau ugggccuuaa uuagcauugu acucuaauca aaggacucuu ucuaaaccau 3600

auuuauagcu uucuuaaccu acacauaguc uauacauaga ugcauauuuu acccccagcu 3660

ggcuagagau uuauuuguug uaaaugcugu auagauuugg uuuuccuuuc uuuacuuacc 3720

cugguuugga uuuuuuuuuu uuuucuuuug aauggauuua ugcugucuua gcaauaugac 3780

aauaauccuc uguagcuuga gcuaccccuc cccugcugua acuuacguga ccugugcugu 3840

cacugggcau aggacagcgg caucacgguu gcauucccau uggacucaug caccucccgg 3900

augguuuuug uuuuuuucgg ggguucuuug ggguuuguuu guuugcuucu uuuccagagu 3960

guggaaaguc uacagugcag aaaggcuuga accugccagc ugauuugaaa uacuuucccc 4020

ugcgcagggc cguaugcauc cugccaagcu gcguuauauu cuguacugug uacaauaaag 4080

aaguuugcuu uucguuuacc aa 4102

<210> 20

<211> 510

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Asp Gly Phe Tyr Asp Gln Gln Val Pro Phe Met Val Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Arg Ser Glu Glu Cys Arg Gly Arg Pro Val Ile Asp Arg Lys Arg
20 25 30

Lys Phe Leu Asp Thr Asp Leu Ala His Asp Ser Glu Glu Leu Phe Gln
35 40 45

Asp Leu Ser Gln Leu Gln Glu Ala Trp Leu Ala Glu Ala Gln Val Pro

50 55 60

Asp Asp Glu Gln Phe Val Pro Asp Phe Gln Ser Asp Asn Leu Val Leu
65 70 75 80

His Ala Pro Pro Pro Thr Lys Ile Lys Arg Glu Leu His Ser Pro Ser
85 90 95

Ser Glu Leu Ser Ser Cys Ser His Glu Gln Ala Leu Gly Ala Asn Tyr
100 105 110

Gly Glu Lys Cys Leu Tyr Asn Tyr Cys Ala Tyr Asp Arg Lys Pro Pro

115 120 125

Ser Gly Phe Lys Pro Leu Thr Pro Pro Thr Thr Pro Leu Ser Pro Thr
130 135 140

His Gln Asn Pro Leu Phe Pro Pro Pro Gln Ala Thr Leu Pro Thr Ser
145 150 155 160

Gly His Ala Pro Ala Ala Gly Pro Val Gln Gly Val Gly Pro Ala Pro
165 170 175

Ala Pro His Ser Leu Pro Glu Pro Gly Pro Gln Gln Gln Thr Phe Ala

180 185 190

Val Pro Arg Pro Pro His Gln Pro Leu Gln Met Pro Lys Met Met Pro
195 200 205

Glu Asn Gln Tyr Pro Ser Glu Gln Arg Phe Gln Arg Gln Leu Ser Glu
210 215 220

Pro Cys His Pro Phe Pro Pro Gln Pro Gly Val Pro Gly Asp Asn Arg
225 230 235 240

Pro Ser Tyr His Arg Gln Met Ser Glu Pro Ile Val Pro Ala Ala Pro

245 250 255

Pro Pro Pro Gln Gly Phe Lys Gln Glu Tyr His Asp Pro Leu Tyr Glu

260 265 270

His Gly Val Pro Gly Met Pro Gly Pro Pro Ala His Gly Phe Gln Ser

275 280 285

Pro Met Gly Ile Lys Gln Glu Pro Arg Asp Tyr Cys Val Asp Ser Glu

290 295 300

Val Pro Asn Cys Gln Ser Ser Tyr Met Arg Gly Gly Tyr Phe Ser Ser

305 310 315 320

Ser His Glu Gly Phe Ser Tyr Glu Lys Asp Pro Arg Leu Tyr Phe Asp

325 330 335

Asp Thr Cys Val Val Pro Glu Arg Leu Glu Gly Lys Val Lys Gln Glu

340 345 350

Pro Thr Met Tyr Arg Glu Gly Pro Pro Tyr Gln Arg Arg Gly Ser Leu

355 360 365

Gln Leu Trp Gln Phe Leu Val Thr Leu Leu Asp Asp Pro Ala Asn Ala

370 375 380

His Phe Ile Ala Trp Thr Gly Arg Gly Met Glu Phe Lys Leu Ile Glu

385 390 395 400

Pro Glu Glu Val Ala Arg Arg Trp Gly Ile Gln Lys Asn Arg Pro Ala

405 410 415

Met Asn Tyr Asp Lys Leu Ser Arg Ser Leu Arg Tyr Tyr Tyr Glu Lys

420 425 430

Gly Ile Met Gln Lys Val Ala Gly Glu Arg Tyr Val Tyr Lys Phe Val

435 440 445

Cys Asp Pro Asp Ala Leu Phe Ser Met Ala Phe Pro Asp Asn Gln Arg

450 455 460

Pro Phe Leu Lys Ala Glu Ser Glu Cys His Leu Ser Glu Glu Asp Thr

465 470 475 480

Leu Pro Leu Thr His Phe Glu Asp Ser Pro Ala Tyr Leu Leu Asp Met

485 490 495

Asp Arg Cys Ser Ser Leu Pro Tyr Ala Glu Gly Phe Ala Tyr

500 505 510